

VALUTAZIONE DI HEALTH
TECHNOLOGY ASSESSMENT (HTA)
DI EFMOCTOCOG ALFA
(ELOCTA)
PER IL TRATTAMENTO DEI
PAZIENTI AFFETTI DA EMOFILIA A

AUTHORS' AFFILIATIONS

Giovanna Elisa Calabrò, Carlo Favaretti

VIHTALI - Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation,
Spin-Off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;
Istituto di Sanità Pubblica - Sezione di Igiene,
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Nicola Nicolotti, Fabrizio Bert

Direzione Sanitaria, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma.
Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Sezione di Igiene
Università degli Studi di Torino

Maria Benedetta Michelazzo, Jovana Stojanovic, Andrea Tamburrano

Istituto di Sanità Pubblica - Sezione di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Silvia Coretti, Filippo Rumi, Francesco Sacco

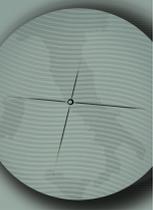
Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (Altems)
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

Americo Cicchetti

Direttore Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (Altems)
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Dario Sacchini

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia
Istituto di Bioetica e Medical Humanities, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia



EXTERNAL PEER REVIEW

Giancarlo Castaman

Centro malattie emorragiche e della coagulazione - Azienda Ospedaliera-Universitaria Careggi, Firenze

Alessandro D'Arpino

S.C. Farmacia - Azienda Ospedaliera di Perugia

Giovanni Di Minno

U.O.C. Medicina Interna, Malattie Emorragiche e Trombotiche, Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II",
Napoli

Alessandra Mecozzi

UOC Farmaceutica Ospedaliera - ASL Latina

Francesca Moccia

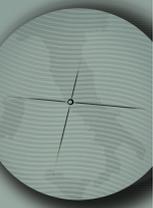
Cittadinanzattiva

Annarita Tagliaferri

SSD Centro Hub Emofilia e Malattie Emorragiche Congenite - Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma

Indice

	INTRODUZIONE	
	VALUTAZIONE DI HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT DI EFMOROCTOCOG ALFA (ELOCTA)	
	<i>Giovanna Elisa Calabrò, Carlo Favaretti</i>	1
1	CAPITOLO 1	
	EPIDEMIOLOGIA, CARICO DI MALATTIA ED APPROCCIO TERAPEUTICO DELL'EMOFILIA A IN ITALIA	
	<i>Nicola Nicolotti, Andrea Tamburrano</i>	4
2	CAPITOLO 2	
	EFMOROCTOCOG ALFA (ELOCTA): ASPETTI DI EFFICACIA E SICUREZZA	
	<i>Jovana Stojanovic</i>	24
3	CAPITOLO 3	
	VALUTAZIONE ECONOMICA DI EFMOROCTOCOG ALFA (ELOCTA) NEL CONTESTO DI CURA ITALIANO	
	<i>Silvia Coretti, Filippo Rumi, Francesco Sacco, Americo Cicchetti</i>	33
4	CAPITOLO 4	
	ANALISI DI IMPATTO ORGANIZZATIVO RELATIVO ALL'IMPIEGO DI EFMOROCTOCOG ALFA (ELOCTA) NEL CONTESTO DI CURA ITALIANO	
	<i>Maria Benedetta Michelazzo, Fabrizio Bert</i>	53
5	CAPITOLO 5	
	ANALISI DEGLI ASPETTI ETICI LEGATI ALL'INTRODUZIONE DI EFMOROCTOCOG ALFA (ELOCTA) NEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE (SSN)	
	<i>Dario Sacchini</i>	66
6	CAPITOLO 6	
	ELEMENTI CHIAVE PER IL PROCESSO DECISIONALE	
	<i>Giovanna Elisa Calabrò, Carlo Favaretti</i>	73
	APPENDICE 1 (CAPITOLO 2). EFFICACIA E SICUREZZA DI EFMOROCTOCOG ALFA (ELOCTA): PANORAMICA SUGLI STUDI CLINICI PUBBLICATI	
	<i>Jovana Stojanovic</i>	83



QIIPH - 2019, VOLUME 8, NUMBER 3

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

INDICE

Valutazione di Health Technology Assessment di emofilia A (Elocta)

Giovanna Elisa Calabrò, Carlo Favaretti

L'*Health Technology Assessment* (HTA) rappresenta uno strumento centrale nelle scelte di politica sanitaria, per supportare decisioni sicure ed efficaci, orientate al bene dei pazienti e volte ad acquisire il massimo valore. Rappresenta un processo multidisciplinare che sintetizza le informazioni sugli aspetti sanitari, sociali, economici, organizzativi, etici e giuridici legati all'introduzione o all'utilizzo di una tecnologia sanitaria in modo sistematico, trasparente e rigoroso. Le caratteristiche fondamentali sono rappresentate dalla sua multidisciplinarietà e interdisciplinarietà, necessari per analizzare, da differenti punti di vista, la tecnologia e le informazioni da sintetizzare e comunicare al processo decisionale: è in grado di raccogliere, analizzare e riformulare tutte le evidenze scientifiche a disposizione riguardanti tutti gli aspetti della tecnologia oggetto di valutazione, in maniera rigorosa e sistematica. [1,2]. I principi e i metodi dell'HTA sono già diffusi e applicati in campo internazionale e nazionale da diversi anni e, ancora più di recente, hanno trovato piena applicazione per riorientare i processi di analisi decisionale – con particolare riferimento all'investimento e disinvestimento in sanità – nell'ottica della *Value Based HealthCare* (VBHC) [3].

Oggi la principale sfida del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è rispondere efficacemente al crescente bisogno di salute della popolazione attraverso l'allocazione efficiente di risorse sanitarie sempre più limitate e la creazione di valore sia per il singolo sia per la comunità. Questa sfida si manifesta in molteplici scenari, ivi compreso quello delle Malattie Rare (MR), patologie eterogenee, accomunate da problematiche assistenziali simili, che necessitano di essere affrontate globalmente e che richiedono una particolare e specifica tutela, per le difficoltà diagnostiche, la gravità clinica, il decorso cronico, gli esiti invalidanti e l'onerosità del trattamento [4].

Tra le più "comuni" MR merita particolare attenzione l'Emofilia, malattia genetica caratterizzata da emorragie spontanee o sanguinamento prolungato dovuti al deficit del fattore VIII o IX della coagulazione, la cui gravità dei segni clinici dipende dall'entità del deficit del fattore della coagulazione. L'emofilia viene trasmessa come carattere recessivo legato al cromosoma X e circa il 70% degli emofilici presenta una storia familiare positiva. Colpisce in particolare i maschi, anche se le femmine portatrici possono presentare forme più lievi di malattia. La malattia è dovuta alle mutazioni del gene F8 (Xq28) che codifica per il fattore VIII della coagulazione, o del gene F9 (Xp27) che codifica per il fattore IX della coagulazione, coinvolti rispettivamente nell'Emofilia di tipo A e B [5].

Gli ultimi anni hanno visto l'attuarsi di notevoli progressi in campo terapeutico per quanto riguarda l'emofilia. La terapia con concentrati di DNA ricombinante nel corso degli anni ha visto l'entrata in commercio di numerosi farmaci, tutti con l'obiettivo di migliorare la sicurezza e la durata della terapia. Solo le ultime molecole ad emivita prolungata, tuttavia, hanno dimostrato di prolungare la durata d'azione con un miglioramento del trattamento, soprattutto nel paziente in regime di profilassi [6].

La gestione terapeutica dell'emofilia, dunque, è migliorata enormemente negli ultimi anni offrendo ai pazienti un soddisfacente controllo dei sintomi e la possibilità di conservare i normali ritmi della routine quotidiana [7]. Un maggiore numero di farmaci è oggi disponibile e l'immissione in commercio delle proteine ricombinanti ha segnato una nuova era nella gestione del paziente affetto da emofilia [6].

L'emofilia A rappresenta la forma più comune di emofilia (80%) ed è caratterizzata da emorragie spontanee o prolungate da deficit del fattore VIII della coagulazione (FVIII). La

prevalenza è stimata in circa 1:6.000 maschi [5]. Il Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite nel 2016 riporta un totale di 11.373 soggetti con coagulopatie congenite di cui 4.120 (circa il 36,2%) affetti da emofilia A. La prevalenza nella popolazione italiana totale risulta pari a 6,8/100.000 abitanti; riferendosi alla sola popolazione italiana maschile risulta essere pari a 13,9/100.000 maschi [8]. Il quadro clinico è caratterizzato da tendenza alle emorragie, anche spontanee, a livello di muscoli (ematomi), articolazioni (emartri), cute (ecchimosi), mucose (gengivorragie, epistassi, gastro-enterorragie) e organi vitali (emorragie intracraniche): più è pronunciata la carenza del FVIII, tanto maggiori sono la frequenza e l'intensità degli episodi emorragici [9].

Il trattamento di questa patologia prevede la somministrazione per via endovenosa del fattore VIII della coagulazione per la prevenzione ed il trattamento delle emorragie. Tale terapia può essere somministrata on demand (al bisogno), in occasione di un sanguinamento clinicamente evidente oppure può essere somministrata come profilassi. La complicanza più frequente della terapia sostitutiva è lo sviluppo di anticorpi inibitori contro il fattore della coagulazione somministrato, che rendono inefficace la terapia [10].

La scelta della strategia terapeutica viene fatta sulla base della gravità della patologia e pertanto i pazienti con una forma grave di malattia (FVIII < 1%) sono generalmente sottoposti ad un trattamento di profilassi a lungo termine. Se non trattata, l'emofilia grave è di solito fatale durante l'infanzia o l'adolescenza [5].

L'approccio terapeutico dell'emofilia A è migliorato enormemente negli ultimi anni, offrendo ai pazienti un soddisfacente controllo dei sintomi, e l'immissione in commercio delle proteine ricombinanti, tra le quali Efmoroctocog alfa, ha segnato una nuova era nella gestione del paziente emofilico.

Efmoroctocog alfa, primo fattore VIII ricombinante a emivita prolungata, ottenuto mediante tecnologia Fc (rFVIII_{FC})₂, è indicato per la profilassi e il trattamento delle emorragie in pazienti con emofilia A di tutte le età. Recentemente autorizzato anche in Italia (luglio 2016), rappresenta il primo trattamento con una protezione prolungata contro gli episodi emorragici con infusioni endovenose profilattiche praticate ogni 3-5 giorni [11]. Per la sua emivita prolungata, è potenzialmente in grado di garantire

una maggior flessibilità d'uso e, pertanto, la possibilità di migliorare il trattamento: maggior protezione dagli episodi emorragici, senza aumentare il consumo di fattore e minor impatto della terapia grazie alla riduzione del numero di infusioni endovenose [12].

L'Emofilia impone un onere socio-economico importante per i pazienti affetti e per la società. I passi avanti fatti dalla ricerca hanno migliorato la nostra conoscenza su questa malattia, garantendo, oggi, una migliore gestione terapeutica della stessa. Tuttavia ancora permangono importanti criticità nella gestione del paziente affetto da emofilia, per cui risulta essere fondamentale e necessario migliorarne la diagnosi e il trattamento, ottimizzarne l'assistenza sanitaria e valutare pienamente l'impatto e il beneficio dei diversi approcci di gestione, in rapporto alla severità del quadro clinico presentato nonché del reale bisogno di salute del paziente che ne è affetto. È necessario identificare una linea strategica che definisca la capacità di promuovere e governare, nell'ottica della *Value based Medicine*, i processi che attraversano l'ideale percorso di gestione dell'Emofilia, al fine, soprattutto, di costruire un'offerta assistenziale in grado di dare risposte adeguate ai pazienti e alle loro famiglie.

L'HTA che per definizione è un "processo multidisciplinare che riassume le informazioni sulle questioni mediche, sociali, economiche ed etiche relative all'uso di una tecnologia sanitaria, in modo sistematico, trasparente, imparziale e robusto, e con lo scopo di supportare la formulazione di politiche sanitarie sicure, efficaci, focalizzate sul paziente e orientate ad ottenere il miglior valore" [13] ha, quindi, un ruolo chiave nella promozione di un approccio basato sulle evidenze per l'ottimizzazione delle tecnologie, al fine di migliorare la sicurezza, la qualità e l'uso appropriato delle risorse in Sanità. Per raggiungere questi obiettivi risulta indispensabile un'ampia collaborazione tra clinici, *stakeholder*, decisori e altri attori del sistema sanitario.

Sulla base di tali premesse, il presente report si pone come obiettivo principale quello di valutare, secondo la metodologia *Health Technology Assessment* (HTA), il farmaco Efmoroctocog alfa indicato nel trattamento dell'Emofilia A, al fine di analizzarne le principali implicazioni cliniche, organizzative, economiche ed etiche. Tale valutazione, focalizzata al contesto di cura italiano, si articola secondo lo schema seguente:

1. Epidemiologia, carico di malattia e approccio terapeutico dell'emofilia A in Italia.
2. Efmoroctocog alfa: aspetti di efficacia e sicurezza.
3. Valutazione economica di Efmoroctocog alfa nel SSN.
4. Analisi di impatto organizzativo relativo all'impiego di Efmoroctocog alfa nel contesto di cura italiano.
5. Analisi degli aspetti etici legati all'introduzione di Efmoroctocog alfa nel SSN.
6. Definizione degli elementi chiave per il processo decisionale.

Bibliografia

- [1] Banta D, Behney CJ, Andrulis DP. Assessing the efficacy and safety of medical technologies. Washington: Office of Technology Assessment, 1978.
- [2] Velasco Garrido M, Busse R. Health technology assessment. An introduction to objectives, role of evidence and structure in Europe. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2005.
- [3] Gray JAM, Optimising the value of interventions for populations. *BMJ* 2012;345: e6192
- [4] UNIAMO. Federazione Italiana Malattie Rare. Rapporto MonitoRare. 2017
- [5] Orphanet. Emofilia. Disponibile su: www.orpha.net/
- [6] Pauline Balkaransingh and Guy Young. Novel therapies and current clinical progress in hemophilia A. *Ther Adv Hematol*. 2018 Feb; 9(2): 49–61.
- [7] Bhatnagar N, Hall GW. Major bleeding disorders: diagnosis, classification, management and recent developments in haemophilia. *Arch Dis Child*. 2018 May;103(5):509-513.
- [8] Abbonizio F, Giampaolo A, Arcieri R, Hassan HJ e Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE). Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite. Rapporto 2016. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2017. (Rapporti ISTISAN 17/44)
- [9] Konkle BA, Huston H, Fletcher SN. Hemophilia A. Synonym: Factor VIII Deficiency. *Gene Reviews*. Last update: June 22, 2017
- [10] Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A; Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013 Jan;19(1): e1-47
- [11] Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 6 luglio 2016. Classificazione del medicinale per uso umano «Elocta», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 896/2016). (16A05460) (GU Serie Generale n.175 del 28-07-2016)
- [12] Frampton JE1. Efmoroctocog Alfa: A Review in Haemophilia A. *Drugs*. 2016 Sep;76(13):1281-1291.
- [13] EUnetHTA HTA definition. <http://www.eunethta.eu/about-us/faq#t287n73>



Epidemiologia, carico di malattia ed approccio terapeutico dell'emofilia A in Italia

Nicola Nicolotti, Andrea Tamburrano

INTRODUZIONE

Le Malattie Emorragiche Congenite (MEC) sono rare patologie del sangue caratterizzate dalla carenza di uno dei fattori della coagulazione [1]. Il deficit coagulativo può essere di tipo qualitativo ovvero quantitativo e portare a diverse manifestazioni cliniche emorragiche di variabile gravità fino a mettere a repentaglio la vita del paziente in relazione al livello di carenza del fattore coinvolto [2,3]. In particolare, in passato, i pazienti affetti da emofilia grave sviluppavano gravi disabilità e avevano un'aspettativa di vita limitata rispetto ai giorni nostri. Oggi, i numerosi progressi fatti nella diagnostica e lo sviluppo di trattamenti più sicuri ed efficaci, hanno determinato un miglioramento dell'aspettativa e qualità di vita delle persone affette da disordini della coagulazione, come l'emofilia A.

Le MEC più frequenti sono l'**emofilia A** – che rappresenta la forma più diffusa ed è dovuta ad una carenza del fattore VIII della coagulazione (FVIII), l'**emofilia B** – caratterizzata da un deficit di Fattore IX (FIX) e la **malattia di von Willebrand (vWD)** – causata da una riduzione del fattore di von Willebrand [4]. Le carenze severe di tutti gli altri fattori della coagulazione (fibrinogeno, protrombina, Fattore V, Fattore VII, difetto combinato di fattore V e fattore VIII, Fattore X, Fattore XI e Fattore XIII) sono, invece, molto meno frequenti.

In passato, la carenza parziale o totale di Fattore XI o PTA (*Plasma Tromboplastin-Antecedent*, Antecedente Plasmatico della Tromboplastina), che a differenza dell'emofilia A e B si trasmette per via autosomica, veniva definita come Emofilia C [5].

L'emofilia A viene trasmessa come carattere recessivo legato al cromosoma X e colpisce pressoché esclusivamente i maschi. È

dovuta a mutazioni del gene F8 (Xq28) [6]. Le femmine, che mantengono un cromosoma X sano assieme a quello portatore della malattia, non manifestano in genere la patologia, se non nei rari casi di Lyonizzazione estrema (inattivazione random del cromosoma sano) che può indurre una riduzione significativa del fattore [7].

Nella Figura 1, si riportano le possibili modalità di trasmissione del gene sul cromosoma X con mutazione causa dell'Emofilia A:

- Albero A, padre affetto e madre sana: probabilità 100% figli maschi sani e 100% figlie femmine portatrici.
- Albero B, padre sano e madre portatrice: probabilità teorica di 25% di figlie non portatrici, 25% di figlie portatrici, 25% di figli sani e 25% di figli affetti.
- Albero C, padre affetto e madre portatrice (rarissimi casi): 25% di figli affetti, 25% figli sani, 25% figlie portatrici e 25% figlie affette.

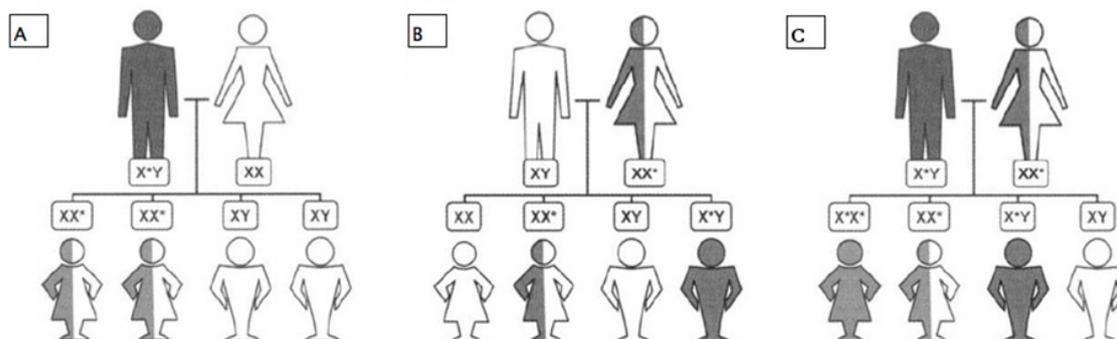
L'età della diagnosi, la frequenza e severità degli episodi emorragici sono in genere correlati con il livello di attività del fattore VIII della coagulazione. In genere, le prime emorragie si verificano quando i bambini iniziano a camminare [6].

Distinguiamo, in rapporto alla gravità, le seguenti forme di emofilia A [6]:

- **Emofilia A grave:** attività biologica del fattore VIII inferiore all'1%. Gli individui affetti da questa forma di emofilia ricevono la prima diagnosi durante i primi due anni di vita a seguito del manifestarsi di emorragie dopo lievi traumatismi e anche spontanee, a lenta risoluzione, a livello delle articolazioni (emartri) e dei muscoli, ecchimosi, gengivorragie, epistassi. Frequenti le emorragie secondarie a interventi chirurgici o a estrazioni

FIGURA 1

POSSIBILI MODALITÀ DI TRASMISSIONE DEL GENE X CON MUTAZIONE CAUSA DELLA EMOFILIA A [8]



dentarie. Già in questa fascia d'età si manifestano gli ematriti, emorragie più frequenti in questa forma di emofilia, che condizionano la prognosi della patologia stessa.

- **Emofilia A moderata:** attività biologica del fattore VIII compresa tra l'1% e il 5%. Gli individui affetti da questa forma di emofilia ricevono, di solito, una diagnosi prima dei cinque anni; la frequenza degli episodi emorragici, secondari a piccoli traumi o a interventi chirurgici o a estrazioni dentarie, varia da una volta al mese a una volta all'anno. In questi casi l'emorragia spontanea è rara e gli ematriti possono essere meno frequenti nei pazienti con livelli di FVIII >2%.
- **Emofilia A lieve:** attività biologica del fattore VIII compresa tra il 6% e il 40%. Gli individui affetti da questa forma di emofilia non presentano episodi emorragici spontanei; tuttavia, si possono verificare a causa di traumi e senza un adeguato trattamento pre- e post-operatorio. I pazienti affetti da questa forma di emofilia rischiano episodi emorragici rilevanti a seguito di interventi chirurgici o estrazioni dentarie. La frequenza degli episodi emorragici è molto variabile, in genere da una volta all'anno a una volta ogni dieci anni. Non infrequentemente gli individui con emofilia A lieve non ricevono una diagnosi fino a tarda età.

Tipicamente, nelle forme gravi le articolazioni rappresentano la sede elettiva delle emorragie (ematrosi) assieme ai muscoli

(ematomi), ma può essere coinvolta ogni sede anatomica a seguito di traumi anche lievi. L'ematuria spontanea e senza lesioni anatomiche evidenti è relativamente frequente. Nel paragrafo sul *burden of disease* del presente Capitolo saranno maggiormente approfondite le manifestazioni cliniche della patologia.

Rarissima è poi una forma di emofilia non genetica detta "acquisita". Essa è di origine autoimmune ed è dovuta alla produzione di anticorpi diretti contro il FVIII con conseguenti manifestazioni emorragiche in soggetti precedentemente "sani" dal punto di vista coagulativo.

EPIDEMIOLOGIA DELL'EMOFILIA A NEL MONDO E IN EUROPA

Uno dei più importanti studi, pubblicati in letteratura, che ha analizzato in maniera estesa l'epidemiologia dell'emofilia A nel mondo è quello di Stonebraker et al. del 2010 [9].

Obiettivo degli autori è stato quello di studiare la prevalenza della malattia riportata dalle varie autorità/società *country-by-country* e di determinare se la sua prevalenza (ogni 100.000 maschi) variava in base alle economie nazionali. Fonti dei dati sono la letteratura medico-scientifica ufficiale e i dati pubblicati dalla *World Federation of Hemophilia* (WFH).

In generale, nel loro lavoro gli autori evincevano un'incidenza media dell'emofilia A e B pari a 20 casi ogni 100.000 nati di sesso maschile e risultava essere la stessa per tutte le popolazioni e gruppi razziali.

Nonostante questa uniformità globale nell'incidenza, le persone con emofilia A registrate dalla *Haemophilia Federation of India*

erano solo il 10% circa di quanto atteso, e i dati della Malesia e Sud Africa rappresentavano meno del 50% dei casi previsti [9-11].

Nathwani e Tuddenham [11] hanno riportato dati di prevalenza sull'emofilia A nei paesi a basso reddito rilevando che solo 5 paesi su 11 in Africa disponevano di tale informazione riportando prevalenze variabili da 1,7 a 6,5 casi ogni 100.000 maschi. Solo quattro dei nove paesi dell'America del Sud esibivano dati di prevalenza che oscillavano da 3,0 a 9,3 ogni 100.000 maschi nati. Infine, solo in 3 paesi su 10 dell'Asia erano riportati dati con una prevalenza compresa tra 2,9 e 3,6 ogni 100.000 nati maschi.

Nei paesi a reddito più basso è quindi verosimilmente dichiarata una prevalenza spesso considerevolmente inferiore rispetto a quella dei paesi a più alto reddito.

Quali le possibili cause a cui ascrivere questa discrepanza tra prevalenza reale e attesa?

Aledort LM [12] ha osservato che la maggior parte degli emofilici nel mondo ha:

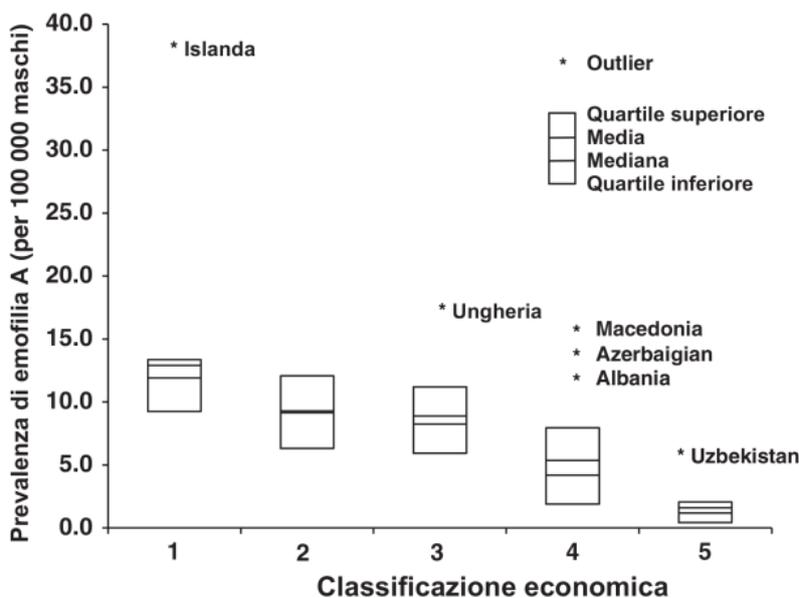
1. una difficile/mancata diagnosi di malattia emorragica congenita per l'assenza di idonee strutture diagnostiche in loco;
2. scarso accesso alle cure;
3. nessun mezzo economico;
4. scarso o assente accesso alla terapia sostitutiva con fattore VIII.

In conseguenza di quanto sopra riportato, è facilmente ipotizzabile che i soggetti con emofilia non siano correttamente identificati nelle varie realtà nazionali a basso reddito e che quelli affetti da una forma grave spesso muoiono durante l'infanzia o la prima età adulta [9], con conseguente riduzione della prevalenza rispetto al valore atteso. I paesi con economie marginali, in genere non hanno risorse umane e tecnologiche sia per la diagnosi sia per la cura e presa in carico della popolazione affetta da patologie rare, come le sindromi emofiliche, e la mancanza di accurate informazioni su morbilità e mortalità creano spesso ostacoli alla corretta pianificazione sanitaria [9].

Partendo sempre dai dati di Stonebraker et

FIGURA 2

DISTRIBUZIONE DEI VALORI DI PREVALENZA OGNI PER 100.000 MASCHI (ASSE Y) RISPETTO ALLA CLASSIFICAZIONE ECONOMICA (ASSE X) [9]



I valori di prevalenza rappresentano la prevalenza media per ciascuno dei 106 paesi analizzati da Stonebraker et al. La classificazione economica [World Bank Group. World Development Indicators 2007 (<http://www.worldbank.org>). Washington, DC: World Bank, 2007.] è la seguente: 1: alto reddito OCSE [Organisation for Economic Co-operation and Development. The OECD, (<http://www.oecd.org>). Paris, France: OECD, 2008]; 2: alto reddito non OCSE; 3: reddito medio-alto; 4: reddito medio-basso; 5: reddito basso.

al. del 2010 [9], si può affermare che la prevalenza media delle sindromi emofiliche nei Paesi ad alto reddito dell'OCSE (Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico) variava da 5,3 ogni 100.000 maschi in Corea ai 38,6 per 100.000 maschi in Islanda, mentre la prevalenza di emofilia A (sempre ogni 100.000 maschi) per i Paesi ad alto reddito non-OCSE variava da 1,0 in Arabia Saudita a 16,3 in Slovenia. Nei paesi a reddito medio-alto, invece, oscillava tra i 2,9 in Libano a 17,5 in Ungheria, mentre nei paesi a reddito medio-basso variava da 0,1 in Indonesia a 16,2 in Macedonia. Infine, nei paesi a basso reddito, si osservavano differenze che andavano da 0,04 in Togo a 6,0 in Uzbekistan. Quasi il 70% dei paesi analizzati dagli autori, riportavano una prevalenza inferiore a 10 ogni 100.000 maschi. Si segnala poi che alcuni paesi riportavano una prevalenza insolitamente elevata rispetto ai paesi dello stesso gruppo economico (vedi Figura 2).

Nella Tabella 1, sono riportate le prevalenze medie globali e per classificazione economica secondo i dati di Stonebraker et al [9].

L'ultimo *Annual Global Survey della World Federation of Hemophilia* (WFH) è stato pubblicato ad ottobre 2017 e riporta i dati relativi all'anno 2016 [13]. Il report della WHF include dati demografici e di altro tipo selezionati su persone con emofilia, malattia di

von Willebrand, altre carenze di fattori rari e disordini piastrinici ereditari di tutto (o quasi) il mondo. L'obiettivo è quello di fornire ai vari *stakeholder* tutte le informazioni utili per sostenere nel tempo e migliorare l'assistenza socio-sanitaria per le persone con disturbi della coagulazione e permettere una sempre più precisa e ottimale pianificazione sanitaria.

Tuttavia, essendo la partecipazione alla *survey* volontaria, non tutti i paesi forniscono regolarmente dati sulla prevalenza delle malattie emorragiche congenite. Nei paesi aderenti, i dati sono raccolti dalle varie organizzazioni affiliate alla WFH in collaborazione con i medici dei centri per la cura delle coagulopatie distribuiti sul territorio e, in alcuni casi, dai ministeri della Salute nazionali. Sono utilizzate principalmente due fonti dati: registri nazionali e indagini epidemiologiche (questionari) sui centri di trattamento dell'emofilia. Il primo report risale al 1999.

I dati raccolti nell'ultimo documento provengono da 113 paesi, sufficienti a coprire il 90% della popolazione globale. Il numero delle persone identificate con emofilia è stato pari a 184.723 di cui 149.764 (81%) con emofilia di tipo A. La distribuzione per genere, ove disponibile, ha evidenziato 3.988 (3%) femmine affette da emofilia di tipo A e 137.741 (97%)

TABELLA 1

PREVALENZA DELL'EMOFILIA A OGNI 100.000 MASCHI PER CLASSIFICAZIONE ECONOMICA SECONDO STONEBRAKER ET AL [9]								
CLASSIFICAZIONE ECONOMICA	MEDIA	DS	N OSSERVAZIONI UTILI	N PAESI ANALIZZATI	P-VALUE TRA LE CLASSI ECONOMICHE			
					[2]	[3]	[4]	[5]
Paesi ad alto reddito dell'OCSE [1]	12,8	6,0	159	25	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Paesi ad alto reddito non dell'OCSE [2]	8,4	4,0	27	8		0,524	0,005	< 0,001
Paesi a reddito medio-alto [3]	9,0	4,2	157	23			< 0,001	< 0,001
Paesi a reddito medio-basso [4]	5,8	4,6	152	35				< 0,001
Paesi a basso reddito [5]	1,7	1,7	61	15				
Paesi in [2] - [5]	6,6	4,8	397	81				
Tutti i Paesi	8,4	5,9	556	106				

La classificazione economica [World Bank Group. World Development Indicators 2007 (<http://www.worldbank.org>). Washington, DC: World Bank, 2007.] è la seguente: 1: alto reddito OCSE [Organisation for Economic Co-operation and Development. The OECD, (<http://www.oecd.org>). Paris, France: OECD, 2008]; 2: alto reddito non OCSE; 3: reddito medio-alto; 4: reddito medio-basso; 5: reddito basso.

FIGURA 3

TREND TEMPORALE DEL NUMERO DI PAZIENTI CON EMOFILIA IDENTIFICATI DAL WHF DAL 1999 AL 2016 [13]

Pazienti identificati nel tempo: tutti i disturbi emorragici

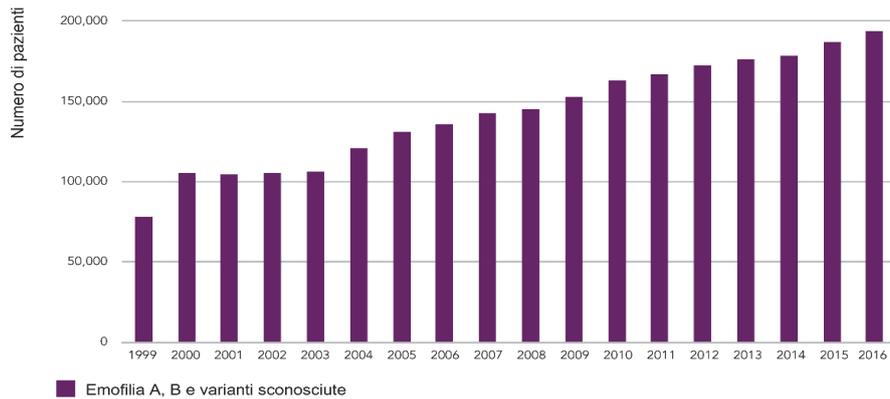


FIGURA 4

DISTRIBUZIONE PER SEVERITÀ DEI QUADRI DI EMOFILIA A IN BASE AL REDDITO NAZIONALE LORDO PRO CAPITE TRA I MASCHI [13]

Gravità dell'emofilia

Esistono tre livelli di gravità dell'emofilia: lieve, moderata e grave. La gravità dell'emofilia dipende dalla quantità di fattore di coagulazione presente nel sangue dell'individuo.

Emofilia A nei maschi

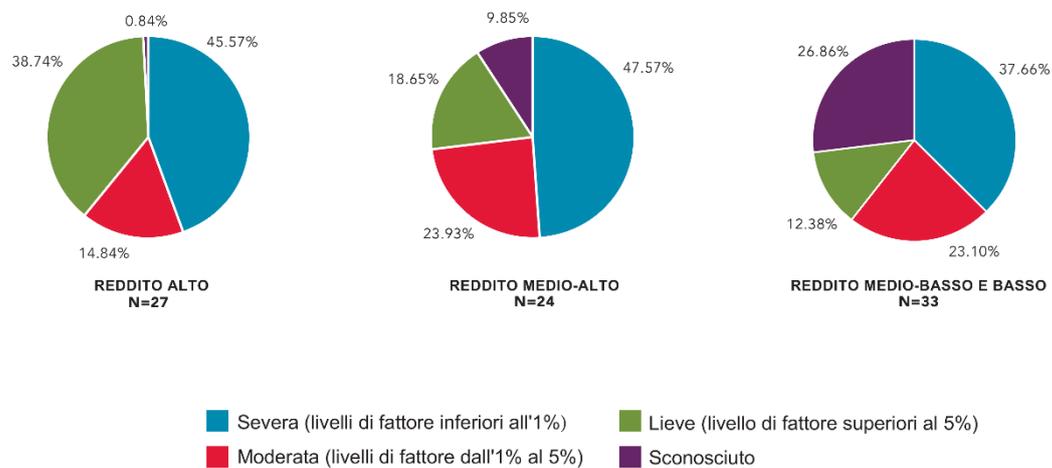
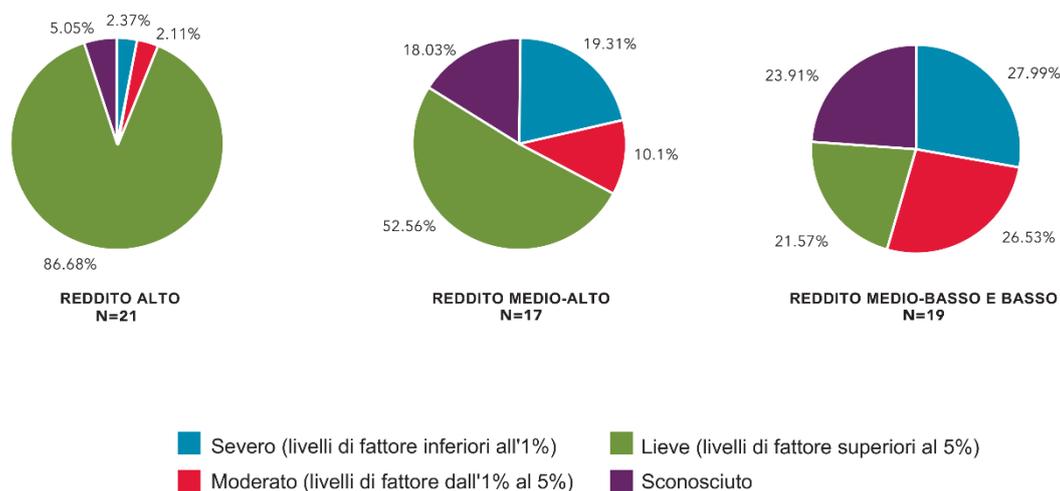


FIGURA 5

DISTRIBUZIONE PER SEVERITÀ DEI QUADRI DI EMOFILIA A IN BASE AL REDDITO NAZIONALE LORDO PRO CAPITE TRA LE FEMMINE [13]

Emofilia A nelle femmine



maschi. Nella Figura 3 è riportato il trend dei casi prevalenti dal 1999 al 2016 [13].

Tra le nazioni con il maggior numero di pazienti con emofilia di tipo A si riportano:

- India: 15.218 casi prevalenti su una popolazione di 1.324.171.354, pari ad una prevalenza di 1,15 ogni 100.000;
- Stati Uniti: 12.996 casi prevalenti su una popolazione di 323.127.513, pari ad una prevalenza di 4,02 ogni 100.000;
- Cina: 12.533 casi prevalenti su una popolazione di 1.378.665.000, pari ad una prevalenza di 0,91 ogni 100.000.

Nelle Figure 4 e 5 sono, invece, riportate, rispettivamente per gli uomini e le donne, le distribuzioni per severità dei quadri di Emofilia A in base al reddito nazionale lordo pro capite. Le categorie economiche si basano sul "The World Bank Group 2015 rankings for "Gross National Income (GNI) per capita, Atlas method" (valuta US\$)" (GNI in dollari US: D basso reddito, \$0 - \$1.025; C reddito medio-basso, \$1.026 - \$4.035; B reddito medio-alto, \$4.036 - \$12.475; e A reddito alto, oltre \$12.475).

Focalizzandoci, infine, con particolare attenzione, sulla realtà europea, l'ultimo report della *World Federation of Hemophilia* riporta i dati sintetizzati e riorganizzati nella Tabella 2 [13].

Il paese con la maggiore prevalenza di

pazienti con Emofilia A risulta essere l'Irlanda con 12,9 casi ogni 100.000 nati seguito dalla Slovenia (10,02) e dal Regno Unito (9,99). Mentre, i paesi con la minore prevalenza sembrano essere Germania, Finlandia e Ucraina con una prevalenza ogni 100.000 rispettivamente di 4,46 - 2,73 - 1,04.

Nel complessivo della selezione di paesi europei, l'emofilia A ha evidenziato una prevalenza pari a 6,82 ogni 100.000 nati.

L'EMOFILIA A IN ITALIA

In Italia, i maggiori dati epidemiologici sulla diffusione tra la popolazione della Emofilia A si possono trovare all'interno delle pubblicazioni del Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (RNCC). L'ultimo report disponibile è del 2017 ed è relativo all'anno 2016 [1, 14].

Il 12 maggio 2017, con la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) 3 marzo 2017 "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie", in attuazione del Decreto Legge n. 179 del 2012, il RNCC è stato istituito ufficialmente presso l'ISS [15].

Come per la survey della WFH, anche per il RNCC, i dati sono forniti dai centri presenti

TABELLA 2

EPIDEMIOLOGIA DEI CASI EMOFILIA A IN ALCUNI PAESI EUROPEI [13]

Paese	Popolazione	Pazienti con Emofilia	Pazienti con Emofilia A	Prevalenza pz con emofilia per 100.000	Prevalenza pz con emofilia A per 100.000	Distribuzione dell'età tra i pazienti con Emofilia A						Pazienti con inibitori	
						0-4	5-13	14-18	19-44	45+	Age not known	Totale tra i pazienti con Emofilia A	Nuovi casi tra i pazienti con Emofilia A
Irlanda	4.773.095	853	617	17,87	12,93	9%	17%	8%	38%	29%	0%	12	1
Slovenia	2.064.845	237	207	11,48	10,02	1%	10%	3%	42%	44%	0%	3	0
Regno Unito	65.637.239	8.031	6.559	12,24	9,99	6%	12%	8%	38%	36%	0%	232	32
Macedonia	2.078.453	315	207	15,16	9,96								
Slovacchia	5.428.704	596	521	10,98	9,60	4%	10%	5%	47%	33%	0%	6	0
Ungheria	9.817.958	1.120	893	11,41	9,10	3%	7%	5%	44%	41%	0%	38	
Repubblica Ceca	10.561.633	1.076	937	10,19	8,87	5%	11%	7%	45%	32%	0%	21	5
Svezia	9.798.871	1.068	860	10,90	8,78								
Francia	66.896.109	7.205	5.864	10,77	8,77	8%	17%	10%	40%	26%	0%	100	12
Belgio	11.348.159	1.212	970	10,68	8,55	2%	11%	8%	36%	42%	0%		
Romania	19.705.301	1.825	1.615	9,26	8,20								
Grecia	10.746.740	1.055	873	9,82	8,12	3%	8%	7%	38%	44%	0%	24	1
Austria	8.747.358	772	658	8,83	7,52	3%	10%	9%	42%	37%	0%	22	
Estonia	1.316.481	107	97	8,13	7,37	5%	9%	4%	61%	21%	0%	4	0
Danimarca	5.731.118	523	410	9,13	7,15	5%	13%	7%	35%	40%	0%	15	1
Serbia	7.057.412	539	456	7,64	6,46	4%	11%	8%	47%	31%	0%	18	0
Polonia	37.948.016	2.835	2.413	7,47	6,36	2%	8%	5%	48%	37%	0%	149	
Norvegia	5.232.929	413	325	7,89	6,21							13	1
Albania	2.876.101	189	161	6,57	5,60	2%	16%	11%	47%	25%	0%	6	2
Portogallo	10.324.611	703	539	6,81	5,22	1%	9%	8%	41%	33%	8%		
Lituania	2.872.298	172	147	5,99	5,12							9	1
Germania	82.667.685	4.358	3.686	5,27	4,46							102	
Finlandia	5.495.096	239	150	4,35	2,73							14	3
Ucraina	45.198.200	2.600	470	5,75	1,04								
Svizzera	8.372.098	249		2,97									
Totale	442.696.510	38.292	29.635	8,65	6,82							788	59

TABELLA 3

DISTRIBUZIONE IN ITALIA DEI CASI DI EMOFILIA A IN BASE ALLA SEVERITÀ DELLA PATOLOGIA E AL GENERE [1]

Patologia	Maschi	% Maschi	Femmine	% Femmine	Totale
Emofilia A grave	1.843	99,8	3	0,2	1.846
Emofilia A moderata	575	99,5	3	0,5	578
Emofilia A lieve	1.665	98,2	31	1,8	1.696
Totale Emofilia A	4.083	99,1	37	0,9	4.120

sul territorio nazionale la cui aderenza è su base volontaria. La raccolta delle informazioni avviene tramite l'estrazione informatizzata dai database locali dei Centri Emofilia (CE) da parte degli esperti del Dipartimento Oncologia e Medicina Molecolare dell'ISS (database condiviso) che procede poi alla analisi e rielaborazioni delle informazioni (flusso indiretto). Inoltre, questionari strutturati ad hoc per completare le informazioni sono compilati dai responsabili dei CE (flusso diretto) [1].

I dati del Registro 2016 sono relativi al 96,3% dei 54 CE presenti sul territorio nazionale e si riferiscono a un totale di 11.373 soggetti di cui 4.120 (circa il 36,2%) affetti da emofilia A.

La prevalenza dell'emofilia A nella popolazione italiana totale risulta pari a 6,8/100.000 abitanti (intervallo di confidenza 95%: 6,6-7,0); riferendosi alla sola popolazione italiana maschile risulta essere pari a 13,9/100.000 maschi (intervallo di confidenza

95%: 13,4-14,3) [1].

Nella Tabella 3 è riportata la distribuzione dei casi di emofilia A in base alla severità della malattia. Il 44,8% dei pazienti con emofilia A è rappresentato da emofilici A gravi, il 14% moderati e il 41,2% da emofilici A lievi. Da segnalare la presenza di 37 pazienti di sesso femminile con emofilia A: 3 con la forma grave, 3 con quella moderata e 31 con quella lieve (Tabella 3).

La prevalenza dell'emofilia A lieve è più alta nella fascia di età 21-30 anni a indicare una diagnosi più tardiva rispetto alle forme più gravi (Figura 6).

Per quanto riguarda la presenza di inibitore contro il FVIII, il 18,3% (n=337) dei pazienti con emofilia A grave sul totale di 1.846 ha presentato tale complicanza. Di questi 337, 224 sono stati classificati come inibitore *high responder*. Il 38,2% ha età inferiore a 20 anni. Nella Tabella 4 i dettagli in merito per severità di malattia.

La valutazione del regime terapeutico

FIGURA 6

DISTRIBUZIONE IN ITALIA DEI CASI DI EMOFILIA A IN BASE ALLA SEVERITÀ DELLA PATOLOGIA E ALLE CLASSI DI ETÀ [1]

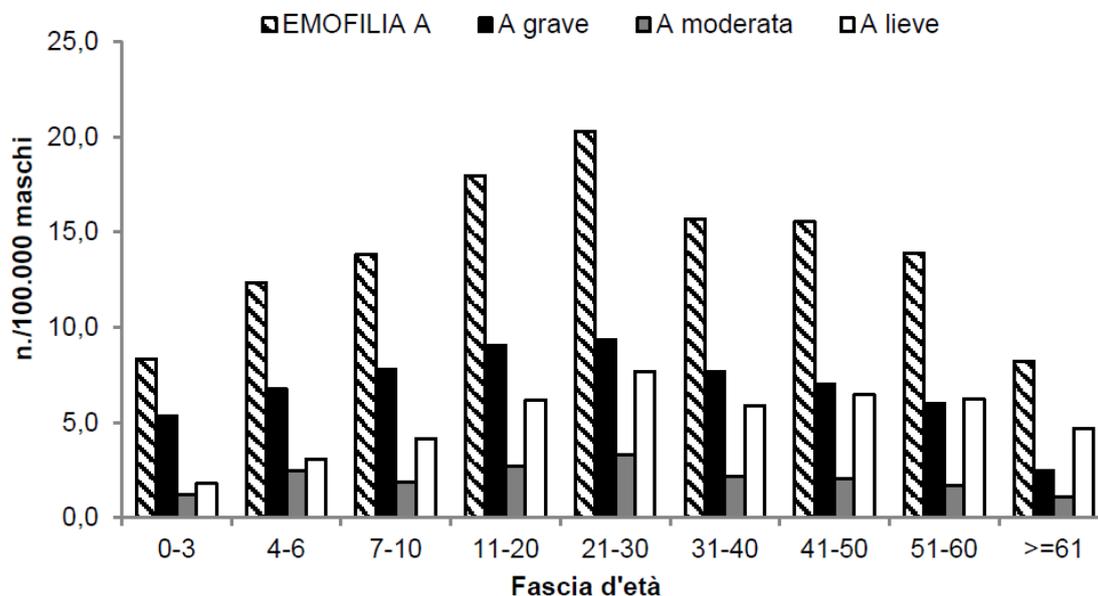


TABELLA 4

PAZIENTI CON EMOFILIA A E ANAMNESI DI INIBITORE POSITIVA IN ITALIA [1]

Pazienti	Emofilia A		
	grave	moderata	lieve
Totale pz. con anamnesi positiva	337	19	17
% pazienti sul totale High responding	18	3	1
Low responding	224	4	6
Non indicato	59	9	7
	54	6	4
% ≤ 20 anni	38,2	42,1	17,7
% 21-40 anni	25,0	31,6	29,4
% 41-60 anni	26,4	15,8	17,6
% > 60 anni	10,4	10,5	35,3

dei pazienti nell'anno 2016 è stata possibile attraverso l'analisi dei piani terapeutici [1]. Nella Tabella 5 è riportato il dettaglio.

Il FVIII assegnato nell'anno 2016, calcolato sulla base dei piani terapeutici analizzati dall'ISS, è stato pari a circa 451.000.000 UI (Tabella 6), di cui il FVIII ricombinante rappresenta l'80,0%. Circa l'86,3% del FVIII totale è stato destinato a pazienti con emofilia A grave, il 7,1% a soggetti con emofilia A moderata, il 3% a pazienti con emofilia A lieve e il rimanente 3,6% a pazienti con VWD. La stima del fabbisogno nazionale di FVIII nel 2016 è stata di circa 525.000.000 UI (8,7 UI per abitante) [1].

Burden of disease

Come già anticipato, il quadro clinico dei pazienti affetti da emofilia è caratterizzato dalla tendenza alle emorragie, anche spontanee, a livello di:

- muscoli (ematomi);
- articolazioni (emartri);
- cute (ecchimosi);
- mucose (gengivorragie, epistassi, gastro-enterorragie);
- organi vitali (emorragie intracraniche).

Più è pronunciata la carenza del FVIII, tanto maggiori sono la frequenza e l'intensità degli episodi emorragici.

Nei deficit lievi, le emorragie spontanee sono rare e i sintomi emorragici possono comparire soltanto in età adulta, a seguito di interventi chirurgici o di traumi. Nelle forme gravi, invece, i primi sintomi compaiono già durante i primi anni di vita, quando il bambino inizia a gattonare o camminare, e si possono verificare emorragie spontanee nelle articolazioni e/o nei muscoli anche in assenza di trauma evidente [16,17] (Tabella 7).

Le emorragie articolari (circa il 70-80% degli episodi emorragici) rappresentano l'evento emorragico più frequente e significativo nelle forme gravi e le loro recidive determinavano in passato l'evoluzione clinica della malattia nella cosiddetta artropatia emofilica. L'emarto, in

assenza di un adeguato o tempestivo trattamento, comporta una progressiva alterazione infiammatoria-degenerativa dell'articolazione

con progressiva disabilità e necessità di chirurgia ortopedica riabilitativa e/o protesica già in età relativamente giovane. Tali quadri si stanno

TABELLA 5

REGIME TERAPEUTICO PER I PAZIENTI CON EMOFILIA A NEL 2015 IN ITALIA [1]

Patologia	Totale pz. inseriti nel Registro	Totale pz. con piano terapeutico	Profilassi	On Demand	Immunotolleranza
Emofilia A grave*	1.846	1.317	1.043	230	44
Emofilia A moderata	578	284	97	187	-
Emofilia A lieve	1.696	351	30	320	1

* Percentuale di copertura dei pazienti 71,4%

TABELLA 6

FATTORE VIII ASSEGNATO AI PAZIENTI COAGULOPATICI, SECONDO PIANO TERAPEUTICO, IN ITALIA [1]

Patologia	2011	2015	2016
Emofilia A grave	283.100.000	328.000.000	389.300.000
Emofilia A moderata	25.100.000	21.900.000	32.200.000
Emofilia A lieve	13.700.000	12.200.000	13.500.000
Malattia di von Willebrand			
tipo 3	6.300.000	8.500.000	7.400.000
tipo 2	1.900.000	3.500.000	3.800.000
tipo 1	3.300.000	5.000.000	5.000.000
Totale FVIII	333.400.000	379.100.000	451.200.000

TABELLA 7

SINTOMATOLOGIA CLINICA ED ETÀ ALLA DIAGNOSI IN RELAZIONE ALLA GRAVITÀ DELLA PATOLOGIA [17]

GRAVITÀ DELLA PATOLOGIA	SINTOMATOLOGIA CLINICA	ETÀ ALLA DIAGNOSI
Forma grave (attività biologica del Fattore VIII <1%)	Frequenti emorragie spontanee; sanguinamenti eccessivi dopo piccole lesioni, interventi chirurgici o estrazioni dentarie	≤ 2 anni
Forma moderata (attività biologica del Fattore VIII 1-5%)	Rare emorragie spontanee; sanguinamenti eccessivi dopo piccole lesioni, interventi chirurgici o estrazioni dentarie	< 5-6 anni
Forma lieve (attività biologica del Fattore VIII 6-40%)	Assenza di emorragie spontanee; sanguinamenti eccessivi dopo lesioni importanti, interventi chirurgici o estrazioni dentarie	Più tardiva (anche in età adulta)

oggiogiorno significativamente attenuando o ritardando grazie all'introduzione della profilassi con i concentrati di FVIII (vedi oltre).

Gli ematomi muscolari dell'avambraccio non vanno mai sottovalutati in quanto possono portare a gravi disturbi motori e sensitivi se la loro estensione comporta la compressione dei nervi mediano e cubitale. L'ematoma del muscolo ileo-psoas si manifesta con dolore all'inguine e conseguente posizione antalgica della coscia in flessione e rotazione e può portare ad una importante anemizzazione. Anche gli ematomi dei muscoli del pavimento della bocca e del collo possono avere gravi conseguenze in quanto possono portare a serie compressioni del tratto respiratorio interessato.

A carico della mucosa nasale possono presentarsi epistassi gravi. A carico della cavità orale piccole morsicature o ferite della lingua, del labbro ovvero della guancia possono determinare sanguinamenti anche gravi e prolungati così come le estrazioni dentarie.

L'ematuria ed il dolore colico sono anch'essi frequenti nelle sindromi emofiliche gravi (coaguli nella pelvi e conseguente difficile passaggio nell'uretere).

Da non dimenticare le emorragie di origine iatrogena in corso di interventi chirurgici su pazienti emofilici non noti.

Infine, le emorragie del sistema nervoso centrale (intracraniche più spesso determinate da traumi anche lievi o senza apparenti cause locali o sistemiche) [18], pur essendo poco frequenti (<5% dei casi), insieme alle emorragie gastrointestinali, possono mettere gravemente in pericolo la vita del paziente o risultare fatali [19].

La terapia sostitutiva, che si basa sull'infusione del fattore della coagulazione carente, ha significativamente ridotto la mortalità e la morbilità dei pazienti con emofilia: l'aspettativa di vita è infatti aumentata dai 40 anni degli anni '60 ai 70 anni di oggi [20,21]. Un recentissimo studio ha, inoltre, dimostrato che il trattamento in profilassi con la più recente terapia sostitutiva disponibile sul mercato (fattore VIII ricombinante a emivita prolungata, ottenuto mediante tecnologia Fc - rFVIII(Fc) può migliorare lo stato articolare, soprattutto nei pazienti con maggior danno, e la gran parte dei miglioramenti sono ascrivibili alla riduzione della tumefazione e ad un aumento della forza muscolare e dei movimenti [22].

Concomitanti con tutti questi successi arrivano, però, le problematiche tipicamente associate all'invecchiamento. Le persone più

anziane con emofilia stanno sviluppando oggi comorbilità simili a quelle della popolazione generale, comprese ipertensione, obesità, dislipidemia e diabete, che li predispongono a malattie croniche come le malattie cardiovascolari e renali. Inoltre, la popolazione emofilica anziana deve anche far fronte ai segni clinici della progressione dell'artropatia cronica, che oltre alla limitata capacità di movimento, spesso richiede la necessità di chirurgia ortopedica protesica. L'aumentata incidenza di epatocarcinoma e delle malattie del fegato come complicanze di una, purtroppo, precedente infezione con il virus dell'epatite C (HCV) [23]. Da ricordare che una non trascurabile percentuale di pazienti adulti è in trattamento cronico con farmaci anti-retrovirali per la presenza di infezione del virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV).

È doveroso precisare che i pazienti con inibitori contro il fattore VIII hanno, in generale, una peggiore qualità della vita e stato di salute per maggiore difficoltà a controllare efficacemente le eventuali emorragie nella stessa misura con la quale è possibile nel paziente senza inibitore, con livelli più elevati di morbilità e mortalità [24] e una riduzione della qualità della vita (HRQoL) [25,26].

La qualità della vita è diventata una misura importante dei miglioramenti della salute nei pazienti emofilici determinati dal progresso terapeutico in questo campo, sebbene rimanga significativamente inferiore a quella della popolazione generale [27].

Kodra et al. [27] in un loro lavoro del 2014 hanno investigato il burden sociale e la qualità di vita dei pazienti con emofilia in Italia. L'indagine *web-based*, ha visto reclutati pazienti affetti da emofilia (n=89) e i loro *caregiver* (n=17). Sono state raccolti dati demografici e informazioni relative al consumo di servizi sanitari e sociali, all'accesso alle cure, alla perdita di produttività e alla qualità della vita. In particolare, la qualità della vita è stata valutata attraverso lo strumento EuroQoL.

In media, la qualità della vita è risultata essere peggiore nei pazienti adulti rispetto a quella dei bambini e dei *caregiver*. Oltre il 75% dei pazienti adulti aveva problemi fisici, in particolare nella mobilità (75%) e di dolore/discomfort (76,7%). Il 43,3% dei pazienti adulti e il 53,9% dei *caregiver* ha evidenziato problemi di ansia [27].

Uno studio più recente (*the CHES study*) ha, inoltre, analizzato i costi dell'emofilia grave

in Europa e la qualità della vita connessa alla salute attraverso un questionario auto-compilato (EQ-5D-3L). Il questionario, seppur non specifico per la patologia, conteneva *items* sulla mobilità, la cura di sé, le attività usuali, il dolore/disagio e l'ansia/depressione. Più alti valori di qualità della vita sono stati evidenziati in Germania mentre quelli più bassi in Gran Bretagna [28].

Durante gli anni '80, a causa della pandemia di HIV, il trattamento dell'emofilia ha affrontato il suo periodo più drammatico che è stato superato a partire dalla metà degli anni '80, quando si sono resi disponibili concentrati plasmatici più sicuri, e soprattutto dagli inizi degli anni '90 con l'avvento dei primi prodotti ricombinanti [29]. Prima di quegli anni, la principale patologia infettiva per i pazienti emofilici era l'infezione da HCV. Inoltre, in quegli anni, l'HIV rappresentava la principale causa di morte tra gli emofilici [21]. Oggi, come osservabile dai dati sulla mortalità in Italia, non si osservano nuovi casi di infezione da HIV da oltre 30 anni e grazie alle terapie anti-retrovirali i pazienti emofilici non muoiono più per le conseguenze dell'infezione da HIV ma, come sopra riportato, per le patologie cardiovascolari o tumorali [23]. Sono però ancora presenti diversi pazienti con co-infezione da HIV e HCV [1].

TERAPIA DELL'EMOFILIA A

Un'accurata diagnosi del grado di severità nell'emofilia A è fondamentale per una appropriata gestione della malattia. L'approccio diagnostico si basa su un'attenta anamnesi familiare e personale per valutare la presenza di sintomi emorragici spontanei o conseguenti a traumi o interventi chirurgici. La diagnosi di emofilia, infatti, deve essere sospettata in pazienti che presentano una storia di:

- frequenti ecchimosi a lenta risoluzione nella prima infanzia;
- emorragie "spontanee" (senza un'apparente motivazione o una ragione nota) soprattutto nelle articolazioni, nei muscoli e nei tessuti molli;
- sanguinamenti eccessivi e prolungati a seguito di un trauma o di un intervento chirurgico.

In presenza di un sospetto clinico, la diagnosi di certezza dell'emofilia A viene effettuata con la diagnostica di laboratorio che consente il dosaggio biologico dei fattori

della coagulazione e, quindi, permette di determinare, direttamente, il deficit del fattore VIII in presenza di un normale livello funzionale del fattore di Von Willebrand [16].

In relazione all'entità del deficit del fattore VIII si distinguono una gradualità di forme di emofilia A: forme gravi (attività biologica del fattore VIII inferiore all'1%), moderate (attività biologica del fattore VIII compresa tra l'1% e il 5%) e lievi (attività biologica del fattore VIII compresa tra il 6% e il 40%) [30].

Una volta effettuata la diagnostica di laboratorio e valutata la severità del difetto può essere effettuata la ricerca della mutazione genetica alla base della malattia. Il gene del fattore VIII (F8) si trova sul braccio lungo del cromosoma X (Xq28) e comprende 26 esoni. Le inversioni geniche del gene F8, in particolare l'inversione dell'introne 22, sono associate con la forma grave di emofilia e rappresentano circa il 45% delle varianti genetiche patologiche in questo ambito.

L'approccio ai test genetici molecolari, comprende un'analisi mirata per valutare l'inversione dell'introne 22 o dell'introne 1, due riarrangiamenti frequenti nei pazienti con emofilia A grave; qualora queste inversioni non venissero riscontrate, l'analisi molecolare può consentire l'identificazione di altre varianti causative quali estese delezioni/duplicazioni, varianti puntiformi di tipo nonsense oppure *frameshift* sia in pazienti con emofilia A grave che in donne sospette portatrici con una storia familiare di emofilia A grave oppure in donne con una storia familiare di emofilia A di cui non è nota né la gravità né la presenza di varianti patologiche [6,31].

Terapia sostitutiva

Il cardine della terapia dell'emofilia A è la terapia sostitutiva, cioè la somministrazione per via endovenosa del fattore VIII della coagulazione carente per la prevenzione ed il trattamento delle emorragie. I pazienti, generalmente, riconoscono molto precocemente i sintomi delle emorragie, anche prima della manifestazione di segni clinici ("aura"). Tutti i pazienti emofilici, per facilitare un'appropriata gestione delle situazioni di emergenza, dovrebbero portare con sé una documentazione che riporti la diagnosi, la gravità della coagulopatia, lo stato dell'inibitore, il trattamento, il dosaggio iniziale da somministrare in caso di sanguinamento

(grave, moderato e lieve) e i contatti del medico curante/centro di riferimento.

Le emorragie acute dovrebbero essere trattate il più rapidamente possibile, in relazione a severità e sede dell'emorragia. Durante un episodio di sanguinamento acuto, deve essere eseguita un'attenta valutazione per identificare il sito preciso di sanguinamento (se non clinicamente evidente) e deve essere somministrato il fattore di coagulazione carente. Nel caso di sanguinamenti gravi che potrebbero potenzialmente mettere in pericolo la vita del paziente, in modo particolare emorragie del tratto gastrointestinale, o proveniente da organi quali il polmone, il trattamento con il fattore della coagulazione carente dovrebbe essere iniziato immediatamente, anche qualora la valutazione diagnostica non sia ancora terminata o l'emorragia anche solo sospettata [16].

Per garantire la massima tempestività nella somministrazione del fattore carente e, quindi, una maggiore efficacia della terapia sostitutiva in caso di sanguinamenti, l'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) raccomanda l'infusione

del fattore carente in regime di trattamento domiciliare. La terapia domiciliare permette, inoltre, di assicurare anche una maggiore aderenza del paziente alla terapia oltre a migliorare la qualità della vita del paziente stesso e dei familiari. È necessario, però, che il paziente e/o i familiari abbiano partecipato ad appositi corsi organizzati dai Centri Emofili per conseguire l'abilitazione all'infusione domiciliare. A tal proposito, l'AICE incoraggia l'implementazione di specifiche normative regionali per regolamentare il conseguimento dell'abilitazione alla terapia domiciliare. Inoltre, l'AICE ribadisce la raccomandazione che il piano terapeutico, per la terapia domiciliare, non abbia durata superiore ai 12 mesi e debba garantire una scorta domiciliare di prodotto pari al trattamento di almeno un episodio emorragico (3-4 infusioni a dosaggio ottimale) [32].

La terapia sostitutiva può essere somministrata *on demand* (al bisogno), in occasione di un sanguinamento clinicamente evidente oppure può essere somministrata come profilassi (Tabella 8) [16].

TABELLA 8

DEFINIZIONE DEI PROTOCOLLI DI TERAPIA SOSTITUTIVA DEL FATTORE VIII CARENTE, TRATTO DALLE LINEE GUIDA SULLA GESTIONE DELL'EMOFILIA DELLA WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA [16]

PROTOCOLLO TERAPEUTICI	DEFINIZIONE
Trattamento "on demand" (al bisogno)	Trattamento somministrato in occasione di un sanguinamento clinicamente evidente
TRATTAMENTO IN PROFILASSI	
Profilassi primaria	Trattamento regolare e continuo* iniziato: in assenza di patologia osteocondrale all'esame obiettivo e agli studi di diagnostica per immagini; prima del secondo sanguinamento articolare a livello di una delle grandi articolazioni**;
Profilassi secondaria	Trattamento regolare e continuo* iniziato: dopo 2 o più sanguinamento a livello di una delle grandi articolazioni; prima dell'instaurarsi di una patologia articolare documentata all'esame obiettivo e alle indagini di diagnostica per immagini.
Profilassi terziaria	Trattamento regolare e continuo* iniziato dopo l'insorgenza di una patologia articolare documentata all'esame obiettivo e da radiografie delle articolazioni interessate
Profilassi intermittente o periodica	Trattamento somministrato per prevenire sanguinamenti per un periodo non superiore a 45 settimane/anno.

*Si definisce continuo l'intento di trattare per 52 settimane/anno e ricevere infusioni per una frequenza minima definita a priori di almeno 45 settimane nell'anno preso in considerazione.

** Per grandi articolazioni si intendono: caviglie, ginocchia, anche, gomiti e spalle.

La profilassi consiste nella somministrazione endovenosa del concentrato del fattore VIII carente con l'obiettivo principale, come indicato dalle linee guida della *World Federation of Hemophilia*, di prevenire gli episodi emorragici, l'artropatia emofilica e preservare la normale funzione muscolo-scheletrica. Il presupposto su cui si basa la terapia di profilassi nasce dall'osservazione che i pazienti con una forma di emofilia moderata, che raramente vanno incontro ad eventi emorragici spontanei, mantengono una funzione articolare normale molto più a lungo. La profilassi secondaria e terziaria, pur non facendo regredire i danni articolari già subiti riduce la frequenza dei sanguinamenti e può determinare un rallentamento della progressione della malattia articolare oltre ad un miglioramento della qualità della vita.

Attualmente la profilassi primaria è raccomandata in tutti i bambini affetti da emofilia A grave. Non è tuttavia, ad oggi, ancora chiara la necessità di continuare in tutti i pazienti la profilassi nel passaggio all'età adulta, anche se tale approccio rimane al momento consigliabile [16] (Figura 7).

Lo schema di protocollo di terapia in

profilassi dovrebbe essere personalizzato il più possibile, sulla base dell'età, presenza di un accesso venoso, fenotipo emorragico, stile di vita e sulla disponibilità del concentrato del fattore VIII carente. Ad oggi esistono fondamentalmente due protocolli di profilassi a lungo termine correntemente in uso:

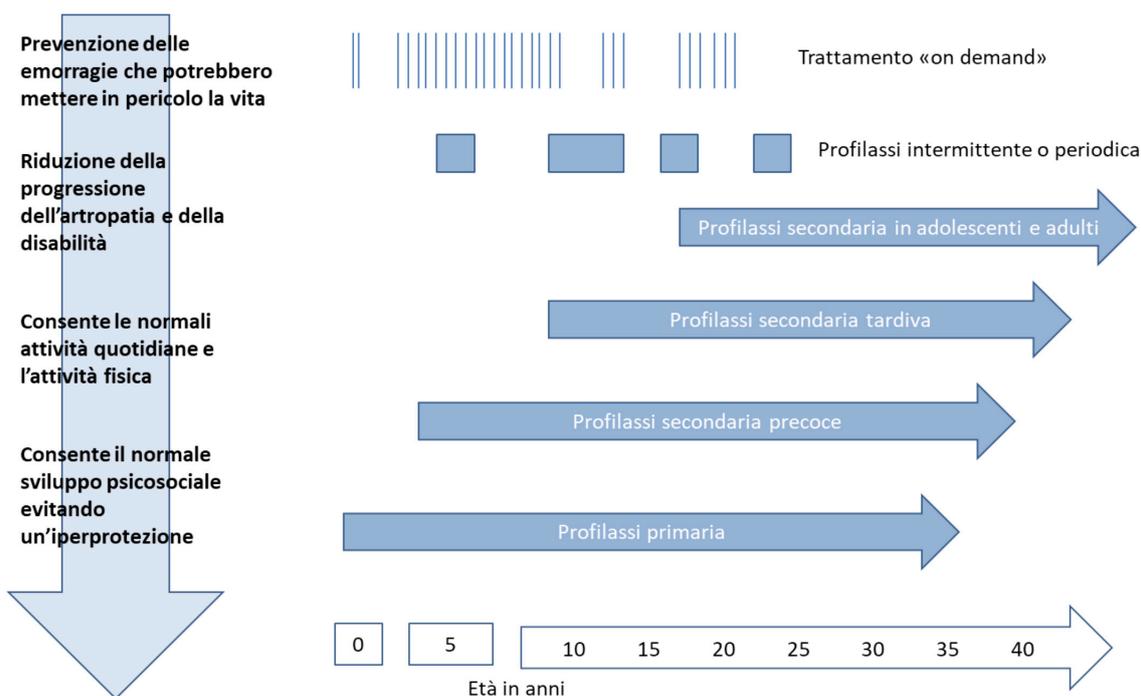
- *protocollo Malmö*: 25-40 UI/kg per dose tre volte a settimana o a giorni alterni;
- *protocollo Utrecht*: 15-30 UI/Kg per dose due - tre volte a settimana.

Un possibile schema terapeutico nei bambini molto piccoli potrebbe prevedere un trattamento di profilassi somministrata una volta a settimana e considerare un aumento del dosaggio e frequenza di somministrazione a seconda della sintomatologia emorragica e della presenza di un accesso venoso. Inoltre, sarebbe meglio somministrare la terapia di profilassi al mattino in modo da coprire tutte le attività del giorno del paziente. Infine la somministrazione in profilassi del fattore VIII della coagulazione è consigliata prima di intraprendere un'attività con un alto rischio di traumi [16].

I regimi di profilassi secondaria e terziaria a lungo termine, anche in adolescenti e adulti,

FIGURA 7

POSSIBILI PROTOCOLLI TERAPEUTICI IN FUNZIONE DELL'ETÀ DEI PAZIENTI EMOFILICI DEGLI OUTCOME CLINICI E PSICOSOCIALI [33]



pur non facendo regredire i danni articolari già subiti, sono risultati efficaci nel ridurre la frequenza degli episodi emorragici, quindi, nel rallentare la progressione dell'artropatia emofilica oltre a migliorare la qualità della vita. Inoltre, una terapia di profilassi secondaria prolungata (da 3 a 6 mesi) può essere raccomandata a seguito di un episodio di emorragia intracranica, soprattutto in pazienti in cui vi è un elevato rischio di recidiva [16] e anche negli emofilici moderati e lievi.

Infine, nei pazienti con ripetuti episodi emorragici, soprattutto nelle articolazioni target, la profilassi a breve termine per 4-8 settimane – che può essere associata a fisioterapia intensiva o a sinoviortesi – è indicata per prevenire recidive [16].

Gli episodi emorragici nei pazienti con emofilia A possono verificarsi in differenti sedi, ognuna di esse richiede una specifica gestione e a seconda della sede colpita nella terapia “on demand” sono raccomandati diversi dosaggi del fattore VIII (Tabella 9).

L'emivita del fattore VIII somministrato è di circa 8-12 ore e il livello del fattore VIII dovrebbe essere misurato, se richiesto, dopo circa 15 minuti dall'infusione dello stesso in modo da poter verificare l'adeguatezza del dosaggio. La dose del fattore VIII da

somministrare viene calcolata moltiplicando il peso del paziente (in kg) per l'aumento desiderato del livello del fattore per 0,5. Per ogni unità internazionale (UI) di fattore VIII trasfuso si attende un aumento nel plasma del fattore VIII di circa 2 UI/dL, in assenza di inibitore [16].

La terapia sostitutiva è, inoltre, indicata come profilassi in caso di intervento chirurgico o manovre invasive in pazienti con emofilia A (Tabella 10).

Ad oggi sono disponibili in commercio concentrati di fattore VIII di origine plasmatica o ricombinante (ad emivita standard – circa 12 ore – o prolungata). Inoltre, è possibile utilizzare nuove molecole di FVIII ricombinante con ridotta clearance plasmatica e, quindi, con un'emivita in circolo prolungata di circa 1,5 volte rispetto ai prodotti di FVIII ricombinanti ad emivita standard [34].

La *World Federation of Hemophilia* raccomanda l'uso di un concentrato di origine plasmatica o ricombinante (ottenuti con la tecnica del DNA ricombinante) per il trattamento dell'emofilia ma non esprime una preferenza tra le due tipologie di prodotti ed indica che la scelta debba essere effettuata secondo criteri locali [16].

Anche l'AICE, in assenza di studi che

TABELLA 9

LIVELLO PLASMATICO CONSIGLIATO DI FATTORE VIII DELLA COAGULAZIONE E DURATA DELLA TERAPIA IN CASO DI SANGUINAMENTO (IN ASSENZA DI IMPORTANTI RESTRIZIONI DI RISORSE), TRATTO DALLE LINEE GUIDA DELLA WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA [16]

SEDE DEL SANGUINAMENTO	LIVELLO DESIDERATO DEL FATTORE VIII (UI/dL)	DURATA DELLA TERAPIA (GG)
Articolazioni	40-60	1-2 (di più in caso di risposta inadeguata)
Muscolo (superficiale) senza compromissione neurovascolare	40-60	2-3 (di più in caso di risposta inadeguata)
Ileoepsoas o muscolo (profondo) con compromissione neurovascolare	Iniziale: 80-100	1-2
	Mantenimento: 30-60	3-5 (di più se in profilassi secondaria durante la fisioterapia)
Sistema nervoso centrale	Iniziale: 80-100	1-7
	Mantenimento: 50	8-21
Gola e collo	Iniziale: 80-100	1-7
	Mantenimento: 50	8-14
Tratto gastrointestinale	Iniziale: 80-100	7-14
	Mantenimento: 50	
Rene	50	3-5
Lacerazione profonda	50	5-7

TABELLA 10

LIVELLO PLASMATICO CONSIGLIATO DI FATTORE VIII DELLA COAGULAZIONE E DURATA DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA COME PROFILASSI PER INTERVENTI CHIRURGICI/MANOVRE INVASIVE (IN ASSENZA DI IMPORTANTI RESTRIZIONE DI RISORSE), TRATTO DALLE LINEE GUIDA DELLA WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA A [16]

	LIVELLO DESIDERATO DEL FATTORE VIII (UI/dL)	DURATA DELLA TERAPIA (GG)
Intervento di chirurgia maggiore		
Pre-intervento	80-100	
Post-intervento	60-80	1-3
	40-60	4-6
	30-50	7-14
Intervento di chirurgia minore		
Pre-intervento	50-80	
Post-intervento	30-80	1-5 (a seconda della procedura)

confrontino direttamente i diversi prodotti per valutarne la superiorità in termini di efficacia, riporta che tutti i fattori di FVIII attualmente disponibili risultano altamente ed egualmente efficaci e raccomanda la continuità terapeutica per migliorare l'aderenza alla terapia e sconsiglia frequenti cambiamenti di prodotto, se non per valide motivazioni [32].

L'AICE, in particolare, sconsiglia lo switch a un nuovo prodotto nei pazienti con pregresso inibitore, soprattutto in caso di raggiungimento di tolleranza immunologica da meno di un anno. A seguito di uno *switch* l'AICE raccomanda un attento e assiduo monitoraggio con frequenza mensile per la valutazione di episodi emorragici, dei livelli di fattore VIII post-infusione e del titolo dell'inibitore.

Nei pazienti mai precedentemente trattati con terapia sostitutiva, in modo particolare in pazienti affetti da emofilia A grave, l'AICE raccomanda di condividere con il paziente/genitori/legale rappresentate la scelta del concentrato da utilizzare, alla luce delle evidenze scientifiche per il rischio di sviluppo d'inibitore, nonché la decisione di offrire un trattamento con i concentrati ad emivita prolungata. L'AICE raccomanda, infine, di inserire tutti i pazienti mai precedentemente trattati, soprattutto i pazienti con forme grave di malattia, in programmi di farmacovigilanza attiva e in studi registrativi e prospettici (incluso il *ClIPPER*) [32].

Per quanto riguarda la sicurezza, nel corso degli ultimi decenni è fortemente aumentato il profilo di sicurezza infettiva dei concentrati plasma-derivati dalla trasmissione di agenti virali trasmissibili per via ematogena (HCV, HBV,

HIV), come documentato anche dal sistema di farmacovigilanza europea EUHASS (*European Haemophilia Safety Surveillance*) che non ha rilevato, dalla sua attivazione (ottobre 2008), alcun caso di trasmissione di infezione virale [35].

Ad oggi, infatti, pur non potendo garantirne la loro totale assenza, il rischio di trasmissione di agenti infettivi tramite concentrati plasma-derivati è puramente teorico ed è applicabile soltanto ad agenti attualmente non noti e/o insensibili alle metodiche di inattivazione/esclusione applicate per la preparazione di tali prodotti e lo screening dei donatori [34].

Sviluppo di inibitore

Superato il problema della sicurezza infettiva, attualmente la principale complicanza della terapia sostitutiva è l'insorgenza di anticorpi (IgG) contro il fattore della coagulazione esogeno: inibitore. Nei pazienti trattati con concentrati del fattore VIII deve esserne, infatti, periodicamente monitorata l'insorgenza, con la ricerca dell'inibitore nel plasma, soprattutto dopo situazioni cliniche che hanno richiesto un trattamento intensivo e all'inizio della terapia nei bambini, considerando che il rischio è più elevato entro le prime 20-50 giornate di esposizione [34].

Lo sviluppo di inibitore ha un'origine complessa e multifattoriale e i principali fattori di rischio identificati sono: mutazioni *null* nel gene F8, storia familiare di sviluppo di inibitori, etnia, terapia sostitutiva ad alti dosaggi per emorragie gravi o interventi chirurgici. Secondo alcuni

autori una regolare terapia di profilassi sembra avere un effetto protettivo per lo sviluppo di inibitore. I pazienti a maggior rischio di sviluppare l'inibitore sono pazienti con una forma grave di emofilia A che non sono mai stati precedentemente trattati (PUPs) [36,37].

Una revisione sistematica condotta da Wight et al. nel 2003 [38] riporta che la prevalenza complessiva dello sviluppo di inibitore tra i pazienti emofilici è di circa 5-7% con un rischio cumulativo che varia tra lo 0 e il 39% e specifica, inoltre, che l'incidenza e la prevalenza dello sviluppo di inibitore è più alta nei pazienti con una forma grave di malattia. L'incidenza cumulativa per lo sviluppo di inibitore è di circa 20-30% nei pazienti affetti da emofilia A grave e di circa 5-10% nell'emofilia lieve o moderata. Nelle forme gravi il rischio di insorgenza di inibitore è massimo nelle prime 20-50 giornate di esposizione e l'età mediana di insorgenza di inibitore è circa 3 anni mentre nelle forme lievi o moderate è circa 30 anni [16,37,38].

Un recente studio clinico controllato e randomizzato (studio SIPPET, *Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers*) ha evidenziato un maggior rischio di sviluppare l'inibitore nei pazienti mai precedentemente trattati con emofilia A grave a seguito dell'uso di concentrati ricombinanti rispetto ai prodotti di derivazione plasmatica contenenti il fattore di von Willebrand [37,39]. Al contrario, lo studio prospettico multicentrico RODIN non ha evidenziato differenze significative nello sviluppo dell'inibitore tra i diversi prodotti [37,40].

I recenti risultati dello studio SIPPET, ad oggi unico studio randomizzato disponibile, hanno spinto l'EMA (*European Medicines Agency*) ad avviare un processo di revisione e meta-analisi dei dati dei pazienti arruolati nei diversi studi osservazionali che non ha evidenziato differenze significative nello sviluppo d'inibitore tra i pazienti mai precedentemente trattati a seguito di terapia con prodotti di derivazione plasmatica o ricombinante. L'EMA, inoltre, sottolinea come lo studio SIPPET prenda in considerazione un numero limitato di prodotti per cui non è possibile generalizzare i risultati dello studio a pazienti trattati con concentrati diversi da quelli dello studio, né ai pazienti gravi precedentemente trattati da più di 50 giorni, né ai pazienti affetti da una forma moderata o lieve [37,41].

L'obiettivo primario della terapia del paziente che ha sviluppato l'inibitore è

l'eradicazione degli anticorpi attraverso l'induzione dell'immunotolleranza (ITI). L'eradicazione dell'inibitore mediante ITI è indicata in tutti i pazienti con inibitore ad alto titolo o con inibitore a basso titolo che comunque interferisca con la terapia standard di profilassi. Il trattamento di ITI è particolarmente gravoso e richiede la massima collaborazione sia del paziente che dei familiari [37]. L'AICE non raccomanda l'uso di un concentrato rispetto ad altri ma indica che tutti i prodotti registrati per la terapia sostitutiva possono essere utilizzati per il trattamento di ITI. Inoltre, le raccomandazioni AICE indicano che, generalmente, il paziente emofilico esegue l'ITI con lo stesso prodotto utilizzato al momento dell'insorgenza degli anticorpi. L'AICE, infine, suggerisce che i pazienti sottoposti a trattamento di ITI vengano inseriti nel Registro per la sorveglianza prospettica (ClipPER) e nel Registro AICE per il Trattamento di Immunotolleranza in emofilici con inibitori [37].

Nei pazienti con inibitore, per il trattamento *on demand* degli episodi emorragici acuti, è possibile la terapia con un agente bypassante (aPCC - *activated Prothrombin Complex Concentrates* - o rFVIIa - FVII attivato ricombinante) il FVIII nel meccanismo della coagulazione [37].

Le linee guida UKHCDO (*United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation*) raccomandano una dose di aPCC 50-100 UI/kg o una dose di rFVIIa pari 270 µg/kg in singola dose o ripetute, se necessario, alla dose di 90 µg/kg ogni 2-3 ore in caso di emorragie alle articolazioni o ai tessuti molli. Raccomandano, inoltre, di valutare la frequenza delle infusioni e la durata del trattamento sulla base della risposta clinica [42]. Tali farmaci possono essere utilizzati anche in regimi di profilassi - in Italia solo l'aPCC è registrato con questa indicazione - con somministrazione in genere a giorni alterni alle dosi già suggerite in precedenza.

Terapia con desmopressina

Oltre alla terapia sostitutiva con i concentrati del fattore VIII, un'altra possibile opzione terapeutica per i pazienti affetti da emofilia A è la terapia con desmopressina (DDAVP - Desamino-8-D-arginina vasopressina). LA DDAVP è un analogo sintetico della vasopressina che aumenta i livelli plasmatici del fattore VIII della coagulazione e del fattore di Von

Willebrand. Può essere considerata la terapia di scelta nei pazienti responsivi con forme lievi o moderate di emofilia A per aumentare i livelli del fattore della coagulazione e, rispetto ai concentrati del fattore VIII, permette di evitare i rischi di trasmissione di infezioni virali e ridurre i costi [37].

La decisione clinica di utilizzare la DDAVP dovrebbe prendere in considerazione il livello basale e quello atteso del fattore VIII e la durata del trattamento. La DDAVP può essere somministrata ad una dose singola di 0,3 microgrammi/kg per via sottocutanea usando la formulazione concentrata o intravenosa (diluata in soluzione fisiologica ed infusa in circa 20-30 minuti). L'incremento previsto del fattore VIII è pari a 3-6 volte il valore basale. Ripetute somministrazioni di DDAVP possono determinare un fenomeno di tachifilassi che determina una riduzione dell'efficacia della terapia. Importanti effetti collaterali della terapia con DDAVP sono la ritenzione idrica e l'iponatriemia. Pertanto è raccomandato effettuare controlli della diuresi e del dosaggio del sodio nel plasma. Inoltre, a causa di questi importanti effetti collaterali, la terapia con DDAVP non è raccomandata nei bambini sotto i due anni d'età per l'aumentato rischio di crisi epilettiche secondarie ad edema cerebrale da ritenzione idrica. Infine, a seguito di infusione di DDAVP sono stati segnalati diversi episodi di infarto del miocardio, l'uso della DDAVP è raccomandato con cautela nei pazienti affetti, o rischio di sviluppare patologie cardiovascolari [16,37].

Acido tranexamico

L'acido tranexamico è un agente antifibrinolitico che blocca il sito di legame del plasminogeno con la fibrina e ne inibisce l'attivazione. È particolarmente efficace nel trattamento di emorragie a livello delle mucose, poiché riesce a passare negli spazi extravascolari e ad accumularsi nei tessuti. Può essere utilizzato in vista di procedure odontostomatologiche, ad esempio le estrazioni dentarie, come collutorio (10 mL di una soluzione al 5% per 2 min x 4/die per 4-7 giorni) oppure per ridurre le perdite ematiche in chirurgia ortopedica (per via endovenosa 10 mg/kg x 3/die, per via orale 25 mg/kg x 3/die). È controindicato l'uso dell'acido tranexamico in pazienti con ematuria [37].

CONCLUSIONI

Le malattie emorragiche congenite (MEC) sono rare patologie del sangue caratterizzate dalla carenza di uno dei fattori della coagulazione. Le MEC più frequenti sono l'**emofilia A** – che rappresenta la forma più diffusa ed è dovuta ad una carenza del fattore VIII della coagulazione (FVIII), l'**emofilia B** – caratterizzata da un deficit di Fattore IX (FIX) e la **malattia di von Willebrand (vWD)** – causata da una riduzione del fattore di von Willebrand.

L'**emofilia A** colpisce soprattutto i maschi, essendo trasmessa come carattere recessivo legato al cromosoma X ed è dovuta alle mutazioni del gene F8 (Xq28).

L'ultimo *Annual Global Survey della World Federation of Hemophilia (WFH)* è stato pubblicato ad ottobre 2017 e riporta i dati relativi all'anno 2016. I dati raccolti nel documento provengono da 113 paesi, sufficienti a coprire il 90% della popolazione globale. Il numero delle persone identificate con emofilia è stato pari a 184.723 di cui 149.764 (81%) con emofilia di tipo A. La distribuzione per genere, ove disponibile, ha evidenziato 3.988 (3%) femmine affette da emofilia di tipo A e 137.741 (97%) maschi. Focalizzandoci sulla realtà europea, il paese con la maggiore prevalenza di pazienti con Emofilia A risulta essere l'Irlanda con 12,9 casi ogni 100.000 nati seguito dalla Slovenia (10,02) e dal Regno Unito (9,99). Mentre, i paesi con la minore prevalenza sembrano essere Germania, Finlandia e Ucraina con una prevalenza ogni 100.000 rispettivamente di 4,46 – 2,73 – 1,04. Nel complesso, l'emofilia A ha in Europa una prevalenza pari a 6,82 ogni 100.000 nati.

In Italia, invece, i maggiori dati epidemiologici sulla diffusione tra la popolazione della Emofilia A si possono trovare all'interno delle pubblicazioni del Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite. L'ultimo report disponibile è del 2017 ed è relativo all'anno 2016. La prevalenza dell'emofilia A nella popolazione italiana totale risulta pari a 6,8/100.000 abitanti; riferendosi alla sola popolazione italiana maschile risulta essere pari a 13,9/100.000 maschi. La stima del fabbisogno nazionale di FVIII nel 2016 è stata di circa 525.000.000 UI (8,7 UI per abitante).

Con l'avvento dei farmaci ricombinanti a emivita prolungata è aumentata l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti in profilassi o *on demand* dei pazienti con emofilia.

Inoltre, queste terapie hanno determinato un miglioramento nella qualità di vita (QoL) dei pazienti. Tuttavia, le persone con emofilia più anziane stanno evidenziando un carico di co-morbilità simile a quello della popolazione generale (ipertensione, obesità e diabete...), che li predispongono a malattie croniche come le malattie cardiovascolari e renali.

Il cardine della terapia dell'emofilia A è la terapia sostitutiva, cioè la somministrazione per via endovenosa del fattore VIII della coagulazione per la prevenzione ed il trattamento delle emorragie. La terapia sostitutiva può essere somministrata on demand (al bisogno), in occasione di un sanguinamento clinicamente evidente oppure può essere somministrata come profilassi.

La *World Federation of Hemophilia* raccomanda l'uso di un concentrato di origine plasmatica o ricombinante (ottenuti con la tecnica del DNA ricombinante) per il trattamento dell'emofilia ma non esprime una preferenza tra le due tipologie di prodotti e indica che la scelta debba essere effettuata secondo criteri locali. Anche l'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE), in assenza di studi che confrontano direttamente i diversi prodotti

per valutarne la superiorità in termini di efficacia, riporta che tutti i concentrati di FVIII attualmente disponibili risultano altamente ed egualmente efficaci.

Nei pazienti mai precedentemente trattati con terapia sostitutiva, in modo particolare i pazienti affetti da emofilia A grave, l'AICE raccomanda di condividere con il paziente/genitori/legale rappresentate la scelta del concentrato da assumere alla luce delle ultime evidenze scientifiche per il rischio di sviluppo d'inibitore o la decisione di offrire un trattamento con i concentrati ad emivita prolungata.

Attualmente la principale complicanza della terapia sostitutiva è l'insorgenza di anticorpi (IgG) contro il fattore della coagulazione esogeno (inibitore). Nei pazienti trattati con concentrati del fattore VIII deve essere, infatti, periodicamente monitorata l'insorgenza dell'inibitore, soprattutto dopo situazioni cliniche che hanno richiesto un trattamento intensivo e in particolare in modo ripetuto all'inizio del trattamento (prime 50 giornate di esposizione) nei pazienti mai esposti ai concentrati.

Bibliografia

- [1] Francesca Abbonizio, Adele Giampaolo, Roberta Riccioni, Romano Arcieri, Hamisa Jane Hassan e Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE). Registro Nazionale Coagulopatie Congenite. Rapporto 2016. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2017, iii, 62 p. (Rapporti ISTISAN 17/44)
- [2] Franchini M, Mannucci PM. Hemophilia A in the third millennium. *Blood Reviews* 2013; 27:179-84.
- [3] Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 2004; 104:1243-52
- [4] Bolton-Maggs P, Pasi K. Haemophilia A and B. *Lancet* 2003; 361: 1801-9
- [5] Duga S, Salomon O. Factor XI Deficiency. *SeminThrombHemost* 2009; 35(4): 416-25
- [6] Konkle BA, Huston H, Fletcher SN. Hemophilia A. Synonym: Factor VIII Deficiency. *Gene Reviews*. Last update: June 22, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1404/>
- [7] [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=IT&data_id=13895&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=emofilia-A&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Malattia\(e\)/%20gruppo%20di%20malattie=Emofilia-A&title=Emofilia-A&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=IT&data_id=13895&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=emofilia-A&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Malattia(e)/%20gruppo%20di%20malattie=Emofilia-A&title=Emofilia-A&search=Disease_Search_Simple)
- [8] <http://www.malattieemorragiche.it/lemofilia-malattia-ereditaria-x-linked/>
- [9] Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia*. 2010 Jan;16(1):20-32
- [10] Srivastava A, Chuansumrit A, Chandy M, Duraiswamy G, Karagus C. Management of haemophilia in the developing world. *Haemophilia* 1998; 4: 474-80
- [11] Nathwani AC, Tuddenham EGD. Epidemiology of coagulation disorders. *Baillie're's Clin Haematol* 1992; 5: 383-439
- [12] Aledort LM. Unsolved problems in haemophilia. *Haemophilia* 1998; 4: 341-5

- [13] World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2016. October 2017. <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1690.pdf>
- [14] Giampaolo A, Abbonizio F, Arcieri R, Hassan HJ. Italian Registry of Congenital Bleeding Disorders. *J Clin Med*. 2017 Mar 19;6(3)
- [15] Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. *Gazzetta Ufficiale* n. 109 del 12 maggio 2017
- [16] Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A; Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013 Jan;19(1): e1-47
- [17] Konkle BA, Huston H, Fletcher SN. Hemophilia A. Synonym: Factor VIII Deficiency. *Gene Reviews*. Last update: June 22, 2017
- [18] Loomans JI, Eckhardt CL, Reitter-Pfoertner SE, Holmström M, van Gorkom BL, Leebeek FWG, Santoro C, Haya S, Meijer K, Nijziel MR, van der Bom JG, Fijnvandraat K. Mortality caused by intracranial bleeding in non-severe hemophilia A patients. *J ThrombHaemost*. 2017 Jun;15(6):1115-1122
- [19] Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J* 1979;1(6161):469-70
- [20] von Mackensen S, Gringeri A, Siboni SM, et al. Health-related quality of life and psychological well-being in elderly patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012; 18: 345-52.
- [21] Tagliaferri A, Rivolta GF, Iorio A, et al. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990-2007. *Haemophilia* 2010; 16: 437-46
- [22] Oldenburg J, Kulkarni R, Srivastava A, Mahlangu JN, Blanchette VS, Tsao E, Winding B, Dumont J, Jain N. Improved joint health in subjects with severe haemophilia A treated prophylactically with recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Haemophilia*. 2018 Jan;24(1):77-84.
- [23] Angelini D, Konkle BA, Sood SL. Aging among persons with hemophilia: contemporary concerns. *Semin Hematol*. 2016 Jan;53(1):35-9
- [24] Darby SC, Keeling DM, Spooner RJD, Wan Kan S, Giangrande PLF, Collins PW, et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. *J ThrombHaemost*. 2004; 2:1047-54
- [25] Gringeri A, Mantovani LG, Scalone L, Mannucci PM. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. *Blood*. 2003; 102:2358-63
- [26] Scalone L, Mantovani LG, Mannucci PM, Gringeri A. Quality of life is associated to the orthopaedic status in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2006; 12:154-62
- [27] Kodra Y, Cavazza M, Schieppati A, De Santis M, Armeni P, Arcieri R, Calizzani G, Fattore G, Manzoli L, Mantovani L, Taruscio D. The social burden and quality of life of patients with haemophilia in Italy. *Blood Transfus* 2014, 12 Suppl 3: s567-575. 29
- [28] O'Hara J, Hughes D, Camp C, Burke T, Carroll L, Diego DG. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHES study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 May 31;12(1):106
- [29] Berntorp E. History of prophylaxis. *Haemophilia* 2013; 19:163-5
- [30] White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *ThrombHaemost* 2001;85(3):560
- [31] Regione Lazio. Policlinico "Umberto I", Policlinico "Agostino Gemelli", Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Malattie emorragiche congenite. Percorso diagnostico terapeutico assistenziale. Aprile 2013
- [32] AICE. Associazione Italiana Centri Emofilia. Principi di Trattamento e Aggiornamento delle Raccomandazioni per la Terapia Sostitutiva dell'Emofilia A e B. Disponibile on line: https://www.aiceonline.org/?page_id=8467 (ultimo accesso 06/09/2018)
- [33] Coppola A, Di Capua M, De Simone C. Primary prophylaxis in children with haemophilia. *Blood Transfus*. 2008 Sep;6 Suppl 2: s4-11
- [34] Associazione Italiana Centri Emofilia. Principi di Trattamento e Aggiornamento delle Raccomandazioni per la Terapia Sostitutiva dell'Emofilia A e B. Disponibile on line: https://www.aiceonline.org/?page_id=8467 (ultimo accesso 18/07/2018)
- [35] EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance). Disponibile al sito: <https://www.euhass.org/> (ultimo accesso 30/03/2018)
- [36] Gouw SC, van den Berg HM. The multifactorial etiology of inhibitor development in hemophilia: genetics and environment. *Semin Thromb Hemost*. 2009 Nov;35(8):723-34.
- [37] AICE. Principi di Trattamento e Aggiornamento

- delle Raccomandazioni per la Terapia Sostitutiva dell'Emofilia A e B. Disponibile on line: https://www.aiceonline.org/?page_id=8467 (ultimo accesso 18/07/2018)
- [38] Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia*. 2003 Jul;9(4):418-35
- [39] Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med* 2016; 374:2054-64
- [40] Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S, van Geet C, Kenet G, Mäkiperna A, Molinari AC, Muntean W, Kobelt R, Rivard 2013G, Santagostino E, Thomas A, van den Berg HM; PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2013; 368: 231-9
- [41] European Medicine Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A treated with recombinant factor VIII products. EMA/PRAC/332348/2016. 13 May 2016
- [42] Hanley J, McKernan A, Creagh MD, Classey S, McLaughlin P, Goddard N, Briggs PJ, Frostick S, Giangrande P, Wilde J, Thachil J, Chowdary P; Musculoskeletal Working Party of the UKHCDO. Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline. *Haemophilia*. 2017 Jul;23(4):511-520



Efmoroctocog alfa (Elocta): aspetti di efficacia e sicurezza

Jovana Stojanovic

RAZIONALE, CARATTERISTICHE DEL FARMACO E MECCANISMO D'AZIONE

Efmoroctocog alfa (Elocta), primo fattore VIII ricombinante a emivita prolungata approvato in Italia, ottenuto mediante tecnologia Fc (rFVIII(Fc)), è indicato per la profilassi e il trattamento degli episodi emorragici in persone con emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) di tutte le età.

La produzione di efmoroctocog alfa è realizzata con tecnologia DNA ricombinante (in una linea di cellule embrionali renali umane – “*human embryonic kidney, HEK*”, senza l'aggiunta di alcuna proteina esogena di origine umana o animale nelle colture cellulari, nella purificazione o nella formulazione finale). Il farmaco è indicato per l'uso endovenoso e deve essere infuso nell'arco di pochi minuti con una velocità di somministrazione che non deve superare 10 mL/min. Il numero di unità di rFVIII(Fc) da somministrare è espresso in Unità Internazionali (UI), riferite allo standard OMS attualmente vigente per i prodotti a base di fattore VIII. L'attività di una UI di fattore VIII Fc ricombinante equivale alla quantità di fattore VIII contenuta in 1 dL di plasma umano normale [1].

Meccanismo d'azione

Elocta contiene il principio attivo efmoroctocog alfa, ed è una proteina di fusione interamente ricombinante ad emivita prolungata.

La cascata della coagulazione segue il percorso indicato:

- il fattore VIII viene convertito in fattore VIII attivato e rilasciato dal fattore di von Willebrand dal complesso fattore VIII-fattore di von Willebrand;
- il fattore VIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato e accelera la conversione del fattore X a fattore X attivato sulle superfici dei fosfolipidi;

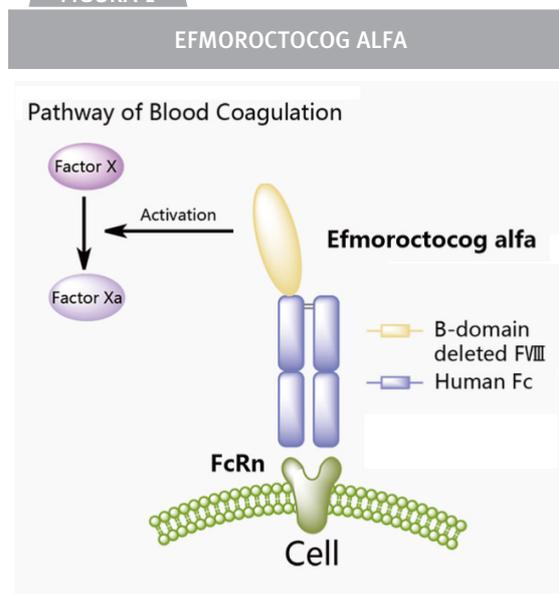
- il fattore X attivato converte la protrombina in trombina;
- la trombina converte il fibrinogeno in fibrina, consentendo la formazione di un coagulo.

Elocta rappresenta la terapia sostitutiva che consente di innalzare i livelli plasmatici di fattore VIII e quindi di correggere temporaneamente la carenza di tale fattore e la diatesi emorragica.

Il farmaco è costituito dal fattore VIII della coagulazione umano, ricombinante, delecto del dominio B, unito con legame covalente al dominio Fc dell'immunoglobulina (Ig) G1 umana (IgG1). Nell'organismo la regione Fc dell'IgG1 umana si lega al recettore neonatale dell'Fc, recettore che fa parte di un meccanismo naturale di ricircolo delle immunoglobuline e che le protegge dalla degradazione lisosomiale, riportandole nel torrente ematico.

Efmoroctocog alfa si lega al recettore neonatale dell'Fc e utilizza lo stesso meccanismo naturale descritto sopra, ritardando la degradazione lisosomiale e conferendo un'emivita plasmatica prolungata (Figura 1).

FIGURA 1



Una recente pubblicazione di Mahlangu e collaboratori [2] ha valutato criticamente la letteratura disponibile sui nuovi prodotti rFVIII e ha proposto di classificare i prodotti rFVIII a emivita prolungata, sulla base dei seguenti requisiti:

1. devono utilizzare la tecnologia ideata per prolungare l'emivita di rFVIII;
2. devono essere privi di prove di bioequivalenza rispetto ad un comparatore rFVIII standard (al di sopra del *cut-off* proposto da FDA/EMA del 125% per gli intervalli di confidenza del 90% per il valore AUC (*Area Under the curve*));
3. devono avere un rapporto di emivita prolungato in merito al comparatore, misurato in uno studio PK di tipo *crossover*.

I risultati del lavoro dimostrano che, attualmente, solo i prodotti che utilizzano la tecnologia di estensione dell'emivita di fusione Fc oppure peghilati soddisfano i criteri proposti [2].

Indicazioni terapeutiche e modalità di somministrazione

Efmoroctocog alfa, come precedentemente descritto, è indicato per il trattamento e la profilassi degli episodi emorragici nei pazienti con emofilia A. Rappresenta una terapia sostitutiva che consente di innalzare i livelli plasmatici di fattore VIII e di correggere temporaneamente la carenza di tale fattore e la diatesi emorragica associata.

Per quanto riguarda la posologia, la dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono da:

- severità della carenza di fattore VIII,
- sede ed entità dell'emorragia,
- condizioni cliniche del paziente.

La sicurezza e l'efficacia di Elocta in pazienti precedentemente non trattati (previously untreated patients, PUPs) non sono state ancora stabilite.

Le indicazioni prevedono:

- a. **Trattamento al bisogno.** Il calcolo della dose necessaria di fattore VIII Fc ricombinante si basa sulla valutazione empirica: *"1 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività del fattore VIII nel plasma di 2 UI/dL"*. La dose necessaria si determina usando la seguente formula:
Unità richieste = peso corporeo (kg)

x aumento desiderato del fattore VIII (%) (UI/dL) x 0,5 (UI/kg per UI/dL). La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono sempre essere orientate ad ottenere l'efficacia clinica del caso specifico. Qualora si verificano episodi emorragici, l'attività del fattore VIII non deve scendere sotto il livello di attività plasmatica indicato (in % del normale o in UI/dL) nel periodo corrispondente. La Tabella 1 [1] può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio in caso di episodi emorragici e di interventi chirurgici.

- b. **Profilassi. La dose raccomandata è di 50 UI/kg ogni 3-5 giorni (per la profilassi a lungo termine).** La dose può essere regolata in base alla risposta del paziente in un intervallo compreso tra 25 e 65 UI/kg. In alcuni casi, in particolare nei pazienti più giovani, possono rendersi necessari intervalli di somministrazione più brevi o dosi più elevate.

- c. **Monitoraggio.** Nel corso del trattamento è consigliabile effettuare un'adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII (mediante test di coagulazione *"one-stage"* o test cromogenico) per definire la dose da somministrare e la frequenza con cui ripetere le infusioni. I singoli pazienti possono presentare una variabilità di risposta al fattore VIII, presentando emivite differenti e raggiungendo livelli differenti di recupero. Nei pazienti sottopeso e sovrappeso può essere necessario modificare la dose in base al peso corporeo. In particolare, in caso di interventi di chirurgia maggiore, è indispensabile un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo dell'analisi della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII).

Per quanto concerne la popolazione adulta, l'esperienza è limitata nei pazienti ≥ 65 anni; per quella pediatrica, invece, risulta che per i bambini di età inferiore ai 12 anni possono essere necessarie dosi più frequenti o più elevate. Per gli adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni valgono le stesse raccomandazioni posologiche previste per gli adulti.

TABELLA 1

GUIDA AL DOSAGGIO DI ELOCTA – TRATTAMENTO DEGLI EPISODI EMORRAGICI E INTERVENTI CHIRURGICI [1]			
GRAVITÀ DELL'EMORRAGIA/ TIPO DI INTERVENTO CHIRURGICO		LIVELLO DI FATTORE VIII RICHIESTO (%) (UI/dL)	FREQUENZA DELLE DOSI (ORE) / DURATA DELLA TERAPIA (GIORNI)
EMORRAGIA	Ematrosi in fase iniziale, emorragia muscolare o emorragia del cavo orale	20-40	Ripetere ogni 12-24 ore per almeno 1 giorno, fino a che l'episodio emorragico, a cessazione del dolore, sia risolto o si sia giunti a guarigione. ¹
	Ematrosi più estesa, emorragia muscolare o ematoma	30-60	Ripetere l'iniezione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più fino alla risoluzione del dolore e dell'invalidità acuta. ¹
	Emorragie pericolose per la vita	60-100	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore finché il paziente non è fuori pericolo.
INTERVENTO CHIRURGICO	Intervento chirurgico minore, estrazioni dentarie incluse	30-60	Ripetere l'iniezione ogni 24 ore, per almeno 1 giorno, fino a guarigione.
	Intervento chirurgico maggiore	80-100 (pre- e post-operatorio)	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore, secondo necessità, fino a un'adeguata guarigione della ferita, quindi continuare la terapia per almeno 7 giorni per mantenere un'attività del fattore VIII compresa tra il 30% e il 60% (UI/dL).

¹ In alcuni pazienti e in determinate circostanze, l'intervallo di somministrazione può essere prolungato fino a 36 ore.

Controindicazioni, avvertenze e precauzioni

Le avvertenze e precauzioni riportate in questo Capitolo riguardano sia la popolazione adulta che quella pediatrica.

Controindicazioni per l'uso del farmaco sono relative all'ipersensibilità al principio attivo (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante e/o dominio Fc) o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Con il farmaco si possono manifestare reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. In caso di comparsa di sintomi di ipersensibilità, la terapia deve essere interrotta immediatamente. I segni delle reazioni di ipersensibilità sono i seguenti: orticaria, orticaria generalizzata, sensazione di costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi.

Gli inibitori rappresentano degli anticorpi neutralizzanti verso il fattore VIII e sono una complicanza nota nel trattamento. Tali inibitori sono in genere immunoglobuline IgG dirette contro il fattore VIII e sono misurati in Unità Bethesda (UB) per mL di plasma, utilizzando il test modificato.

Il rischio di sviluppare inibitori è spesso correlato alla severità della malattia e al tempo di esposizione al fattore VIII, essendo maggiore entro i primi 20 giorni di esposizione.

Raramente, gli inibitori si possono sviluppare dopo i primi 100 giorni di esposizione.

In pazienti precedentemente trattati, con più di 100 giorni di esposizione e con precedente anamnesi di sviluppo di inibitori, sono stati osservati casi di recidiva degli inibitori (a basso titolo) dopo il passaggio da un prodotto a base di fattore VIII a un altro. In questi casi, si raccomanda un attento monitoraggio di tutti i pazienti in merito alla comparsa di inibitori.

La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipende principalmente dal titolo dell'inibitore: gli inibitori a basso titolo presenti temporaneamente o che rimarranno costantemente a basso titolo incideranno meno sul rischio di risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori ad alto titolo.

Qualora non si raggiungano i livelli plasmatici attesi di attività del fattore VIII o qualora l'emorragia non sia controllabile con una dose adeguata, deve essere ricercata la presenza di inibitori del fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitori, la terapia a base di fattore VIII può rivelarsi non efficace e pertanto devono essere prese in considerazione altre opzioni terapeutiche.

Avvertenze speciali si riferiscono a pazienti con fattori di rischio cardiovascolari preesistenti,

dove la terapia sostitutiva con FVIII può aumentare il rischio cardiovascolare. Inoltre, se il paziente ha la necessità di un dispositivo di accesso venoso centrale (*central venous access device*, CVAD) deve essere considerato il rischio di complicanze legate al CVAD, comprendenti infezioni locali, batteriemia e trombosi nella sede del catetere.

In merito alle interazioni con altri medicinali, non sono stati condotti studi d'interazione. Non è disponibile alcuna esperienza in merito all'uso del fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento. Non sono disponibili dati sulla fertilità, né studi di genotossicità, potenziale cancerogenico, tossicità della riproduzione o dello sviluppo embrionico [1].

EFMOROCTOCOG ALFA: ASPETTI DI EFFICACIA E SICUREZZA

Introduzione

Il trattamento dell'emofilia A è basato sulla terapia sostitutiva con fattore VIII della coagulazione (FVIII) in regime di profilassi o come terapia al bisogno per l'episodio emorragico. Singoli prodotti attualmente in uso nell'UE, possono essere suddivisi in due gruppi: fattori VIII derivati dal plasma (pdFVIII) e fattori prodotti con la tecnologia del DNA ricombinante (rFVIII).

La comparsa di alloanticorpi IgG (inibitori) rappresenta una grave complicanza e può causare l'impossibilità di controllare adeguatamente l'emorragia. Il trattamento con entrambi i gruppi di prodotti può portare allo sviluppo di inibitori. A rischio maggiore sono principalmente pazienti non trattati in precedenza (*previously-untreated patients*, PUP) o pazienti minimamente trattati (*minimally treated patients*, MTP) che rientrano ancora nei primi 50 giorni di esposizione al trattamento, mentre gli inibitori hanno meno probabilità di manifestarsi nei pazienti precedentemente trattati (*previously-treated patients*, PTP) con almeno 100 giorni di esposizione.

I fattori di rischio noti includono quelli correlati al trattamento (numero di giorni e l'intensità dell'esposizione, trattamento al bisogno, particolarmente nell'ambito di segnali premonitori quali trauma o intervento chirurgico, e la giovane età al primo trattamento) e fattori correlati al paziente (tipo di mutazione del gene F8, gravità dell'emofilia, etnia, familiarità per lo

sviluppo di inibitori e possibile formazione di HLADR - antigene leucocitario umano - correlato all'antigene D).

Si sono sviluppati importanti dibattiti sulle differenze tra i due gruppi di prodotto, in termini di rischio per lo sviluppo di inibitori, e diversi studi osservazionali e clinici sono stati pubblicati recentemente [3-7].

Le discussioni sollevate tra la comunità scientifica e le istituzioni nazionali hanno portato ai processi di rivalutazione stabiliti dagli organi legislativi (in particolare il comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) - il comitato dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) responsabile della valutazione e del monitoraggio della sicurezza di farmaci). Dopo numerose pubblicazioni, nel 2016 il PRAC ha condotto una meta-analisi per valutare ulteriormente il profilo di sicurezza di questi farmaci attraverso una stretta collaborazione con il mondo accademico (fornendo dati grezzi in conformità con le norme sulla protezione dei dati). Le analisi aggregate di 1102 PUPs provenienti da tre studi (481 RODIN, 293 FranceCoag e 328 UKHCDO) hanno permesso di concludere che i prodotti specifici (octocog alfa) non sono associati a un rischio maggiore di sviluppo di inibitori del fattore VIII rispetto ad altri prodotti a base di fattore VIII ricombinante nei PUP [4,5,7]. Inoltre, il PRAC ha esaminato la letteratura scientifica in merito agli inibitori de novo nei PTPs, dimostrando che in molti studi, tra cui il registro EUHASS, la frequenza potrebbe essere classificata come "non comune" [8,9].

Questi studi risentono dei limiti che rendono difficile l'interpretazione dei risultati. In particolare:

- *selection bias* (possibile distorsione da selezione) - relativo alla metodologia degli studi osservazionali,
- non si è sempre stati in grado di raccogliere informazioni sulle covariate (molto importante se si tiene in considerazione che il rischio di sviluppo di inibitori è multifattoriale),
- non c'è stata la possibilità di confrontare singoli prodotti.

Lo studio SIPPET (*Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers*), è stato condotto per valutare il rischio relativo degli inibitori in un gruppo di pazienti trattati con pdFVIII rispetto a rFVIII (pazienti < 6 anni, di sesso maschile, con emofilia A grave, nessun trattamento precedente con qualsiasi

concentrato a base di FVIII, provenienti da 42 centri). Si tratta di una sperimentazione controllata randomizzata in aperto. I risultati hanno mostrato che i pazienti trattati con prodotti a base di rFVIII presentavano un'incidenza più alta dell'87 % di tutti gli inibitori rispetto a quelli trattati con prodotti a base di pdFVIII (che contenevano FvW) (RR, 1,87, 95 % IC, 1,17 - 2,96). Per quanto riguarda gli inibitori ad alto titolo, il rapporto di rischio è stato di 1,69 (95 % IC, 0,96 - 2,98) [10].

L'analisi dello studio SIPPET presenta una serie di limiti, come illustrato di seguito:

- lo studio non consente di giungere a conclusioni specifiche per un prodotto,
- vi sono limiti metodologici: incertezza nel processo di randomizzazione e *selection bias*,
- ci sono dei limiti all'analisi statistica: non è stata pubblicata alcuna analisi primaria predefinita; lo studio è stato interrotto (questo introduce una eventualità di distorsione da parte dello sperimentatore ed un aumento della probabilità di rilevazione di un effetto non presente),
- i regimi terapeutici nell'UE sono diversi da quelli all'interno dello studio SIPPET.

Tenendo in considerazione tutta la letteratura scientifica e il fatto che il confronto diretto degli studi singoli è discutibile a causa della diversità delle metodologie e delle popolazioni incluse, il PRAC è giunto alla conclusione che, sulla base dei dati disponibili esaminati, non esiste nessuna prova chiara e coerente che indichi differenze significative da un punto di vista statistico e clinico nel rischio di inibitori tra le classi di prodotti a base di FVIII.

Il *gold standard* per l'eradicazione degli inibitori del fattore VIII nella emofilia A grave è rappresentato dalla procedura nota come *Immune tolerance induction* (ITI), un trattamento che di solito richiede procedure lunghe associate ad un impegno/carico elevato sia per i pazienti sia per le risorse sanitarie [11,12].

Tale trattamento consiste nell'infusione quotidiana di alte dosi di concentrato di FVIII (100 - 200 U/kg/die) o, a dosaggio più basso, a giorni alterni (25 U/kg) per rendere il paziente "tollerante" al FVIII esogeno. I risultati di precedenti studi rivelano tassi di successo ITI dal 50% all'88%, e circa 1-2 anni per completare il trattamento. Per coloro che falliscono un ciclo

iniziale di ITI, una ITI di salvataggio viene spesso testata, di solito con un cambiamento nel tipo di fattore.

In merito al meccanismo di azione biologico di rFVIII-Fc, la porzione Fc sembra promuovere la tolleranza specifica all'antigene delle proteine a cui è fuso, in questo caso rFVIII, inducendo l'attività di cellule T regolatorie. Negli studi preclinici, il titolo e la frequenza degli inibitori sono stati significativamente ridotti nei topi con emofilia A trattati con rFVIII-Fc rispetto ai topi trattati con rFVIII [13].

Recentemente sono stati pubblicati una serie di *case report* che descrivono il potenziale ruolo di rFVIII-Fc nell'ITI, quali:

1. Grooms e colleghi hanno osservato un paziente di 15 mesi, con emofilia A grave e alto titolo di inibitori, durante il trattamento in regime di profilassi con FVIII ricombinante (rFVIII). Gli autori hanno osservato una significativa riduzione del titolo dell'inibitore infondendo rFVIII-Fc due volte alla settimana [14].
2. Una *case series* che descrive l'uso di rFVIII-Fc in ITI in 3 pazienti pediatriche con emofilia A grave con inibitori, ha dimostrato che il suo uso per l'ITI è sicuro e potenzialmente molto efficace. In particolare, confrontando il periodo di trattamento rFVIII-Fc con quello degli altri prodotti questo è risultato più breve (tutti e tre i soggetti hanno avuto la negativizzazione degli anticorpi anti-FVIII in 3,1, 1,1 e 2,8 mesi rispettivamente), una frequenza di somministrazione più bassa (l'ITI è stata iniziata con la dose di 100-200 UI/kg di rFVIII-Fc e con un intervallo di dosaggio da ogni due giorni fino a tre volte alla settimana) [15].
3. Il *case report* di Ragni e colleghi ha dimostrato uno sviluppo degli inibitori a basso titolo in un bambino con emofilia A grave trattato con rFVIII-Fc (proveniente da una famiglia con storia nota di inibitori) rispetto agli inibitori ad alto titolo insorti nel cugino materno trattato con rFVIII [16].

Inoltre, è stata recentemente pubblicata una revisione retrospettiva e multicentrica delle cartelle cliniche di 19 pazienti con emofilia A grave, utilizzando solo metodi statistici descrittivi, senza misure statistiche inferenziali. Sono stati identificati 7 pazienti sottoposti ad

ITI con rFVIII^hFc per la prima volta e la maggior parte di loro presentava almeno un fattore prognostico negativo associato al fallimento dell'ITI. Quattro su 7 hanno raggiunto ITI in una mediana di 7,8 mesi, un intervallo di tempo abbastanza rapido nei pazienti ad alto rischio di fallimento. Per il *rescue* ITI (ITI di salvataggio), è stato più difficile trarre conclusioni poiché la maggior parte di questi pazienti era ancora in fase di ITI con rFVIII^hFc al momento della raccolta dei dati [17].

Anche se la letteratura attuale presenta alcuni risultati ottimistici, futuri studi prospettici dovrebbero confermare se l'ITI può essere raggiunta in modo sicuro e più rapido con rFVIII^hFc e valutare la dose ottimale necessaria.

Efficacia e Sicurezza di Elocta

Una revisione sistematica della letteratura è stata condotta per individuare gli studi clinici pubblicati su emorococog alfa. La metodologia della ricerca è riportata in Appendice 1. In

totale, quattro studi clinici sono stati ritenuti idonei per la valutazione e sono stati incorporati nella seguente revisione (Tabella 2).

Nella sezione seguente sono evidenziati i principali risultati di ogni singolo studio, facendo un breve riassunto sull'efficacia complessiva e sulla sicurezza di rFVIII^hFc:

- Lo studio di fase 1/2a di Powell e colleghi (18) ha mostrato una buona tollerabilità di rFVIII^hFc con entrambi i dosaggi di 25 UI/kg e 65 UI/kg. La maggior parte degli eventi avversi sono stati di carattere moderato e sono stati considerati come non correlati al trattamento. Durante lo studio, nessun evento avverso grave o morte è stato riscontrato. L'emivita del prodotto è risultata maggiore, mentre la *clearance* minore quando confrontate con quelle di un prodotto convenzionale rFVIII. Questo profilo PK migliore potrebbe supportare una frequenza di somministrazione minore nel regime di profilassi.

TABELLA 2

OVERVIEW DEGLI STUDI CLINICI			
AUTHOR/STUDY NAME	YEAR	TYPE/PHASE	AIM
Powell et al. [18]	2012	open-label; multicenter; phase 1/2a; sequential design	to investigate the safety and PK of a long-lasting rFVIII ^h Fc fusion protein in subjects with hemophilia A
Mahlangu et al. [19] A-LONG study	2014	open-label; multicenter; phase 3; partially randomized study	to evaluate the comparative PK of rFVIII ^h Fc and rFVIII, and the safety, tolerability, and efficacy of repeated rFVIII ^h Fc dosing for prophylaxis, treatment of acute bleeding, and perioperative management in previously treated adolescents and adults with hemophilia A.
Young et al. [20] Kids A-LONG	2015	open-label; multicenter; phase 3	to evaluate the safety, efficacy and PK of rFVIII ^h Fc, in previously treated children with severe hemophilia A
Nolan et al. [21] ASPIRE	2016	interim analyses, extension study, ASPIRE; open-label, non-randomized study	to evaluate the long-term safety of rFVIII ^h Fc and its efficacy in the prevention and treatment of bleeding episodes in subjects with haemophilia A

- Nello studio A-LONG [19], rFVIIIc ha mostrato un eccellente profilo di efficacia, con valori di ABR bassi nella popolazione adulta e adolescente. Il valore di ABR è stato significativamente ridotto del 92% (nel gruppo profilassi personalizzata) e del 76% (nel gruppo di profilassi settimanale) rispetto al trattamento al bisogno. Complessivamente, il 98% degli episodi emorragici sono stati risolti con una o due infusioni. La maggior parte dei soggetti (81,4%) nel braccio di profilassi non ha richiesto nessun aggiustamento di dosaggio. Questi dati confermano la relativa facilità con cui i soggetti sono passati dal precedente regime FVIII a rFVIIIc. Il profilo PK, in termini di prolungata emivita e *clearance* ridotta rispetto ai prodotti convenzionali di rFVIII, potrebbe introdurre la possibilità di ridurre la frequenza di somministrazione e quindi migliorare la potenziale aderenza terapeutica dei pazienti. Inoltre, rFVIIIc è stato ben tollerato, con gli AEs in linea con il profilo della popolazione dei pazienti con emofilia A. Non sono state registrate evidenze di un potenziale incremento di immunogenicità e di potenziale sviluppo di inibitori.
- Nei pazienti pediatrici di età inferiore a 12 anni nello studio Kids A-LONG [20], la tollerabilità e l'efficacia del rFVIIIc è stata confermata, senza nessuna evidenza di immunogenicità e senza sviluppo degli inibitori. In particolare, 81,4% degli episodi di sanguinamento sono stati risolti con una sola infusione. Inoltre, il 46,4% dei bambini non ha manifestato episodi emorragici durante lo studio. Le analisi PK supportano la possibilità di estendere l'intervallo di dosaggio e di ridurre la frequenza di infusione con rFVIIIc rispetto a prodotti convenzionali rFVIII.
- Lo studio di estensione ASPIRE [21] rappresenta la prima esperienza di trattamento a lungo termine e i risultati confermano la sicurezza e l'efficacia di rFVIIIc nella prevenzione e nel trattamento degli episodi emorragici nei pazienti pediatrici, negli adolescenti e negli adulti con emofilia A grave. L'efficacia nella prevenzione

e nella gestione dell'emorragia è stata mantenuta nel corso dello studio – in alcuni casi il numero dei sanguinamenti intrarticolari è risultato più basso rispetto agli studi A-LONG o Kids A-LONG. Sebbene sia stato permesso ai pazienti di modificare il regime di trattamento, solo il 28% e il 3,3% dei soggetti A-LONG e Kids A-LONG, rispettivamente, hanno modificato il regime al momento dell'arruolamento o durante lo studio e, comunque, la maggior parte ha cambiato gruppo per aumentare l'intervallo di tempo tra una somministrazione e la successiva. In particolare, la maggior parte dei soggetti in regime di profilassi con rFVIIIc è stata in grado di mantenere o allungare l'intervallo dell'infusione, con una dose totale settimanale paragonabile o inferiore rispetto a quella utilizzata nello studio di provenienza. Questi dati sembrano suggerire che la profilassi di rFVIIIc potrebbe offrire una maggiore flessibilità di trattamento – se desiderato – e che rFVIIIc potrebbe essere somministrato con la stessa frequenza per mantenere livelli di FVIII più alti, oppure che si potrebbe somministrare con un intervallo di dosaggio prolungato per ridurre il carico legato all'infusione, ma mantenendo la protezione. I dati di sicurezza indicano che nessun soggetto ha sviluppato inibitori durante lo studio e gli AE osservati erano generalmente sovrapponibili a quelli attesi nella popolazione generale di pazienti con emofilia A. Una *post-hoc* analisi ha valutato i cambiamenti nello stato di salute delle articolazioni in un periodo di circa 2,8 anni in 47 pazienti provenienti dagli studi A-LONG e ASPIRE. Lo studio di Oldenburg et al. [22] ha incluso i soggetti che avevano tutti i dati disponibili, nei diversi *time points*, relativi allo *score modified Haemophilia Joint Health Score* (mHJHS). Anche se i risultati di questo studio sono relativi a un numero ristretto di soggetti, questo studio ha evidenziato che la salute delle articolazioni può essere migliorata nei soggetti con emofilia grave trattata a lungo termine con profilassi rFVIIIc.

La maggior parte dei progressi fatti può essere attribuita ai benefici associati alla riduzione della tumefazione e all'aumento della forza muscolare e della capacità di movimento.

Le analisi sui dati riguardanti l'esperienza nel contesto italiano sono attualmente in corso. In particolare, è in corso l'analisi sull'esperienza dei pazienti seguiti presso il Centro di emofilia di Parma, passati dal prodotto di emivita standard alla profilassi con rFVIII-Fc. Tali analisi

sono finalizzate a verificare la possibilità di una riduzione dei consumi di FVIII e una riduzione nel numero delle infusioni [23]. I primi risultati su 11 pazienti [24] dimostrano, dopo lo switch a rFVIII-Fc, sia la riduzione del numero di infusioni (riduzione media del 44%), sia la riduzione del consumo di FVIII (riduzione media del 14,5%) a fronte di esiti clinici favorevoli e del miglioramento della qualità della vita (QoL) legato al ridotto *burden* delle infusioni.

Bibliografia

- [1] AIFA. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. 28/11/2017. Italia--EMA Assessment report. 24 September 2015. EMA/671791/2015. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). London, UK
- [2] Mahlangu et al. Defining extended half-life rFVIII—A critical review of the evidence. *Haemophilia*. 2018;1-11
- [3] 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
- [4] 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
- [5] 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
- [6] Gouw et al. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*, 1 JUNE 2007, Vol 109, N 11
- [7] Gouw et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study *Blood*. 2013;121(20):4046-4055
- [8] Iorio et al. Natural history and clinical characteristics of inhibitors in previously treated haemophilia A patients: a case series. *Haemophilia*. 2017 Mar;23(2):255-263. doi: 10.1111/hae.13167. Epub 2017 Feb 15
- [9] Fischer et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost*. 2015 May;113(5):968-75. doi: 10.1160/TH14-10-0826. Epub 2015 Jan 8
- [10] F. Peyvandi et al. "A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A" *N Engl J Med*. 2016 May26;374(21):2054-64
- [11] Wight J, Paisley S, Knight C. Immune tolerance induction in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia*.2003;9:436-463
- [12] Su JZJ, Buckley B, Rising T, Hou Q, Jain N. The immune tolerance induction factor utilizations and costs for the management of male hemophilia-A patients who developed inhibitors. *Am Soc Hematol*. 2016;128: P4758
- [13] Liu T, Hoehn T, Hoehn S, Patarroyo-White S, Pierce G, Jiang H. Evaluation of antibody responses to rFVIII-Fc compared to Xyntha and Advate in hemophilia A mice. *Haemophilia* 2012; 18(Suppl. S3): 41
- [14] Groomes et al. Reduction of Factor VIII Inhibitor Titers During Immune Tolerance Induction with Recombinant Factor VIII-Fc Fusion Protein. *Charles L. Pediatr Blood Cancer*.
- [15] Malec et al. Extended half-life factor VIII for immune tolerance induction in haemophilia. *Haemophilia* (2016), 22, e545--e575
- [16] Ragni et al. Inhibitor development in two cousins receiving full-length factor VIII (FVIII) and FVIII-Fc fusion protein. *Haemophilia* (2016), 1-3
- [17] Carcao et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A with inhibitors—A retrospective analysis. *Haemophilia*. 2018;1-8
- [18] Powell JS et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood*. 2012 Mar 29; 119(13): 3031-3037.

- [19] Mahlangu J1, Powell JS, Ragni MV et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014 Jan 16;123(3):317-25.
- [20] Young et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2015; 13:967-977
- [21] B. Nolan J. Mahlangu D. Perry et al. Long term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) in subjects with haemophilia A. *Haemophilia* (2016),22, 72-80
- [22] J. Oldenburg et al. Improved joint health in subjects with severe haemophilia A treated prophylactically with recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Haemophilia*. 2018; 24:77-84.
- [23] Tagliaferri A et al. Benefits of switch to fVIII-fc: experience of prophylaxis in eight patients – Poster EAHAD 2018
- [24] Tagliaferri et al. Switch to prophylaxis with RFVIII-FC: Real-life single center experience in 11 patients. Poster Siset 2018
- [25] Dumont et al. Prolonged activity of a recombinant factor VIII-Fc fusion protein in hemophilia A mice and dogs. *Blood*. 2012 Mar 29; 119(13): 3024-3030.
- [26] AD Shapiro et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (2014),12:1788-1800
- [27] Shapiro, AD; Mahlangu, JN; Perry, D; Pasi, J; Quon, DV; Chowdary, P; Tsao, E; Li, S; Innes, A; Pierce, GF; Allen, GA. Treatment of bleeding episodes with recombinant factor VIII Fc fusion protein in A-LONG study subjects with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2017; 3:23; 392 - 399



Valutazione economica di Efmoroctocog alfa (Elocta) nel contesto di cura italiano

Silvia Coretti, Filippo Rumi, Francesco Sacco, Americo Cicchetti

INTRODUZIONE

L'emofilia congenita A è una patologia ereditaria caratterizzata da episodi di sanguinamento spontanei dovuti alla mancanza del fattore di coagulazione VIII (FVIII). Il trattamento per l'emofilia A avviene tramite la terapia sostitutiva con FVIII e rappresenta un grande onere economico per i sistemi sanitari nazionali e per la società. La disponibilità di nuovi prodotti a fattore di coagulazione prolungata (rVIII Fc) può cambiare il modo in cui viene gestita questa patologia; la loro valutazione economica, perciò, è essenziale per consentire una scelta di trattamento informata. Ad oggi, esistono numerose evidenze a supporto della costo-efficacia dei regimi di trattamento a base di Fattore VIII. La discussione di tali evidenze è rimandata al paragrafo dedicato alla costo-efficacia. Sono pochi, invece, e meno trasferibili da un contesto all'altro, i lavori volti ad investigare la sostenibilità economica di questi trattamenti. Solo uno studio [1] approfondisce il tema dell'impatto sul budget dell'introduzione del fattore rVIII Fc nella pratica clinica per la gestione di pazienti con emofilia A. Tale lavoro prende in considerazione la composizione del mercato così come appariva al momento del lancio di rVIII Fc nella profilassi dei sanguinamenti nei pazienti pediatrici ed adulti con emofilia A.

Costruendo su questa base e alla luce dell'effettiva diffusione del farmaco nei primi anni di commercializzazione, il presente lavoro analizzerà l'impatto sul budget del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) dell'introduzione nella pratica clinica di efmoroctocog alfa (proteina di fusione costituita dal fattore VIII della coagulazione umano ricombinante legato al dominio Fc):

1. nella profilassi dei sanguinamenti in

2. nel trattamento *on-demand* dei pazienti adulti con emofilia A lieve.

Secondo studi recenti, infatti, il dosaggio settimanale in profilassi di prodotti a emivita prolungata come efmoroctocog alfa, hanno il potenziale per fornire una migliore protezione dagli episodi di sanguinamento rispetto al trattamento episodico, nonché una più efficace risoluzione dei danni alle articolazioni bersaglio e una riduzione del carico terapeutico associato a intervalli di dosaggio più frequenti. Per tale motivo, l'analisi condotta pone particolare attenzione al trattamento dei pazienti in profilassi.

Il farmaco oggetto dell'analisi è stato sviluppato utilizzando la tecnologia di fusione (Fc) per prolungarne la circolazione nel corpo e la sua efficacia e sicurezza sono state studiate in pazienti affetti da emofilia A a partire dal 2010. Una nuova analisi longitudinale post hoc dello studio cardine di Fase III A-LONG supporta un crescente numero di dati clinici, i quali mostrano che il trattamento in profilassi con efmoroctocog alfa può avere un impatto positivo a lungo termine sulla salute delle articolazioni.

Il trattamento profilattico a base di Fattore VIII è riconosciuto come la terapia ottimale per l'emofilia A grave. Secondo le linee guida della Federazione Mondiale Emofilia, questo regime di trattamento prevede tradizionalmente infusioni tre volte alla settimana con prodotti a base di fattori convenzionali. Con l'emivita prolungata del farmaco, i pazienti possono estendere gli intervalli di dosaggio fino a cinque giorni, con infusioni meno frequenti.

In questo capitolo si presentano i risultati della valutazione del valore di Elocta rispetto ai suoi diretti comparatori effettuata sia tramite una revisione degli studi di costo-efficacia disponibili, sia tramite la costruzione ex novo di un modello di costo-efficacia. L'ultima parte

del capitolo affronta, invece, il tema della sostenibilità del farmaco attraverso un'analisi di budget impact.

REVISIONE DELLA LETTERATURA DISPONIBILE

È stata svolta una revisione di letteratura, non sistematica, allo scopo di ricercare l'evidenza economica esistente, dalla quale, sono emersi 18 articoli rilevanti che prendono in esame valutazioni economiche complete: 5 studi sono riconducibili al setting italiano; gli altri 11 analizzano invece le esperienze maturate in altri setting internazionali.

Gli studi con setting non italiano selezionati fanno riferimento a differenti Paesi. Sono state riscontrate 7 analisi di costo-utilità, 3 analisi di costo-efficacia ed una revisione sistematica di letteratura che aggrega analisi di diverso tipo. È possibile notare una grande omogeneità per quanto riguarda l'orizzonte temporale, mentre la prospettiva utilizzata è varia tra i diversi studi (società, terzo pagante, servizio sanitario nazionale).

Per quanto riguarda i risultati, lo studio più recente di Nathaniel et al. [2] mostra come efmorotocog alfa risultati dominante (più efficace e meno costoso) rispetto agli altri fattori ricombinanti FVIII: in termini, quindi, di beneficio monetario netto (NMB), l'utilizzo del nuovo fattore ricombinante genera un risparmio di 9.3 milioni di corone svedesi SEK (895.132 € circa), mentre, la riduzione del sanguinamento e la riduzione della frequenza delle iniezioni producono 0.59 anni di vita ponderati per la qualità (Quality Adjusted Life Years, QALY); con una soglia di disponibilità a pagare massima di 500.000 SEK per QALY guadagnato, l'analisi di sensibilità mostra un 85% di probabilità di costo-efficacia del fattore ricombinante (rFVIIIIFc).

Analizzando gli studi comparativi di profilassi versus la terapia *on-demand* è possibile notare una variabilità accentuata per quanto riguarda i risultati espressi in termini di rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER), ossia costo per unità di efficacia guadagnato. Nell'analisi inglese di Farrugia et al. [3] emerge un ICER dominante, mentre nello stesso studio è possibile notare un ICER di 879.168 SEK nell'analisi svedese e di 68.109 USD nell'analisi statunitense (data anche dal costo più elevato del fattore ricombinante negli

Stati Uniti), nonché, passando ad un regime di profilassi giornaliero, gli ICER tendono ad essere dominanti sulla terapia *on-demand*. Altra analisi che mostra risultati differenti in base al fattore ricombinante utilizzato è quella di Castro-Jaramillo [4], che evidenzia un ICER di 55.204 USD che aumenta a 91.494 USD se si utilizza il fattore ricombinante FVIII in profilassi. Miners, ha svolto due analisi di costo-efficacia con una popolazione ipotetica di pazienti: la prima nel 2002 [5] che ha generato un ICER di 46.500€ (59,315€), la seconda nel 2009 dove l'ICER risulta inferiore e pari a 38.000€ (48.469€) [6]. In Lippert et al.[7], vengono presentati gli ICER di Germania e Svezia con un orizzonte temporale di 1 anno: questi differiscono parecchio tra loro (6,650 € in Germania, 14.138€ in Svezia).

La variabilità dei risultati è determinata dalla pluralità di voci di costo che possono essere inseriti all'interno delle analisi, dal costo individuale (o per Paese) di ogni fattore VIII utilizzato e dagli outcome utilizzati come è anche possibile notare da Gharibnaseri et al. [8] e da Petrova et al. [9], dove si sottolinea che i costi aggiuntivi del trattamento *on-demand* influenzano particolarmente l'ICER e che, nonostante l'incremento di costo associato al fattore ricombinante FVIII, si può generare un risparmio di costo sugli altri servizi del servizio sanitario, con la massima spesa quantificabile in 1,8 milioni di BGN (922.148 €) se tutti i pazienti venissero trattati con la terapia profilattica. Variabilità confermata dall'unica revisione sistematica inserita negli articoli selezionati di Odnoletkova et al. [10], che mostra variabilità negli ICER: da 1.029 € a 18.128 € se espressi in costo per sanguinamento evitato; da un potenziale risparmio di costi a 1.538.460 € se espressi in costo per QALY; da un potenziale risparmio di costi a un ICER di 80.566 € per QALY negli studi sviluppati attraverso successive modificazioni di uno stesso Markov.

Per quanto riguarda la terapia con ITI (*Immune Tolerance Induction*), lo studio di Earnshaw et al. [11] mostra una costo-efficacia del trattamento rispetto alla profilassi o alla terapia *on-demand*: la terapia ITI risulta costo-efficace (con un ICER inferiore a 50.000 \$ nel 100% dei casi) e risulta essere cost-saving con probabilità dell'84,4% quando è comparata con la terapia profilattica, mentre quando viene comparata con la terapia *on-demand* risulta essere cost-saving nel 52.7% dei casi e risulta quindi essere costo-efficace (con

ICER inferiore a 50.000 \$ nel 61.1% dei casi e inferiore a 100.000 \$ nel 63.9%). Nello studio di Knight et al.[12], vengono analizzati tre differenti regimi di terapia ITI versus tre regimi di terapia *on-demand*: nello specifico, il protocollo Malmo risulta essere dominante rispetto ai regimi *on-demand* mentre per gli altri protocolli (Bonn e Low-Dose) possiamo riscontrare degli ICER variabili da 81.826 € per QALY a 172.203 € per QALY.

Nelle Tabelle 1 e 2 vengono sintetizzati gli studi di valutazione economica relativi ad Elocta® nel contesto italiano ed in quello internazionale.

ANALISI DI COSTO-EFFICACIA

Obiettivi

L'obiettivo del presente lavoro è quello di confrontare la costo-efficacia in regime di profilassi e nel regime *on-demand* dell'alternativa farmacologica Elocta® con i suoi principali comparatori. A tale scopo, sono stati selezionati i seguenti comparatori: Advate®, Novoeight®, Nuwiq®, Refacto®, Kogenate®, Helixate®, Kovaltry® e Afstyl®.

Metodi

Struttura del modello

Per effettuare l'analisi è stato sviluppato un modello di Markov che segue una coorte ipotetica di pazienti in un orizzonte temporale *lifetime*. Tutti i pazienti entrano nel modello comportamentale nello stato "Emofilia A" e ricevono una terapia per il fattore di coagulazione. Il modello contempla le seguenti comparazioni:

1. Elocta® somministrato al bisogno verso altri comparatori somministrati nello stesso regime;
2. Elocta® somministrato come trattamento di profilassi verso altri comparatori somministrati nello stesso regime.

I pazienti nel braccio "*on-demand*" ricevono la terapia esclusivamente dopo un episodio di sanguinamento. Contrariamente, ai pazienti nel braccio "profilassi" vengono somministrate infusioni regolari del fattore di coagulazione in aggiunta alle somministrazioni specifiche che seguono gli episodi di sanguinamento.

I pazienti sono tutti *experienced* quindi, in virtù del trattamento precedente, la loro incidenza di inibitori (anticorpi contro il fattore di coagulazione esogeno) è pari a zero. Tuttavia, possono sperimentare una ricaduta nello stato di salute "inibitori". Dopo la comparsa degli inibitori, i pazienti devono essere trattati con un protocollo specifico per generare immunotolleranza (stato di salute "ITI"). Se il protocollo di immunotolleranza è efficace, gli inibitori vengono sradicati e i pazienti ritornano nello stato "Emofilia A". Se il protocollo non dovesse avere successo, tornano allo stato "Inibitori". I pazienti in questa condizione devono essere trattati con fattori di esclusione, ad es. rFVIIa o AICC (*Activated Prothrombin Complex Concentrates*).

Nella Figura 1 è indicato il modello di Markov strutturato al fine di sviluppare questa analisi. Tale modello è coerente con altri studi trovati in letteratura per mappare la storia naturale della patologia oggetto dell'analisi.

Il modello considera una coorte ipotetica di 1.000 individui con un'età di partenza di 5 anni [19]. L'analisi ha assunto un orizzonte temporale "*lifetime*" con cicli annuali.

Per tener conto della diversa distribuzione temporale dei costi e dei benefici, è stato utilizzato un tasso di sconto pari al 3,5%.

La prospettiva dello studio è quella del Servizio Sanitario Nazionale (SSN); per tale motivo vengono considerati solo i costi diretti sanitari.

Parametri clinici

Per popolare il modello è stata eseguita una revisione della letteratura scientifica. Gli input clinici utilizzati possono essere riassunti in sei macro categorie: mortalità, inibitori, aderenza alla profilassi, tassi di sanguinamento, emorragia intracranica e chirurgia.

I dati relativi alla mortalità sono stati stimati attraverso i rischi relativi nello studio Darby et al. [20]. Tali rischi, sono stratificati per fasce di età e per terapia utilizzata. Le probabilità di transizione associate allo stato "Inibitori" sono state estrapolate attraverso il registro italiano dell'emofilia e dallo studio di Hay et al. [21]. Specificatamente sono state stimate le probabilità di ricaduta ad inibitori e la probabilità di successo dell'induzione di immunotolleranza (ITI). Per quanto riguarda l'aderenza alla profilassi, i tassi sono stati

stimati prendendo in considerazione l'intervento (Elocta®) e i suoi comparatori. Tali dati sono stati estrapolati da Buckley et al. [22]. Gli

episodi di sanguinamento vengono suddivisi dapprima per regime terapeutico (profilassi e *on-demand*) e successivamente vengono

TABELLA 1

ANALISI DI COSTO-EFFICACIA (SETTING ITALIANO)										
AUTORE, ANNO	SETTING	TIPO DI STUDIO	TIPO DI MODELLO	PROSPETTIVA	ORIZZONTE TEMPORALE	POPOLAZIONE	INTERVENTO	COMPARATORE	OUTCOME	RISULTATI
A. Coppola, 2017 [13]	Italia	Analisi di costo-efficacia (CEA)	Modello di Markov	Assistenza sanitaria e sociale	Tutta la vita	Pazienti affetti da grave emofilia A	Profilassi tardiva	Terapia on-demand con saccarosio formulate ricombinante FVIII	Riduzione degli episodi emorragici, morbidità articolare e miglioramento della qualità della vita	Rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) pari a €53.978/QALY.
S. Iannazzo, 2017 [14]	Italia	Analisi di costo-efficacia (CEA)	Modello di micro-simulazione	Servizio sanitario nazionale	1 anno	Popolazione ipotetica di 10000 pazienti con emofilia A	Profilassi standard	Profilassi farmacocinetica	Costi stimanti; tasso annuale di sanguinamento congiunto (AJBR); ICER	Un AJBR medio di 1.01 (95%CrI 0.15-4.51) con un costo annuale per paziente di €265,859 ottenuto con profilassi standard e 0.85 AJBR (95%CrI 0.36-1.9) con un costo di €260,662 con profilassi PK. La profilassi PK risulta dominante rispetto alla profilassi standard.
P. Schinco, 2015 [13]	Italia	Analisi di costo-conseguenza (CCA)	-	Prospettiva del servizio sanitario nazionale; prospettiva sociale	1 anno	Pazienti con grave VWD/ diverso tipo di emofilia	Profilassi di lungo periodo con concentrate di VWF/FVIII	Profilassi di lungo periodo con bassi contenuti di FVIII	Rapporto di costo-beneficio	I costi dell'assistenza sanitaria sono risultati sostanzialmente inferiori con il VWF con un basso contenuto di FVIII rispetto ai concentrati di VWF / FVIII. La terapia con VWF con un basso contenuto di FVIII è stata in grado di ridurre il numero di giorni lavorativi persi per episodio di sanguinamento insieme al disagio correlato ai sanguinamenti e di conseguenza, a migliorare la qualità della vita in tutti questi pazienti.
A. Tagliaferri, 2015 [16]	Italia	Analisi di costo-utilità (CUA)	Modello di simulazione individuale del paziente	Prospettiva del servizio sanitario nazionale italiano; prospettiva sociale	Tutta la vita	Pazienti affetti da grave emofilia A	Profilassi secondaria tardiva	Regime on-demand	Riduzione del sanguinamento; Qualità della vita	Utilizzando la prospettiva del SSN italiano (considerando solo i costi sanitari diretti) la profilassi secondaria mostra un ICER vs on-demand di € 51.202 / QALY; un ICER più favorevole di € 45.432 / QALY è mostrato quando si considerano anche i costi indiretti.
G.L. Colombo, 2011 [17]	Italia	Analisi di costo-utilità (CUA)	Modello di Markov	Prospettiva del sistema sanitario	Tutta la vita	Coorte ipotetica di pazienti con grave emofilia A	Trattamento on-demand	Profilassi primaria; Profilassi secondaria; regime ibrido (profilassi primaria seguita da trattamento su richiesta)	QALY; costi medici diretti; ICER	ICER: profilassi on-demand vs. profilassi primaria pari a € 40.236 per QALY; profilassi on-demand vs. profilassi secondaria pari a € 40229 per QALY; regime on-demand vs. ibrido pari a 119.134 euro per QALY.

stratificati per età [19,23,24]. Le classi di età vengono suddivise tra pazienti con età minore di 6 anni, pazienti con età compresa tra 6 e 12 anni e pazienti con età maggiore di 12.

Infine, per quanto riguarda gli eventi avversi (ICH) e la chirurgia, i dati relativi all'incidenza annuale rispetto al regime terapeutico seguito dal paziente (OD e PRO) sono stati ricavati

TABELLA 2 (CONTINUA)

ANALISI DI COSTO-EFFICACIA (SETTING NON ITALIANO)										
AUTORE, ANNO	SETTING	TIPO DI STUDIO	TIPO DI MODELLO	PROSPETTIVA	ORIZZONTE TEMPORALE	POPOLAZIONE	INTERVENTO	COMPARATORE	OUTCOME	RISULTATI
Nathaniel H., 2017 [2]	Svezia	Analisi di costo-utilità (CUA)	Modello di Markov	Sistema sanitario svedese	Tutta la vita (70 anni)	Pazienti affetti da grave emofilia A	Profilassi con rFVIIIc	Prodotto rFVIII	Tasso di sanguinamento annualizzato (ABR); Qualità della vita tramite disutilità applicata a eventi di sanguinamento e frequenza di iniezione	Nel caso base, rFVIIIc era dominante rispetto al comparatore raggruppato. A causa delle difficoltà associate all'interpretazione dei rapporti costi-benefici incrementali negativi, i risultati sono stati presentati utilizzando il beneficio monetario netto. Un risparmio di 9,3 milioni di corone svedesi per paziente è il risultato di un minor consumo di fattori per la profilassi e la risoluzione del sanguinamento. Meno sanguinamenti ed una frequenza di iniezione ridotta hanno prodotto una stima di 0,59 QALY. L'Analisi Di sensibilità probabilistica ha suggerito una probabilità superiore all'85% di rFVIIIc di efficacia sotto il profilo dei costi ad una soglia di disponibilità a pagare di 500.000 SEK / QALY.
H.E. Castro Jaramillo, 2016 [4]	Colombia	Analisi di costo-utilità (CUA)	Modello di Markov	Prospettiva del sistema sanitario colombiano	Tutta la vita	Pazienti affetti da grave emofilia A	Profilassi primaria	Trattamento on-demand	QALY; ICER	Il costo aggiuntivo per QALY ottenuto dalla profilassi primaria rispetto al trattamento on-demand era di 105.081.022 pesos colombiani (COP) (55.204 USD) e quindi non considerato economicamente efficace in base ad una soglia fino a tre volte l'attuale prodotto interno lordo colombiano. Quando la profilassi primaria è stata fornita per tutta la vita utilizzando il FVIII ricombinante (rFVIII) che è molto più costoso del FVIII, il costo aggiuntivo per QALY acquisito ha raggiunto 174.159.553 COP (91.494 USD).
Z. Gharibnaseri, 2016 [8]	-	Analisi di costo-utilità (CUA)	Modello di regressione	-	Tutta la vita	Pazienti affetti da grave emofilia A	Protocollo di profilassi	Trattamento on-demand	Tasso annuale di sanguinamento (ABR); punteggio comune; interventi medici; qualità della vita	I risultati di base hanno mostrato che il trattamento di pazienti affetti da emofilia A grave con protocolli di profilassi è dominante rispetto al trattamento on-demand durante la vita adulta. Considerando i costi aggiuntivi del trattamento dei pazienti con inibitori ed il numero di interventi medici richiesti nella coorte on-demand, ha un impatto significativo sul rapporto costo-efficacia.
I. Odnoletkova, 2016 [10]	USA; UK; Germania; Olanda; Svezia; Italia; Canada	Review sistematica	-	-	-	Pazienti affetti da grave emofilia A	Profilassi	Trattamento on-demand	ICER	Gli ICERs sono stati espressi in termini di costi per sanguinamenti evitati: € 1.029 a € 18.128; o per QALY guadagnato: da un risparmio di costi a € 1.538.460. Gli studi di modellizzazione hanno segnalato che la profilassi CE è in grado di ridurre i costi fino a 80,566 € / QALY. Le valutazioni con un orizzonte temporale di sei ed un anno hanno calcolato ICERs di € 466.346 e € 1.538.460 / QALY rispettivamente.

rispettivamente dagli studi di Witmer et al. [25] per quanto riguarda l'emorragia intracranica e da Colombo et al. [17] e Tagariello et al. [26] per quanto riguarda la probabilità di essere

sottoposti ad intervento chirurgico a causa dell'emorragia.

I dati di utilità sono stati stimati mediante l'utilizzo delle norme dettate dal gruppo EuroQol

TABELLA 2 (CONTINUA)

ANALISI DI COSTO-EFFICACIA (SETTING NON ITALIANO)										
AUTORE, ANNO	SETTING	TIPO DI STUDIO	TIPO DI MODELLO	PROSPETTIVA	ORIZZONTE TEMPORALE	POPOLAZIONE	INTERVENTO	COMPARATORE	OUTCOME	RISULTATI
S.R. Earnshaw, 2015 [11]	USA	Analisi di costo-efficacia (CEA)	Modello albero decisionale	Prospettiva dei pagatori di terz	Tutta la vita	Pazienti affetti da grave emofilia A	Induzione di tolleranza immunitaria	Profilassi; trattamento on-demand	Costi; eventi di sanguinamento; recidività da inibitori; chirurgia ortopedica; mortalità	I pazienti trattati tramite ITI o con trattamento profilattico con agenti bypassanti, hanno riportato rispettivamente circa il 77% ed il 61% di eventi emorragici in meno rispetto ai pazienti trattati con terapia on-demand. I pazienti trattati tramite ITI sono stati proiettati per vivere 4,3 anni in più rispetto ai pazienti in profilassi e terapia on-demand ed hanno 4,3 e 9,9 più QALY rispetto ai pazienti in profilassi e sotto terapia on-demand. Di conseguenza, i costi stimati per il trattamento dei pazienti con inibitori erano inferiori per ITI rispetto al trattamento on-demand o alla profilassi con agenti aggiranti. L'analisi di sensibilità probabilistica ha mostrato che l'ITI era cost-saving l'84,4% delle volte ed era economicamente conveniente (ICER ≤ \$ 50 000) il 100,0% delle volte rispetto alla profilassi. Confrontando l'ITI con il trattamento su richiesta, l'analisi di sensibilità probabilistica ha mostrato che ITI costava il 52,7% delle volte ed era economica al 61,1% (ICER ≤ \$ 50 000) e al 63,9% (ICER ≤ \$ 100 000) del tempo.
M. Kip, 2014 [18]	Olanda	Analisi di costo-efficacia (CEA)	Modello di Markov	Prospettiva sociale	Tutta la vita	Pazienti affetti da grave emofilia A	Trattamento profilattico	Profilassi della dose intermedia; on-demand; profilassi on-demand	Tasso di sanguinamento congiunto; Sviluppo dell'inibitore; Qualità della vita correlata alla salute	Il trattamento della profilassi era associato alla massima qualità di vita. La curva di accettabilità in termini di costo-efficacia mostra una probabilità del 90% per il trattamento della profilassi di essere efficace sotto il profilo dei costi a una soglia di € 0 rispetto al trattamento OD. Rispetto alla profilassi con un passaggio ad OD a 18 anni, il trattamento di profilassi ha una probabilità del 50% di essere redditizio a una soglia di € 80.000.
G. Petrova, 2014 [9]	Bulgaria	Cost-utility analysis	-	National Health Service perspective	From 18 years old up to 40 years old	Patients affected by haemophilia A severe	Prophylaxis	On-demand treatment	Total costs; QALY; ICER	Nonostante l'aumento dei costi per il fattore VIII di 20 milioni di BGN, il risparmio ottenuto da altri servizi sanitari e i costi indiretti riducono i costi complessivi di 5,3 milioni di BGN. Con l'aumento dell'età dei pazienti, quando viene utilizzato il regime profilattico, vi è anche un aumento dei costi aggiuntivi per QALY da 63.000 a 485.000 BGN per paziente.
A. Farrugia, 2013 [3]	UK; USA; Svezia	Cost-utility Analysis	Decision Tree model	NHS e terzo pagante	Lifetime	Pazienti affetti da Emofilia (Adulti e bambini)	Profilassi	Terapie on-demand	ICER	L'ICER è dominante (costo inferiore per QALY più alti) per PRO contro OD in prospettiva UK, mentre ICER per PRO contro OD è \$ 68109 per il caso USA, principalmente a causa del costo più elevato di FVIII negli Stati Uniti.

sulla popolazione generale alla quale viene associata una disutilità dovuta alla patologia oggetto dell'analisi. Il Gruppo EuroQol viene

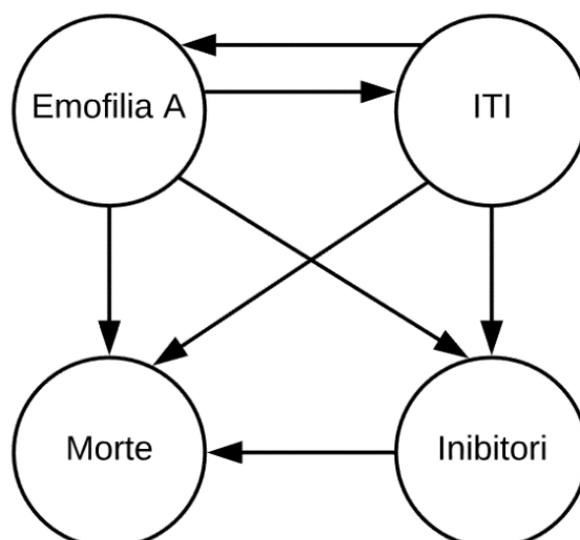
spesso invitato a fornire dati di riferimento per la popolazione EQ-5D (talvolta denominati dati normativi) per un paese specifico o una

TABELLA 2 (CONTINUA)

ANALISI DI COSTO-EFFICACIA (SETTING NON ITALIANO)										
AUTORE, ANNO	SETTING	TIPO DI STUDIO	TIPO DI MODELLO	PROSPETTIVA	ORIZZONTE TEMPORALE	POPOLAZIONE	INTERVENTO	COMPARATORE	OUTCOME	RISULTATI
A. Miners, 2009 [6]	UK	Cost-utility Analysis	Markov model	SSN	Lifetime	Pazienti affetti da emofilia severa A e B senza inibitori	Profilassi primaria	On-demand con FVIII	QALY; costi diretti sanitari; ICER	La profilassi primaria è costo-efficace rispetto alla terapia on demand. ICER è pari a £ 38000 (€ 48469) per QALY
B. Lippert, 2005 [7]	Germania, Svezia; UK, Olanda	Cost-effectiveness analysis	Decision Tree model	Third-party payers' perspective	1 anno	Pazienti affetti da emofilia severa A e B senza inibitori	Profilassi	On-demand	Sanguinamenti articolari evitati e QALY guadagnati	I pazienti in profilassi hanno avuto meno sanguinamenti rispetto ai pazienti trattati su richiesta. Con il trattamento profilattico, il costo incrementale per emorragia evitata variava da € 6650 per i pazienti di età inferiore a 30 anni in Germania a € 14138 per i pazienti oltre i 30 anni in Svezia. L'ICER per il trattamento profilattico versus on-demand in 1 anno per i pazienti con infezione da HIV a 30 anni o meno variava da 1,24 milioni di euro per QALY in Germania a 1,73 milioni di euro per QALY nel Regno Unito.
A. Miners, 2002 [5]	UK	Cost-utility Analysis	Markov model	Prospettiva sociale	Lifetime	Coorte ipotetica di 100 pazienti affetti da emofilia A e B	Profilassi primaria	On-demand con fattori coagulanti	Costi diretti sanitari, costi indiretti, ICER	ICER è uguale a £46500 (€59315) per QALY

FIGURA 1

MODELLO DI MARKOV



regione internazionale. Tali dati possono essere utilizzati come dati di riferimento, ad esempio per confrontare i profili di salute dei pazienti con condizioni specifiche con i dati per la persona media della stessa età e/o sesso nella popolazione generale. Questo confronto aiuta a identificare il peso della malattia in una particolare popolazione di pazienti. L'utilità associata ai vari stati di malattia caratterizzanti la patologia è stata espressa dunque in termini di *Quality-Adjusted Life Years* (QALY), al fine di combinare valori circa la durata attesa della vita pesata per la sua qualità: un QALY pari ad 1 corrisponde ad una speranza di vita di un anno in condizioni di salute ottimali, mentre un valore pari a 0 corrisponde alla morte. In alcuni casi possono considerarsi stati di salute con valori di utilità negativa, indicanti stati meno preferibili della morte, sebbene non siano stati inclusi in questa analisi. Le disutilità, a seconda del regime terapeutico adottato, sono state estrapolate da Noone et al. [27], mentre il peso moltiplicativo di disutilità associato allo stato "inibitori" è stato stimato tramite Earnshaw [11].

Parametri di costo

Anche gli input di costo possono essere suddivisi in sei macro-categorie: costi del fattore VIII, costi di acquisizione e somministrazione del farmaco, costi del trattamento di inibitori, costi routinari legati all'emofilia e costi di emorragia intracranica e della chirurgia. I costi del fattore VIII vengono stratificati per fascia di età e viene indicata la dose settimanale per Elocta® e gli altri comparatori dell'analisi [19; 24, Riassunti delle caratteristiche dei prodotti]. Vengono altresì indicati i costi della dose indicata per trattare un episodio di sanguinamento. Per quanto riguarda i costi di acquisizione del farmaco vengono utilizzati i prezzi di gara per tener conto dell'eventuale prezzo d'acquisto effettivo del farmaco da parte del SSN. In particolare, per tutti i farmaci considerati, si è fatto riferimento al valore medio tra quelli che emergono dalla documentazione tecnica delle gare condotte in Lombardia, Marche, Lazio e Campania. Tali costi vengono suddivisi in rFVIII (Euro per IU), rFVIIIc (Euro per IU), a seconda della classe dell'alternativa farmacologica considerata, AICC (*activated Prothrombin complex concentrates*; Euro per UI) e rFVIIa (Euro per mcg). I costi del trattamento degli inibitori vengono suddivisi per le classi sopraelencate [21, 26, 28]. I costi routinari legati all'emofilia comprendono

i tassi di ospedalizzazione per anno, le visite dal medico specialista, i cicli di fisioterapia, visite ortopediche ed esami strumentali. L'incidenza nell'uso di tali risorse cambia a seconda se il paziente stia seguendo un regime di trattamento di profilassi o un regime di trattamento *on-demand*. Le frequenze di utilizzo di queste risorse vengono pesate per il costo dei singoli driver. I costi legati ai sopraelencati *driver* derivano dal tariffario delle prestazioni ambulatoriali specialistiche o dal tariffario DRG nazionale. Il tariffario DRG è stato utilizzato inoltre per stimare i costi relativi al trattamento degli episodi emorragici intracranici e all'eventuale intervento chirurgico a seguito di episodi di sanguinamento.

Presentazione dei risultati

I risultati del modello sono presentati in termini di costo per anno di vita guadagnato e costo per anno di vita guadagnato ponderato per la qualità. Inoltre, al fine di caratterizzare l'incertezza dei parametri utilizzati nel modello sono state sviluppate analisi di sensibilità deterministiche (DSA) e probabilistiche (PSA). Per quanto riguarda l'analisi di sensibilità deterministica è stata ipotizzata una variazione del 10 % di tutti i parametri. Nell'analisi di sensibilità probabilistica, condotta per mezzo di una simulazione Monte Carlo, è stata ipotizzata una distribuzione beta per i parametri clinici e una distribuzione gamma per i parametri di costo. I risultati associati ai parametri maggiormente sensibili nelle analisi deterministiche sono rappresentati in grafici a tornado; quelli delle analisi probabilistiche sono rappresentati su piani costo-efficacia.

RISULTATI

Elocta® in regime di profilassi si è dimostrato essere dominante (meno costoso e più efficace) rispetto a tutti i comparatori utilizzati nell'analisi.

Tali risultati sono dovuti principalmente all'emivita e all'efficacia prolungata nel tempo che è in grado di fornire ai pazienti che lo utilizzano, e sono confermati nell'analisi di sensibilità probabilistica.

Per quanto riguarda il confronto tra i regimi terapeutici *on-demand*, viene preso in considerazione esclusivamente il costo della

terapia, in quanto si assume che i fattori relativi alla qualità di vita rimangono invariati rispetto all'alternativa farmacologica considerata in mancanza di dati pubblicati in letteratura.

Nella Figura 2, vengono riportati i costi sostenuti dal SSN associati alle terapie on-demand rispetto ad Elocta®. Come si evince dal grafico, il costo terapia di Elocta risulta superiore solo al confronto con l'alternativa farmacologica Advate. Tale risultato è dovuto al fatto che, in questo caso, il comparatore preso in considerazione ha una dose settimanale più bassa rispetto ad Elocta. In tutti gli altri casi i costi associati ad Elocta risultano minori.

Analisi di sensibilità deterministica

Per caratterizzare l'incertezza dei parametri utilizzati nel modello è stata condotta un'analisi di sensibilità deterministica (DSA) ad una via. Tale analisi consiste nel far variare ogni parametro in un range prestabilito per analizzare quanto la variazione di ogni singolo parametro influenza i risultati dell'analisi. Per quanto riguarda il confronto tra la profilassi di Elocta con la profilassi degli altri farmaci convenzionali (Figura 3) i risultati confermano

che il parametro più sensibile alla variazione considerata nell'analisi di sensibilità sono i prezzi del fattore VIII (rFVIII e rFVIIIfc) e la dose settimanale nei pazienti in fascia di età 12+. Tuttavia, anche utilizzando questi parametri al valore che più degli altri incide sull'ICER, e pur venendo meno la dominanza, il rapporto costo- efficacia incrementale rimane al di sotto dei 2.000 Euro per QALY guadagnati.

Analisi di sensibilità probabilistica

I risultati dell'analisi di sensibilità probabilistica (PSA) di Elocta vs i comparatori (Advate®, Novoeight®, Nuwiq®, Refacto®, Kogenate®, Helixate®, Kovaltry® e Afstyl®) in regime di profilassi si dimostrano coerenti con i risultati del caso-base. Infatti, nella maggior parte delle simulazioni, Elocta® risulta essere più efficace e meno costoso dei suoi comparatori, risultando l'alternativa "dominante".

Anche in questo caso, i risultati sono coerenti con quelli del "base case". Infatti l'utilizzo dell'alternativa farmacologica Elocta® in profilassi risulta essere una scelta più efficace rispetto all'utilizzo dei suoi comparatori *on-demand*, seppur decisamente più costosa.

FIGURA 2

CONFRONTO ELOCTA VS COMPARATORI IN REGIME TERAPEUTICO ON-DEMAND

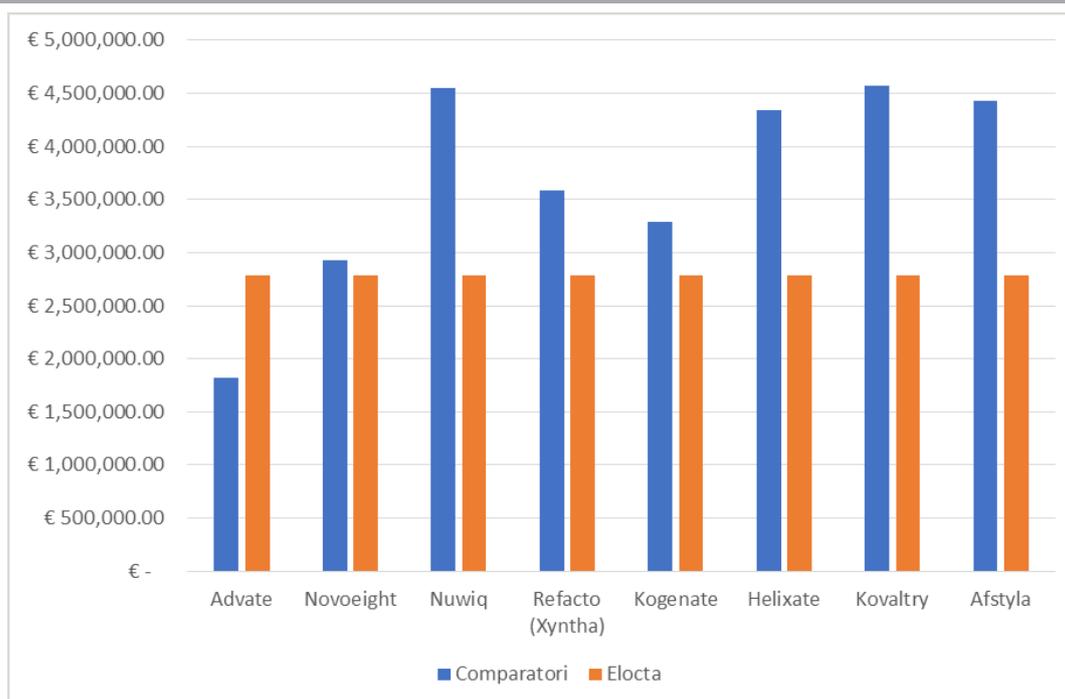


FIGURA 3

OWSA – ELOCTA IN PROFILASSI VS COMPARATORI IN PROFILASSI (MEDIA)

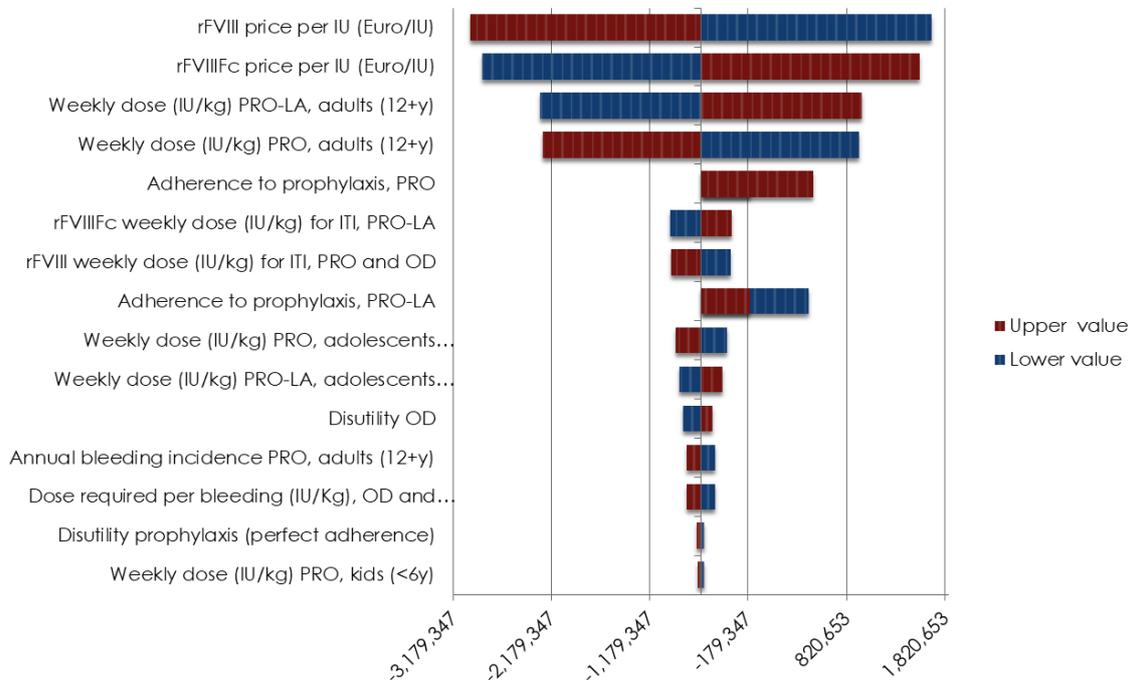
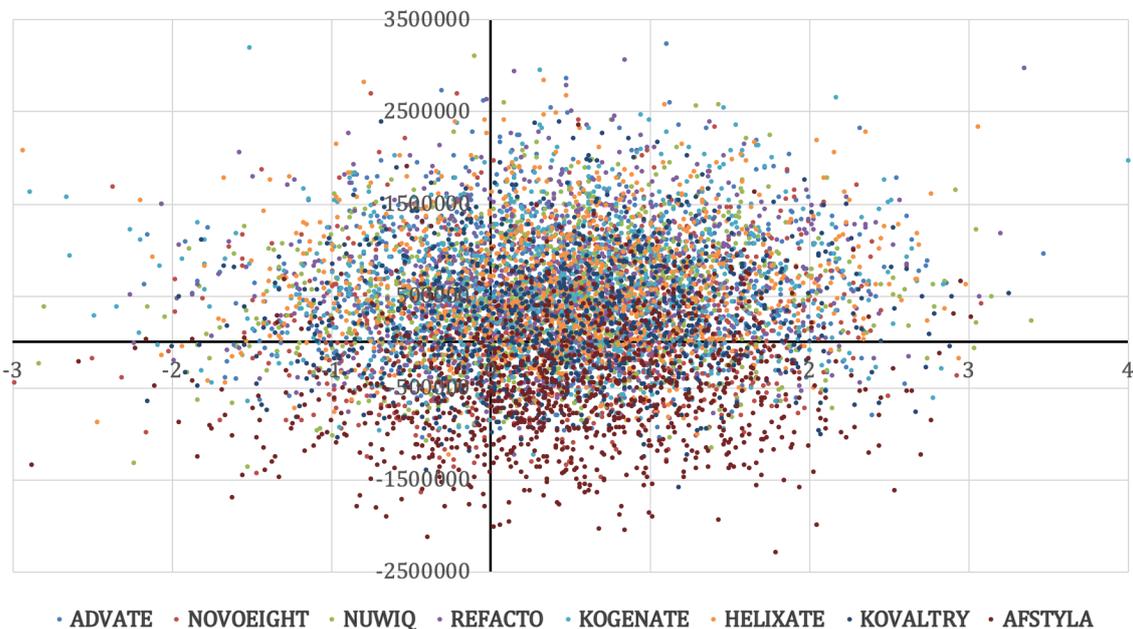


FIGURA 4

PSA – ELOCTA VS COMPARATORI (PROFILASSI)

Elocta vs Comparatori (Profilassi)



DISCUSSIONE

L'obiettivo del presente lavoro era investigare la costo-efficacia di Elocta® nella profilassi e nel trattamento al bisogno dei pazienti con emofilia A. Numerosi comparatori sono stati scelti per l'analisi: Advate®, Novoeight®, Nuwiq®, Refacto®, Kogenate®, Helixate®, Kovaltry® e Afstyla®. L'analisi è stata effettuata attraverso la costruzione di un modello di Markov con orizzonte temporale *lifetime*.

Elocta® in regime di profilassi è risultato dominante rispetto a tutti i comparatori utilizzati nell'analisi. Tali risultati sono dovuti principalmente all'emivita prolungata del farmaco.

Nell'analisi di sensibilità deterministica, i risultati del caso base vengono confermati. Il costo e il dosaggio di Elocta®, variati del 10%, si sono rivelati i parametri più critici per i quali viene meno il risultato di dominanza. Tuttavia anche quando ciò accade il rapporto costo-efficacia incrementale rimane ben al di sotto della soglia di accettabilità convenzionalmente utilizzata di €35.000/QALY guadagnato.

Lo studio ha due limitazioni principali. La prima riguarda i dati di utilità. I coefficienti di disutilità utilizzati per costruire i QALY non sono specifici degli stadi della malattia contemplati dal modello ma sono rappresentativi del fatto di essere o meno sottoposti ad un trattamento farmacologico. Questo può aver introdotto dei bias nell'analisi ma non sono disponibili in letteratura coefficienti di utilità adatti al popolamento del nostro modello e stratificati per fascia di età.

Il secondo limite importante riguarda la comparazione dei trattamenti *on-demand*. Per questi trattamenti si è assunta pari efficacia e durata dei trattamenti. In realtà delle differenze tra questi farmaci potrebbero esistere se non altro in termini di effetti collaterali. Non esistono purtroppo studi clinici di confronto tali da permettere una comparazione più accurata.

Al di là di queste limitazioni le analisi di sensibilità hanno dimostrato la robustezza dei risultati. La nostra analisi ha dimostrato che nell'ambito di diverse strategie per la gestione dell'emofilia A, profilassi o *on-demand*, Elocta® rappresenta un buon investimento in salute essendo l'alternativa più efficace, generando, nella maggior parte dei casi, dei risparmi.

ANALISI DI BUDGET IMPACT

Metodi

È stata sviluppata un'analisi di budget impact. Tale analisi si pone come obiettivo quello di realizzare una stima del potenziale carico economico per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) derivante dall'utilizzo nella pratica clinica di emorococog alfa in soggetti adulti per il trattamento di emofilia A grave *on-demand* (a bisogno) o in profilassi. Tale analisi permette di valutare l'effetto economico globale sul SSN considerando l'evoluzione tendenziale prevista per il mercato. Al fine di isolare l'impatto sul budget relativo alla diffusione del nuovo farmaco, sono stati sviluppati due differenti scenari, il primo dove si ipotizza una composizione del mercato senza il farmaco rFVIIIFc ed un secondo, dove viene assunto che il suddetto farmaco sia disponibile sul mercato e che prenda, progressivamente, una maggiore quota di mercato durante l'orizzonte temporale considerato. Il modello ha un orizzonte temporale di tre anni e la prospettiva dello studio è quella del SSN, perciò, nell'analisi vengono considerati solamente i costi diretti sanitari. La dimensione della "target population" è stata quantificata utilizzando dati epidemiologici a livello nazionale.

Al fine di vagliare la robustezza dei risultati caratterizzando l'incertezza del secondo ordine, sono state condotte inoltre, analisi di sensibilità deterministiche. Per sviluppare quest'analisi è stato utilizzato un foglio di lavoro Microsoft Excel® con macro attivate.

Data Input

Per stabilire la popolazione di riferimento oggetto delle analisi, come è stato già menzionato, sono stati utilizzati dati epidemiologici derivanti da registri nazionali. Partendo dal totale della popolazione italiana abbiamo dapprima, selezionato la popolazione maschile (48,5%). L'emofilia, infatti, è una malattia emorragica ereditaria a trasmissione recessiva ed è legata al cromosoma X, ragione per la quale si manifesta generalmente nei maschi. Successivamente abbiamo utilizzato la prevalenza dell'emofilia per selezionare la nostra "target population" (12,7 su 100,000). Infine, sono stati selezionati i pazienti nei quali la severità della malattia fosse grave (46,20%)

che non avessero inibitori (81,60%) e che fossero in un regime di profilassi. Inoltre, è stato ipotizzato un aumento dello 0,5% annuo della popolazione di riferimento. Nella Tabella 3 sono riportati i dati relativi alla popolazione di riferimento. Il modello prevede anche la possibilità di scegliere la “*target population*” nel caso si volesse valutare l’impatto sul budget dei nuovi farmaci sui pazienti in trattamento *on-demand*, utilizzando le stesse “*assumption*” sull’aumento della popolazione. Per il trattamento “a bisogno” è stata selezionata

la sottopopolazione con severità di malattia “*mild*” anziché “*severe*”, perché l’ipotesi di sottoporre a profilassi pazienti con patologia lieve risultava poco robusta alla luce dell’attuale pratica clinica.

Per quanto riguarda la composizione del mercato, sono state fatte delle assunzioni relativamente alle quote (“*market share*”) di ciascun farmaco dividendo i farmaci secondo la generazione di riferimento (prodotti derivati dal plasma, 1°,2°,3°,4° generazione e ricombinanti). Tali assunzioni si basano sulle rilevazioni IMS

TABELLA 3

TARGET POPULATION			
POPULATION			
Type of parameter		Base Case Value	Source
Population		60.494.800	[30]
% male		0,485	[30]
% pediatric		0,119	[30]
Annual population growth		0,005	Assunzione
HA prevalence in male		12.7 per 100,000	[31]
Severity distribution of the disease	Mild	39,70%	[31]
	Moderate	14,10%	
	Severe	46,20%	
Patients without inhibitors	Mild	99,10%	
	Moderate	96,30%	
	Severe	81,60%	
Treatment regimen among adults	On-demand	42,80%	[31]
	Prophylaxis	55,20%	

TABELLA 4

SCENARIO SENZA ELOCTA® (ASSUNZIONE DEGLI AUTORI)				
GENERAZIONE	FARMACO	1 ANNO	2 ANNO	3 ANNO
rFVIIIc	Elocta®	0%	0%	0%
4° Gen	Nuwiq®	3,96%	4,09%	4,19%
3° Gen	Kovaltry®	17,72%	18,56%	19,29%
	Advate®	18,46%	17,99%	17,49%
	Novoeight®	7,76%	7,84%	8,26%
	Refacto®	17,26%	17,69%	18,09%
2° Gen	Kogenate®	8,76%	7,89%	7,11%
	Helixate®	6,46%	5,69%	4,89%
1° Gen	Recombinante®	2,36%	2,69%	2,79%
	Plasma derived products	17,26%	17,56%	17,89%
		100%	100%	100%

relative al secondo quadrimestre del 2018. In particolare, i dati di vendita disponibili al 30 giugno 2018 sono stati proiettati in avanti tenendo conto dell'evoluzione del mercato nei 12 mesi precedenti. Nella Tabella 4 sono riportate le "market share" dei due scenari.

Per quanto riguarda queste quote di mercato si è cercato di modellare un "market mix" composto dai principali farmaci ricombinanti, plasma derivati e a FVIII più comunemente utilizzati nella pratica clinica italiana. Per quanto riguarda i dati clinici (Tabella 6), necessari allo sviluppo del modello, sono stati utilizzati dati provenienti da trial e studi analoghi a questo. Nella Tabella 5 sono riportati i dati principali utilizzati per lo sviluppo dell'analisi. In particolare, per i prodotti derivati dal plasma e le terapie convenzionali abbiamo assunto un programma di parità di trattamento. È stato quindi stimato un dosaggio medio di 43 UI / kg ogni 72 ore negli adulti [32,33]. Per quanto

riguarda Elocta (rFVIIIc) è stato utilizzato il dosaggio e la frequenza mediana dello studio registrativo A-LONG [24]. Il consumo di prodotti per il trattamento della profilassi in un anno è stato quindi ottenuto moltiplicando il dosaggio mediano, frequenza di somministrazione e peso medio dei pazienti (70 kg). Il consumo del prodotto associato al trattamento di un evento emorragico, invece, è stato stimato considerando il numero mediano di eventi emorragici in un anno (espressi come tasso di sanguinamento annualizzato, ABR) e la dose mediana necessaria per trattare l'emorragia. Per la gestione degli episodi emorragici del farmaco rFVIIIc sono stati utilizzati anche gli RCP. Per tutti gli altri prodotti, i dati relativi agli episodi emorragici sono stati ottenuti da Valentino et al. [33] e Tarantino et al. [34]. Il modello è stato sviluppato considerando i prezzi di gara per tener conto dell'eventuale prezzo d'acquisto effettivo del farmaco da parte del SSN. In

TABELLA 5

SCENARIO CON ELOCTA(R) (ASSUNZIONE DEGLI AUTORI)				
GENERAZIONE	FARMACO	1 ANNO	2 ANNO	3 ANNO
rFVIIIc	Elocta®	8,65%	11,65%	16,15%
4° Gen	Nuwiq®	3%	2,8%	2,4%
3° Gen	Kovaltry®	16,75%	17,25%	17,5%
	Advate®	17,5%	16,7 %	15,7 %
	Novoeight®	6,8 %	6,55%	6,45%
	Refacto®	16,3%	16,4 %	16,3%
2° Gen	Kogenate®	7,8%	6,6%	5,3%
	Helixate®	5,5%	4,4%	3,1%
1° Gen	Recombinante®	1,4%	1,4%	1%
	Plasma derived products	16,3%	16,25%	16,1%
		100%	100%	100%

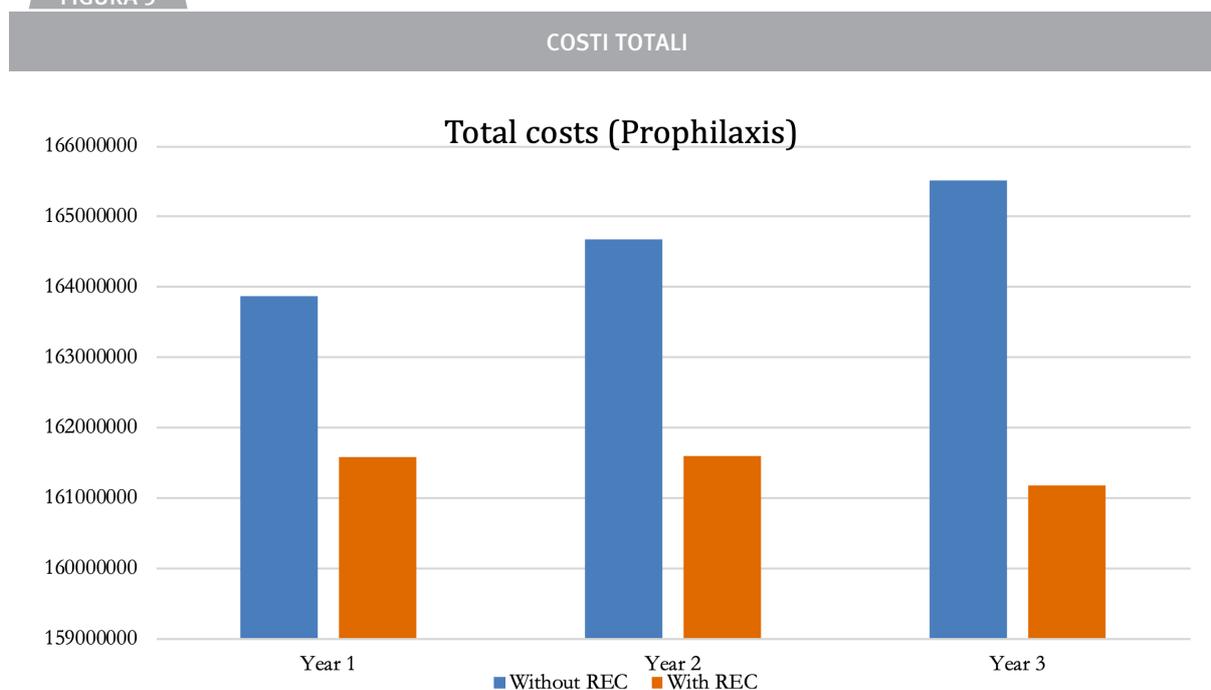
TABELLA 6

DATI CLINICI				
PAZIENTI ADULTI				
	Profilassi		Trattamento per la risoluzione di eventi emorragici	
	Dose mediana	Numero di somministrazioni	Tasso di sanguinamenti	Dose mediana
rFVIIIc	38,95	2	1,66	31,32
Prodotti convenzionali	43	2,3	3,84	34,5
Peso medio	70	kg		

TABELLA 7

COSTI		
FARMACO	PREZZO UNITARIO (EF)	FONTE
Elocta®	0,65 UI/Kg	Documenti tecnici di gara
Nuwiq®	0,65 UI/Kg	Documenti tecnici di gara
Kovaltry®	0,65 UI/Kg	Documenti tecnici di gara
Advate®	0,65 UI/Kg	Documenti tecnici di gara
Novoeight®	0,64 UI/Kg	Documenti tecnici di gara
Refacto®	0,64 UI/Kg	Documenti tecnici di gara
Kogenate®	0,64 UI/Kg	Documenti tecnici di gara
Helixate®	0,62 UI/Kg	Documenti tecnici di gara
Recombinante®	0,6 UI/Kg	Documenti tecnici di gara
Plasma derived products	0,6 UI/Kg	Documenti tecnici di gara

FIGURA 5



particolare, per tutti farmaci considerati, si è fatto riferimento al valore medio tra quelli che emergono dalla documentazione tecnica delle gare condotte in Lombardia, Marche, Lazio e Campania. Tali costi sono riportati in Tabella 7.

RISULTATI BUDGET IMPACT (PROFILASSI)

Nell'analisi del caso base, i costi triennali associati allo scenario con e senza rFVIIIc

sono stati stimati rispettivamente in € 484.360.242 e € 494.072.853, indicando un risparmio complessivo per il Sistema Sanitario Nazionale di € 9.712.611 in 3 anni a seguito dell'introduzione e dell'utilizzo incrementale di Elocta in sostituzione di altri rFVIII. Il risparmio stimato per paziente è in media 4.685 € all'anno. Tali risparmi, sono indotti dall'aumento dei pazienti che progressivamente iniziano il trattamento con il farmaco a emivita prolungata e dal minor numero di sanguinamenti. Tale risultato è dovuto al minor

FIGURA 6

BUDGET IMPACT – IN PROFILASSI

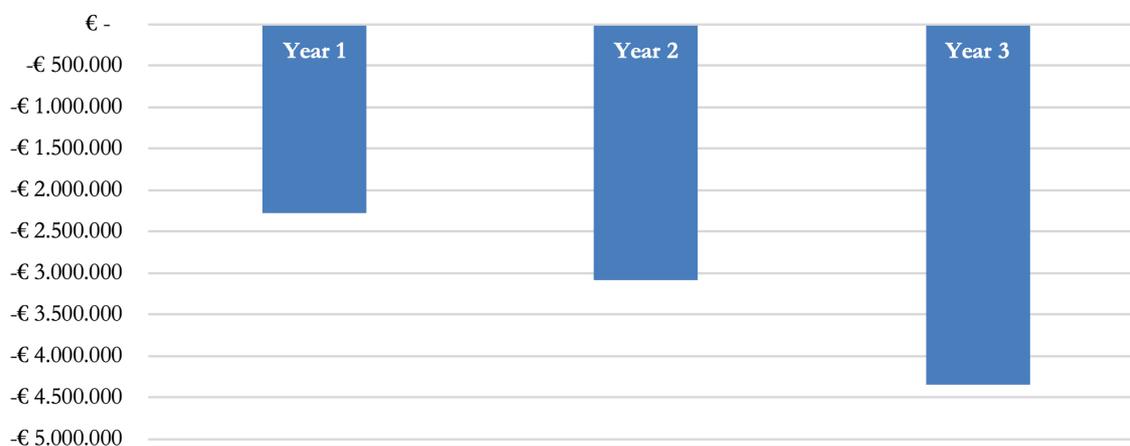
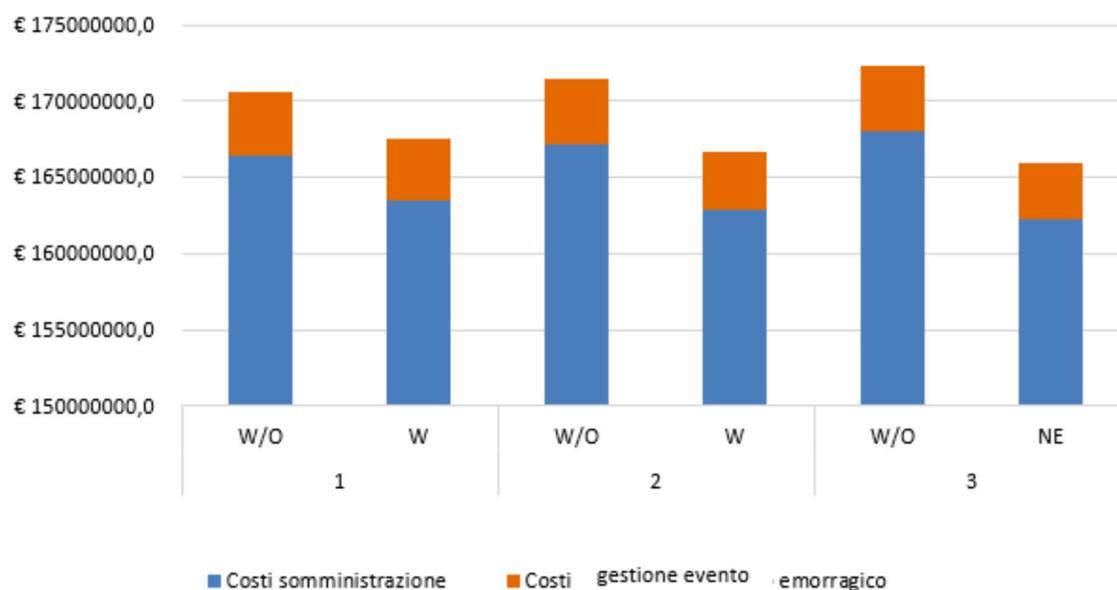


FIGURA 7

COSTI DI SOMMINISTRAZIONE E GESTIONE DEGLI EPISODI EMORRAGICI



numero di somministrazioni e alla minor dose mediana associate all'utilizzo del farmaco di nuova generazione emorotocog (Elocta) rispetto ai farmaci convenzionali. L'analisi prevede inoltre una suddivisione tra i costi del trattamento della terapia e i costi della gestione degli eventi di sanguinamento (il tasso ABR è inferiore rispetto ai farmaci convenzionali, e anche questo, è un fattore da considerare responsabile di un risparmio da parte del SSN). Nella Figura 5, vengono mostrati i costi totali dei due scenari. Nella Figura 6, vengono riportati i

risultati dell'analisi di budget impact. Infine, nella Figura 7, vengono riportati i costi nei tre anni, suddivisi per costi di somministrazione del farmaco e costi del management degli episodi di sanguinamento.

Nella Figura 5, vengono riportati i costi totali, in regime di profilassi associati allo scenario con e senza l'utilizzo incrementale di Elocta in sostituzione di altri rFVIII nei tre anni dell'orizzonte temporale considerato nell'analisi. Nella Figura 6, vengono riportati i risultati differenziali, da cui si evince un

risparmio sin dal primo anno dell'analisi. Infine, nella Figura 7 vengono riportati i costi totali associati allo scenario con e senza l'utilizzo incrementale di Elocta, stavolta suddivisi in costi di somministrazione e costi legati alla gestione dell'evento emorragico. In questo caso si denota come il risparmio sia maggiormente dovuto ai risparmi legati ai costi di somministrazione rispetto a quelli legati alla gestione dell'evento emorragico.

Analisi di sensibilità deterministica

I risultati dell'analisi di sensibilità deterministica ad una via sono rappresentati nel "tornado chart" in Figura 8. Tale analisi ha come obiettivo quello di caratterizzare e valutare l'incertezza dei parametri del modello. Tutti i parametri sono stati fatti variare in un range +/- 20% rispetto al valore del caso base, e il risparmio complessivo cumulato nei 3 anni è stato registrato e analizzato alla luce di tali variazioni.

Il dosaggio per somministrazione di rFVIII Fc e dei concorrenti è stato il principale fattore nel determinare i risultati del caso base. Una diminuzione del dosaggio del 20% per rFVIII Fc comporterebbe un risparmio incrementale, pari a circa il doppio del valore stimato di analisi del caso base; al contrario, un aumento del dosaggio del 20% per rFVIII Fc implicherebbe

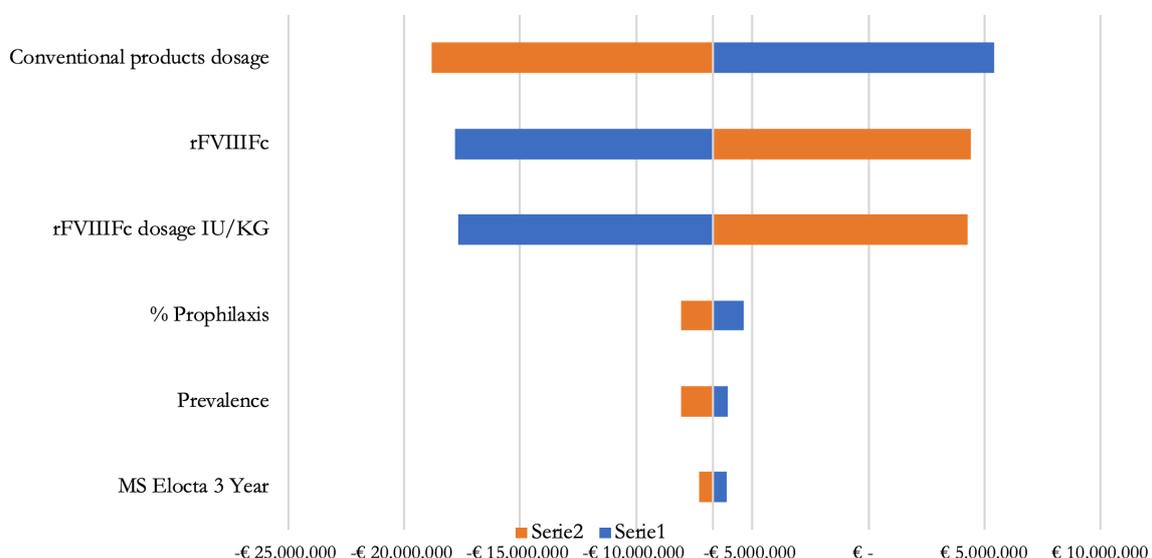
costi aggiuntivi per il SSN. I parametri correlati al dosaggio sono quelli caratterizzati da maggiore incertezza. Particolarmente sensibile ad una variazione nel risultato finale anche il prezzo di Elocta®. Per quanto riguarda invece le "market share" al terzo anno del nuovo farmaco, e le variazioni nella percentuale di pazienti in profilassi e nel numero di casi prevalenti non si sono registrate variazioni sostanziali che incidano sul risultato finale. Anche se la variazione di alcuni parametri ha prodotto oscillazioni importanti dell'impatto sul budget cambiandone in alcuni casi il segno, è importante ricordare che questo tipo di analisi non produce informazioni in merito alla effettiva probabilità che tali circostanze si verifichino. L'analisi deterministica è stata condotta su tutti i parametri del modello, ma per semplicità si presentano in Figura, solo quelli che incidono maggiormente sul risparmio cumulato dell'orizzonte temporale considerato.

RISULTATI BUDGET IMPACT (ON-DEMAND)

Per quanto riguarda l'analisi effettuata sulla popolazione in trattamento "on-demand", i risultati del caso base evidenziano un risparmio complessivo per il Servizio Sanitario Nazionale nei 3 anni dell'orizzonte temporale di analisi di 710.873 €. Il modello, come sopramenzionato,

FIGURA 8

ANALISI DI SENSIBILITÀ DETERMINISTICA



è stato costruito tenendo in considerazione il sottogruppo con gravità di malattia “mild” indicato nella Tabella 3. Nell’ambito di questa analisi sono stati considerati solamente i costi relativi al management degli eventi emorragici. Per tale motivo è stata utilizzata la stessa dose mediana utilizzata nell’analisi precedente, per il trattamento risolutivo dei sanguinamenti. Sono state fatte anche, le stesse assunzioni relativamente alle market share considerate e alla composizione del mercato (scelta dei comparatori). I costi complessivi nello scenario senza Elocta® ammontano a € 9.465.148, mentre nello scenario che considera la progressiva introduzione del nuovo farmaco i costi ammontano a € 8.754.365. Nella Figura 10 vengono riportati i costi totali dei pazienti con Emofilia A “mild” in trattamento on-demand.

Come si può evincere dalle rispettive figure, i risultati delle due budget impact sviluppate, sono sovrapponibili nei risultati, entrambe infatti generano risparmi in termini di risorse sanitarie consumate. Il risparmio per paziente trattato nell’arco dei 3 anni è stimato in € 442 all’anno.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il modello ha analizzato l’impatto economico nel setting italiano dell’utilizzo del nuovo farmaco, Elocta (rFVIII Fc), per l’emofilia

A grave rispetto a quelli disponibili (FVIII convenzionali) per la profilassi e il trattamento on-demand negli adulti. I risultati complessivi hanno delineato risparmi consistenti per l’SSN e sono in linea con quelli ottenuti da Lorenzoni et al. [1] nello studio della stessa popolazione di pazienti. Le differenze riscontrate in termini di entità del risparmio sono dovute al maggior numero di comparatori considerati nella nostra analisi e alle assunzioni relative alle market share considerate. Un altro studio condotto negli Stati Uniti comparava un regime di profilassi con rFVIII Fc con trattamento episodico in pazienti con emofilia A grave nella prospettiva del terzo pagante. L’impatto totale sul budget, in questo caso, si traduceva in \$8,768,224 rispetto ai \$8,656,098 nello scenario senza l’introduzione di farmaci rFVIII Fc. Il costo per paziente per entrambi i trattamenti episodici e di profilassi risultava leggermente inferiore nello scenario con rFVIII Fc (\$ 221,658 per trattamento episodico e \$ 598,998 per trattamento profilassi) rispetto allo scenario senza rFVIII Fc (\$ 231,297 per trattamento episodico e \$ 606,913 per il trattamento di profilassi). Il costo per sanguinamento evitato è stato calcolato in \$ 1974 per sanguinamento evitato nell’anno 1 e \$ 1808 per sanguinamento evitato nell’anno 2, per un costo medio di \$ 1891 per sanguinamento evitato nel ciclo di vita di due anni del modello [35]. Questi risultati

FIGURA 9

COSTI TOTALI (ON-DEMAND)

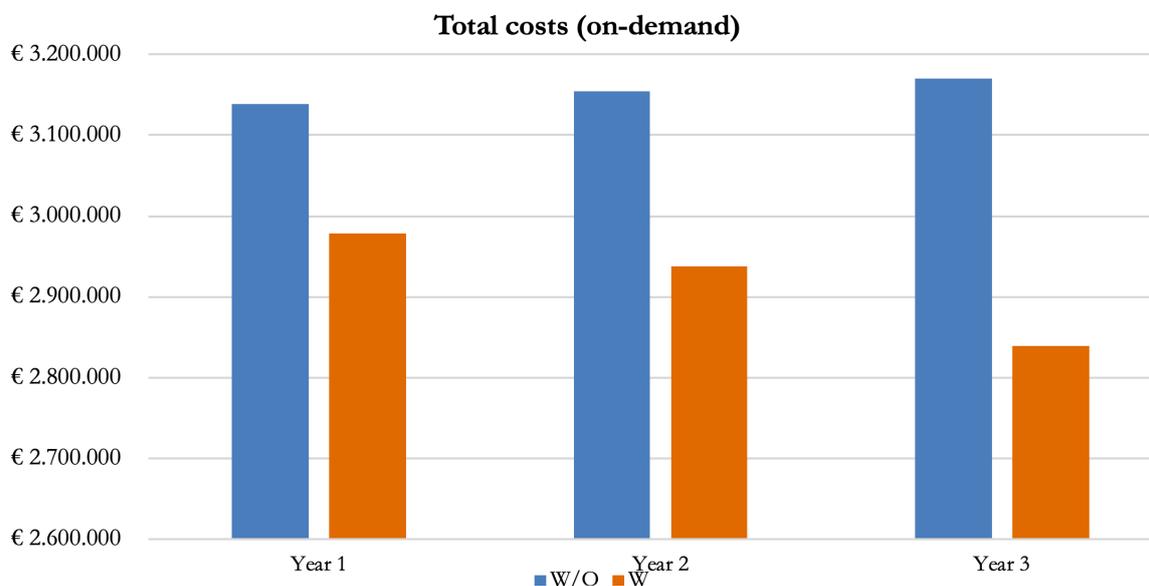
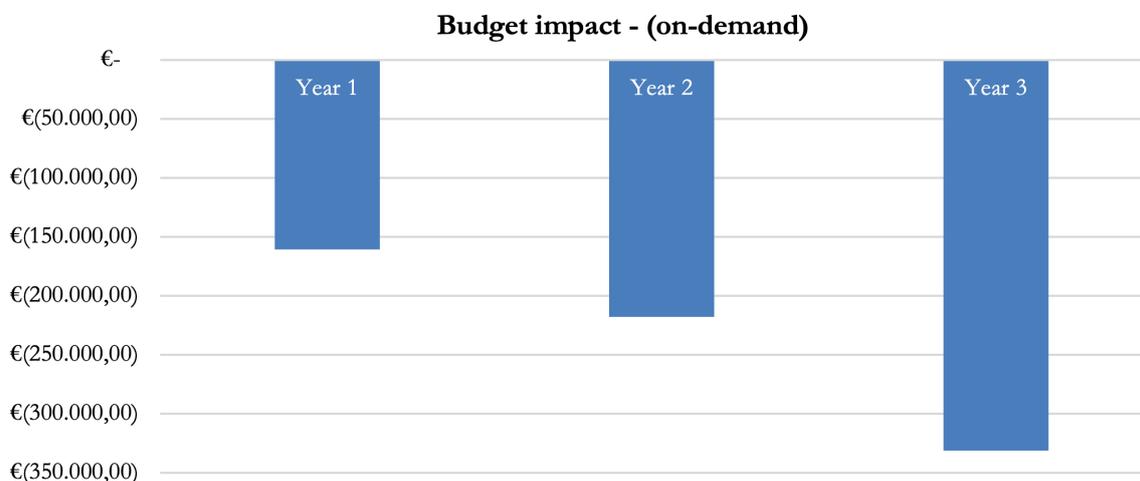


FIGURA 10

BUDGET IMPACT (ON-DEMAND)



sono difficilmente generalizzabili al contesto italiano a causa della diversa struttura dei sistemi sanitari e alla diversa composizione dei mercati di riferimento.

Il nostro studio presenta delle limitazioni. In primo luogo, il modello ha considerato solo i costi diretti sanitari legati al consumo dei farmaci, essendo i principali fattori dell'aumento del costo della terapia per questa patologia; tuttavia, per le caratteristiche invalidanti della patologia, sarebbe utile sviluppare altre analisi di questo tipo, considerando però anche la prospettiva sociale, tenendo in considerazione quindi, i costi indiretti della patologia (es. perdite di produttività, giornate di lavoro perse, ecc.).

Inoltre, ulteriori prove relative all'efficacia e alla sicurezza a lungo termine sono attualmente in fase di generazione e dovrebbero essere in grado di offrire ulteriori informazioni per valutare in modo più completo l'impatto economico di Elocta® (rFVIII-Fc). Ad esempio un recente studio osservazionale, condotto presso il Policlinico Universitario di Parma e ancora in corso, ha rilevato su un campione ristretto di pazienti che il passaggio a rFVIII-Fc ha ridotto del 40% il numero di somministrazioni necessarie nel regime di profilassi e del 13% il consumo di Fattore VIII. Sebbene le evidenze di real world siano ancora limitate, pur tenendo conto della bassa incidenza della patologia, alla luce di queste evidenze la nostra quantificazione dell'impatto sul budget potrebbe risultare sovrastimata [36].

Inoltre, la tariffa nazionale per il fattore VIII secondo l'accordo stipulato a livello di

conferenza stato-regioni è di 0,23Euro/U.I., e questa è la cifra che dovrebbe essere utilizzata per le compensazioni economiche tra Aziende Sanitarie quando viene dispensato il fattore VIII acquisito con questa modalità. In questi casi, se si tenesse del valore corrisposto alla ditta aggiudicataria del contratto di conto lavorazione del plasma conferito dai centri di raccolta sangue della regione, il costo sarebbe ancora inferiore. Tuttavia con i dati attualmente a disposizione non è possibile utilizzare questo dato in maniera attendibile, non essendoci un flusso che tracci la quota di pazienti trattati con Fattore VIII lavorato secondo questa modalità a livello nazionale. Tuttavia siamo confidenti che la variazione dei parametri di costo considerata nella nostra analisi di sensibilità rappresenti una buona proxy delle possibili variazioni dell'impatto sul budget indotte dalla variazione del costo del fattore VIII.

Infine l'orizzonte temporale breve potrebbe aver indotto le analisi a trascurare gli effetti e i costi di lungo periodo di queste terapie. Tuttavia, l'adozione di un orizzonte temporale più lungo avrebbe portato con sé la necessità di numerose assunzioni rispetto alle future evoluzioni del mercato che potranno portare nuovi principi attivi sul mercato.

In conclusione, l'introduzione graduale di rFVIII-Fc nella pratica clinica è associata ad un risparmio crescente per il SSN. Il risparmio medio per paziente è maggiore quando il farmaco viene utilizzato come strategia di profilassi.

Bibliografia

- [1] Lorenzoni, V., Triulzi, I., e Turchetti, G. (2018). 'Budget impact analysis of the use of extended half-life recombinant factor VIII (efmorotocog alfa) for the treatment of congenital haemophilia a: the Italian National Health System perspective.' *BMC health services research*, 18(1), pp. 596.
- [2] Nathaniel, H., Jovanovi, J., Schlueter, M., Kritikou, P., Wilson, K. e Myrén, K.J. (2017). 'Cost-Utility Analysis of Life-Long Prophylaxis with Recombinant Factor VIII Fc vs Recombinant Factor VIII for the Management of Severe Hemophilia A in Sweden. *Journal of Medical Economics*, 21(4), pp. 318-325.
- [3] Farrugia, A., Cassar, J., Kimber, M.C., Bansal, M., Fischer, K., Auserswald, G., O'Mahony, B., Tolley, K., Noone, D. e Balboni, S. (2013). 'Treatment for life for severe haemophilia A- A cost-utility model for prophylaxis vs. on-demand treatment.' *Haemophilia*, 19(4), pp. 228-238.
- [4] Castro Jaramillo, H.E., Moreno Viscaya, M., e Mejia A.E. (2016) 'Cost-utility analysis of primary prophylaxis, compared with on-demand treatment, for patients with severe haemophilia type A in Colombia.' *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 32(5), pp. 337-347.
- [5] Miners, A.H., Sabin, A.C., Tolley, H.K. e Lee, C.A. (2002). 'Cost-Utility Analysis of Primary Prophylaxis versus Treatment on-Demand for Individuals with Severe Haemophilia'. *Pharmacoeconomics*, 20(11), pp. 759-774.
- [6] Miners, A. (2009). 'Revisiting the cost-effectiveness of primary prophylaxis with clotting factor for the treatment of severe haemophilia A. *Haemophilia*', 15(4), pp. 881-887.
- [7] Lippert, B., Berger, K., Berntorp, E., Giangrande, P., van den Berg, M., Schramm, W., Siebert, U. e European Haemophilia Economic Study Group. (2005). 'Cost Effectiveness of Haemophilia Treatment: A Cross-National Assessment'. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 16 (7), pp. 477-485.
- [8] Gharibnaseri, Z., Davari, M., Cheraghali, A., Eshghi, P., Ravanbod, R., Espandar, R., e Hantooshzadeh, R. (2016). 'Health care resource utilization and cost of care for haemophilia A and B patients in Iran'. *Transfusion and Apheresis Science*, 54(1), pp. 122-126.
- [9] Petrova, G., Tachkov, K., Georgieva, S., & Dimitrova, M. (2014). 'Humanistic and economic aspects of haemophilia treatment in Bulgaria. Comparison between two therapeutic approaches: prophylactic vs. on-demand treatment.' *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 28(3), pp. 576-582.
- [10] Odnoletkova, I. (2016). 'Cost-Effectiveness of Prophylaxis Compared to On-Demand Treatment in Severe Haemophilia a. Systematic Review'. *Value in Health*, 19(7), pp. A599-600.
- [11] Earnshaw, S.R., Graham, C.N., McDade C.L., Spears, J.B. e Kessler, C.M.. (2015) 'Factor VIII Alloantibody Inhibitors: Cost Analysis of Immune Tolerance Induction vs. Prophylaxis and on-Demand with Bypass Treatment'. *Haemophilia*, 21(3), pp. 310-319.
- [12] Knight, C., Paisley, S., Wight, J., & Jones, M. L. (2003). 'Economic modelling of different treatment strategies for haemophilia A with high-responding inhibitors'. *Haemophilia*, 9(4), pp. 521-540.
- [13] Coppola, A., D'Ausilio, A., Aiello, A., Amoresano, S., Toumi, M., Mathew, P., Tagliaferri, A. e the Potter Study Group. 'Cost-Effectiveness Analysis of Late Prophylaxis vs. on-Demand Treatment for Severe Haemophilia A in Italy'. *Haemophilia* 23 (3), pp. 422-429.
- [14] Iannazzo, S., Cortesi, P. A., Crea, R., Steinitz, K., Mantovani, L. G., & Gringeri, A. (2017). 'Cost-effectiveness analysis of pharmacokinetic-driven prophylaxis vs. standard prophylaxis in patients with severe haemophilia A'. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 28(6), pp. 425-430.
- [15] Schinco, P., Cultrera, D., Valeri, F., Borchiellini, A., Mantuano, M., Gorla, F., ... & Teruzzi, C. (2015). 'Cost-consequence analysis of long-term prophylaxis in the treatment of von Willebrand disease in the Italian context'. *ClinicoEconomics and outcomes research*, 7, pp. 17.
- [16] Tagliaferri, A., Feola, G., Molinari, A. C., Santoro, C., Rivolta, G. F., Cultrera, D. B., ... & Mameli, L. (2015). 'Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study'. *Thrombosis and haemostasis*, 114(07), pp. 35-45.
- [17] Colombo, G.L., Di Matteo, S., Mancuso, M.E. e Santagostino E. 'Cost-utility analysis of prophylaxis versus treatment on demand in severe hemophilia A'. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, 3, pp. 55-61.
- [18] Kip, M., den Bosch M. van, K. Fischer, R. Tamminga, e I. Lepage-Nefkens. (2014) 'Cost Effectiveness Analysis Evaluating Factor VIII as Primary Prophylaxis Treatment for Patients With Severe Haemophilia A In the Netherlands'. *Value in Health*: 17 (7), pp. A531.
- [19] Young, G., Mahlangu, J., Kulkarni, R., Nolan,

- B., Liesner, R., Pasi, J., ... & Pierce, G. F. (2015). 'Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A'. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13(6), pp. 967-977.
- [20] Darby, S.C., Kan, S.W., Spooner, R.J. et al. (2007). 'Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV'. *Blood*, 110, pp. 815-825.
- [21] Hay, C.R., Dimichele, D.M. (2012) 'The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison'. *Blood*, 119: 1335-1344.
- [22] Buckley, B., Hagberg, B., Zhou, J., & Eldar-Lisaai, A. (2016). 'Adherence to Treatment in Hemophilia: A Comparison of Conventional and Prolonged Half-Life Therapies'. *Haemophilia*, 22, pp. 91-92.
- [23] Gringeri, A., Scalone, L., Cortesi, P.A., Rocino, A., e Mantovani, L. 'Cost and outcomes of patients with haemophilia A (HA) and factor VIII inhibitors treatment. The immune tolerance and economic retrospective registry (inter) results. ISPOR 17th Annual International Meeting, Washington, D.C., USA, June, 2012.
- [24] Mahlangu, J., Powell, J.S., Ragni, M.V., Chowdary, P., Josephson, N.C., Pabinger, I., Hanabusa, H., Gupta, N., Kulkarni, R., Fogarty, P., Perry, D., Shapiro, A., Pasi, K.J., Apte, S., Nestorov, I., Jiang, H., Li, S., Neelakantan, S., Cristiano, L.M., Goyal, J., Sommer, J.M., Dumont J.A., Dodd, N., Nugent K., Vigliani, G., Luk, A., Brennan, A., Pierce, G.F.; A-LONG Investigators. (2014) 'Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A.' *Blood.*, 123(3), pp.317-325
- [25] Witmer, C., Presley, R., Kulkarni, R., Michael Soucie, J., Manno, C.S., Raffini L. (2011) 'Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States'. *British Journal of Haematology*, 152, pp. 211-216.
- [26] Tagariello, G., Iorio, A., Santagostino, E., Morfini, M., Bisson, R., Innocenti, M., ... & Rodorigo, G. (2009). Comparison of the rates of joint arthroplasty in patients with severe factor VIII and IX deficiency: an index of different clinical severity of the 2 coagulation disorders. *Blood*, 114(4), pp. 779-784.
- [27] Noone, D., O'Mahony, B., van Dijk, J., Prihodova, L. (2013) 'A survey of the outcome of prophylaxis, on-demand or combined treatment in 18-35-year-old males with severe haemophilia in 6 Countries'. *Haemophilia*, 19, pp.44 -50.
- [28] Leissinger, C., Gringeri, A., Antmen, B., Berntorp, E., Biasoli, C., Carpenter, S., Cortesi, P., Jo, H., Kavakli, K., Lassila, R., Morfini, M., Négrier, C., Rocino, A., Schramm, W., Serban, M., Uscatescu, M.V., Windyga, J., Zülfikar, B., Mantovani, L. (2011) 'Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors'. *New England Journal of Medicine*, 365(18):1684-1692.
- [29] Brown, S. A., Barnes, C., Curtin, J., Dunkley, S., Ockelford, P., Phillips, J., ... & Tran, H. (2012). 'How we use recombinant activated F actor VII in patients with haemophilia A or B complicated by inhibitors.' *Internal medicine journal*, 42(11), pp. 1243-1250.
- [30] ISTAT. Demografia in Cifre, Popolazione residente on January 1 2015. Italian Institute of Statistics. Available at: <http://demo.istat.it>.
- [31] Abbonizio, F., Giampaolo, A., Chelucci, C., Arcieri, R., Hassan, H.J. & Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE). (2016). Registro Nazionale Coagulopatie Congenite. Rapporto 2016.
- [32] Blanchette, V.S., Shapiro, A.D., Liesner, R.J. et al. (2008). Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated paediatric patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, (6), pp.1319-26.
- [33] Valentino, L. A., Mamonov, V., Hellmann, A., Quon, D. V., Chybicka, A., Schroth, P., ... & Prophylaxis Study Group. (2012). 'A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management.' *Journal of thrombosis and haemostasis*, 10(3), pp.359-367.
- [34] Tarantino, M. D., Collins, P. W., Hay, C. R., Shapiro, A. D., Gruppo, R. A., Berntorp, E., ... & Rogy, S. S. (2004). 'Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A 1.' *Haemophilia*, 10(5), 428-437.
- [35] McMullen, S., Buckley, B., Hall II, E., Kendter, J., & Johnston, K. (2017). Budget impact analysis of prolonged half-life recombinant FVIII therapy for hemophilia in the United States. *Value in Health*, 20(1), 93-99.
- [36] Tagliaferri, A., Quintavalle, G., Riccardi, F., Matichecchia, A., Benegiamo, A., Rossi, R., & Coppola, A. (2018). 'Benefits of switch to FVIII-FC: Experience of prophylaxis in eight patients'. *Haemophilia*, 24, pp. 55.

Analisi di impatto organizzativo relativo all'impiego di Efmoroctocog alfa (Elocta) nel contesto di cura italiano

Maria Benedetta Michelazzo, Fabrizio Bert

ELOCTA: FORMA FARMACEUTICA, CONTENUTO DELLA CONFEZIONE; CONSERVAZIONE, PREPARAZIONE E SOMMINISTRAZIONE DEL FARMACO

Efmoroctocog alfa (Elocta) è un fattore della coagulazione VIII ricombinante, utilizzato per la terapia dei pazienti affetti da emofilia di tipo A, autorizzato in Italia nel 2016 con Determina AIFA n. 896/2016, come da Gazzetta Ufficiale (GU Serie Generale n.175 del 28-07-2016) [1]. Si presenta come polvere e solvente che vanno a comporre una soluzione iniettabile.

Ciascuna confezione di efmoroctocog alfa (Elocta) contiene:

- polvere in un flaconcino in vetro
- solvente in una siringa preriempita
- un'asta dello stantuffo
- un adattatore sterile per il flaconcino
- un set per infusione sterile
- due tamponi imbevuti di alcol
- due cerotti
- una garza.

Il flaconcino chiuso ha validità di 4 anni e non deve essere mai utilizzato dopo la data di scadenza. Nel periodo di validità, il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 30°C) per un singolo periodo non superiore a 6 mesi. La data di prelievo del prodotto dal frigorifero deve essere annotata sulla scatola. Dopo essere stato conservato a temperatura ambiente, il prodotto non deve essere riposto in frigorifero. Dopo la ricostituzione, la stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 6 ore per il prodotto conservato a temperatura ambiente (fino a 30°C). Il prodotto deve essere protetto dalla luce solare diretta. Dopo la ricostituzione, il prodotto non utilizzato entro 6 ore deve essere eliminato. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione. Per una corretta conservazione è necessario:

mantenere il farmaco in frigorifero (2°C – 8°C), non congelare e tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce [2].

Il farmaco viene somministrato per via endovenosa dopo aver ricostituito la soluzione. La somministrazione del farmaco può essere effettuata utilizzando un accesso venoso periferico o centrale. Nella fase di avvio della terapia la somministrazione avviene in contesto protetto (Centro Emofilia), ad opera di personale sanitario esperto (medico ed infermiere). Successivamente, una volta raggiunta un'adeguata stabilità, la somministrazione può essere effettuata al domicilio dal paziente stesso o da suo *caregiver*, dopo una appropriata formazione; il procedimento di ricostituzione e somministrazione richiede infatti particolare attenzione ed una corretta adesione alle istruzioni. In particolare il paziente e/o il suo *caregiver* devono essere istruiti sulle corrette pratiche di igiene e disinfezione [3]. Se si utilizzano più flaconcini di farmaco per ogni iniezione, ciascuno deve essere ricostituito separatamente. Se la soluzione non viene somministrata immediatamente dopo la ricostituzione, può essere conservata a temperatura ambiente (dopo opportuna chiusura della siringa) per un massimo di 6 ore.

La soluzione deve essere somministrata con il set per infusione fornito con la confezione e l'infusione può durare diversi minuti. Per somministrare il farmaco bisogna accedere al sistema venoso, tramite puntura estemporanea delle vene periferiche (veni puntura) oppure accesso ad un catetere venoso centrale (CVC), procedure che possono essere eseguite dal paziente stesso o da un parente o assistente.

Le vene periferiche presentano diversi vantaggi: offrono sedi diverse che possono essere alternate e il cui accesso è rapido e possono essere eseguite ovunque, non richiedendo

attrezzature particolari. La puntura delle vene periferiche però ha anche qualche svantaggio, ad esempio la difficoltà di localizzazione delle vene soprattutto nel bambino e la fibrosi causata dall'utilizzo ripetuto delle stesse sedi che rende difficile le iniezioni successive. Inoltre è necessario un notevole addestramento svolto in forma sia individuale che collettiva (ad esempio nei corsi di auto infusione/infusione domiciliare). L'alternativa alla veni puntura periferica è l'accesso venoso centrale tramite CVC. I cateteri sono molto vantaggiosi ma richiedono procedure sterili, di lavaggio e medicazione; inoltre per alcuni pazienti hanno una scarsa accettabilità per la conseguente limitazione della vita sociale. Devono essere sostituiti in caso di infezione, di dislocamento, di crescita del bambino, altrimenti possono rimanere impiantati per anni. Il paziente e/o i genitori/caregiver vengono istruiti su tutte le fasi previste per la gestione, dalla disinfezione alla corretta gestione dell'accesso. Ogni Centro che utilizza i CVC per il trattamento e le terapie di supporto dei propri pazienti ha in uso procedure di gestione dei cateteri venosi centrali che mirano essenzialmente a garantire questi obiettivi:

- prevenzione delle infezioni;
- mantenimento di un sistema endovenoso chiuso;
- conservazione della pervietà;
- prevenzione del danneggiamento del dispositivo.

Tutti i Centri applicano strategie fondamentali condivise per la conservazione nel tempo della funzionalità dei cateteri e la prevenzione delle complicanze, anche se in qualche aspetto marginale le procedure possono essere lievemente difformi tra Centri.

Non esiste un accesso venoso ideale, il

medico del Centro insieme al paziente ed ai genitori/caregiver sceglierà quello più indicato per ogni paziente in base al programma terapeutico, alla situazione anatomica, alle risorse tecniche a disposizione, al grado di accettazione della famiglia e del paziente.

Attenzione deve essere posta infine nella fase di smaltimento dei residui della soluzione e di tutto il materiale utilizzato; nel setting ospedaliero è necessario utilizzare gli appositi contenitori per rifiuti sanitari e per aghi e taglienti, mentre al domicilio si suggerisce di rincappucciare con cautela gli aghi e riporre tutto il materiale nel contenitore originario, gettandolo poi tra i rifiuti indifferenziati [3]. Il materiale usato non deve essere riutilizzato.

PROCESSO DI SELEZIONE DEI PAZIENTI CANDIDATI ALL'UTILIZZO: RESPONSABILITÀ E STRUMENTI

La scelta della strategia terapeutica più appropriata per il paziente affetto da emofilia deve essere condivisa tra gli specialisti che lo hanno in carico, il paziente stesso ed il suo/suoi caregiver. A questo proposito, la letteratura recente indica come preferibile che la presa in carico del paziente avvenga da parte di un team multidisciplinare, composto quantomeno da un ematologo specialista nel campo pediatrico o degli adulti, un coordinatore infermieristico, un esperto in problematiche muscolo-scheletriche (in genere fisiatra, ortopedico e/o fisioterapista), un esperto di medicina di laboratorio, ed infine uno psicologo o un assistente sociale [4,5]. Questa presa in carico integrata consente di tenere in considerazione tutti gli aspetti della

TABELLA 1

PROBLEMATICHE ASSOCIATE ALLA PATOLOGIA E AI TRATTAMENTI [6]	
PROBLEMATICHE ASSOCIATE ALLA PATOLOGIA	PROBLEMATICHE ASSOCIATE AL TRATTAMENTO
Sanguinamenti spontanei e post-traumatici	Iniezioni endovenose frequenti
Emorragie pericolose per la vita	Catetere Venoso Centrale
Sanguinamenti comuni	Infezioni correlate al catetere
Dolore acuto	Trombosi correlate al catetere
Imprevedibilità degli episodi emorragici	Reazioni allergiche
Artropatia emofilica	Infezioni virali ematogene
Dolore cronico	Sviluppo di inibitore
Invalidità	Effetti collaterali correlati all'uso di FANS
Mortalità	

vita del paziente emofilico (Tabella 1) [6].

La scelta della strategia terapeutica più appropriata è complessa: sono di sicura importanza alcune caratteristiche anagrafiche e di vita del paziente, come l'età, lo stile di vita, e l'aderenza alla terapia; alcune caratteristiche riguardanti la malattia stessa, come la gravità, l'eventuale presenza di articolazioni bersaglio, il tasso di sanguinamento; ed infine alcuni elementi riguardanti più nello specifico il trattamento, come la disponibilità di un accesso venoso, il potenziale sviluppo di inibitori, ed il comportamento farmacocinetico del farmaco nel singolo paziente [7].

Efmoroctocog alfa (Elocta) può essere utilizzato sia in un regime di profilassi a lungo termine (ossia una somministrazione costante nel tempo finalizzata ad evitare la comparsa di eventi emorragici), si veda a tal proposito la Tabella 2, sia in situazioni particolari dove è necessaria una profilassi con dosaggi più elevati (ad esempio in caso di intervento chirurgico), sia come terapia *on demand* per la risoluzione di eventi emorragici.

Efmoroctocog alfa (Elocta) può essere utilizzato in pazienti di tutte le fasce di età, con alcune attenzioni specifiche. Nei pazienti in età pediatrica (<12 anni) è possibile che sia necessario somministrare dosi più elevate o più frequenti rispetto alla popolazione adulta; inoltre, per quanto riguarda specificamente i pazienti di età inferiore ai 6 anni con emofilia grave precedentemente non trattati, è in corso uno studio di valutazione ad hoc [8]. Anche per quanto riguarda la popolazione anziana (età ≥ 65 anni) l'esperienza è limitata.

Oltre al dato anagrafico, anche alcune situazioni cliniche meritano attenzione specifica nel momento della scelta della terapia con efmoroctocog alfa (Elocta). Innanzitutto, vista la ridotta numerosità delle pazienti di sesso femminile affette da emofilia A, non ci sono dati sull'utilizzo in gravidanza e in allattamento; pertanto in queste situazioni il farmaco deve essere utilizzato solo se espressamente indicato. Non sono disponibili dati neanche per quanto riguarda l'influenza del farmaco sulla fertilità. Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolari

TABELLA 2

LA PROFILASSI NEL TRATTAMENTO DELL'EMOFILIA, ADATTATO DA SRIVASTAVA A ET AL. 2013 [4]

DEFINIZIONE	TIPO DI TRATTAMENTO	OBIETTIVO
Profilassi primaria	Trattamento regolare continuo (52 settimane/anno) iniziato in assenza di malattia articolare osteocondrale, documentata dall'esame fisico e/o da studi con tecniche di imaging, iniziata prima di un secondo episodio di emartro, clinicamente evidente, di un'articolazione maggiore e dell'età di 3 anni.	Evitare la comparsa di ulteriori episodi emorragici a carico delle articolazioni e l'occorrenza di malattia articolare osteocondrale.
Profilassi secondaria	Trattamento regolare continuo iniziato dopo due o più sanguinamenti in un'articolazione maggiore (anca, ginocchio, caviglia, gomito, spalla) e prima della comparsa di malattia articolare documentata dall'esame fisico e studi con tecniche di imaging.	Ridurre la frequenza emorragica, la comparsa di target joints, di danno articolare e di gravi emorragie che possano costituire un rischio per la vita del paziente.
Profilassi terziaria	Trattamento regolare continuo iniziato dopo la comparsa di malattia articolare documentata dall'esame fisico e radiografie delle articolazioni affette.	Modificare la storia naturale dell'artropatia cronica e prevenire ulteriori complicazioni.
Profilassi intermittente (periodica)	Trattamento somministrato per prevenire sanguinamenti per periodi non superiori a 45 settimane in un anno	

preesistenti, la terapia sostitutiva con FVIII può aumentare il rischio cardiovascolare. Inoltre, poiché il farmaco contiene sodio, deve essere utilizzato con attenzione nei soggetti sottoposti a dieta a basso contenuto di sodio. Infine, va tenuto in considerazione il peso corporeo del paziente, in quanto situazioni di sottopeso e di sovrappeso possono determinare un cambiamento del fabbisogno del farmaco.

Il favorevole profilo farmacocinetico di efmoctocog alfa (Elocta), specialmente in termini di prolungata emivita, permette di ridurre il numero di infusioni settimanali del farmaco, con conseguente impatto positivo sulla qualità della vita (si vedano anche il paragrafo di riferimento del presente Capitolo ed il Capitolo relativo ad efficacia ed sicurezza di questo report); questo elemento può influenzare notevolmente la scelta dei pazienti a cui proporre questo tipo di terapia. Un esempio concreto in questo senso deriva dall'esperienza canadese: l'analisi dei primi mesi di utilizzo dei prodotti ad emivita prolungata ha rilevato infatti che le motivazioni per il passaggio al nuovo farmaco sono state nel 70% dei casi il miglioramento della qualità della vita, nel 16% il miglioramento della compliance alla terapia, e nell'8% la diminuzione degli episodi emorragici [9].

I dati provenienti dagli studi di efficacia di efmoctocog alfa (Elocta) indicano infatti un profilo favorevole anche in termini di riduzione del *bleeding rate*. Inoltre, nessuno dei pazienti precedentemente trattati (*previously-treated patients*, PTP) in studio ha sviluppato inibitori nel corso del trattamento. È tuttavia consigliabile effettuare un'adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII (*trough level*) per definire in modo più preciso la dose da somministrare e la frequenza delle infusioni della profilassi, e, per quanto riguarda il monitoraggio dello sviluppo di inibitori, un'adeguata osservazione clinica e le opportune analisi di laboratorio.

EROGAZIONE E SOMMINISTRAZIONE DEL FARMACO

Flusso di lavoro per i professionisti sanitari coinvolti

Inizio della terapia

La terapia con efmoctocog alfa (Elocta) deve essere avviata all'interno di un setting di Presidio Accreditato per le Malattie

Emorragiche Congenite (MEC) [10], sulla base delle indicazioni fornite dall'equipe multidisciplinare che segue il caso di ciascun paziente emofilico. La terapia viene prescritta dal medico ematologo del centro specializzato e accreditato per il trattamento delle MEC che ha in cura il paziente, ed effettuata in collaborazione con un infermiere che avrà cura non solo di procedere con le infusioni endovenose del farmaco nel contesto ospedaliero ma anche di istruire il paziente o il caregiver per le infusioni nel setting domiciliare.

Prima della somministrazione del farmaco, è sempre opportuno per il medico o infermiere registrare il nome del paziente, data e ora dell'infusione, numero e data di scadenza del lotto del prodotto, al fine di agevolare il collegamento tra il paziente ed il lotto di medicinale in caso di potenziali problemi quali reazioni avverse [2].

Come detto in precedenza il farmaco viene nella maggior parte dei casi somministrato per via endovenosa periferica o talora facendo ricorso a cateteri venosi centrali o periferici, della cui gestione si occupa l'infermiere coadiuvato dal medico. Prima di impostare la terapia attraverso la stesura del piano terapeutico del paziente (in genere di durata semestrale) va raccolto il consenso al trattamento da parte del paziente e/o dei suoi rappresentanti legali. A tal proposito va sottolineato come ai sensi della normativa vigente, l'ottenimento del consenso informato scritto da parte del paziente o dei genitori/legale rappresentante sia obbligatorio per la somministrazione di emocomponenti ed emoderivati, ma è raccomandata anche per la somministrazione di prodotti ricombinanti, particolarmente per quelli di più recente introduzione nella pratica clinica [11]. A questo fine l'Associazione Italiana Centri Emofilia ha predisposto un modello di consenso informato scritto che può essere adottato in qualsiasi centro previa approvazione del Comitato Etico di riferimento. I contenuti di tale consenso informato riguardano le informazioni ricevute dal paziente sulla condizione clinica per la quale si propone il trattamento, i benefici, rischi e probabilità di successo del trattamento, l'eventualità di sviluppo di inibitori, eventuali alternative al trattamento, e le possibili conseguenze del rifiuto del trattamento. Il paziente o i suoi genitori o legali rappresentanti sono anche informati della possibilità di revocare il consenso in qualsiasi momento [12].

La durata di ciascuna infusione endovenosa, in genere di alcuni minuti, è variabile sulla base

delle condizioni cliniche del paziente e del dosaggio somministrato.

Follow-up e mantenimento della terapia

Ciascun paziente che ha intrapreso terapia con emorotocog alfa (Elocta) deve essere inserito dal professionista che lo ha in cura all'interno di un follow-up clinico e laboratoristico (con particolare riferimento alla coagulazione) da effettuarsi in regime ambulatoriale preferibilmente presso il centro accreditato di riferimento, in assenza di sintomatologia ed emorragie, a cadenza regolare su base trimestrale, semestrale o più frequentemente annuale a seconda della gravità dell'emofilia A e dell'età del paziente. La comparsa di reazioni avverse e di emorragie, o la necessità di sottoporsi ad interventi chirurgici comporta la segnalazione immediata della situazione al centro accreditato di riferimento per le opportune valutazioni del caso.

Le visite di follow-up dovrebbero prendere in considerazione non solo la risposta alla terapia ma anche l'obiettività muscolo-scheletrica, la correttezza nella compilazione del diario infusionale e delle emorragie, la presenza di situazioni particolari quali lo sviluppo di inibitori ed eventuali infezioni acquisite durante le trasfusioni e la condizione psicosociale complessiva del paziente [4]. Le componenti dell'equipe che si occupano della valutazione del danno articolare potranno dotarsi di opportune scale per la valutazione del paziente emofilico da associare all'anamnesi e all'esame obiettivo fisiatrico. La letteratura suggerisce, tra le altre, l'HJHS (*Haemophilia Joint Health Score*: stato delle articolazioni più colpite dal sanguinamento), Gilbert Score (valuta *bleeding score, pain score e joint examination score*), la HAL (*Haemophilia Activity List*: attività funzionali), il FISH (*Functional Independence Score for Haemophilia*: indipendenza funzionale), il MRC (*Medical Research Council*: forza muscolare) e la VAS (*Visual Analog Scale*: dolore) [13].

Ciascun professionista, ed in particolare il medico specialista in ematologia che segue il singolo caso, è tenuto ad inviare i dati ai registri regionali e/o ai *database* nazionali di riferimento per la raccolta delle informazioni epidemiologiche, della valutazione di efficacia del farmaco e per la segnalazione di potenziali eventi avversi. In particolare, con l'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome

di Trento e di Bolzano del 10 maggio 2007, le Regioni e Province autonome hanno assunto un debito informativo verso il Registro Nazionale Malattie Rare; inoltre il DPCM 3 marzo 2017 ha ufficialmente istituito il Registro Nazionale Coagulopatie Congenite [14].

Oltre alla valutazione clinica, è indicata la determinazione dei livelli ematici di fattore VIII, sia per valutare l'efficacia della terapia che per evidenziare l'eventuale formazione di anticorpi inibitori. I test più comunemente usati sono quelli di coagulazione *one-stage* basati sull'aPTT. Per questa tipologia di test è da tenere presente che i livelli misurati di attività plasmatica del fattore VIII possono essere significativamente alterati dal tipo di reagente e dallo standard di riferimento utilizzato nel test; questo aspetto va tenuto in debita considerazione nel caso in cui il paziente si rivolga a differenti laboratori di analisi [4]. Va sottolineato che il dosaggio cromogenico del FVIII risulta più idoneo alla valutazione dei nuovi concentrati e pertanto viene raccomandato come test di primo livello per diagnosi e monitoraggio della terapia.

Infine l'equipe che si occupa dell'approccio terapeutico al paziente che assume emorotocog alfa (Elocta) dovrà prendersi cura degli aspetti formativi ed educativi della gestione della terapia. La figura dell'infermiere è quella che più frequentemente viene coinvolta nell'educazione del paziente all'autoinfusione endovenosa del farmaco ma tale azione formativa prevede il coinvolgimento anche del personale medico all'interno di specifici corsi regolati dall'Accordo Stato Regioni e Province Autonome n.66 del 13 marzo 2013 e da leggi regionali [10] che prevedono al loro termine il rilascio di un'autorizzazione per il paziente o per il caregiver ad effettuare la terapia a domicilio. Per ulteriori informazioni in merito alla formazione del paziente si veda il paragrafo successivo.

Percorso del paziente per l'accesso al farmaco; coinvolgimento di paziente/caregiver nella gestione del farmaco

L'emofilia è una patologia congenita cronica che, specialmente nei casi a più elevata gravità, richiede una terapia costante nel tempo. È pertanto di fondamentale importanza che il paziente ed i suoi caregiver siano il più possibile formati e resi autonomi sulla gestione quotidiana della terapia, col fine di migliorare

la qualità di vita del paziente che in questo modo può evitare il ricorso frequente alle strutture sanitarie. Le linee guida della *World Federation of Haemophilia* [4] danno, in questo senso, molta importanza all'autonomizzazione del paziente, sottolineando come un accesso ottimale e rapido al farmaco in casa propria possa risolvere più rapidamente l'episodio emorragico e quindi il dolore, le disfunzioni, la disabilità a lungo termine e gli accessi in ospedale; inoltre il paziente può così sperimentare maggiore partecipazione alla vita sociale e professionale.

In particolare nel contesto della profilassi la possibilità di procedere in un setting domiciliare è una pratica che può migliorare la qualità della vita della persona affetta da emofilia, apportando una serie di vantaggi:

- Massima precocità possibile nella risoluzione degli episodi emorragici;
- Maggiore aderenza del paziente alla terapia;
- Minore mobilità sanitaria: indipendenza dall'ospedale, abolizione del pendolarismo;
- Migliori condizioni cliniche: meno accessi alla degenza o all'ambulatorio;
- Evitare l'ospedalizzazione per episodi emorragici minori;
- Migliore qualità della vita: scuola, lavoro, tempo libero, viaggi;
- Risparmio di risorse economiche per il paziente e le strutture sanitarie.

Il fatto che le terapie più usate nei pazienti emofilici prevedano l'utilizzo di farmaci a somministrazione endovenosa non deve scoraggiare in questo senso, perché anche questo tipo di terapie è ormai gestibile al domicilio senza la presenza costante di personale sanitario. In molte regioni italiane, dal 1976, il trattamento domiciliare è stato reso possibile grazie a leggi regionali ad hoc che permettono, dopo idoneo corso di formazione, di abilitare i pazienti e/o i loro *caregiver* ad eseguire la terapia a domicilio senza la presenza del personale sanitario; questo orientamento è confermato dall'Accordo Stato Regioni e Province Autonome n.66 del 13 marzo 2013 [10]. I Centri Emofilia organizzano periodicamente corsi di autoinfusione domiciliare, rilasciando un patentino di autorizzazione. Il corso di addestramento, inoltre, permette al paziente e a chi lo assiste di acquisire una maggiore conoscenza della patologia, delle possibilità di terapia e quindi porta ad una migliore

collaborazione con i medici per un'ottimale gestione della malattia. Nel caso in cui un paziente o il suo caregiver non abbiano ancora conseguito l'apposita abilitazione all'autoinfusione, è il Medico di Medicina Generale a farsi carico del trattamento domiciliare, ivi compresa, se appropriata, l'attivazione del servizio di assistenza domiciliare della competente ASL. La facilità di conservazione di emorococog alfa (Elocta) in un normale frigo domestico e la semplicità nella ricostituzione della soluzione iniettabile rendono ancor più realizzabile il trattamento a domicilio.

Ovviamente, come specificato anche nelle linee guida della *World Federation of Haemophilia* [4], la terapia domiciliare deve essere supervisionata dal personale sanitario e, come ribadito in precedenza, deve essere iniziata solo dopo appropriata formazione del paziente e/o dei suoi *caregiver*. Tale formazione, a cura dell'infermiere, deve riguardare: alcune conoscenze generali sulla malattia, il riconoscimento degli episodi emorragici e delle complicanze più comuni, le misure di primo soccorso, il calcolo della dose di farmaco da somministrare, la conservazione e preparazione del farmaco, le tecniche di asepsi, il reperimento dell'accesso venoso (o l'utilizzo dell'accesso venoso centrale ove presente), la registrazione del diario infusione, l'appropriato stoccaggio di aghi, la gestione degli schizzi di sangue. Qualora presente, particolare cura deve essere posta inoltre alla gestione dell'accesso venoso centrale, che richiede alcune procedure particolari come ad esempio il lavaggio dopo ogni infusione e l'accurata disinfezione. Per quanto riguarda il diario infusione, è indicata l'annotazione di data ed ora dell'infusione, dosaggio (numero di unità infuse), prodotto utilizzato, numero di lotto e scadenza, reazioni avverse ed episodi emorragici (data, ora di insorgenza dell'emorragia e di risoluzione, giorni persi di lavoro/scuola). L'AICE fornisce un applicativo online attraverso il sistema interattivo EmoWeb, compilabile direttamente da computer da parte del paziente, e visibile anche al medico di riferimento del Centro Emofilia [15], che può facilitare la realizzazione del diario infusione e lo scambio di informazioni col medico di riferimento. L'andamento della terapia domiciliare verrà poi revisionato alle visite di follow-up presso il Centro Emofilia, che usualmente si svolgono almeno una volta l'anno.

Infine è importante sottolineare le modalità con le quali il paziente può accedere al farmaco.

Ai sensi della Determina dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) n° 896 del 6 luglio 2016 [1], efmoctocog alfa (Elocta) è classificato per quanto riguarda la rimborsabilità come farmaco di classe A, quindi rimborsabile dal SSN; a seconda delle normative regionali, i farmaci di classe A possono essere totalmente gratuiti per il cittadino oppure possono prevedere un ticket di compartecipazione alla spesa. La stessa Determina di AIFA specifica che il farmaco è soggetto a prescrizione medica, con necessità di diagnosi e piano terapeutico, ai sensi di quanto previsto dalla Determinazione AIFA del 29 ottobre 2004 [16]. L'AICE suggerisce che il piano terapeutico abbia durata non superiore ai 12 mesi, e che comunque il paziente possa disporre a domicilio di una scorta di farmaco tale da permettere di trattare un eventuale episodio emorragico [17]. Una copia del piano terapeutico deve essere inviata alla ASL di riferimento ed una al Medico di Medicina Generale, che può così prescrivere il farmaco. I concentrati ospedalieri vengono utilizzati per uso ospedaliero in regime di ricovero, DH, PS o ambulatoriale (flusso AFO). I concentrati per il trattamento domiciliare vengono distribuiti dalle farmacie territoriali AUSL, ove il paziente è residente, con la prescrizione del piano terapeutico del Centro Emofilia (flusso AFT).

Inoltre, previa eventuale prescrizione su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è prevista la possibilità di distribuzione diretta anche da parte delle strutture pubbliche. [18]; l'erogazione può avvenire, inoltre, in distribuzione per conto ordinando il farmaco ed in distribuzione per conto con consegna immediata, solo nel caso di dicitura "urgente" sulla ricetta.

IMPATTO SUI PAZIENTI: ACCETTABILITÀ E QUALITÀ DELLA VITA

Come spiegato nel Capitolo relativo al *burden* di malattia, l'emofilia è una patologia con un notevole impatto sulla qualità di vita dei soggetti affetti. Tale impatto deriva certamente dalla storia naturale della malattia, caratterizzata da emorragie (anche spontanee nei casi più gravi) specialmente a livello articolare, che provocano dolore e disabilità. Non va sottovalutato anche l'impatto psicologico che questa condizione ha sui pazienti, i quali possono sentirsi fortemente

limitati nelle attività di vita quotidiane. Un recente studio americano su maschi adulti affetti da emofilia ha evidenziato che il dolore e le disfunzioni articolari hanno un impatto importante sulla vita quotidiana della maggior parte dei pazienti; inoltre, i partecipanti allo studio riportavano la presenza di alterazioni dell'umore e problematiche emozionali [19].

L'introduzione del trattamento di profilassi con concentrati di fattori della coagulazione ricombinanti ha permesso un notevole miglioramento della qualità della vita; ciò nonostante, tale terapia prevede infusioni endovenose frequenti per le quali è oltretutto necessario predisporre un adeguato accesso venoso. Un recente studio ha, ad esempio, rilevato che la possibilità di ridurre la frequenza delle infusioni settimanali influenzerebbe positivamente la qualità della vita dei pazienti [20]. Un altro aspetto critico della terapia sostitutiva è il possibile sviluppo di inibitori, ossia anticorpi che interferiscono con l'azione dei fattori della coagulazione, e che possono complicare fortemente la gestione della patologia [21].

Gli studi di efficacia di efmoctocog alfa (Elocta) hanno indagato numerosi aspetti che possono avere un impatto importante sulla qualità della vita dei pazienti affetti da emofilia.

Sono numerosi i dati a sostegno della possibilità di ridurre la frequenza di infusione del farmaco. Lo studio Kids A-LONG su pazienti in età pediatrica ha riportato nel 74% dei pazienti una riduzione della frequenza di infusioni rispetto al regime terapeutico precedente [22]. Lo studio A-LONG su adolescenti ed adulti ha mostrato un'aumentata emivita per il nuovo farmaco rispetto al rFVIII, con possibilità per i pazienti di raggiungere intervalli di dosaggio più lunghi [23]. Nello studio estensivo ASPIRE la maggior parte dei pazienti ha mantenuto o ridotto l'intervallo di infusione intrapreso nello studio A-LONG [24]. Infine, anche uno studio del 2012 riscontrava un migliore profilo farmacocinetico di attività del rFVIII-fc, caratterizzato da emivita prolungata [25]. L'aumento dell'intervallo tra le infusioni è, in un report canadese del 2017, la ragione per il passaggio ad una terapia con rFVIII-fc nel 70% dei pazienti; lo stesso report riporta inoltre che un 16% dei pazienti sceglie di passare a questa nuova terapia per migliorare la compliance [26]. È da evidenziare come, seppur ancora su un numero limitato di pazienti, si inizino ad avere anche esperienze italiane relative alla riduzione del numero di infusioni e del

consumo di fattore ricombinante; ne è un esempio l'esperienza del Centro Emofilia di Parma su 11 pazienti recentemente presentata in sede congressuale [27].

Per quanto riguarda la frequenza degli episodi emorragici, lo studio Kids A-LONG riporta una significativa riduzione dell'ABR (*annualized bleeding rate*) nei pazienti che erano già precedentemente in terapia profilattica con FVIII [22]. Nello studio A-LONG su adolescenti e adulti, l'ABR mediana era significativamente inferiore rispetto alla mediana dei sanguinamenti nei 12 mesi precedenti lo studio [23]. Infine, la riduzione del livello di ABR riscontrato negli studi Kids A-LONG e A-LONG è stata confermata nello studio ASPIRE [24].

Efmoroctocog alfa (Elocta) è risultato efficace anche nel trattamento degli episodi emorragici. Lo studio Kids A-LONG riporta che il 93% dei sanguinamenti è stato risolto con una o due infusioni, e che il controllo delle emorragie in interventi chirurgici minori è stato valutato come eccellente [22]. Anche nello studio A-LONG su adulti e adolescenti il 98% delle emorragie è stato risolto con una o due infusioni [28].

Come è stato detto, lo sviluppo di inibitori può condizionare moltissimo terapia e qualità della vita. Nello studio Kids A-LONG nessun paziente ha sviluppato inibitori; inoltre, di sette pazienti che erano positivi per anticorpi non-neutralizzanti l'attività del FVIII prima dell'inizio del trattamento, quattro si sono poi negativizzati [22]. Nessuno sviluppo di inibitori

è stato riportato inoltre nello studio ASPIRE [24], né nello studio di Powell e colleghi [25], né nel *Canadian Haemophilia Safety Surveillance* [26]. È importante sottolineare che occorrerà una sorveglianza prolungata nel tempo per confermare l'assenza di sviluppo di inibitori, evento che raramente può manifestarsi anche dopo anni di terapia e che pertanto non può essere valutato solo alla luce degli studi autorizzativi in cui sono stati arruolati PTP.

Lo studio ASPIRE ha riportato un miglioramento degli indici di salute delle articolazioni, misurati tramite il *modified Haemophilia Joint Health Score* [29].

Infine, gli studi A-LONG e Kids A-LONG hanno rilevato il mantenimento o incremento dell'attività fisica nell'arco del tempo di studio, ed anche un miglioramento della qualità della vita rilevata col questionario Haem-a-qol, per quanto riguarda lo score totale e i domini "salute fisica" e "sport e tempo libero" [30].

Concludendo quindi si può affermare che efmoroctocog alfa (Elocta) può avere un impatto positivo su diversi aspetti della terapia e della qualità di vita dei pazienti affetti da emofilia A.

SISTEMA DI MONITORAGGIO E VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DEL PROCESSO DI CURA

Il monitoraggio della sicurezza di efmoroctocog alfa (Elocta) e la valutazione

TABELLA 3

QUESTIONARI PER LA VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI EMOFILICI

Questionnaire	N of studies included	Scope	Target population	Recall period	Response options	Domains and items (n)	Score range	Original language	Translations
Children									
CHO-KLAT [15]	9	To assess quality of life in boys with haemophilia, and their parents	Children 4-18 years ^{1,†}	Last 4 weeks	Five-point Likert Scale	1 (35 items)	0-100 (best)	English (Canada)	20 languages
Haemo-QoL [14]	5	To assess quality of life in children/adolescents with haemophilia and their parents	Children 4-16 years ^{1,†}	Last 4 weeks	Five-point Likert Scale	1 (8 items), 8 (21 items), 10 (64 items), 12 (77 items)*	0-100 (worst)	Dutch (the Netherlands), English (UK), French (France), German (Germany), Italian (Italy), Spanish (Spain), English (USA)	28 languages
'Toddler' questionnaire [44]	1	To assess disease-specific quality of life in young children with haemophilia	Children 2-6 years ¹	Last week	Five-point Likert Scale	9 (39 items)	Unknown	English (USA)	Unknown
Adults									
Hemofilia-QoL [16]	2	To assess quality of life in adults living with haemophilia	>18 years ²	Unknown	Unknown	9 (36 items)	Unknown	Spanish (Spain)	9 languages
Haemophilia Well-Being Index [46]	1	Assessment of subjective well-being of men with haemophilia	>18 years ²	Last month	Five-point Likert Scale	1 (8 items)	0-100 (best)	Spanish (Spain)	3 languages
HAEMO-QoL-A [47]	1	To assess quality of life in adults living with haemophilia	>18 years ²	Last month	Six-point Likert Scale	6 (41 items)	0-100 (best)	English (USA)	4 languages
Haem-A-QoL [47]	3	To assess health-related quality of life in adult patients with haemophilia	>18 years ²	Last 4 weeks	Five-point Likert Scale	10 (46 items)	0-100 (worst)	English (UK), Italian (Italy)	57 languages
SF-36 [19]	1	To measure generic health concepts relevant across age, disease and treatment groups	>16 years ²	Last 4 weeks	Six-point Likert Scale	8 (36 items)	0-100 (best)	English (USA)	161 languages

*Haemo-QoL: the version for age group I (4-7 years) contains 21 items in eight domains, the age group II (8-12 years) version contains 64 items in 10 domains, and the age group III (13-16 years) version contains 77 items in 12 domains. Furthermore, two short form measures containing 16 and 35 items were developed for ages 4-7 and 8-16 years.

[†]Parent-reported.

²Self-reported.

Tratto da: Limperg PF et al. 2017 [31]

della qualità del processo di cura nel quale questo farmaco è inserito si avvalgono di flussi informativi e strumenti che in parte sono comuni a qualsiasi altro tipo di farmaco (farmacovigilanza), e in parte sono specifici per la patologia per la quale questo farmaco è approvato. Il presente paragrafo si pone come obiettivo la revisione di questi strumenti, con particolare attenzione agli obblighi informativi derivanti dalla normativa nazionale e internazionale.

In particolare, per la valutazione della terapia dei soggetti emofilici si prevedono i seguenti sistemi di monitoraggio:

a. Farmacovigilanza

La farmacovigilanza è definita come l'insieme di attività volte alla raccolta ed alla verifica continua delle informazioni relative alla sicurezza nell'uso di farmaci in commercio, allo scopo di assicurare alla popolazione un rapporto rischio/beneficio favorevole per l'uso dei farmaci stessi. In estrema sintesi, attraverso la raccolta, la valutazione e l'elaborazione di informazioni, inserite in database nazionali e sovranazionali, sugli effetti indesiderati potenzialmente associati ai trattamenti farmacologici si intende migliorare la conoscenza e l'utilizzo dei farmaci presenti in commercio. Come qualsiasi altro tipo di farmaco che ha ottenuto l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, l'efmorotocog alfa (Elocta) è sottoposto alla fase IV definita come "sorveglianza post-marketing". Tale fase prevede la raccolta delle segnalazioni di possibili reazioni avverse rare verificatesi in seguito all'immissione in commercio che possono divenire rilevabili in seguito all'uso di massa del nuovo farmaco. I risultati degli studi di sorveglianza post marketing, assieme a quelli legati alle altre fasi di farmacovigilanza, servono per acquisire ulteriori e nuove informazioni, avvertenze o controindicazioni per aggiornare il foglietto illustrativo.

La sorveglianza post-marketing è alimentata da differenti fonti informative. Tra le fonti principali devono essere menzionate le segnalazioni delle sospette reazioni avverse avvenute in seguito a somministrazione del

farmaco ad opera dell'operatore sanitario che è venuto a conoscenza dell'evento o direttamente dal cittadino interessato dall'evento, oltre a studi clinici e letteratura scientifica del periodo successivo all'immissione in commercio e report prodotti dalle aziende farmaceutiche [32].

Inoltre, poiché l'efmorotocog alfa (Elocta) contiene una nuova sostanza attiva autorizzata in Europa dopo il 1° gennaio 2011, nel Dicembre 2015 è stato incluso nella lista dei farmaci sottoposti a "monitoraggio addizionale", ai sensi della nuova normativa europea sulla farmacovigilanza [33]. Tale monitoraggio, identificabile sulla confezione del farmaco dalla presenza di un triangolo nero con l'apice rivolto verso il basso, ha, come specificato dall'Agenzia Italiana del Farmaco, "lo scopo di migliorare le attività di rilevazione dei segnali di sospette reazioni avverse e soprattutto per stimolare la partecipazione di pazienti e operatori sanitari nella segnalazione di queste ultime alle autorità competenti". Particolare attenzione, pertanto, viene posta ad un adeguato sistema di segnalazione di sospette reazioni avverse a questo farmaco.

b. Programma di sorveglianza EUHASS

Lo *European Haemophilia Safety Surveillance* è un programma di farmacovigilanza che ha lo scopo di monitorare la sicurezza dei trattamenti a cui sono sottoposti i pazienti con patologie ereditarie della coagulazione. Il razionale di tale obiettivo è che per patologie a bassa prevalenza non è facile ottenere una mole sufficiente di dati per una corretta valutazione di sicurezza delle terapie, mentre la presenza di un programma internazionale dedicato può favorire un miglior risultato in termini di dati raccolti. Il programma è guidato dall'Università di Sheffield e vi prendono parte solo alcuni centri selezionati. In Italia i centri che inviano report a EUHASS sono: Castelfranco Veneto, Firenze, Milano, Napoli, Padova, Parma, Perugia, Roma Università Cattolica, Torino, Vicenza [34]. L'obiettivo finale del programma è quello di facilitare miglioramenti per

la sicurezza dei pazienti con emofilia e altre malattie emorragiche congenite attraverso la creazione di un network Europeo.

c. Ulteriore monitoraggio legato ad obblighi informativi derivanti dalla normativa italiana

L'Accordo Stato Regioni n.66 del 13 marzo 2013 [10], riguardante la "definizione dei percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da Malattie Emorragiche Congenite (MEC)", individua tra i pilastri di questi percorsi anche la qualità, sicurezza ed efficienza del processo di cura. L'Accordo impegna le Regioni e Province Autonome a "consolidare la raccolta dati e l'attività di sorveglianza attiva delle MEC a livello regionale" e ad alimentare i registri di patologia (Registro Nazionale Malattie Rare ed eventuali registri regionali ove presenti) ed i flussi informativi per la sorveglianza epidemiologica e la farmacovigilanza e la valutazione farmaco-economica. Tale attività di trasmissione dei dati è in carico a Centri specialistici individuati dalle Regioni e Province Autonome.

Il Registro Nazionale Malattie Rare è stato istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in attuazione dell'articolo 3 del D.M. 279/2001 [35]. I dati vengono inviati al Registro o tramite sistemi informatici propri delle Regioni, oppure tramite software su piattaforma web fornito dal Centro Nazionale Malattie Rare. Con l'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007 [36] è stato definito un elenco di variabili obbligatorie (data set minimo) da inviare al Registro Nazionale Malattie Rare, con campi obbligatori sia per la parte anagrafica del paziente (Identificativo univoco, sesso, data di nascita, luogo di nascita, luogo di residenza; stato in vita) sia per la parte relativa alla patologia (diagnosi, regione e struttura della diagnosi, data di esordio, data di diagnosi; farmaco orfano utilizzato). Il Registro mira ad ottenere informazioni epidemiologiche (in primo luogo il numero di casi di una determinata malattia rara e relativa distribuzione sul territorio

nazionale) utili a definire le dimensioni del problema; si tratta, inoltre, di uno strumento utile per stimare il ritardo diagnostico e la migrazione sanitaria dei pazienti, supportare la ricerca clinica e promuovere il confronto tra operatori sanitari per la definizione di criteri diagnostici.

Il Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite è stato attivato nel 2005 grazie alla collaborazione tra il Reparto di Metodologie Trasfusionali del Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare dell'ISS e l'Associazione Italiana dei Centri Emofilia (AICE), con la partecipazione attiva della Federazione delle Associazioni Emofilici (FedEma). Il Registro ha la finalità di raccogliere i dati sulla prevalenza delle diverse MEC, sulle complicanze delle terapie (specialmente infezioni e comparsa di anticorpi inibitori), e sui consumi di farmaci necessari al trattamento. La raccolta dei dati avviene per la maggior parte tramite il database dell'AICE, e solo per alcuni campi non presenti su questo database avviene tramite apposito questionario predisposto dall'ISS.

Il Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite, che fino ad ora era stato realizzato su base volontaria e grazie alla collaborazione dei Centri emofilia, è stato ufficialmente istituito presso l'ISS il 12 maggio 2017, con la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale del DPCM 3 marzo 2017 "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie", in attuazione del Decreto Legge n. 179 del 2012 [37].

CONCLUSIONI

I pazienti affetti da Emofilia A grave necessitano di un trattamento di profilassi e, tutti i pazienti con Emofilia A, in taluni casi in emergenza, di una terapia *on demand* per la riduzione e il controllo degli eventi emorragici e delle loro complicanze, in particolar modo a carico del sistema osteoarticolare. La gestione terapeutica (in profilassi, *on demand* e in urgenza) del paziente emofilico prevedono la presa in carico da parte di un'equipe

multidisciplinare in grado non solo di occuparsi della risoluzione dei singoli episodi emorragici ma anche e soprattutto di favorire un processo di miglioramento e mantenimento della qualità della vita del paziente stesso. Tali equipie vedono solitamente quale setting privilegiato di lavoro i Centri accreditati per la diagnosi e la terapia dell'emofilia e delle malattie emorragiche congenite, favoriti dalla complessità organizzativa, dalla possibilità di ricovero dei pazienti, dalla disponibilità di servizi di supporto psicologico e sociale, dalla presenza di servizi di diagnosi genetica e dalla possibilità di procedere con la formazione di pazienti e *caregiver* per il trattamento a domicilio.

La possibilità di trattamento a domicilio, il numero di dosi da somministrare nell'ambito della profilassi degli episodi emorragici e la capacità di mantenere livelli di FVIII adeguati a prevenire le emorragie spontanee sono i principali elementi chiave in grado di influenzare la qualità della vita dei pazienti affetti da emofilia A. In questo contesto la disponibilità di prodotti ricombinanti a lunga

emivita, quali efmorotocog alfa (Elocta), gestibili dal paziente previa definizione di piano terapeutico e addestramento alla terapia a domicilio, consente di raggiungere un migliore profilo di salute e una migliore qualità della vita come testimoniato in alcuni studi presenti in letteratura e utilizzando scale e questionari specifici.

Infine, va menzionato il ruolo dei sistemi di monitoraggio della qualità delle cure per i pazienti emofilici ed in particolare dei registri e database regionali/nazionali in cui confluiscono i dati epidemiologici, le valutazioni di efficacia e le segnalazioni di eventi avversi dei pazienti emofilici ai quali viene somministrata la terapia profilattica e in emergenza. Tale monitoraggio è in grado di consentire a medio e lungo termine non solo una valutazione della reale sicurezza dei farmaci ma anche di individuare meccanismi di miglioramento basati sui *real world data* nella gestione e presa in carico del paziente emofilico, aggiungendo valore ai processi organizzativi.

Bibliografia

- [1] Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 6 luglio 2016. Classificazione del medicinale per uso umano «Elocta», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 896/2016). (16A05460) (GU Serie Generale n.175 del 28-07-2016)
- [2] Agenzia Italiana del Farmaco. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile a: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003298_044563_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113. Ultimo accesso: 27 marzo 2018
- [3] Associazione Italiana Centri Emofilia. Vademecum per i pazienti. Come eseguire una perfetta infusione. Disponibile su: http://www.aiceonline.org/?page_id=2990. Ultimo accesso: 27 marzo 2018
- [4] Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013 Jan;19(1): e1-47
- [5] Pai M, Key NS, Skinner M, Curtis R, Feinstein M, Kessler C et al. NHF-McMaster Guideline on Care Models for Haemophilia Management. *Haemophilia*. 2016 Jul;22 Suppl 3:6-16
- [6] von Mackensen S, Gringeri V. Quality of life in Hemophilia. *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures 2010; Part 3, 3.1:1895-920*
- [7] Valentino LA. Considerations in individualizing prophylaxis in patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2014 Sep;20(5):607-15
- [8] Frampton JE. Efmorotocog Alfa: A Review in Haemophilia A. *Drugs*. 2016 Sep;76(13):1281-1291
- [9] Keepanasseril A, Stoffman J, Bouskill V, Carcao M, Iorio A, Jackson S et al. Switching to extended half-life products in Canada - preliminary data. *Haemophilia*. 2017 Jul;23(4): e365-e367
- [10] Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano. Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sulla definizione dei percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da Malattie Emorragiche Congenite

- (MEC).». (Rep.atti n. 66/CSR)
- [11] Associazione Italiana Centri Emofilia. Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti affetti da malattie emorragiche congenite (MEC). Disponibile a: http://www.aiceonline.org/?page_id=2401. Ultimo accesso: 27 marzo 2018
- [12] Associazione Italiana Centri Emofilia. Modulo di consenso informato. Disponibile a: http://www.aiceonline.org/wp-content/uploads/2015/01/modulo_consenso_informato.pdf. Ultimo accesso: 27 marzo 2018
- [13] Beeton K, De Kleijn P, Hilliard P, Funk S, Zourikian N, Bergstrom BM et al. Recent developments in clinimetric instruments. *Haemophilia*. 2006 Jul;12 Suppl 3:102-7
- [14] Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. (17A03142) (GU Serie Generale n.109 del 12-05-2017)
- [15] EmoWeb. Disponibile a: <http://www.emocardzone.it/>. Ultimo accesso: 27 marzo 2018
- [16] Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 29 ottobre 2004. Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF). (GU Serie Generale n.259 del 04-11-2004 - Suppl. Ordinario n. 162)
- [17] www.aiceonline.org. Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti affetti da malattie emorragiche congenite (MEC)
- [18] Ministero Della Sanità. Decreto 22 dicembre 2000. Revisione delle note riportate nel provvedimento 30 dicembre 1993 di riclassificazione dei medicinali e successive modificazioni. (GU Serie Generale n.7 del 10-01-2001 - Suppl. Ordinario n. 4)
- [19] Buckner TW, Batt K, Quon D, Witkop M, Recht M, Kessler C et al. Assessments of pain, functional impairment, anxiety, and depression in US adults with hemophilia across patient-reported outcome instruments in the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P-FiQ) study. *Eur J Haematol*. 2018;100(Suppl. 1):5-13
- [20] Steen Carlsson K, Andersson E, Berntorp E. Preference-based valuation of treatment attributes in haemophilia A using web survey. *Haemophilia*. 2017; 23:894-903
- [21] Franchini M, Mannucci PM. Inhibitors of propagation of coagulation (factors VIII, IX and XI): a review of current therapeutic practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Oct;72(4):553-62
- [22] Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, Nolan B, Liesner R, Pasi J et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2015 Jun;13(6):967-77
- [23] Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R, Oldenberg J, Srivastava A, Quon DV et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. *J Thromb Haemost*. 2014 Nov;12(11):1788-800
- [24] Nolan B, Mahlangu J, Perry D, Young G, Liesner R, Konkle B et al. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) in subjects with haemophilia A. *Haemophilia*. 2016 Jan;22(1):72-80
- [25] Powell JS, Josephson NC, Quon D, Ragni MV, Cheng G, Li E et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood*. 2012 Mar 29;119(13):3031-7
- [26] Keepanasseril A, Stoffman J, Bouskill V, Carcao M, Iorio A, Jackson S et al. Switching to extended half-life products in Canada - preliminary data. *Haemophilia*. 2017 Jul;23(4): e365-e367
- [27] Tagliaferri A et al. Switch to prophylaxis with RFVIII-FC: Real-life single center experience in 11 patients. Poster SISET 2018
- [28] Shapiro AD, Mahlangu JN, Perry D, Pasi J, Quon DV, Chowdary P et al. Treatment of bleeding episodes with recombinant factor VIII Fc fusion protein in A-LONG study subjects with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2017 May;23(3):392-399
- [29] Oldenberg J, Kulkarni R, Srivastava A, Mahlangu JN, Blanchette VS, Tsao E et al. Improved joint health in subjects with severe haemophilia A treated prophylactically with recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Haemophilia*. 2018 Jan;24(1):77-84
- [30] Quon DV, Klamroth R, Kulkarni R, Shapiro AD, Baker RI, Castaman G et al. Low bleeding rates with increase or maintenance of physical activity in patients treated with recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) in the A-LONG and Kids A-LONG Studies. *Haemophilia*. 2017 Jan;23(1): e39-e42
- [31] Limperg PF, Terwee CB, Young NL, Price VE, Gouw SC, Peters M et al. Health-related quality of life questionnaires in individuals with haemophilia: a systematic review of their measurement properties. *Haemophilia*. 2017 Jul;23(4):497-510
- [32] Agenzia Italiana del Farmaco. Farmacovigilanza. Disponibile a: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/farmacovigilanza>. Ultimo accesso: 3 aprile 2018
- [33] European Medicine Agency. List of medicinal products under additional monitoring, last update 31/01/2018. Disponibile a: <http://www.ema.europa>

- eu/docs/en_GB/document_library/Medicines_under_additional_monitoring/2013/04/WC500142453.pdf; Regolamento UE 1235/2010. Ultimo accesso: 27 marzo 2018
- [34] European Haemophilia Safety Surveillance. Disponibile a: www.euhass.org. Ultimo accesso: 27 marzo 2018
- [35] Ministero della Sanità. Decreto 18 maggio 2001, n. 279. Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124. (GU Serie Generale n.160 del 12-07-2001 - Suppl. Ordinario n. 180)
- [36] Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato
- le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano. Determinazione 10 maggio 2007. Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano su «Linee guida relative all'applicazione del Regolamento CE della Commissione europea n. 2073 del 15 novembre 2005 che stabilisce i criteri microbiologici applicabili ai prodotti alimentari». (Repertorio atti n. 93/CSR del 10 maggio 2007). (GU Serie Generale n.124 del 30-05-2007 - Suppl. Ordinario n. 126)
- [37] Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. (17A03142) (GU Serie Generale n.109 del 12-05-2017)



Analisi degli aspetti etici legati all'introduzione di Efmoroctocog alfa (Elocta) nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN)

Dario Sacchini

PREMESSA

La valutazione etica all'interno dei processi di *Health Technology Assessment* (HTA) affronta le relative questioni connesse sia all'investimento/disinvestimento di una determinata tecnologia sanitaria, sia al processo stesso di HTA. I processi di HTA possono, infatti, sollevare questioni di tipo etico quale, ad esempio, quella relativa alla scelta della tecnologia di comparazione o ai possibili conflitti di interesse dei ricercatori coinvolti nella valutazione. Il *domain* etico non dovrebbe essere visto dunque come singolo elemento di valutazione a sé stante, ma piuttosto come attività che "accompagna" l'intero processo. Il presente documento riporta, tuttavia, solo i risultati relativi all'analisi delle questioni etiche sollevate dall'uso della tecnologia oggetto di indagine, anche se l'eticità del relativo processo di ricerca è stato ugualmente monitorato.

OBIETTIVI

La presente analisi si propone di identificare, all'interno di un processo di *Health Technology Assessment* (HTA), gli aspetti a rilevanza etica correlati all'utilizzo di efmoroctocog alfa (Elocta®), una proteina di fusione interamente ricombinante, prodotta dalla ditta *Swedish Orphan Biovitrum Ltd* (SOBI), e rappresenta la terapia sostitutiva che consente di innalzare i livelli plasmatici di fattore VIII della cascata coagulativa in persone affette dal emofilia A, sia correggendone temporaneamente la carenza sia agendo in chiave di profilassi di episodi emorragici.

MATERIALI E METODI

Materiali

Il materiale per la corrente analisi è costituito dalla letteratura/documentazione disponibile, adottando i seguenti criteri di ricerca:

- la ricerca sul database elettronico PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>);
- la documentazione disponibile su web, con particolare riferimento ad analoghi report di HTA svolti da enti istituzionali "ad hoc" predisposti;
- le valutazioni degli altri domini contenuti nel report complessivo sulla tecnologia in oggetto ed i relativi riferimenti bibliografici/documentativi di interesse in essi contenuti.

Metodi

La metodologia utilizzata è quella propria dell'*HTA ethical domain* [1-4]. La letteratura segnala numerosi modelli/metodologie attraverso cui condurre le analisi etiche nell'HTA [5]. Il presente assessment etico si basa sulla versione 3.0 dell'*HTA Core Model Application for Pharmaceuticals di EUnetHTA* (*European network for Health Technology Assessment*), modello che per la valutazione etica prevede di rispondere a un set di 20 domande [6]. Di queste 8 sono state ritenute pertinenti alla analisi (due dal topic "Benefit-harm balance" (F0010; F0011); tre dal topic "Autonomy" (F005; F004; F006); 1 dal topic "Respect for persons" (F0009) e due dal topic "Justice and equity" (F0012; H0012)).

I risultati dell'analisi sono stati, a loro volta, riassunti nelle conclusioni.

RISULTATI

La ricerca nella banca dati PubMed (Medline) della *US National Library of Medicine*, effettuata con un ultimo aggiornamento il giorno 04/07/2018, ha utilizzato i seguenti termini MESH (nell'abstract o nel testo del contributo), riferibili alla tecnologia oggetto di valutazione: emfoctocog alfa, Elocta, hta / health technology assessment; ethic*; bioethic*; moral*; justice; fairness; equity; access; harm*; beneficence; autonomy; conflict of interest.

La ricerca ha prodotto i seguenti risultati:

- “emfoctocog alfa OR Elocta”: 4 items: di cui 1 non utilizzati perché in lingua tedesca. Gli altri 3 sono stati ritenuti pertinenti [7-9] per l'analisi etica;
- “([emfoctocog alfa] OR [Elocta]) AND ([ethic*] OR [bioethic*] OR [moral*] OR [justice] OR [fairness] OR [Equity] OR [access] OR [harm] OR [non-maleficence] OR [beneficence] OR [autonomy] OR [conflict of interest])”: 0 items;
- “([emfoctocog alfa] OR [Elocta]) AND ([hta] OR [health technology assessment])”: 0 items;
- “([haemophilia] OR [hemophilia]) AND ([hta] OR [health technology assessment])”: 26 items di cui 2 ritenuti pertinenti per l'analisi etica, seppure non specifici per la tecnologia in oggetto [10,11].

La documentazione disponibile su web è stata indagata con particolare riferimento:

- ad eventuali specifici report di HTA svolti da enti istituzionali di riferimento.

La ricerca mostra quanto segue:

- 1 item per il *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG) Tedesco [7];
- 0 items per: AHTA – Adelaide Health Technology Assessment; California Technology Assessment Forum (CTAF) dell'Institute for Clinical and

Economic Review (ICER); HAS – Haute Autorité de Santé, France; HIS – Healthcare Improvement Scotland; KCE – Belgian Health Care Knowledge Centre; LBI-HTA – Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment; National Institute for Health and Care Excellence (NICE); NIPH – Norwegian Institute of Public Health; OSTEBA – Basque Office for Health Technology Assessment; SBU – Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services; ZIN – The National Health Care Institute (Zorginstituut Nederland).

- ad atti autorizzativi da parte degli enti regolatori europei e nazionali di interesse per la presente analisi. La ricerca mostra quanto segue:

- 1 item: European Medicines Agency (EMA) [12];
- 1 item: Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) [13,14];

Alla luce del confronto dei dati di letteratura/documentazione disponibili sulla tecnologia in esame, l'analisi etica prende in esame le seguenti tre aree:

1. il profilo efficacia/sicurezza/tollerabilità (beneficità-no maleficità);
2. il rispetto della persona (pazienti ed operatori sanitari) e della sua autonomia;
3. le istanze di giustizia, soprattutto distributiva.

Prima di procedere con la analisi puntuale, va profilato in generale che la tecnologia in oggetto (emfoctocog alfa) è una proteina di fusione ottenuta con tecnologia DNA ricombinante in una linea di cellule embrionali renali umane – “*human embryonic kidney*, HEK”, senza aggiunta di proteine esogene. La tecnologia in oggetto è indicata quale terapia sostitutiva per il trattamento “on demand” e la profilassi di episodi emorragici in pazienti con emofilia A di tutte le età, attraverso la somministrazione endovenosa (e.v.) ad una velocità non superiore a 10 mL/min. (per ulteriori dettagli sulle caratteristiche

¹Questo paragrafo risponde in maniera discorsiva alle seguenti domande dell'EUnetHTA Core model Ethical domain rev. 3.0: “Quali sono i benefici e i danni conosciuti o stimati per i pazienti allorché la tecnologia venga implementata o non implementata?” (F0010); “Quali sono i benefici e i danni della tecnologia per parenti, altri pazienti, organizzazioni, entità commerciali, società, ecc.?” (F0011).

tecniche di emfuroctocog alfa si veda il Capitolo su efficacia e sicurezza del presente report).

IL PROFILO EFFICACIA/SICUREZZA/TOLLERABILITÀ (BENEFICITÀ-NON MALEFICITÀ) [7-9]¹

Nel valutare l'eticità di impiego di una determinata tecnologia sanitaria occorre anzitutto verificare che i potenziali danni a cui vengono esposti i pazienti siano i minori possibili e risultino inferiori rispetto ai benefici attesi. Il profilo danni/benefici di tutti i farmaci viene valutato anche dai Comitati Etici in riferimento alle sperimentazioni cliniche a cui essi vengono sottoposti prima della loro commercializzazione; dopo l'immissione in commercio, gli organi di controllo (per es. il Ministero della Salute) rivalutano nel tempo la sicurezza di ogni farmaco attraverso l'attività di farmacovigilanza effettuata sul territorio di riferimento.

Relativamente al profilo di efficacia (beneficità), emfuroctocog alfa induce l'innalzamento dei livelli plasmatici di fattore VIII e la temporanea correzione sia del fattore carente sia della diatesi emorragica nei soggetti emofilici A. Già autorizzato nel nostro Paese [14], la tecnologia in oggetto consente per la prima volta una protezione prolungata nei confronti degli eventi emorragici con infusioni e.v. profilattiche ogni 3-5 giorni. L'emivita prolungata rispetto ad altri prodotti a base di Fattore VIII ricombinante (rFVIII) permette una maggiore protezione dai sanguinamenti senza aumentare il consumo di fattore e dunque la riduzione del numero di infusioni. Ne può dunque conseguire un aumento della qualità della vita sia per i pazienti sia per i caregivers/familiari.

Relativamente al profilo di sicurezza e tollerabilità (non maleficità), la tecnologia in oggetto mostra quanto segue.

Gli effetti collaterali legati all'uso del farmaco – sia per adulti sia per bambini – si riassumono in reazioni di ipersensibilità di tipo allergico (orticaria, orticaria generalizzata, sensazione di costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi) al principio attivo o agli eccipienti: in tal caso la terapia va prontamente interrotta.

I più comuni (incidenza >5%) eventi avversi (treatment-emergent adverse events (TEAEs) [8] - con esclusione di quelli intercorrenti nella gestione perioperatoria di chirurgia maggiore - riscontrati

negli studi disponibili sono stati: nasofaringite (18.9%), infezioni respiratorie superiori (12.4%), artralgia (11.6%), emicrania (10.7%), tosse (10.3%), cadute (7.7%), diarrea (6.0 %), febbre (5.6%), influenza e vomito (5.2% ciascuno). La maggioranza dei TEAEs è stata valutata come non correlata alla terapia con emfuroctocog alfa, mentre 25 TEAEs sono stati valutati come correlati alla terapia dopo review medica "ex post": si tratta di malessere, emicrania, artralgia e mialgia [in 2 pz. (0.9%) ciascuno]; bradicardia, polmonare, sensazione di freddo/caldo, ipotensione procedurale, rigonfiamento articolare, vertigini, disgeusia, tosse, rash, angiopatia (dolore vascolare post-iniettivo), ipertensione, dolore alla schiena, caldane e rash eritematoso [in 1 pz. (0.4%) ciascuno]. Nessuno dei TEAEs riscontrati negli studi disponibili è stato correlato al trattamento, così come non è stata rilevata alcuna adifferenza legata all'età del paziente.

Per quanto attiene la immunogenicità, cioè la comparsa di alloanticorpi IgG (inibitori) - situazione che può causare la perdita del controllo dell'emorragia - recenti studi (cfr. anche cap. EFF/SAF del presente report) indicano che le specifiche molecole "octocog alfa" non sono associate a un rischio maggiore di sviluppo di inibitori rispetto ad altri prodotti a base di fattore VIII ricombinante (rFVIII) nei "previously-untreated patients" (PUP), mentre così come si registra una la frequenza "non comune" di inibitori "de novo" nei "previously-treated patients" (PTP).

Gli studi disponibili [8] indicano assenza di sviluppo di inibitori a seguito di trattamento con emfuroctocog alfa, la tecnologia in oggetto.

Inoltre, avvertenze particolari si riferiscono: 1. a pazienti con fattori di rischio cardiovascolare preesistente, dove la terapia sostitutiva con FVIII può aumentare il relativo rischio; 2. a pz. con necessità di dispositivi di accesso venoso centrale (central venous access device, CVAD) ed il correlativo rischio di complicanze ad essi legate (infezioni locali, batteriemia, trombosi nella sede di inserzione del catetere).

Relativamente alla tollerabilità, gli studi disponibili [8] mostrano che sia nel trattamento "on demand" sia nella profilassi dei sanguinamenti, emfuroctocog alfa è in genere ben tollerato.

Allo stato non sono disponibili dati sulla interazione con altri medicinali; sulla riproduzione in modello animale né sull'uso in gravidanza/allattamento (l'unica evidenza disponibile (cfr. cap. EFF/SAF del presente report) riguarda l'attraversamento placentare

del farmaco in piccola quantità); su fertilità, genotossicità e potenziale cancerogenico, sulla tossicità riproduttiva o embriofetale [12,13].

Nel 2016 una review sulla molecola [8] concludeva come segue: “the available evidence indicates that the first-in-class rFVIIIc emfocog alfa provides an effective alternative to conventional FVIII preparations (including rFVIIs) for the management of haemophilia A. Moreover, by reducing the frequency of injections needed, it has the potential to reduce treatment burden, and hence improve adherence to prophylaxis”.

Al momento, i dati di confronto con altri comparatori (molecole a somministrazione sottocutanea o, in prospettiva, trattamenti di terapia genica) – con riguardo non solo alla efficacia terapeutica ma anche alla qualità della vita (del paziente e del caregiver) – non sono disponibili. Pertanto, per una ulteriore e più compiuta valutazione, sarà importante condurre studi “ad hoc”.

Infine, in relazione ai possibili benefici per l'organizzazione sanitaria in termini di risparmio di tempo, minor impiego di personale, possibilità di trattare un maggior numero di pazienti, diminuzione degli indici di rischio, da cui potrebbero a loro volta derivare una riduzione dei contenziosi e dei risarcimenti per sinistri, e dei costi assicurativi collegati, sarebbero utili studi specifici.

In conclusione, il profilo efficacia/sicurezza/tollerabilità di emfocog alfa mostra un risultato positivo, con la raccomandazione di intraprendere ulteriori studi “ad hoc” per consolidare i dati disponibili, pur considerando la rarità quantitativa della patologia.

RISPETTO DELLA PERSONA E DELLA SUA AUTONOMIA²

Qualsiasi atto medico richiede necessariamente la libera e volontaria adesione del paziente al trattamento proposto, ovvero il consenso informato. Ciò vale anche per il trattamento della emofilia A.

Ha pertanto rilevanza etica l'istanza relativa al rispetto della libertà e della responsabilità del soggetto da sottoporre a trattamento. Infatti, il fondamento etico (prima che deontologico e giuridico) di qualsiasi atto medico-sanitario è rappresentato dalla relazione operatore sanitario-paziente, basata sulla “beneficità nella fiducia” [15].

All'interno di questa relazione assume fondamentale rilevanza un adeguato tempo di informazione, da improntare a criteri di correttezza, qualità, comprensibilità [16,17], allo scopo di consentire al soggetto di potersi sottoporre alla terapia con libera e volontaria consapevolezza per la promozione della propria salute e della qualità della vita.

La fondazione etica dell'obbligo da parte del medico - riferimento competente e autorevole dal punto di vista dell'informazione - di chiedere il consenso della persona alla terapia è fondata sul riconoscimento della dignità individuale alla quale si coordina il cosiddetto “principio di autonomia” entro il limite rappresentato dal bene-vita. Tale fondazione è fatta propria, fra l'altro, sia dalla Costituzione Italiana (art. 32 e 13) sia dalla corrente revisione (2014, modificata il 19.5.2016) del Codice di Deontologia Medica della FNOM-CeO (artt. 33-37) sia dal Codice Penale (art. 50, Consenso dell'avente diritto).

Nel caso in oggetto, la rilevazione del consenso relativo alla somministrazione di emfocog alfa richiede di prestare attenzione ai contenuti e la rilevazione del consenso/assenso tenendo conto delle capacità cognitive del soggetto. Pertanto il paziente deve conoscere l'oggetto del trattamento sul proprio corpo, i rischi che comporta e le eventuali alternative, le conseguenze derivanti dal mancato intervento, cui corrisponde l'obbligo del sanitario di informare.

L'emofilia A è una patologia rara: i dati 2016 resi noti dalla *World Federation of Hemophilia* (WFH) indicano 184.723 di cui 149.764 (81%) con emofilia di tipo A [18] In Italia i dati 2015 del Registro Nazionale Coagulopatie Congenite indicano un totale di 10.825 soggetti affetti da emofilia di cui 4.020 (circa il 37%) con emofilia A [19] (per ulteriori dettagli cfr. il

²Questo paragrafo risponde in maniera discorsiva alle seguenti domande dell'EUnetHTA Core model Ethical domain rev. 3.0: “La tecnologia viene impiegata per soggetti particolarmente vulnerabili?” (F0005); “L'implementazione o l'uso della tecnologia ha un impatto sulla capacità o la possibilità di esercitare l'autonomia da parte del paziente?” (F0004); “Vi è la necessità di interventi specifici o azioni suppletive riguardanti l'informazione al fine di rispettare l'autonomia del paziente allorché la tecnologia è utilizzata?” (F0006); “L'implementazione o l'utilizzo della tecnologia influenza l'integrità morale, religiosa o culturale del paziente?” (F0009).

Capitolo epidemiologico del presente report). Nonostante la rarità della condizione clinica, questi pazienti, soprattutto quelli pediatrici, sono considerati particolarmente vulnerabili, sul piano psicologico, sociale, economico e culturale. Proprio per questo le persone affette da emofilia A (e/o i loro rappresentanti legali nel caso di minori) hanno necessità di ottenere diagnosi puntuali, di avere informazioni appropriate e di venire orientati verso professionisti competenti. Di pari rilevanza, anche a livello informativo, sono rilevanti l'accesso a cure di qualità, la presa in carico sociale oltre che medica, il coordinamento ospedale/territorio, l'autonomia e l'inserimento sociale e professionale.

La somministrazione di emofactorocog alfa a pazienti affetti da emofilia A non solleva specifiche problematiche relative all'esercizio dell'autonomia da parte dei pazienti trattati. L'informativa fornita dagli operatori sanitari dovrà essere sempre il più possibile esaustiva e accessibile ai pazienti (e/o i loro rappresentanti legali nel caso di minori) allorché venga somministrato il farmaco. Inoltre, non emergono particolari criticità tali da richiedere l'acquisizione di un consenso informato in forma scritta.

Nel caso di somministrazione a minori della tecnologia in oggetto, la capacità di comprensione di questi ultimi deve essere valorizzata. I minori devono cioè ricevere informazioni relative al trattamento in modo consoni alle loro capacità. Inoltre, il consenso informato al trattamento sanitario va espresso o rifiutato dagli esercenti la responsabilità genitoriale o dal tutore tenendo conto della volontà del minore, in relazione alla sua età e al suo grado di maturità.

Essendo emofactorocog alfa un farmaco somministrabile per via endovenosa esso deve essere somministrato da parte di un operatore sanitario almeno nella fase iniziale. Una volta acquisita un'adeguata stabilità, la somministrazione può essere effettuata al domicilio dal paziente stesso o da suo caregiver, dopo appropriato *training*. Di questo il paziente (e/o i rappresentanti legali) vanno messi a conoscenza.

Non va inoltre omissis il generale richiamo, valido anche per la tecnologia in oggetto

- ad un esercizio adeguato di autonomia responsabile da parte degli operatori sanitari e delle istituzioni sanitarie coinvolte (nelle figure manageriali ed amministrative), fondato su competenza professionale, coscienza dei valori fondativi della medicina e del Servizio Sanitario, coerenza dei comportamenti con i valori assunti, comunicazione e collaborazione.

Ancora, si segnala che la sorgente di produzione della tecnologia in oggetto rappresentata da cellule embrionali renali umane è aspetto eticamente sensibile.

In definitiva, fatti salvi i requisiti generali di una appropriata informazione, non sembrano darsi ulteriori istanze etico-deontologiche da attenzionare.

LE ISTANZE DI GIUSTIZIA³

La giustizia commutativa/distributiva richiede il perseguimento dell'equità di accesso alla tecnologia in oggetto e concomitantemente la sostenibilità organizzativa ed economico-finanziaria dei servizi sanitari preposti, ovvero che l'impiego di un determinato trattamento sanitario favorisca un'equa allocazione delle risorse disponibili. Nel caso in oggetto, è indubbio il valore sociale del trattamento della emofilia A.

Le istanze di giustizia richiedono pertanto l'esame di due aspetti a valenza etica:

- la verifica per ogni persona con emofilia A dell'eguale accesso ai trattamenti efficaci per uguali bisogni di cura, cioè la capacità del Servizio Sanitario Nazionale/Regionale (SSN/SSR) di garantire omogeneamente nei diversi territori la disponibilità di un determinato farmaco e, conseguentemente, i necessari requisiti ordinamentali e strutturali/organizzativi;
- l'accertamento e il perseguimento della sostenibilità economico-finanziaria e organizzativa del SSN nel suo complesso. Infatti, una volta accertata l'efficacia clinica di emofactorocog alfa, sono necessarie analisi economiche ed organizzative che valutino il rapporto

³Questo paragrafo risponde in maniera discorsiva alle seguenti domande dell'EUnetHTA Core model Ethical domain rev. 3.0:

"L'implementazione o il ritiro della tecnologia ha un impatto sulla distribuzione delle risorse?" (F0012); "Ci sono fattori che potrebbero impedire a singoli individui o a un gruppo di avere accesso alla tecnologia" (H0012).

costo-efficacia e il relativo budget impact della tecnologia in oggetto sul SSN/SSR.

Sotto il profilo dell'equità di accesso al farmaco occorre tenere conto che nel nostro Paese i farmaci orfani sono catalogati nelle classi A e C a seconda che siano rimborsati o meno dal Servizio sanitario. I primi sono a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale e gratuiti per i cittadini, mentre i secondi sono a carico di questi ultimi. Il rimborso è concesso per i farmaci orfani che hanno seguito la procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio. Per i farmaci che non sono attualmente in classe A il rimborso è invece su base regionale. Negli ultimi anni, diverse Regioni hanno fornito gratuitamente anche i farmaci orfani in classe C. È chiaro che a seconda della classe di appartenenza di emfoctocog alfa si potrebbero determinare diversità di accesso al farmaco su base regionale.

Le analisi economiche disponibili (per i dettagli cfr. il Capitolo economico del presente report) mostrano in estrema sintesi quanto segue: in Italia l'impatto economico, in termini di costi diretti sanitari nell'orizzonte temporale di 3 anni, derivanti dall'utilizzo di emfoctocog alfa rispetto ai trattamenti convenzionali, delinea risparmi consistenti per l'SSN al prezzo massimo di cessione al SSN negoziato con AIFA e rimborsato; ulteriori dati di efficacia e sicurezza di lungo periodo e l'inclusione di costi indiretti nella valutazione economica sono auspicabili per ulteriori valutazioni economiche.

Inoltre, la letteratura disponibile non manca di segnalare come una valutazione costo-efficacia dei farmaci per una malattia rara come l'emofilia A – pertanto con coorti di dati e di pazienti di per sé limitati – e particolarmente all'interno di un processo di HTA, dovrebbe prevedere un sempre maggiore coinvolgimento e la cooperazione dei diversi stakeholders coinvolti (clinici, pazienti, organizzazioni, decisori sanitari) [10,11], per integrare le evidenze degli studi registrativi con informazioni "real life".

Sotto il profilo dell'etica organizzativa dei servizi sanitari, è necessaria la disponibilità di équipes multidisciplinari che gestiscano la profilassi e le emergenze, così come l'accompagnamento dei pazienti alla migliore qualità di vita possibile, sia nei Centri per l'emofilia e le malattie emorragiche sia a domicilio. In particolare, l'organizzazione domiciliare del trattamento – associato al numero delle somministrazioni – rappresenta

un fattore particolarmente attenzionato da pazienti e caregiver in termini di qualità della vita. Organizzativamente, assumono rilievo etico anche i sistemi di monitoraggio delle cure, in vista della costante rivalutazione del profilo efficacia/sicurezza "real life" dei trattamenti, come è anche il caso di emfoctocog alfa.

In definitiva, si può affermare che, sulla base dei dati disponibili, l'impiego di emfoctocog alfa consente, rispetto alle sue alternative, una riduzione dei costi pur mantenendo un adeguato target terapeutico. Pertanto favorisce una più equa allocazione delle risorse, con la raccomandazione di monitorare e superare eventuali disomogeneità territoriali di accesso che dovessero palesarsi.

CONCLUSIONI

Alla luce dell'analisi etica è emerso che:

- Sulla base degli studi disponibili, il profilo efficacia/sicurezza/tollerabilità di emfoctocog alfa mostra un risultato positivo, con la raccomandazione di intraprendere ulteriori studi "ad hoc" per consolidare i dati disponibili. Inoltre, emfoctocog alfa può avere benefici effetti sui caregivers e sull'organizzazione sanitaria, anche se ciò andrebbe comprovato tramite ulteriori studi.
- Il rapporto danni/benefici di Emfoctocog alfa è migliore rispetto agli attuali comparatori relativamente alla comparsa di inibitori. Emfoctocog alfa nella popolazione di pazienti con diagnosi di Emofilia A con inibitori ha un rapporto danni/benefici favorevole e superiore rispetto agli attuali comparatori. Per una valutazione più adeguata sono comunque utili ulteriori studi post-marketing.
- La somministrazione di emfoctocog alfa non solleva specifiche problematiche relative all'esercizio dell'autonomia da parte dei pazienti trattati differenti rispetto ai comparatori. Inoltre, si segnala che la sorgente di produzione della tecnologia in oggetto rappresentata da cellule embrionali renali umane è aspetto eticamente sensibile.
- Rispetto alle istanze di giustizia, sulla base dei dati disponibili, l'impiego di emfoctocog alfa consente, rispetto alle sue alternative, dei risparmi e pertanto

favorisce una più equa allocazione delle risorse, con la raccomandazione di monitorare e superare eventuali disomogeneità territoriali di accesso che dovessero palesarsi. Inoltre, ulteriori dati di efficacia e sicurezza di lungo periodo e l'inclusione di costi indiretti nella valutazione economica sono auspicabili per ulteriori valutazioni economiche. Infine, è auspicabile

la disponibilità di ulteriori HTA che coinvolgano sempre di più i diversi stakeholders coinvolti (clinici, pazienti, organizzazioni, decisori sanitari) per disporre di dati affidabili.

In definitiva, sulla base delle informazioni disponibili, l'impiego di emfocog alfa nel trattamento di pazienti affetti da emofilia A risulta essere eticamente giustificato, con le raccomandazioni citate.

Bibliografia

- [1] Van der Wilt GJ, Reuzel R, Banta HD. The ethics of assessing health technologies. *Theor Med Bioeth* 2001;21(1):103-15.
- [2] Sacchini D, Virdis A, Refolo P, et al. Health technology assessment (HTA): ethical aspects. *Med Health Care Philos* 2009;12(4):453-7.
- [3] Sacchini D, Refolo P, Virdis A. Gli approcci alle valutazioni etiche nei processi di Health Technology Assessment. *Medicina e Morale* 2008; 2:319-49.
- [4] Pasternack I, Anttila H, Mäkelä M, et al. Testing the HTA core model: experiences from two pilot projects. *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25 Suppl 2:21-7.
- [5] Assasi N, Schwartz L, Tarride JE, Campbell K, Goeree R. Methodological guidance documents for evaluation of ethical considerations in health technology assessment: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014 Apr;14(2):203-20
- [6] EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model® version 3.0 for the full assessment of Diagnostic Technologies, Medical and Surgical Interventions, Pharmaceuticals and Screening Technologies. 2016. In: www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx (ultimo accesso del 02/07/2018).
- [7] Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Efmocog Alfa -- Benefit Assessment According to § 35a Social Code Book V [Internet].; 2016 Mar 30.
- [8] Frampton JE. Efmocog Alfa: A Review in Haemophilia A. *Drugs.* 2016 Sep;76(13):1281-1291. doi: 10.1007/s40265-016-0622-z.
- [9] Tiede A. Half-life extended factor VIII for the treatment of hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2015 Jun;13 Suppl 1: S176-9. doi: 10.1111/jth.12929
- [10] Farrugia A, O'Mahony B, Cassar J. Health technology assessment and haemophilia. *Haemophilia* (2012), 18, 152-157.
- [11] Valente M, Cortesi PA, Lassandro G, et al. Health Economic Models in Hemophilia A and Utility Assumptions from a Clinician's Perspective *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62:1826-1831
- [12] EMA/671791/2015. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). London, UK
- [13] Agenzia Italiana del Farmaco. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. 28/11/2017. Italia--EMA Assessment report. 24 September 2015.
- [14] Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 6 luglio 2016. Classificazione del medicinale per uso umano «Elocta», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 896/2016). (16A05460) (GU Serie Generale n.175 del 28-07-2016)
- [15] Pellegrino ED, Thomasma DC. For the patient's good: the restoration of beneficence in health care. Cambridge (MA): Oxford University Press, 1988.
- [16] Comitato Nazionale per la Bioetica (1992). Informazione e consenso all'atto medico. Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, 1992.
- [17] Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici-Chirurghi e Odontoiatri (FNOMCeO). Codice di Deontologia medica, 2014. Disponibile online: <http://www.fnomceo.it/fnomceo/Codice+di+Deontologia+Medica+2014.html?t=a&id=115184> (ultimo accesso: 13 aprile 2017).
- [18] World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2016. October 2017. <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1690.pdf>
- [19] Istituto Superiore di Sanità. Registro Nazionale Coagulopatie Congenite. Rapporto 2015. Francesca Abbonizio, Adele Giampaolo, Romano Arcieri, Hamisa Jane Hassan e Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) 2017, iii, 62 p. Rapporti ISTISAN 17/14]. ISSN: 1123-3117 (cartaceo) - 2384-8936 (online)

Elementi chiave per il processo decisionale

Giovanna Elisa Calabrò, Carlo Favaretti

Al fine di supportare il decisore nell'allocazione delle risorse, si ritiene utile sintetizzare in questo breve Capitolo gli elementi principali emersi da questo rapporto di *Health Technology Assessment* (HTA).

LA PATOLOGIA OGGETTO DI STUDIO

L'Emofilia A (OMIM 306700) è una malattia genetica rara caratterizzata da emorragie spontanee o sanguinamento prolungato dovuti al deficit del fattore VIII della coagulazione (FVIII); viene trasmessa come carattere recessivo legato all'X ed è dovuta a mutazioni del gene F8 (Xq28) che codifica per il FVIII [1]. Circa il 70% degli emofilici presenta una storia familiare positiva. La malattia colpisce in particolare i maschi, anche se le femmine portatrici possono presentare forme più lievi di malattia [2]. L'emofilia A rappresenta la forma più comune di emofilia (80%) [2].

Il box 1 sintetizza il *burden* clinico-epidemiologico della Emofilia A in Italia.

LA GESTIONE DIAGNOSTICO-TERAPEUTICA DELLA EMOFILIA A

Un'accurata diagnosi del grado di severità dell'emofilia A è fondamentale per un appropriato *management* della malattia. L'approccio diagnostico si basa su un'attenta anamnesi familiare e personale per valutare la presenza di sintomi emorragici spontanei o conseguenti a traumi o interventi chirurgici. La diagnosi di emofilia, infatti, deve essere sospettata in pazienti che presentano una storia di facilità all'ecchimosi nella prima infanzia; emorragie "spontanee" (senza un'apparente motivazione o una ragione nota) soprattutto nelle articolazioni, nei muscoli e nei tessuti molli; sanguinamenti eccessivi a seguito di un trauma o un intervento chirurgico.

Il box 2 riporta le principali informazioni relative all'algorithmo diagnostico dell'Emofilia A.

La gestione terapeutica dell'emofilia A è migliorata enormemente negli ultimi anni, offrendo ai pazienti un soddisfacente controllo dei sintomi, e l'immissione in commercio delle proteine ricombinanti ha segnato una nuova era nel management del paziente emofilico.

Il cardine della terapia dell'emofilia A è la terapia sostitutiva, cioè la somministrazione per via endovenosa del fattore VIII della coagulazione per la prevenzione ed il trattamento delle emorragie. Singoli prodotti attualmente in uso nell'UE, possono essere categorizzati in due gruppi: fattori VIII derivati dal plasma (pdFVIII) e fattori prodotti con la tecnologia del DNA ricombinante (rFVIII) [5].

Il box 3 riporta le principali informazioni relative alla gestione terapeutica dell'Emofilia A.

OPPORTUNITÀ TERAPEUTICA PER L'EMOFILIA A: EFMOROCTOCOG ALFA (ELOCTA)

Efmoroctocog Alfa è il primo fattore VIII ricombinante a emivita prolungata approvato in Italia, ottenuto mediante tecnologia Fc (rFVIIIIFc), indicato per la profilassi e il trattamento degli episodi emorragici in persone con emofilia A di tutte le età.

La produzione di Efmoroctocog alfa è realizzata con tecnologia DNA ricombinante (in una linea di cellule embrionali renali umane – "*human embryonic kidney*, HEK", senza l'aggiunta di alcuna proteina esogena di origine umana o animale nelle colture cellulari, nella purificazione o nella formulazione finale). Il farmaco deve essere infuso per via endovenosa nell'arco di pochi minuti con velocità di somministrazione che non deve superare 10 mL/min. Per quanto riguarda la posologia, la dose e la durata della terapia sostitutiva, esse dipendono da: severità della carenza di fattore

BOX 1

BURDEN CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DELLA EMOFILIA A IN ITALIA

- Il Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite, nel 2016, riporta un totale di 11.373 soggetti con coagulopatie congenite di cui **4.120 (circa il 36,2%) affetti da emofilia A**. La prevalenza nella popolazione italiana totale risulta pari a 6,8/100.000 abitanti; riferendosi alla sola popolazione italiana maschile risulta essere pari a 13,9/100.000 maschi [3].
- **Il quadro clinico è caratterizzato da tendenza alle emorragie, anche spontanee**, a livello di muscoli (ematomi), articolazioni (emartri), cute (ecchimosi), mucose (gengivorragie, epistassi, gastro-enterorragie) e organi vitali (emorragie intracraniche): più è pronunciata la carenza del FVIII, tanto maggiori sono frequenza ed intensità degli episodi emorragici [4]. L'ematuria spontanea è abbastanza frequente e costituisce un segno fortemente suggestivo della malattia [2].
- **La gravità dei segni clinici dipende dall'entità del deficit del fattore VIII. Se l'attività biologica del fattore VIII è inferiore all'1%, l'emofilia è grave** e si presenta con emorragie dopo lievi traumatismi e anche spontanee, a lenta risoluzione, a livello delle articolazioni e dei muscoli, ecchimosi, gengivorragie, epistassi. Frequenti sono anche le emorragie secondarie ad interventi chirurgici o a estrazioni dentarie. **Se l'attività biologica del fattore VIII è compresa tra il 1% e il 5%, l'emofilia è moderatamente grave** e la frequenza degli episodi emorragici, secondari a piccoli traumi o a interventi chirurgici o a estrazioni dentali, varia da una volta al mese a una volta all'anno. L'emorragia spontanea è rara. **Se l'attività biologica del fattore VIII è compresa tra il 5% e il 40%, l'emofilia è lieve**. Gli individui affetti da questa forma di emofilia A non presentano episodi emorragici spontanei; tuttavia, si possono verificare a causa di traumi e senza un adeguato trattamento pre- e post-operatorio, rischiano sanguinamenti rilevanti a seguito di interventi chirurgici o estrazioni dentarie. La frequenza degli episodi di sanguinamento è molto variabile, in genere da una volta all'anno a una volta ogni dieci anni [2,4].
- **L'età della diagnosi e frequenza e severità degli episodi emorragici sono in genere correlati con il livello di attività del fattore VIII della coagulazione**. Nella forma lieve, le emorragie spontanee sono rare e i sintomi emorragici possono comparire soltanto in età adulta, a seguito di interventi chirurgici o di traumi. Nelle forme gravi, invece, i primi sintomi compaiono già durante i primi anni di vita, quando il bambino inizia a gattonare o camminare, e si possono verificare emorragie spontanee nelle articolazioni e/o nei muscoli anche in assenza di trauma evidente [4,5].
- Le persone con emofilia A più anziane stanno sviluppando oggi comorbidità simili a quelle della popolazione generale, comprese ipertensione, obesità e diabete, che li predispongono a malattie croniche come le malattie cardiovascolari e renali. Inoltre, la popolazione emofilica anziana deve anche far fronte ai segni clinici della progressione dell'artropatia cronica, che oltre alla limitata capacità di movimento, spesso richiede la necessità di chirurgia ortopedica riabilitativa, oltre all'aumentata incidenza di epatocarcinoma e malattie del fegato come complicanze di una, purtroppo, precedente infezione con il virus dell'epatite C (HCV) [6]. Da ricordare che una non trascurabile percentuale di pazienti adulti è in trattamento cronico con farmaci anti-retrovirali per la presenza di infezione del virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV).

VIII, sede ed entità dell'emorragia, condizioni cliniche del paziente [10].

Efmoroctocog Alfa rappresenta il primo trattamento con una protezione prolungata verso gli episodi emorragici con infusioni endovenose profilattiche praticate ogni 3-5 giorni [11]. Per la sua emivita prolungata, è potenzialmente in grado di garantire una maggior flessibilità d'uso e, pertanto, la possibilità di migliorare il trattamento: maggior protezione dagli episodi emorragici, senza aumentare il consumo di fattore e minor impatto della terapia grazie alla riduzione del numero di infusioni endovenose [12].

Il box 4 sintetizza le principali

caratteristiche di efficacia e sicurezza di Efmoroctocog Alfa.

VALUTAZIONE ECONOMICA DI EFMOROCTOCOG ALFA NEL CONTESTO DI CURA ITALIANO

Il trattamento dell'emofilia A avviene tramite la terapia sostitutiva con FVIII, plasma-derivato o ricombinante, e rappresenta un grande onere economico per i sistemi sanitari nazionali e per la società. La disponibilità di nuovi prodotti a fattore di coagulazione prolungata (rVIIIIFc) può cambiare il modo in cui viene gestita

BOX 2

DIAGNOSI DI EMOFILIA A

- In presenza di un sospetto clinico, **la diagnosi di certezza dell'emofilia A viene effettuata con la diagnostica di laboratorio che consente il dosaggio biologico dei fattori della coagulazione** e, quindi, permette di determinare, direttamente, il deficit del fattore VIII in presenza di un normale livello funzionale del fattore di Von Willebrand [5].
- Una volta effettuata la diagnostica di laboratorio e valutata la severità del difetto può essere effettuata **la ricerca della mutazione genetica alla base della malattia**. Il gene del fattore VIII (F8) si trova sul braccio lungo del cromosoma X (Xq28) e comprende 26 esoni. Le inversioni geniche del gene F8, in particolare l'inversione dell'introne 22, sono associate con la forma grave di emofilia e rappresentano circa il 45% delle varianti genetiche patologiche in questo ambito. L'approccio ai test genetici molecolari, comprende un'analisi mirata per valutare l'inversione dell'introne 22 o dell'introne 1, due riarrangiamenti frequenti nei pazienti con emofilia A grave; qualora queste inversioni non venissero riscontrate, l'analisi molecolare può consentire l'identificazione di altre varianti causative quali estese delezioni/duplicazioni, varianti puntiformi di tipo *nonsense* oppure *frameshift* sia in pazienti con emofilia A grave che in donne sospette portatrici con una storia familiare di emofilia A grave oppure in donne con una storia familiare di emofilia A di cui non è nota né la gravità né la presenza di varianti patologiche [4,7].

questa patologia; la loro valutazione economica, perciò, è essenziale per consentire una scelta di trattamento informata. Ad oggi, esistono numerose evidenze a supporto del rapporto costo-efficacia dei regimi di trattamento a base di Fattore VIII. Sono pochi, invece, e meno trasferibili da un contesto all'altro, gli studi volti ad investigare la sostenibilità economica di questi trattamenti. Solo uno studio [19] approfondisce il tema dell'impatto sul budget dell'introduzione del fattore rVIIIFc nella pratica clinica per la gestione di pazienti con emofilia A.

I box 5 e 6 riportano i principali risultati ottenuti dall'analisi di costo-efficacia e budget impact relative all'Emofilia A nel contesto di cura italiano.

IMPATTO ORGANIZZATIVO RELATIVO ALL'IMPIEGO DI EFMOROCTOCOG ALFA NEL CONTESTO DI CURA ITALIANO

I pazienti affetti da Emofilia A necessitano di una terapia profilattica e, in taluni casi, in emergenza per la riduzione e il controllo degli eventi emorragici e delle loro complicanze, in particolar modo a carico del sistema osteoarticolare. La profilassi e la gestione routinaria e in urgenza del paziente prevedono la presa in carico da parte di un team multidisciplinare, composto quantomeno da un ematologo specialista nel campo pediatrico o degli adulti, un coordinatore infermieristico, un esperto in problematiche muscolo-scheletriche (in genere fisiatra, ortopedico e/o fisioterapista),

un esperto di medicina di laboratorio, ed infine uno psicologo o un assistente sociale [20,21]. Questa presa in carico integrata consente di tenere in considerazione tutti gli aspetti della vita del paziente emofilico (Tabella 1 – Capitolo 4) [22]. Tali equipe vedono solitamente quale setting privilegiato di lavoro i Centri accreditati per la diagnosi e la terapia dell'emofilia e delle malattie congenite emorragiche, favoriti dalla complessità organizzativa, dalla possibilità di ricovero dei pazienti, dalla disponibilità di servizi di supporto psicologico e sociale, dalla correlazione diretta con i servizi di diagnosi genetica e dalla possibilità di procedere con la formazione di pazienti e *caregiver* per il trattamento a domicilio [23].

Il box 7 riporta i principali criteri del processo di selezione dei pazienti candidati all'utilizzo di Efmoroctocog alfa. Il box 8, invece, descrive la modalità di erogazione e somministrazione del farmaco.

Impatto sui pazienti: accettabilità e qualità della vita. L'emofilia A è una patologia con un notevole impatto sulla qualità di vita dei soggetti affetti. Tale impatto deriva certamente dalla storia naturale della malattia, caratterizzata da emorragie (anche spontanee nei casi più gravi) specialmente a livello articolare, che provocano dolore e disabilità. Non va sottovalutato anche l'impatto psicologico che questa condizione ha sui pazienti, i quali possono sentirsi fortemente limitati nelle attività di vita quotidiane [27].

L'introduzione del trattamento di profilassi con concentrati di fattori della coagulazione ricombinanti ha permesso un notevole miglioramento della qualità della vita; ciò nonostante, tale terapia

BOX 3

GESTIONE TERAPEUTICA DELL'EMOFILIA A

- La terapia sostitutiva può essere somministrata on demand (al bisogno), in occasione di un episodio emorragico clinicamente evidente, oppure può essere somministrata come profilassi [5]** (Tabella 8 – Capitolo 1 del report). **La profilassi** consiste nella somministrazione endovenosa del concentrato del fattore VIII carente con l'obiettivo principale di prevenire gli episodi emorragici, l'artropatia emofilica e preservare la normale funzione muscolo-scheletrica. Il presupposto su cui si basa la terapia di profilassi nasce dall'osservazione che pazienti con una forma di emofilia moderata, che raramente vanno incontro a sanguinamenti spontanei, mantengono una normale funzione articolare molto più a lungo. La profilassi secondaria e terziaria, pur non facendo regredire i danni articolari già subiti, riduce la frequenza dei sanguinamenti e può determinare un rallentamento della progressione della malattia articolare oltre ad un miglioramento della qualità della vita. Attualmente la profilassi primaria è raccomandata in tutti i bambini affetti da emofilia A grave. Non è tuttavia, ad oggi, ancora chiara la necessità di continuare in tutti i pazienti la profilassi nel passaggio all'età adulta, anche se tale approccio rimane al momento consigliabile [5].
- Ad oggi sono disponibili in commercio concentrati di fattore VIII di origine plasmatica o ricombinante (ad emivita standard – circa 12 ore – o prolungata). Inoltre, è possibile utilizzare nuove molecole di FVIII ricombinante con ridotta clearance plasmatica e, quindi, con un'emivita in circolo prolungata di circa 1,5 volte rispetto ai prodotti di FVIII ricombinanti ad emivita standard [7].
- Attualmente la principale complicanza della terapia sostitutiva è l'insorgenza di anticorpi (IgG) contro il fattore della coagulazione esogeno: inibitore.** Nei pazienti trattati con concentrati del fattore VIII deve essere, infatti, periodicamente monitorata l'insorgenza con la ricerca dell'inibitore nel plasma, soprattutto dopo situazioni cliniche che hanno richiesto un trattamento intensivo e all'inizio della terapia nei bambini, considerando che il rischio è più elevato entro le prime 20-50 giornate di esposizione [9]. Lo sviluppo di inibitore ha una origine complessa e multifattoriale e i principali fattori di rischio identificati sono: mutazioni null nel gene F8, storia familiare di sviluppo di inibitori, etnia, terapia sostitutiva ad alti dosaggi per emorragie gravi o interventi chirurgici. Secondo alcuni autori una regolare terapia di profilassi sembra avere un effetto protettivo per lo sviluppo di inibitore. I pazienti a maggior rischio di sviluppare l'inibitore sono pazienti con una forma grave di emofilia A che non sono mai stati precedentemente trattati (PUPs) [8,9]. **L'obiettivo primario della terapia del paziente che ha sviluppato l'inibitore è l'eradicazione degli anticorpi attraverso l'induzione dell'immunosoppressione (ITI).** L'eradicazione dell'inibitore mediante ITI è indicata in tutti i pazienti con inibitore ad alto titolo o con inibitore a basso titolo che comunque interferisca con la terapia standard di profilassi [8]. Il trattamento di ITI è particolarmente gravoso e richiede la massima collaborazione sia del paziente che dei familiari. L'AICE non raccomanda l'uso di un concentrato rispetto ad altri ma indica che tutti i prodotti registrati per la terapia sostitutiva possono essere utilizzati per il trattamento di ITI [8].
- Oltre alla terapia sostitutiva con i concentrati del fattore VIII, un'altra possibile opzione terapeutica per i pazienti affetti da emofilia A è **la terapia con desmopressina (DDAVP - Desamino-8-D-arginina vasopressina)**. La DDAVP è un analogo sintetico della vasopressina che aumenta i livelli plasmatici del fattore VIII della coagulazione e del fattore di Von Willebrand. Può essere considerata la terapia di scelta nei pazienti responsivi con forme lievi o moderate di emofilia A per aumentare i livelli del fattore della coagulazione [8].
- L'acido tranexamico** è un agente antifibrinolitico che blocca il sito di legame del plasminogeno con la fibrina e ne inibisce l'attivazione. È particolarmente efficace nel trattamento di emorragie a livello delle mucose, poiché riesce a passare negli spazi extravascolari e ad accumularsi nei tessuti. Può essere utilizzato in vista di procedure odontostomatologiche, ad esempio le estrazioni dentarie, come collutorio oppure per ridurre le perdite ematiche in chirurgia ortopedica. È controindicato l'uso dell'acido tranexamico in caso di ematuria [8].

prevede infusioni endovenose frequenti per le quali è oltretutto necessario predisporre un adeguato accesso venoso. Un recente studio ha ad esempio rilevato che la possibilità di ridurre la frequenza delle infusioni settimanali influenzerebbe positivamente la qualità della vita dei pazienti [28]. Un altro aspetto critico della terapia sostitutiva è il possibile sviluppo

di inibitori, ossia anticorpi che interferiscono con l'azione dei fattori della coagulazione, e che possono complicare fortemente la gestione della patologia [29].

Gli studi di efficacia di emorroctocog alfa (Elocta) hanno indagato numerosi aspetti che possono avere un impatto importante sulla qualità della vita dei pazienti affetti da emofilia. I dati

BOX 4

CARATTERISTICHE DI EFFICACIA E SICUREZZA DI EFMOCTOCOG ALFA NEL TRATTAMENTO DELL'EMOFILIA A

- **Lo studio di Powell et al. [13]** ha mostrato una buona tollerabilità di rFVIIIc con entrambi i dosaggi di 25 UI/kg e 65 UI/kg. La maggior parte degli eventi avversi erano di grado moderato e sono stati considerati come “non correlati” al trattamento. Durante lo studio, nessun evento avverso grave o morte è stato riscontrato. L'emivita del prodotto è risultata maggiore, mentre la clearance minore quando confrontate con quelle di un prodotto convenzionale rFVIII. Questo profilo PK migliore potrebbe supportare una frequenza di somministrazione minore nel regime di profilassi.
- **Nello studio A-LONG [14]**, rFVIIIc ha mostrato un eccellente profilo di efficacia, con valori di ABR bassi nella popolazione adulta e adolescente. Il valore di ABR è stato significativamente ridotto del 92% (nel gruppo profilassi personalizzata) e del 76% (nel gruppo di profilassi settimanale) rispetto al trattamento al bisogno. Complessivamente, il 98% degli episodi emorragici sono stati risolti con una o due infusioni. La maggior parte dei soggetti (81,4%) nel braccio di profilassi non ha richiesto nessun aggiustamento di dosaggio. Questi dati confermano la relativa facilità con cui i soggetti sono passati dal precedente regime FVIII a rFVIIIc. Il profilo PK, in termini di prolungata emivita e clearance ridotta rispetto ai prodotti convenzionali di rFVIII, potrebbe introdurre la possibilità di ridurre la frequenza di somministrazione e quindi migliorare la potenziale aderenza terapeutica dei pazienti. Inoltre, rFVIIIc è stato ben tollerato, con gli AEs in linea con il profilo della popolazione dei pazienti con emofilia A. Non sono state registrate evidenze di un potenziale incremento di immunogenicità e di potenziale sviluppo di inibitori.
- Nei pazienti pediatrici di età inferiore a 12 anni arruolati **nello studio Kids A-LONG [15]**, la tollerabilità e l'efficacia del rFVIIIc è stata confermata, senza nessuna evidenza di immunogenicità e senza sviluppo degli inibitori. In particolare, l'81,4% degli episodi emorragici sono stati risolti con una sola infusione. Inoltre, il 46,4% dei bambini non ha manifestato episodi emorragici durante lo studio. Le analisi PK supportano la possibilità di estendere l'intervallo di dosaggio e di ridurre la frequenza di infusione rispetto a prodotti convenzionali rFVIII.
- **Lo studio di estensione ASPIRE [16]** rappresenta la prima esperienza di trattamento a lungo termine e i risultati confermano la sicurezza e l'efficacia di rFVIIIc nella prevenzione e nel trattamento degli episodi emorragici nei pazienti pediatrici, negli adolescenti e negli adulti con emofilia A grave. L'efficacia nella prevenzione e nella gestione dell'emorragia è stata mantenuta nel corso dello studio – in alcuni casi il numero delle emorragie intrarticolari è risultato più basso rispetto agli studi A-LONG o Kids A-LONG. I dati di questo studio sembrano suggerire che la profilassi di rFVIIIc potrebbe offrire una maggiore flessibilità di trattamento – se desiderato - e che rFVIIIc potrebbe essere somministrato con la stessa frequenza per mantenere livelli di FVIII più alti, oppure che si potrebbe somministrare con un intervallo di dosaggio prolungato per ridurre il carico legato all'infusione, ma mantenendo la protezione. I dati di sicurezza indicano che nessun soggetto ha sviluppato inibitori durante lo studio e gli AE osservati erano generalmente sovrapponibili a quelli attesi nella popolazione generale di pazienti con emofilia A.
- Le analisi sui dati riguardanti l'esperienza nel contesto italiano sono attualmente in corso. In particolare, è in corso l'analisi sull'esperienza dei pazienti seguiti presso il Centro di Emofilia di Parma, passati dal prodotto di emivita standard alla profilassi con rFVIIIc. Tali analisi sono finalizzate a verificare la possibilità di una riduzione dei consumi di FVIII e una riduzione nel numero delle infusioni [17]. I primi risultati su 11 pazienti [18] dimostrano, dopo lo switch a rFVIIIc, sia la riduzione del numero di infusioni (riduzione media del 44%), sia la riduzione del consumo di FVIII (riduzione media del 14,5%) a fronte di esiti clinici favorevoli e del miglioramento della qualità della vita (QoL) legato al ridotto burden delle infusioni.

provenienti da questi studi indicano possibilità di ridurre la frequenza di infusione del farmaco nonché un profilo favorevole anche in termini di riduzione del tasso di sanguinamento [13,15-17,30,31]. Inoltre, nessuno dei pazienti in studio ha sviluppato inibitori nel corso del trattamento [13,15,16,31]. È importante sottolineare che occorrerà, comunque, una sorveglianza prolungata nel tempo per confermare l'assenza di sviluppo di inibitori, evento che raramente può manifestarsi

anche dopo anni di terapia e che pertanto non può essere valutato solo alla luce degli studi autorizzativi in cui sono stati arruolati PTP.

Concludendo, la possibilità di trattamento a domicilio, il numero di dosi da somministrare nell'ambito della profilassi dei sanguinamenti e la capacità di mantenere livelli di FVIII adeguati a prevenire i sanguinamenti spontanei sono i principali elementi chiave in grado di influenzare la qualità della vita dei pazienti

BOX 5

PRINCIPALI RISULTATI OTTENUTI DALL'ANALISI DI COSTO-EFFICACIA PER L'EMOFILIA A NEL CONTESTO DI CURA ITALIANO

- **Elocta® in regime di profilassi si è dimostrato essere dominante nel caso base (meno costoso e più efficace) rispetto a tutti i comparatori utilizzati nell'analisi. Tali risultati sono dovuti, principalmente, all'emivita e all'efficacia prolungata nel tempo che il farmaco è in grado di garantire ai pazienti.**
- Al di là delle limitazioni descritte nel Capitolo corrispondente, le analisi di sensibilità hanno dimostrato la robustezza dei risultati. **La nostra analisi ha dimostrato che nell'ambito di diverse strategie per la gestione dell'emofilia A, profilassi o on-demand, Elocta® rappresenta l'alternativa più costo-efficace nonché un buon investimento in salute, generando, nella maggior parte dei casi, dei risparmi.**

BOX 6

PRINCIPALI RISULTATI OTTENUTI DALL'ANALISI DI BUDGET IMPACT PER L'EMOFILIA A NEL CONTESTO DI CURA ITALIANO

- **RISULTATI BUDGET IMPACT (PROFILASSI)**

Nell'analisi del caso base, i costi triennali associati allo scenario con e senza rFVIIIc sono stati stimati rispettivamente in € 484.360.242 e € 494.072.853, indicando un risparmio complessivo per il Sistema Sanitario Nazionale di € 9.712.611 in 3 anni quando Elocta® è presente nello scenario di riferimento.

Tali risparmi, sono indotti dall'aumento dei pazienti che progressivamente iniziano il trattamento con il farmaco a emivita prolungata e dal minor numero di episodi emorragici. Tale risultato è dovuto al minor numero di somministrazioni e alla minor dose mediana considerata tra i farmaci convenzionali e il farmaco di nuova generazione.

L'analisi prevede inoltre una suddivisione tra i costi del trattamento della terapia e i costi della gestione degli eventi emorragici (il tasso ABR è inferiore rispetto ai farmaci convenzionali, e anche questo, è un fattore da considerare responsabile di un risparmio da parte del SSN). **Il risparmio stimato per paziente è in media di € 4.685 all'anno.**

- **RISULTATI BUDGET IMPACT (ON-DEMAND)**

Per quanto riguarda l'analisi effettuata sulla popolazione in trattamento "on-demand", i risultati del caso base evidenziano un risparmio complessivo per il SSN nei 3 anni dell'orizzonte temporale di analisi di 710.873 €. Il modello è stato costruito tenendo in considerazione il sottogruppo con gravità di malattia "mild". Nell'ambito di questa analisi sono stati considerati solamente i costi relativi alla gestione degli eventi emorragici.

I costi complessivi nello scenario senza Elocta® ammontano a € 9.465.148, mentre nello scenario che considera la progressiva introduzione del nuovo farmaco i costi ammontano a € 8.754.365. Il risparmio per paziente trattato nell'arco dei 3 anni è stimato in Euro 442 all'anno per la gestione degli eventi emorragici.

L'introduzione graduale di rFVIIIc nella pratica clinica è associata ad un risparmio crescente per il SSN. Il risparmio medio per paziente è maggiore quando il farmaco viene utilizzato in profilassi.

affetti da emofilia A. Quindi si può affermare che efmoroctocog alfa (Elocta) può avere un impatto positivo su diversi aspetti della terapia e della qualità di vita dei pazienti affetti da emofilia A.

Sistema di monitoraggio e valutazione della qualità del processo di cura. Va menzionato, infine, il ruolo dei sistemi di monitoraggio della qualità delle cure per i pazienti emofilici ed in particolare dei registri regionali e database nazionali in cui confluiscono i dati epidemiologici, le valutazioni di efficacia e le segnalazioni di eventi avversi dei pazienti emofilici ai quali viene somministrata la terapia profilattica e in emergenza [23,32-36]. Tale monitoraggio è in

grado di consentire a medio e lungo termine non solo una valutazione della reale sicurezza dei farmaci ma anche di individuare meccanismi di miglioramento basati sui *real world data* nella gestione e presa in carico del paziente emofilico, aggiungendo valore ai processi organizzativi.

ANALISI ETICA DI EFMOROCTOCOG ALFA NELLA TERAPIA SOSTITUTIVA DEI PAZIENTI CON EMOFILIA A

Alla luce dell'analisi etica condotta è emerso che sulla base degli studi disponibili,

BOX 7

PROCESSO DI SELEZIONE DEI PAZIENTI CANDIDATI ALL'UTILIZZO DI EFMOROCTOCOG ALFA

- **La scelta della strategia terapeutica più appropriata per il paziente affetto da emofilia deve essere condivisa tra gli specialisti che lo hanno in carico, il paziente stesso ed il suo/suoi caregiver.**
- **Efmoroctocog alfa (Elocta) può essere utilizzato in pazienti di tutte le fasce di età, con alcune attenzioni specifiche.** *Nei pazienti in età pediatrica (<12 anni)* è possibile che sia necessario somministrare dosi più elevate o più frequenti rispetto alla popolazione adulta; inoltre, per quanto riguarda specificamente i pazienti di età inferiore ai 6 anni con emofilia grave precedentemente non trattati, è in corso uno studio di valutazione ad hoc [24]. Anche per quanto riguarda la popolazione anziana (età ≥ 65 anni) l'esperienza è limitata.
- **Oltre al dato anagrafico, anche alcune situazioni cliniche meritano attenzione specifica nel momento della scelta della terapia con efmoroctocog alfa (Elocta).** Innanzitutto, vista la ridotta numerosità delle pazienti di sesso femminile affette da emofilia A, non ci sono dati sull'utilizzo in gravidanza e in allattamento; pertanto in queste situazioni il farmaco deve essere utilizzato solo se espressamente indicato. Non sono disponibili dati neanche per quanto riguarda l'influenza del farmaco sulla fertilità. Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolari preesistenti, la terapia sostitutiva con FVIII può aumentare il rischio cardiovascolare e, pertanto, anche Elocta deve essere utilizzato con cautela in questi pazienti. Inoltre, poiché il farmaco contiene sodio, deve essere utilizzato con attenzione nei soggetti sottoposti a dieta a basso contenuto di sodio. Infine, va tenuto in considerazione il peso corporeo del paziente, in quanto situazioni di sottopeso e di sovrappeso possono determinare un cambiamento del fabbisogno del farmaco.
- **Il favorevole profilo farmacocinetico di efmoroctocog alfa (Elocta), specialmente in termini di prolungata emivita, permette di ridurre il numero di infusioni settimanali del farmaco, con conseguente impatto positivo sulla qualità della vita;** questo elemento può influenzare notevolmente la scelta dei pazienti a cui proporre questo tipo di terapia [25].
- I dati provenienti dagli studi di efficacia di efmoroctocog alfa (Elocta) indicano un profilo favorevole anche in termini di riduzione del tasso di sanguinamento. Inoltre, nessuno dei pazienti PTP in studio ha sviluppato inibitori nel corso del trattamento. È tuttavia consigliabile effettuare un'adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII (trough level) per definire in modo più preciso la dose da somministrare e la frequenza delle infusioni della profilassi, e, per quanto riguarda il monitoraggio dello sviluppo di inibitori, un'adeguata osservazione clinica e le opportune analisi di laboratorio.

il profilo di efficacia/sicurezza/tollerabilità di Efmoroctocog alfa mostra un risultato positivo, con la raccomandazione di intraprendere ulteriori studi "ad hoc" per consolidare i dati disponibili. Inoltre, efmoroctocog alfa può avere benefici effetti sui *caregivers* e sull'organizzazione sanitaria, anche se ciò andrebbe comprovato tramite ulteriori studi. Inoltre, il rapporto danni/benefici di Efmoroctocog alfa è migliore rispetto agli attuali comparatori relativamente alla comparsa di inibitori. Efmoroctocog alfa, nella popolazione di pazienti con diagnosi di Emofilia A con inibitori, ha un profilo danni/benefici favorevole e superiore rispetto agli attuali comparatori. Sono comunque necessari ulteriori studi post-marketing per una valutazione più dettagliata. La somministrazione di Efmoroctocog alfa non solleva specifiche problematiche relative all'esercizio dell'autonomia da parte dei pazienti trattati differenti rispetto ai comparatori. Inoltre, si segnala che la sorgente

di produzione della tecnologia in oggetto rappresentata da cellule embrionali renali umane è aspetto eticamente sensibile.

Rispetto alle istanze di giustizia, sulla base dei dati disponibili, l'impiego di Efmoroctocog alfa consente, rispetto alle sue alternative, dei risparmi e pertanto favorisce una più equa allocazione delle risorse, con la raccomandazione di monitorare e superare eventuali disomogeneità territoriali di accesso che dovessero palesarsi.

RACCOMANDAZIONI

Efmoroctocog alfa (Elocta), primo fattore VIII ricombinante a emivita prolungata, ottenuto mediante tecnologia Fc (rFVIII_{FC})₂, è indicato per la profilassi a lungo termine e il trattamento degli episodi emorragici in pazienti con emofilia A di tutte le età. Per la sua emivita prolungata, è potenzialmente in

BOX 8

EROGAZIONE E SOMMINISTRAZIONE DI EFMOROCOCOG ALFA (ELOCTA)

 • **INIZIO DELLA TERAPIA**

La terapia con efmorococog alfa (Elocta) deve essere avviata all'interno di un setting di Presidio Accreditato per le Malattie Emorragiche Congenite (MEC), sulla base delle indicazioni fornite dall'equipe multidisciplinare che segue il caso di ciascun paziente emofilico. La terapia viene prescritta dal medico ematologo del centro specializzato e accreditato per il trattamento delle MEC che ha in cura il paziente, ed effettuata in collaborazione con un infermiere che avrà cura non solo di procedere con le infusioni endovenose del farmaco nel contesto ospedaliero ma anche di istruire il paziente o il caregiver per le infusioni nel setting domiciliare [10].

Il farmaco viene, nella maggior parte dei casi, somministrato per via endovenosa periferica o talora facendo ricorso a cateteri venosi centrali o periferici, della cui gestione si occupa l'infermiere coadiuvato dal medico [10]. La durata di ciascuna infusione endovenosa, in genere di alcuni minuti, è variabile sulla base delle condizioni cliniche del paziente e del dosaggio somministrato.

Prima di impostare la terapia attraverso la stesura del piano terapeutico del paziente (in genere di durata semestrale) va raccolto il consenso al trattamento da parte del paziente e/o dei suoi rappresentanti legali [26].

 • **FOLLOW-UP E MANTENIMENTO DELLA TERAPIA**

Ciascun paziente che ha intrapreso terapia con efmorococog alfa (Elocta) deve essere inserito dal professionista che lo ha in cura all'interno di un follow-up clinico e laboratoristico (con particolare riferimento alla coagulazione) da effettuarsi in regime ambulatoriale preferibilmente presso il centro accreditato di riferimento, in assenza di sintomatologia ed emorragie, a cadenza regolare su base trimestrale, semestrale o più frequentemente annuale a seconda della gravità dell'emofilia A e dell'età del paziente.

La comparsa di reazioni avverse e di emorragie o la necessità di sottoporsi a interventi chirurgici comporta la segnalazione immediata della situazione al centro accreditato di riferimento per le opportune valutazioni del caso.

Le visite di follow-up dovrebbero prendere in considerazione non solo la risposta alla terapia ma anche lo stato di anemia e l'obiettività muscolo-scheletrica, la correttezza nella compilazione del diario infusionale e delle emorragie, la presenza di situazioni particolari quali lo sviluppo di inibitori ed eventuali infezioni acquisite durante le trasfusioni e la condizione psicosociale complessiva del paziente [5].

Ciascun professionista, ed in particolare il medico specialista in ematologia che segue il singolo caso, è tenuto a inviare i dati a registri regionali e database nazionali di riferimento per la raccolta delle informazioni epidemiologiche, della valutazione di efficacia del farmaco e per la segnalazione di potenziali eventi avversi.

L'equipe che si occupa dell'approccio terapeutico al paziente che assume efmorococog alfa (Elocta) dovrà prendersi cura degli aspetti formativi ed educativi della gestione della terapia. La figura dell'infermiere è quella che più frequentemente viene coinvolta nell'educazione del paziente all'autoinfusione endovenosa del farmaco ma tale azione formativa prevede il coinvolgimento anche del personale medico [23].

grado di garantire una maggior flessibilità d'uso e, pertanto, la possibilità di migliorare il trattamento dei pazienti emofilici. I dati provenienti dagli studi di efficacia e sicurezza, indicano la possibilità di ridurre la frequenza di infusione del farmaco nonché un profilo favorevole anche in termini di riduzione del tasso di sanguinamento. Inoltre, nessuno dei pazienti in studio ha sviluppato inibitori nel corso del trattamento. Pertanto, il numero di dosi da somministrare nell'ambito della profilassi degli eventi emorragici, la capacità di mantenere livelli di FVIII adeguati a prevenire i sanguinamenti spontanei e la possibilità

di trattamento a domicilio, sono i principali elementi chiave in grado di influenzare positivamente la qualità della vita dei pazienti affetti da emofilia A.

Da un punto di vista economico, nell'ambito delle diverse strategie per la gestione dell'emofilia A, profilassi o *on-demand*, Elocta® rappresenta l'alternativa dominante (più efficace e meno costosa). Inoltre, l'introduzione graduale di rVIIIIFc nella pratica clinica si associa ad un risparmio crescente per il SSN e il risparmio medio per paziente è maggiore quando il farmaco viene utilizzato in profilassi. Ad ogni modo, ulteriori dati di efficacia e sicurezza di

lungo periodo e l'inclusione di costi indiretti nella valutazione economica sono auspicabili per effettuare ulteriori valutazioni economiche.

Inoltre, sulla base delle informazioni disponibili, l'impiego di Emfocrocog alfa nel trattamento di pazienti affetti da emofilia A, risulta essere eticamente giustificato.

Tuttavia, è auspicabile la disponibilità di ulteriori HTA che coinvolgano sempre di più i diversi *stakeholders* coinvolti ed in particolare i pazienti, i familiari e le organizzazioni che

danno voce alle loro istanze [37], nonché clinici e decisori sanitari, per disporre di dati sempre più affidabili e per identificare una linea strategica che definisca la capacità di promuovere e governare, nell'ottica della *Value based Medicine*, i processi che attraversano l'ideale percorso di gestione dell'Emofilia A. Il tutto al fine di costruire un'offerta assistenziale in grado di dare risposte sempre più adeguate ai pazienti e alle loro famiglie.

Bibliografia

- [1] OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). HEMOPHILIA A. Disponibile su: <http://omim.org/entry/306700> (ultimo accesso 25 novembre 2018)
- [2] Orphanet. Emofilia. Disponibile su: www.orpha.net/
- [3] Abbonizio F, Giampaolo A, Arcieri R, Hassan HJ e Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE). Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite. Rapporto 2016. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2017. (Rapporti ISTISAN 17/44)
- [4] Konkle BA, Huston H, Fletcher SN. Hemophilia A. Synonym: Factor VIII Deficiency. Gene Reviews. Last update: June 22, 2017
- [5] Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A; Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013 Jan;19(1): e1-47
- [6] Angelini D, Konkle BA, Sood SL. Aging among persons with hemophilia: contemporary concerns. *Semin Hematol*. 2016 Jan;53(1):35-9
- [7] Regione Lazio. Policlinico "Umberto I", Policlinico "Agostino Gemelli", Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Malattie emorragiche congenite. Percorso diagnostico terapeutico assistenziale. Aprile 2013
- [8] Associazione Italiana Centri Emofilia. Principi di Trattamento e Aggiornamento delle Raccomandazioni per la Terapia Sostitutiva dell'Emofilia A e B. Disponibile on line: https://www.aiceonline.org/?page_id=8467 (ultimo accesso 18/07/2018)
- [9] Gouw SC, van denBerg HM. The multifactorial etiology of inhibitor development in hemophilia: genetics and environment. *SeminThrombHemost*. 2009 Nov;35(8):723-34.
- [10] AIFA. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. 28/11/2017. Italia--EMA Assessment report. 24 September 2015. EMA/671791/2015. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). London, UK
- [11] Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 6 luglio 2016. Classificazione del medicinale per uso umano «Elocta», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 896/2016). (16A05460) (GU Serie Generale n.175 del 28-07-2016)
- [12] Frampton JE1. Efmorcrocog Alfa: A Review in Haemophilia A. *Drugs*. 2016 Sep;76(13):1281-1291.
- [13] Powell JS et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood*. 2012 Mar 29; 119(13): 3031-3037.
- [14] Mahlangu J1, Powell JS, Ragni MV et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014 Jan 16;123(3):317-25.
- [15] Young et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2015; 13:967-977
- [16] Nolan J, Mahlangu D, Perry et al. Long term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) in subjects with haemophilia A. *Haemophilia* (2016),22, 72-80
- [17] Tagliaferri A et al. Benefits of switch to fVIII-fc: experience of prophylaxis in eight patients – Poster EAHAD 2018
- [18] Tagliaferri et al. Switch to prophylaxis with RFVIII-FC: Real-life single center experience in 11 patients. Poster Siset 2018

- [19] Lorenzoni, V., Triulzi, I., & Turchetti, G. (2018). Budget impact analysis of the use of extended half-life recombinant factor VIII (efmoroctocog alfa) for the treatment of congenital haemophilia a: the Italian National Health System perspective. *BMC health services research*, 18(1), 596
- [20] Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013 Jan;19(1): e1-47
- [21] Pai M, Key NS, Skinner M, Curtis R, Feinstein M, Kessler C et al. NHF-McMaster Guideline on Care Models for Haemophilia Management. *Haemophilia*. 2016 Jul;22 Suppl 3:6-16
- [22] von Mackensen S, Gringeri V. Quality of life in Hemophilia. *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures 2010; Part 3, 3.1:1895-920*
- [23] Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano. Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sulla definizione dei percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da Malattie Emorragiche Congenite (MEC).» (Rep.atti n. 66/CSR)
- [24] Frampton JE. Efmoroctocog Alfa: A Review in Haemophilia A. *Drugs*. 2016 Sep;76(13):1281-1291
- [25] Keepanasseril A, Stoffman J, Bouskill V, Carcao M, Iorio A, Jackson S et al. Switching to extended half-life products in Canada - preliminary data. *Haemophilia*. 2017 Jul;23(4):e365-e367
- [26] Associazione Italiana Centri Emofilia. Modulo di consenso informato. Disponibile a: http://www.aiceonline.org/wp-content/uploads/2015/01/modulo_consenso_informato.pdf. Ultimo accesso: 27 marzo 2018
- [27] Buckner TW, Batt K, Quon D, Witkop M, Recht M, Kessler C et al. Assessments of pain, functional impairment, anxiety, and depression in US adults with hemophilia across patient-reported outcome instruments in the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P-FiQ) study. *Eur J Haematol*. 2018;100(Suppl. 1):5-13
- [28] Steen Carlsson K, Andersson E, Berntorp E. Preference-based valuation of treatment attributes in haemophilia A using web survey. *Haemophilia*. 2017; 23:894-903
- [29] Franchini M, Mannucci PM. Inhibitors of propagation of coagulation (factors VIII, IX and XI): a review of current therapeutic practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Oct;72(4):553-62
- [30] Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R, Oldenberg J, Srivastava A, Quon DV et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. *J Thromb Haemost*. 2014 Nov;12(11):1788-800
- [31] Keepanasseril A, Stoffman J, Bouskill V, Carcao M, Iorio A, Jackson S et al. Switching to extended half-life products in Canada - preliminary data. *Haemophilia*. 2017 Jul;23(4): e365-e367
- [32] Agenzia Italiana del Farmaco. Farmacovigilanza. Disponibile a: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/farmacovigilanza>. Ultimo accesso: 3 aprile 2018
- [33] European Medicine Agency. List of medicinal products under additional monitoring, last update 31/01/2018. Disponibile a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicines_under_additional_monitoring/2013/04/WC500142453.pdf; Regolamento UE 1235/2010. Ultimo accesso: 27 marzo 2018
- [34] European Haemophilia Safety Surveillance. Disponibile a: www.euhass.org. Ultimo accesso: 27 marzo 2018
- [35] Ministero della Sanità. Decreto 18 maggio 2001, n. 279. Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124. (GU Serie Generale n.160 del 12-07-2001 - Suppl. Ordinario n. 180)
- [36] Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. (17A03142) (GU Serie Generale n.109 del 12-05-2017)
- [37] Cittadinanzattiva. HTA e organizzazioni civiche. Linee guida per l'intervento. Disponibile su: https://www.cittadinanzattiva.it/files/progetti/salute/hta/Linee_guida_HTA_per_organizzazioni_civiche.pdf



Appendice 1 - Capitolo 2

Efficacia e sicurezza di Efmoroctocog alfa (Elocta): panoramica sugli studi clinici pubblicati

Jovana Stojanovic

METODOLOGIA DI RICERCA UTILIZZATA

È stata eseguita una ricerca sistematica nei database Pubmed e Cochrane per individuare gli studi clinici pubblicati su efmoroctocog alfa, utilizzando una terminologia di ricerca che ha considerato le seguenti parole chiave (e tutti i possibili sinonimi): proteina di fusione Fc fattore VIII ricombinante, efmoroctocog, Elocta, emofilia A. Operatori AND e OR (*boolean operators*) sono stati utilizzati per collegare i termini di ricerca e non sono stati applicati filtri aggiuntivi. Inoltre, è stata effettuata una ricerca del sito web *clinicaltrials.gov*, utilizzando i seguenti filtri: “Tipo: Studi interventistici; Malattia: Emofilia A; Intervento: proteina di fusione Fc VIII del fattore di coagulazione ricombinante”.

In totale, sono stati ottenuti 45 studi. Successivamente sono state rimosse le pubblicazioni duplicate ed è stata effettuata la lettura di titoli e abstract. Alla fine, quattro studi clinici sono stati ritenuti idonei per la valutazione e sono stati incorporati nella revisione (Figura 1).

L'efficacia e la sicurezza di rFVIII Fc sono state ampiamente valutate in diversi studi clinici di *pre-licensure*, comprendenti diverse popolazioni di pazienti, e questi studi sono stati seguiti da una serie di analisi *post-boc*. Obiettivi, popolazione e risultati valutati sono delineati in dettaglio nelle Tabelle 1 e 2.

Nella sezione seguente sono evidenziati i risultati di ogni singolo studio ed è descritto un breve riassunto sull'efficacia complessiva e sulla sicurezza del trattamento.

DATI DI SICUREZZA E DI EFFICACIA

1. Powell et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients.

Lo studio di Powell et al. [18] ha seguito le analisi precliniche condotte sugli animali (topi e cani) con emofilia A che indicava emivita due volte più lunga per rFVIII Fc rispetto a rFVIII [25]. Lo studio rappresenta un primo studio clinico sull'uomo per valutare la sicurezza e la farmacocinetica (PK) di una proteina di fusione a emivita prolungata rFVIII Fc in soggetti con emofilia A. È uno studio in fase 1/2a, in aperto, multicentrico e *dose-escalation* in pazienti con emofilia grave A precedentemente trattati. Lo studio ha seguito una procedura di inclusione sequenziale e sono stati arruolati un totale di 16 soggetti (Tabelle 1 e 2, Figura 2).

Dei soggetti trattati, 6 soggetti hanno ricevuto 25 UI/kg e 10 soggetti hanno ricevuto 65 UI/kg di rFVIII e rFVIII Fc. L'età media dei soggetti era di 34,6 anni (intervallo, 23-61 anni). L'identificazione genotipica è stata raccolta per 7 pazienti (l'inversione dell'introne 22 è stata dimostrata in 6 soggetti, mentre in un soggetto è stato rilevato una mutazione di *frameshift*). I principali endpoint dello studio sono evidenziati nella Tabella 2.

Sicurezza: sono stati segnalati eventi avversi (EA) in 11 soggetti (44 EA, di cui 42 di lieve entità). Solo un evento (disgeusia) è stato considerato correlato a rFVIII Fc e si è verificato transitoriamente. Tutti gli altri eventi non sono stati correlati al trattamento oggetto di studio.

È interessante notare che 21 dei 44 EA sono stati riportati da 1 soggetto (65 UI / kg gruppo

FIGURA 1

FLOWCHART

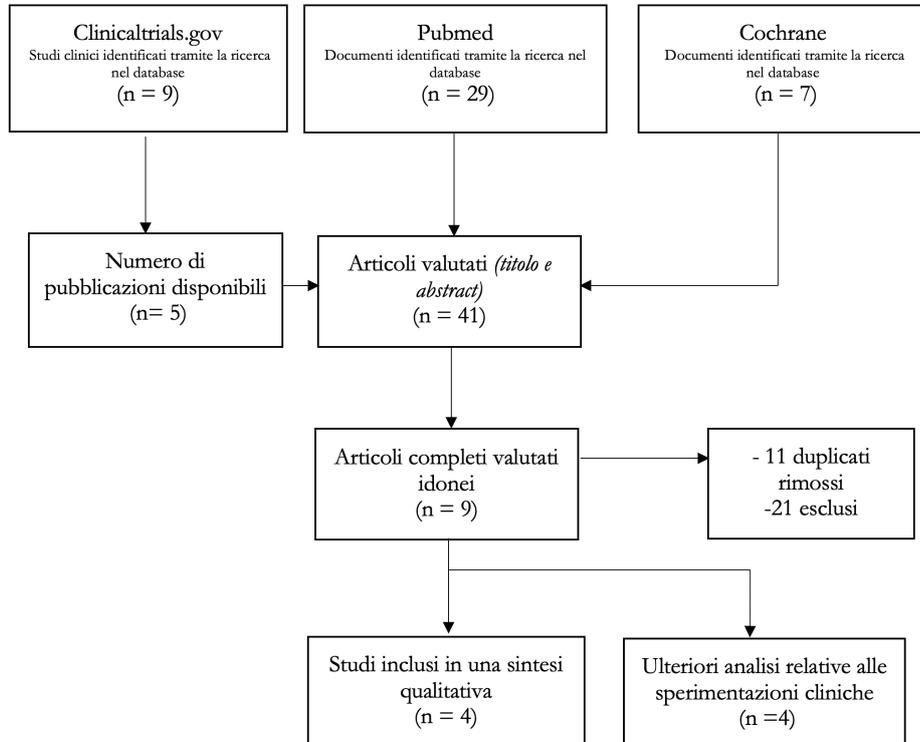


FIGURA 2

FLOWCHART – STUDIO POWELL ET AL. [18]

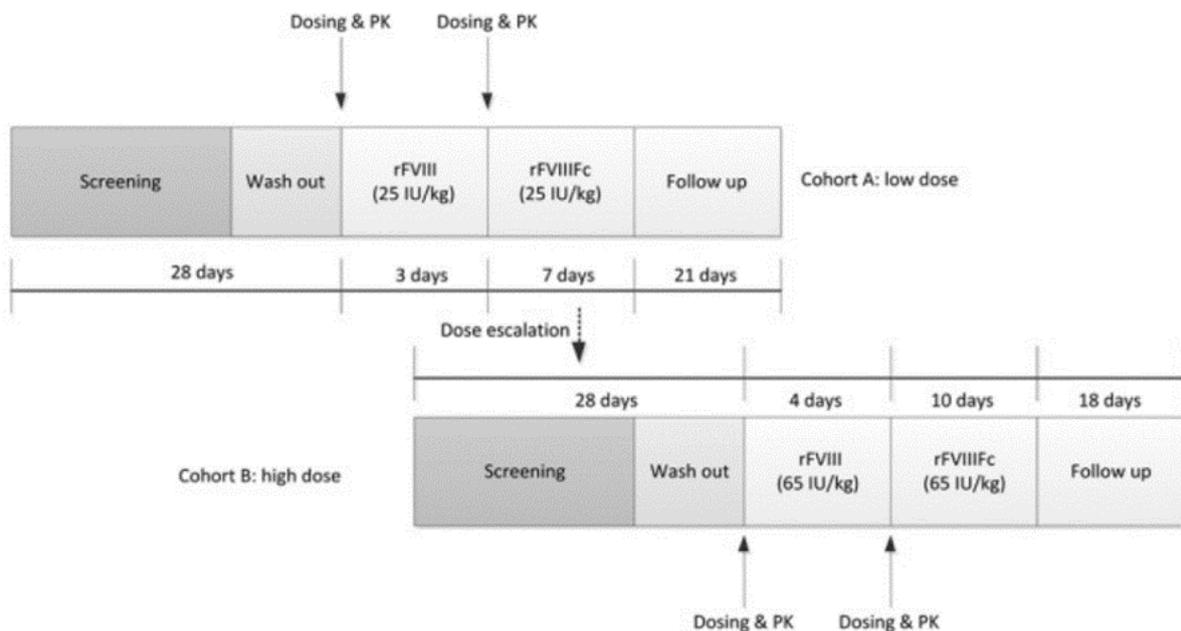


TABELLA 1

PANORAMICA DEGLI STUDI CLINICI						
AUTHOR	STUDY NAME	YEAR	TRIAL NUMBER	TYPE / PHASE	AIM	ADDITIONAL STUDIES
Powell et al.	/	2012	NCT01027377	open-label; multicenter; phase 1/2a; sequential design	to investigate the safety and PK of a long-lasting rFVIII Fc fusion protein in subjects with hemophilia A	
Mahlangu et al.	A-LONG study	2014	NCT01181128	open-label; multicenter; phase 3; partially randomized study	to evaluate the comparative PK of rFVIII Fc and rFVIII, and the safety, tolerability, and efficacy of repeated rFVIII Fc dosing for prophylaxis, treatment of acute bleeding, and perioperative management in previously treated adolescents and adults with hemophilia A.	Shapiro et al. (2014): Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels Shapiro et al. (2017): Treatment of bleeding episodes with recombinant factor VIII Fc fusion protein in A-LONG study subjects with severe haemophilia A
Young et al.	Kids A-LONG	2015	NCT01458106	Open-label; Multicenter; Phase 3	to evaluate the safety, efficacy and PK of rFVIII Fc, in previously treated children with severe hemophilia A	Low bleeding rates with increase or maintenance of physical activity in patients treated with recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in the A-LONG and Kids A-LONG Studies D. V. QUON,
Nolan et al.	ASPIRE	2016	NCT01454739	interim analyses, extension study, ASPIRE; open-label, non-randomized study	to evaluate the long-term safety of rFVIII Fc and its efficacy in the prevention and treatment of bleeding episodes in subjects with haemophilia A	Oldenbrug et al. (2018): Improved joint health in subjects with severe haemophilia A treated prophylactically with recombinant factor VIII Fc fusion protein

di dosaggio) e due di questi eventi sono stati giudicati moderati e non correlati al trattamento (cefalea e fotofobia). Non ci sono stati episodi emorragici gravi, nessuna evidenza di reazione allergica e nessun segno di reazioni al sito di infusione. Tutti i campioni di plasma sono risultati negativi per gli inibitori del FVIII e gli anticorpi anti-rFVIII Fc e non sono stati riportati cambiamenti significativi nei valori di laboratorio.

Correlazione tra aPTT e test cromogenico per rFVIII Fc: è stata riportata una forte correlazione tra i risultati ottenuti dal test coagulativo “one stage” e il test cromogenico in campioni che avevano un’attività superiore al limite inferiore di quantificazione. Rispetto ai risultati del test “one stage”, le attività del FVIII erano, in media, del 21% più alte per rFVIII e del 32% più alte per rFVIII Fc, ma

TABELLA 2

PANORAMICA DEGLI STUDI CLINICI PUBBLICATI (POPOLAZIONE, INTERVENTO, CONFRONTO E RISULTATI)

STUDY	POPULATION	INTERVENTION & COMPARISON	OUTCOMES
Powell et al.	16 male subjects (≥ 12 years of age with severe hemophilia A (defined as FVIII activity level $< 1\%$) and with ≥ 100 documented prior exposure days to FVIII concentrates (plasma-derived FVIII or rFVIII). Mean age = 34.6 (min max 23-61)	rFVIIIc vs rFVIII (antihemophilic factor VIII [recombinant], plasma/albumin-free method; Advate; Baxter Healthcare 2 cohorts: -low dose (a single dose of rFVIII was administered at 25 IU/kg followed ~ 3 or 4 days later, respectively, by an equal dose of rFVIIIc) -high dose (a single dose of rFVIII was administered at 65 IU/kg followed Symbol Std ~ 3 or 4 days later, respectively, by an equal dose of rFVIIIc)	Primary: safety, evaluated through physical examination, reporting of treatment-emergent AEs*, development of antibodies, and laboratory monitoring over time. Secondary: parameters derived from PK [§] analyses (prothrombin time, activated partial thromboplastin time (aPTT), international normalized ratio, levels of D-dimer, VWF Ag, standard hematology and blood chemistry tests, and urinalysis)
Mahangu et al. A-LONG	165 previously treated (prophylactically, or episodically with a history of ≥ 12 bleeding events in the 12 months prior to the study) males aged ≥ 12 years with severe hemophilia A (< 1 IU/dL [1%] endogenous FVIII activity or severe genotype). Median age = 30 (min max 12 - 65)	Arm 1: individualized prophylaxis (twice-weekly dosing; 25 IU/kg on day 1 and 50 IU/kg on day 4 to start, followed by 25-65 IU/kg every 3-5 days, n = 118); arm 2: weekly prophylaxis (65 IU/kg, n = 24); arm 3: episodic treatment (10-50 IU/kg, n = 23). Randomization occurred btw arms 2 and 3; PK analyses subgroup compared recombinant FVIII (rFVIII) and rFVIIIc pharmacokinetics.	Primary: efficacy end points (per-patient ABR [□] in arm 1 vs arm 3) and assessment of FVIII activity based on primary PK parameters; Safety endpoints (inhibitor development ^ and AEs). Secondary: efficacy endpoints (ABR in arm 2 vs arm 3, and the number of injections and dose per injection of rFVIIIc required to resolve a bleeding episode). Comparative PK for rFVIIIc and rFVIII were evaluated using a 1-stage clotting (activated partial thromboplastin time) assay; the 2-stage chromogenic activity assay was used for confirmatory PK analysis.
Young et al. Kids A-LONG	71 children aged < 12 years with severe hemophilia A (endogenous FVIII activity of < 1 IU/dL [$< 1\%$] or a documented genotype known to produce severe hemophilia A). Included only previously treated patients (if they had received treatment with any recombinant or plasma derived FVIII product for at least 50 exposure days) Median age = 5 (min max 1 - 11)	The study had a single prophylactic treatment arm with twice-weekly intravenous infusions of rFVIIIc (25 IU / kg on Day 1 and 50 IU / kg on Day 4). Comparative PK assessments with the prestudy FVIII product and rFVIIIc prior to initiation of rFVIIIc prophylaxis was performed.	Primary: development of inhibitors ^ Secondary: FVIII activity (PK) measurements, ABR by type (spontaneous or traumatic) and location of bleeding, rFVIIIc dose administered for treatment of a bleeding episode, and subject's rating of the response to rFVIIIc for the treatment of bleeding
Nolan et al. ASPIRE	Subjects completing the A-LONG (N=150) or Kids ALONG (N=61) studies were enrolled.	Episodic (on-demand) treatment group and 3 prophylactic treatment groups: individualized, weekly and modified prophylaxis 1. Episodic - dosing was based on the type and severity of bleeding episodes. 2. individualized prophylaxis - Subjects were treated with 25-65 IU/kg rFVIIIc every 3-5 days, or twice-weekly rFVIIIc (20-65 IU/kg on Day 1, 40-65 IU/kg on Day 4). In subjects < 12 years of age, dose adjustment up to a maximum of 80 IU/kg, with an administration frequency of up to every 2 days was possible. 3. Weekly prophylaxis - subjects received 65 IU/kg rFVIIIc every 7 days. 4. Modified prophylaxis - Subjects in whom optimal treatment could not be achieved using either individualized or weekly prophylaxis dosing guidelines.	Primary: development of inhibitors ^ (anti-FVIII neutralizing antibodies). Secondary: ABR per subject, rFVIIIc exposure days (EDs), and subject's assessment of response to treatment of a bleeding episode. Additional outcomes included the incidence of AEs, the number of infusions and dose per infusion required to control a bleeding episode and the assessment of haemostatic response in subjects undergoing major surgery

*AE - adverse events; [§] PK-pharmacokinetic analyses; [□] ABR - annualized bleeding rate (ABR); [^] identified by a Nijmegen-modified Bethesda assay titer of ≥ 0.6 BU/mL, and confirmed in two separate samples drawn approximately 2-4 weeks apart.

non statisticamente significative (la letteratura indica che questi valori maggiori di FVIII mediante il test cromogenico sono tipici per i prodotti FVIII ricombinanti).

Profilo di PK: nei soggetti trattati con 25 o 65 UI / kg di rFVIII seguiti da una dose equivalente di rFVIII-Fc, l'attività plasmatica di FVIII è aumentata rapidamente e ha raggiunto *C_{max}* entro la prima ora dopo la somministrazione. Il successivo declino dell'attività del FVIII ha mostrato un carattere mono esponenziale fino al raggiungimento dell'attività di FVIII al basale. La *C_{max}* aumentava proporzionalmente alla dose, ed era comparabile tra le dosi equivalenti di rFVIII e rFVIII-Fc.

Anche la biodisponibilità (valore *Area Under the curve* - AUC) è aumentata in modo proporzionale e rFVIII-Fc ha mostrato valori maggiori di 1,48 e 1,56 volte rispetto a rFVIII a 25 e 65 UI/kg, rispettivamente. L'emivita terminale ($t_{1/2}$), il tempo medio di permanenza (MRT), la *clearance* (CL) e il volume di distribuzione allo stato stazionario (*V_{ss}*) sembravano essere indipendenti dalla dose. Sono state riportate differenze statisticamente significative nei tempi $t_{1/2}$ tra i due trattamenti. In particolare, rFVIII-Fc ha avuto un valore di 1,54 e 1,70 volte superiore rispetto a rFVIII a 25 e 65 UI kg di dosi, rispettivamente. Coerentemente con questo, la tendenza simile (con riduzione dei valori) è stata raggiunta per la *clearance*. Non ci sono state differenze significative nella *V_{ss}* e nel recupero incrementale tra rFVIII e rFVIII-Fc.

Complessivamente, rFVIII-Fc ha mostrato un profilo PK migliore rispetto a rFVIII, che ha permesso un aumento del tempo dopo la somministrazione di FVIII (>1%), che era di 1.53- e 1.68 volte più lungo che con rFVIII a 25 IU / kg ($P < .001$) e 65 IU / kg, rispettivamente ($P < .001$), suggerendo una durata terapeutica potenzialmente più lunga per rFVIII-Fc.

Il riepilogo delle analisi PK è presentato nella Tabella 3.

Correlazione tra VWF e disposizione di rFVIII-Fc: lo studio ha riportato i risultati sull'associazione tra il fattore di Von Willebrand (VWF) e rFVIII-Fc. I risultati hanno indicato che esiste una forte correlazione tra i livelli di VWF e CL e $t_{1/2}$ sia per il rFVIII-Fc che per il rFVIII (Figura 3). Quando il livello di VWF è aumentato, la CL di rFVIII-Fc e di rFVIII è diminuita, mentre il livello di VWF e $t_{1/2}$ è aumentato. Questa correlazione suggerisce che la porzione Fc di rFVIII-Fc non altera il ruolo

del VWF nel proteggere il FVIII dalla *clearance*.

Simulazione dell'attività di rFVIII-Fc: adottando i parametri PK derivati da questo studio, la simulazione Monte Carlo prevede che una percentuale più alta di pazienti che ricevono rFVIII-Fc sosterrà livelli di FVIII > 1% o 3% rispetto ai pazienti che ricevono dosi uguali di rFVIII (Tabella 4). Ad esempio, ad una dose di 25 UI/kg, il 12,2% dei pazienti che ricevono rFVIII rispetto al 71,2% dei pazienti che ricevono rFVIII-Fc ha mantenuto i livelli minimi di FVIII > 1% (*trough levels*) al giorno 4.

2. A-LONG STUDY (Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A)

Lo studio A-LONG [19] è uno studio registrativo di fase 3, che ha avuto lo scopo di valutare la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di rFVIII-Fc per la profilassi, il trattamento del sanguinamento acuto e il controllo emostatico perioperatorio (Tabella 1). La popolazione comprendeva 165 maschi precedentemente trattati e di età ≥ 12 anni, con emofilia A grave (Tabella 2).

I principali criteri di inclusione erano i seguenti:

- Sesso maschile e età ≥ 12 anni; peso - almeno 40 kg;
- Emofilia A grave: definita come attività di FVIII endogeno < 1 UI / dL ($< 1\%$) al momento dello *screening*. Se il risultato dello *screening* era $> 1\%$, la gravità dell'emofilia A era confermata da prove storiche documentate da un laboratorio clinico certificato, dalla cartella clinica o valutando un genotipo correlato all'emofilia grave A;
- Paziente precedentemente trattato, con almeno 150 giorni di esposizione a qualsiasi prodotto FVIII ricombinante o plasma derivato;
- Nessuna attività misurabile dell'inibitore in 2 campioni consecutivi e assenza di segni o sintomi clinici di diminuzione della risposta clinica alla somministrazione di FVIII;
- ≥ 12 eventi di sanguinamento nei 12 mesi precedenti per i pazienti trattati con un regime al bisogno;
- Conta piastrinica ≥ 100.000 cellule / μ L;
- CD4 > 200 cellule / μ L, se HIV positivo.

I soggetti erano inclusi in uno dei seguenti bracci: profilassi personalizzata [1], profilassi

settimanale [2], trattamento “al bisogno” [3] (Figura 4). Tutti i soggetti che erano in un

regime di profilassi prima dell'ingresso nello studio sono stati arruolati nel braccio 1, mentre

TABELLA 3

SUMMARY OF PK ANALYSES (POWELL ET AL.)						
Parameter	25 IU/KG (N = 6)			65 IU/KG (N = 9)		
	rFVIII geometric mean (95% CI)	rFVIII geometric mean (95% CI)	Geometric mean ratio (95% CI)	rFVIII geometric mean (95% CI)	rFVIII geometric mean (95% CI)	Geometric mean ratio (95% CI)
Cmax, IU/dL	63.6 (59.1-68.3)	60.5 (53.1-69.0)	0.952 (0.819-1.11)	133 (105-168)	119 (103-136)	0.895 (0.795-1.01)
P			.440			.061
AUCINF, h x IU/dL	994 (723-1370)	1480 (1160-1880)	1.48 (1.26-1.76)	1800 (1350-2400)	2800 (1980- 3970)	1.56 (1.33-1.83)
P			.002			< .001
t _{1/2} , h	12.2 (9.14-16.3)	18.8 (14.8-23.8)	1.54 (1.40-1.69)	11.0 (8.76-13.9)	18.8 (14.3-24.5)	1.70 (1.54-1.89)
P			< .001			< .001
MRT, h	17.5 (13.1-23.4)	27.0 (21.3-34.2)	1.54 (1.40-1.69)	15.8 (12.6-19.9)	27.0 (20.6-35.3)	1.71 (1.54-1.89)
P			< .001			< .001
CL, mL/h/kg	2.49 (1.80-3.45)	1.68 (1.31-2.15)	0.673 (0.569-0.796)	3.61 (2.71-4.83)	2.32 (1.64-3.29)	0.642 (0.547-0.753)
P			.002			< .001
Vss, mL/kg	43.9 (39.3-49.0)	45.4 (39.3-52.5)	1.04 (0.947-1.13)	57.4 (48.3-68.3)	62.8 (55.2-71.5)	1.09 (0.976-1.22)
P			.357			.107
Incremental recovery, IU/dL per IU/ kg	2.56 (2.36-2.78)	2.44 (2.12-2.81)	0.952 (0.819-1.11)	2.04 (1.61-2.59)	1.83 (1.59-2.10)	0.894 (0.795-1.01)
P			.444			.060

FIGURA 3

EFFECT OF VWF AG LEVELS ON CLEARANCE AND HALF-LIVES OF FVIII ACTIVITY AFTER INJECTION OF rFVIII OR rFVIIIc [18]

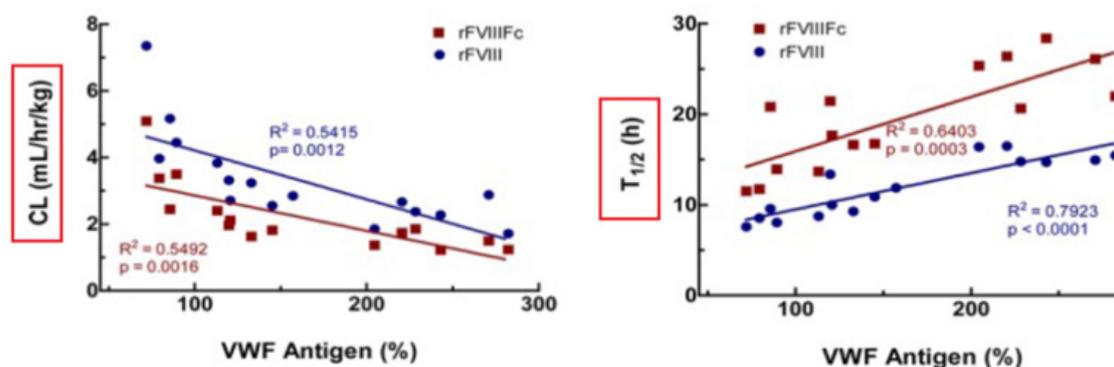


TABELLA 4

SIMULATION OF rFVIIIc ACTIVITY [18]

Time after dosing, d	rFVIII		rFVIIIc	
	25 IU/kg	65 IU/kg	25 IU/kg	65 IU/kg
Percentage of subjects with FVIII trough levels > 1%				
3	40.0	67.8	92.6	99.0
4	12.2	31.0	71.2	90.0
5	4.20	13.6	39.4	71.6
7	0.200	1.40	7.80	26.4
Percentage of subjects with FVIII trough levels > 3%				
3	10.6	34.6	62.2	91.0
4	1.60	11.0	25.4	66.4
5	0.200	3.20	7.00	36.2
7	0	0.200	0.400	6.60

i soggetti in un regime al bisogno prima dell'ingresso nello studio avevano la possibilità di scegliere di entrare nel braccio 1 o di essere randomizzati nel braccio 2 o nel braccio 3 (la randomizzazione è stata stratificata in base agli episodi emorragici individuali negli ultimi 12 mesi). Inoltre, il sottogruppo chirurgico comprendeva soggetti provenienti da qualsiasi braccio che richiedevano un intervento chirurgico maggiore.

Le misure di farmacocinetica di base per rFVIIIc sono state valutate in tutti i soggetti. Nel braccio 1, un sottogruppo di soggetti ha subito una valutazione farmacocinetica sequenziale per il confronto con un prodotto rFVIII disponibile in commercio.

La durata dei tempi di campionamento per rFVIII e rFVIIIc era la seguente:

- Dopo un periodo di *washout* di 96 ore, i soggetti ricevevano un'infusione di 50 UI / kg di rFVIII (Advate®) e venivano sottoposti a campionamento fino a 72 ore (pre-infusione, 30 (± 3) minuti, 1 ora (± 15 minuti), 6 (± 1) ore, 24 (± 2) ore (giorno 1), 48 (± 2) ore e 72 (± 2) ore (giorno 3) dalla prima infusione).
- Dopo la dose di rFVIII, i soggetti venivano sottoposti a un periodo di

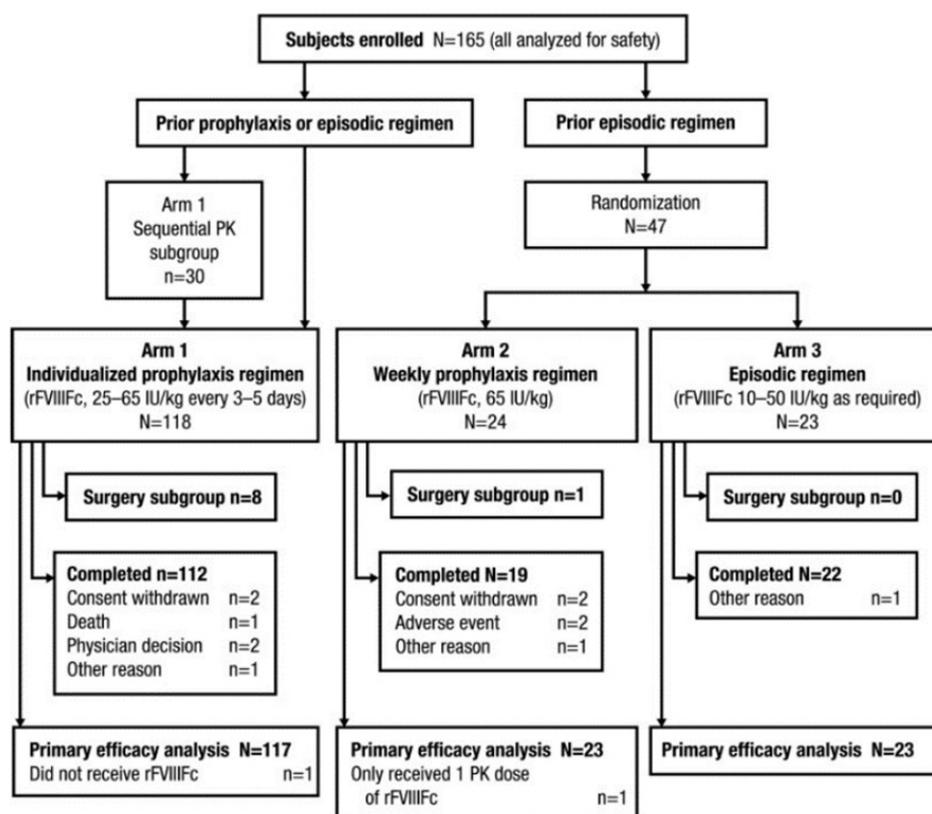
washout di almeno 96 ore.

- I soggetti ricevevano, poi, una dose di 50 UI/kg di rFVIIIc e venivano sottoposti a campionamento per il profilo PK di rFVIIIc (pre-infusione e 30 (± 3) minuti, 1 ora (± 15 minuti), 6 (± 1) ore, 24 (± 2) ore (giorno 1), 72 (± 2) ore (giorno 3), 96 (± 2) ore (giorno 4) e 120 (± 2) ore (giorno 5) dalla prima infusione). La valutazione della PK di rFVIIIc è stata ripetuta da 12 a 24 settimane dopo, seguendo lo stesso programma di campionamento. Per essere incluso nel set di analisi PK, ogni soggetto doveva aver completato il campionamento PK almeno fino alle 48 ore per rFVIII e fino alle 72 ore per rFVIIIc. Gli *endpoint* principali di questo studio sono riportati nella Tabella 2.

Pazienti reclutati: complessivamente, sono stati arruolati 165 soggetti e un totale di 153 soggetti (92,7%) ha completato lo studio. In termini di distribuzione delle varie etnie, la maggioranza dei partecipanti erano caucasici (totale % = 64,8; braccio1: 66,9%; braccio 2: 50,0%; braccio 3: 69,6%). La distribuzione del genotipo ha mostrato che la maggior parte dei

FIGURA 4

FLOWCHART OF INCLUSION (A-LONG STUDY) [19]



soggetti aveva un genotipo associato ad un aumentato rischio di sviluppo di inibitori (il 35,4% aveva l'inversione nell'introne 22, mentre il 16,1% presentava mutazioni non sense). I soggetti con precedente trattamento al bisogno presentavano un numero medio più alto di episodi emorragici nei 12 mesi precedenti allo studio rispetto ai soggetti sottoposti a profilassi (27 vs 6). Inoltre, una percentuale maggiore di soggetti nei bracci 2 e 3 ha presentato *target joint* (articolazioni bersaglio) (91,7 e 78,3, rispettivamente per i bracci 2 e 3) (Tabella 5).

Durata dello studio: la durata media del trattamento con rFVIII Fc nei bracci 1, 2 e 3 era 32,1, 28,0 e 28,9 settimane, rispettivamente. Un totale di 111 (67,7%) soggetti aveva ≥ 50 *effective days (EDs)* a rFVIII Fc.

Efficacia: Lo studio ha raggiunto alcuni risultati importanti:

- ABR (annualized bleeding rate) è stato significativamente ridotto del 92% (braccio 1) e del 76% (braccio 2) in regime di profilassi rispetto al trattamento al bisogno, sulla base di

stime ottenute con un modello di regressione binomiale negativo (2,91 8,92 e 37,25 per i bracci 1, 2 e 3, rispettivamente; $P < .001$) (Tabella 6).

- I valori mediani (IQR) di ABR nei bracci 1, 2 e 3 erano 1,6 (0,0 - 4,7), 3,6 (1,9 - 8,4) e 33,6 (21,1 - 48,7), rispettivamente (Figura 5). L'ABR osservato nel braccio 2 è stato sostanzialmente influenzato da 4 soggetti con alti tassi di sanguinamento individuale durante lo studio (questi soggetti erano stati precedentemente trattati al bisogno, ed avevano segnalato da 23 a 34 episodi emorragici nell'anno precedente).
- Nelle analisi stratificate, la riduzione di ABR ottenuta nei regimi in profilassi rispetto ai regimi al bisogno era coerente per tutti i sottogruppi demografici e clinici.
- Nei bracci 1 e 2, il 45,3% (53/117) e il 17,4% (4/23) dei soggetti, rispettivamente, non ha manifestato episodi emorragici; tutti i soggetti

TABELLA 5

SUBJECT DEMOGRAPHICS AND BASELINE CHARACTERISTICS (A-LONG STUDY)				
	ARM 1: INDIVIDUALIZED PROPHYLAXIS (N = 118)	ARM 2: WEEKLY PROPHYLAXIS (N = 24)	ARM 3: EPISODIC TREATMENT (N = 23)	TOTAL (N = 165)
Age, y, median (min, max)	29 (12, 65)	31.5 (18, 59)	34 (13, 62)	30 (12, 65)
Weight, kg, median (min, max)	71.65 (42.0, 127.4)	75.85 (50.0, 105.0)	70.00 (48.0, 110.4)	71.60 (42.0, 127.4)
Genotype, n (%)				
Intron 22 inversion	41 (35.0)	7 (33.3)	9 (39.1)	57 (35.4)
Frameshift	24 (20.5)	4 (19.0)	6 (26.1)	34 (21.1)
Missense mutation	22 (18.8)	4 (19.0)	1 (4.3)	27 (16.8)
Nonsense mutation	19 (16.2)	6 (28.6)	1 (4.3)	26 (16.1)
Splice site change	7 (6.0)	0 (0)	4 (17.4)	11 (6.8)
Intron 1 inversion	3 (2.6)	0 (0)	1 (4.3)	4 (2.5)
Duplication	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
NA	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)	1 (0.6)
VWF antigen, IU/dL, median (IQR)	118.0 (85, 151)	129.0 (86, 166)	131.0 (83, 155)	118.0 (85, 153)
Prestudy FVIII regimen, n (%)				
Prophylaxis	87 (73.7)	0 (0)	0 (0)	87 (52.7)
Episodic	31 (26.3)	24 (100)	23 (100)	78 (47.3)
Estimated bleeding events in prior 12 mo, median (IQR)†				
Prior prophylaxis	6.0 (2, 15)	—	—	6.0 (2, 15)
Prior episodic	27.0 (17, 41)	29.5 (19, 44)	24.0 (15, 36)	27.0 (18, 40)
1 or more target joint, n (%)				
Prior prophylaxis	47 (39.8)	—	—	47 (28.5)
Prior episodic	26 (22.0)	22 (91.7)	18 (78.3)	66 (40.0)
HIV-positive, n (%)	25 (21.2)	4 (16.7)	7 (30.4)	36 (21.8)
HCV-positive, n (%)	55 (46.6)	14 (58.3)	13 (56.5)	82 (49.7)

Notes: —, none; HCV, hepatitis C virus; NA, not applicable. *Other included Australia, New Zealand, Brazil, Hong Kong, India, Japan, Russia, and South Africa. †Calculation was based on available data.

sottoposti a trattamento al bisogno (braccio 3) hanno manifestato episodi emorragici.

L'analisi *post hoc* di Shapiro et al. [25], ha indagato la relazione tra il regime terapeutico dei soggetti prima dello studio (FVIII) e durante lo studio (rFVIIIIFc). In pratica, gli autori hanno focalizzato le loro analisi su due sottogruppi di soggetti che sono stati trattati con rFVIIIIFc per almeno 6 mesi:

- Braccio 1 - profilassi pre-studio e profilassi personalizzata durante lo

studio (n = 80),

- Braccio 2 -trattamento al bisogno pre-studio e profilassi settimanale durante lo studio (n = 16).

Sono stati confrontati i regimi di dosaggio e gli ABR di pre-studio ai regimi di rFVIIIIFc e agli ABR finali negli ultimi 3 mesi in studio. Gli ABR nel sottogruppo 1 (sia i valori mediani complessivi sia i valori mediani durante ultimi 3 mesi di studio) erano significativamente inferiori ai valori mediani pre-studio (12 mesi).

Il valore di ABR inferiore in trattamento

con rFVIIIc durante lo studio si è mantenuto anche alla fine del periodo di studio (Figura 6). I risultati sono stati simili per il braccio di

trattamento 2, mentre non è stata osservata una differenza significativa nel numero di episodi di sanguinamento pre- e post-studio per i soggetti

FIGURA 5

TASSO ANNUALE DI SANGUINAMENTI PER PAZIENTE (VALORI MEDIANI)

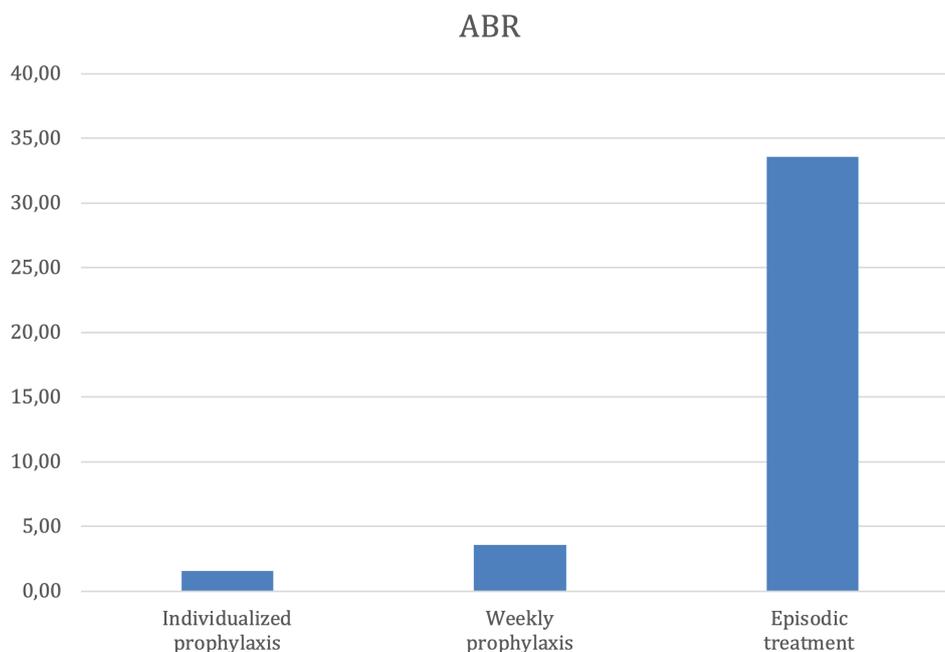


TABELLA 6

RESULTS - EFFICACY END POINTS FOR PROPHYLAXIS AND EPISODIC TREATMENT GROUPS (A-LONG STUDY)

	ARM 1: INDIVIDUALIZED PROPHYLAXIS (N = 117)	ARM 2: WEEKLY PROPHYLAXIS (N = 23)	ARM 3: EPISODIC TREATMENT (N = 23)
ABR, negative binomial model (95% CI)	2,9 (2,3-3,7)	8,9 (5,5-14,5)	37,3 (24,0-57,7)
% Reduction vs arm 3 (P*)	92 (<,001)	76 (<,001)	
Overall	1,6 (0,0, 4,7)	3,6 (1,9, 8,4)	33,6 (21,1, 48,7)
Spontaneous	0,0 (0,0, 2,0)	1,9 (0,0, 4,8)	20,2 (12,2, 36,8)
Traumatic	0,0 (0,0, 1,8)	1,7 (0,0, 3,3)	9,3 (1,7, 11,9)
Joint			
Spontaneous	0,0 (0,0, 1,7)	0,0 (0,0, 3,8)	18,6 (7,6, 29,6)
Traumatic	0,0 (0,0, 1,2)	0,0 (0,0, 2,0)	3,9 (0,0, 8,6)
Muscle			
Spontaneous	0,0 (0,0, 0,0)	0,0 (0,0, 0,0)	5,1 (1,8, 6,8)
Traumatic	0,0 (0,0, 0,0)	0,0 (0,0, 0,0)	0,0 (0,0, 2,0)
Subjects with no bleeding episodes, n (%)	53 (45,3)	4 (17,4)	0 (0)

*Reduction in ABR compared with arm 3, calculated using negative binomial model.

nel braccio 3 (trattamento al bisogno) [19].

Analisi PK: un totale di 28 soggetti su 30 aveva dei dati disponibili per l'analisi di farmacocinetica comparativa (test coagulativo "one stage" e il test cromogenico) per rFVIII Fc vs rFVIII (sottogruppo PK sequenziale). I dati sono riportati in Tabella 7.

I risultati indicano che l'emivita terminale di rFVIII Fc era significativamente più lunga di quella di rFVIII (media geometrica: 19,0 vs 12,4 ore, rispettivamente $P < .001$) (Figura 7). Anche il MRT era significativamente più lungo per rFVIII Fc (1,5 volte più lungo). In riferimento alla clearance, rFVIII Fc ha mostrato valori ridotti di 0,6 volte ($p < 0,001$), mentre il tempo necessario per una riduzione della concentrazione fino a 1 UI / dL (1%) di FVIII era più lungo per rFVIII Fc in rispetto a rFVIII (4,9 vs 3,3 giorni, rispettivamente; $p < 0,001$).

Risultati di sicurezza: non sono stati prodotti inibitori in alcun paziente, inclusi i 110 con ≥ 50 EDs, per i quali l'incidenza dell'inibitore era 0% (IC 95%, 0% - 3,3%). Complessivamente, l'incidenza dell'inibitore è stata dello 0% (IC 95%, da 0% a 2,2%).

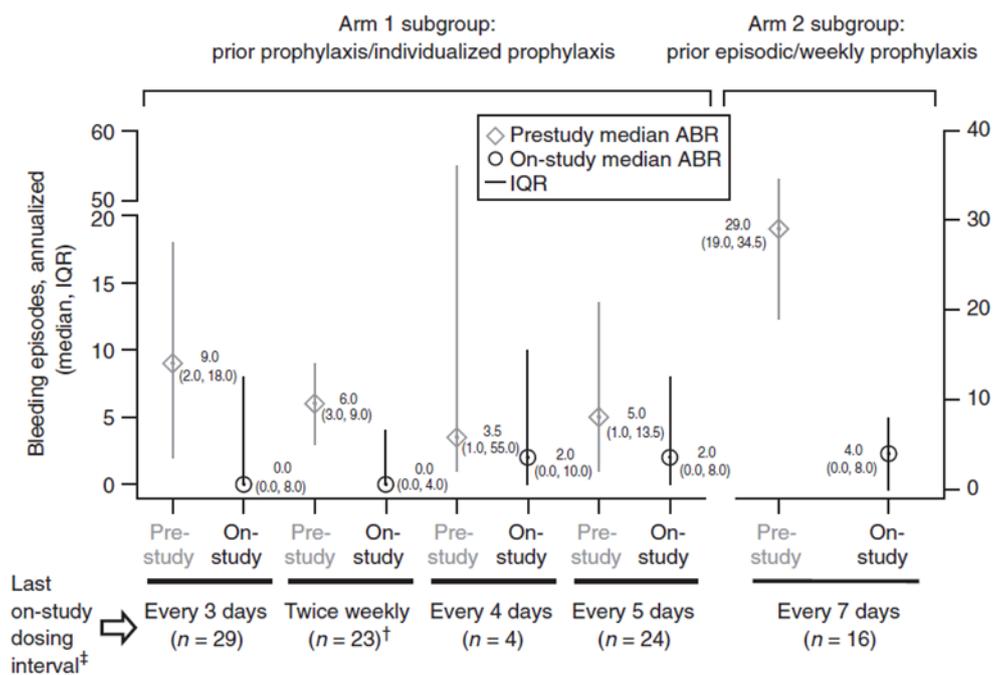
Cinque soggetti sono risultati positivi agli NNA (anticorpi non neutralizzanti) al basale, e

in tutti i 5 casi i titoli di NNA sono diminuiti nel corso dello studio. Due di loro non hanno evidenziato la presenza di tali anticorpi alla visita finale. Inoltre, 6 pazienti che sono risultati negativi al basale avevano un test NNA positivo durante lo studio, negativizzandosi alla visita finale in 4 di loro. È importante sottolineare che tutti gli NNA erano a basso titolo e diretti contro FVIII, non Fc.

Dei 164 soggetti esposti a rFVIII Fc 108 (65,9%) hanno riportato più di 1 AE (escluso il periodo perioperatorio). La tipologia di eventi avversi era generalmente rappresentativa di eventi che si verificano nella popolazione generale con emofilia. I più comuni erano: nasofaringite, artralgia, mal di testa e infezione delle vie respiratorie superiori (incidenza $\geq 5\%$ nei bracci combinati, escluso il periodo perioperatorio) (Tabella 8). Eventi avversi valutati dallo sperimentatore correlati al trattamento con rFVIII Fc si sono verificati in 10 pazienti (6,1%). Durante lo studio sono stati segnalati eventi avversi gravi (*serious adverse events* - SAE) in 12 soggetti e non è stata indicata alcuna SAE correlata al trattamento con rFVIII Fc. I SAE includevano ferite al volto, frattura del femore, dolore alla schiena con

FIGURA 6

POST-HOC ANALYSES A-LONG STUDY. COMPARISON OF BLEEDING EVENTS (12-MONTH PRE-STUDY) AND ABR (ON-STUDY; LAST 3 MONTHS), STRATIFIED BY FINAL ON-STUDY DOSING INTERVAL



†Prestudy bleeding data not available for one subject in this group.

‡Prestudy infusion frequencies varied within each on-study dosing interval grouping.

TABELLA 7

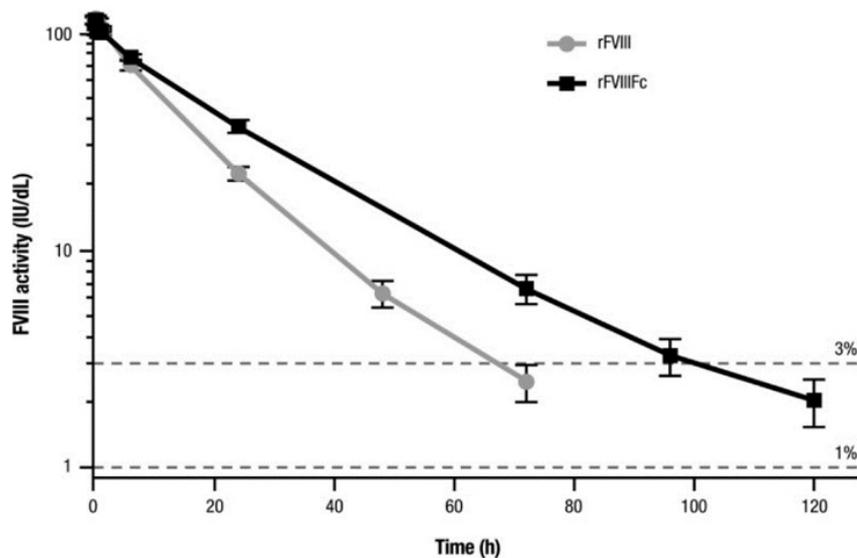
PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF RFVIIIc COMPARED WITH RFVIII: TWO-COMPARTMENTAL MODEL, ONE-STAGE CLOTTING ASSAY FOR SUBJECTS IN THE SEQUENTIAL PHARMACOKINETICS SUBGROUP (N = 28) (A-LONG)

PHARMACOKINETIC PARAMETER	RFVIIIc GEOMETRIC MEAN (95% CI)	RFVIII GEOMETRIC MEAN (95% CI)	INTRASUBJECT RATIO GEOMETRIC MEAN (95% CI)	P
AUC normalized to dose, IU*h/dL per IU/kg	51.2 (45.0-58.4)	32.9 (29.3-36.9)	1.6 (1.5-1.7)	<.001
Elimination t _{1/2} , h	19.0 (17.0-21.1)	12.4 (11.1-13.9)	1.5 (1.4-1.7)	<.001
Clearance, mL/h/kg	2.0 (1.7-2.2)	3.0 (2.7-3.4)	0.6 (0.6-0.7)	<.001
Mean residence time, h	25.2 (22.7-27.9)	16.8 (15.2-18.6)	1.5 (1.4-1.6)	<.001
VSS, mL/kg	49.1 (46.6-51.7)	51.2 (47.2-55.5)	1.0 (0.9-1.0)	.197
Incremental recovery, IU/dL per IU/kg	2.2 (2.1-2.4)	2.4 (2.2-2.5)	1.0 (0.9-1.0)	.025
Time to 1 IU/dL, d*	4.9 (4.4-5.5)	3.3 (3.0-3.7)	1.5 (1.4-1.6)	<.001
Time to 3 IU/dL, d*	3.7 (3.3-4.1)	2.5 (2.2-2.7)	1.5 (1.4-1.6)	<.001

AUC indicates area under the curve; t_{1/2}, half-life; and Vss, volume of distribution at steady state. *Following injection of 50 IU/kg.

FIGURA 7

PK ANALYSES STUDY A-LONG (FVIII ACTIVITY VS TIME PROFILE FOR RFVIIIc AND RFVIII, 50 IU/KG INTRAVENOUS INJECTION. DATA PRESENTED ARE OBSERVED FVIII ACTIVITY (MEAN ± STANDARD ERROR) FOR EACH TREATMENT GROUP AT NOMINAL TIMES. DASHED LINES INDICATE 1 IU/DL (1%) AND 3 IU/DL (3%) TROUGH LEVELS)



sincope associata, ematroido, stenosi spinale lombare, mialgia, ernia inguinale, patologia odontoiatrica, nefrolitiasi, difficoltà respiratoria, tachicardia e crisi ipertensiva. Non sono stati segnalati eventi trombotici vascolari gravi,

grave ipersensibilità o anafilassi.

Dosaggio: le Tabelle 9 e 10 riassumono gli intervalli di dosaggio nello studio A-LONG. Nei soggetti che hanno ricevuto la profilassi personalizzata (braccio 1), negli ultimi 3 mesi

TABELLA 8

SUMMARY OF AES (A-LONG)			
	ARM 1: INDIVIDUALIZED PROPHYLAXIS (N = 117)	ARM 2: WEEKLY PROPHYLAXIS (N = 24)	ARM 3: EPISODIC TREATMENT (N = 23)
Total AEs, n	219	46	23
Subjects with ≥ 1 AE, n (%)	80 (68.4)	18 (75.0)	10 (43.5)
Most common AEs, $\geq 3\%$, n (%)			
Nasopharyngitis	16 (13.7)	1 (4.2)	3 (13.0)
Arthralgia	10 (8.5)	2 (8.3)	1 (4.3)
Upper respiratory tract infection	6 (5.1)	0 (0)	3 (13.0)
Headache	5 (4.3)	6 (25.0)	2 (8.7)
Influenza	5 (4.3)	0 (0)	0 (0)
Pyrexia	3 (2.6)	1 (4.2)	1 (4.3)
Subjects with 1 or more SAE	10 (8.5)	2 (8.3)	0 (0.0)

dello studio, l'intervallo di dosaggio mediano è stato di 3,50 giorni (in media 3,87 giorni) e la dose settimanale mediana è stata di 77,90 UI / kg. Circa il 30% dei soggetti che erano nello studio per ≥ 6 mesi ha raggiunto un intervallo di somministrazione di almeno ogni 5 giorni negli ultimi 3 mesi dello studio. Trentuno di 118 soggetti (26,3%) nel braccio 1 non hanno richiesto alcun aggiustamento al loro regime di dosaggio iniziale bisettimanale (25 UI / kg al giorno 1, 50 UI / kg al giorno 4 per iniziare) nel corso dello studio; 65 soggetti (55,1%) hanno richiesto un aggiustamento. La maggior parte degli aggiustamenti della dose è stata effettuata dopo la revisione della farmacocinetica iniziale dei soggetti, con 12 degli aggiustamenti effettuati in risposta ad episodi emorragici.

Le analisi *post-hoc* di Shapiro et al [26] hanno riportato che la dose di infusione più comune alla fine dello studio era di 50 UI / kg (46,3%) e che era più comunemente somministrata con una frequenza di 5 giorni (51,4%) o ogni 3 giorni (43,2%). Quasi tutti i soggetti del sottogruppo di dosaggio del braccio 1 (98,8%) hanno avuto una diminuzione del numero di infusioni somministrate settimanalmente in regime di profilassi (Figura 8).

Dosaggio richiesto per la risoluzione dei sanguinamenti: le analisi degli episodi emorragici sono state descritte in un'ulteriore pubblicazione di Shapiro et al 2017 [27]. Queste analisi hanno mostrato

che 757 episodi di sanguinamento, in tutti i bracci, sono stati trattati con rFVIIIIFc. La maggioranza [456 (60%)] si è verificata nel braccio 3 (trattamento al bisogno). Dei 93 soggetti nei bracci in profilassi che sono entrati nello studio presentando "target joint", 43 (60%) nel braccio 1 e 11 (52%) nel braccio 2 non ha manifestato "target joint" al termine dello studio.

Complessivamente, il 98% degli episodi emorragici (e il 98% di sanguinamenti che coinvolgono una "target joint") sono stati risolti con una o due infusioni. In particolare, l'87,3% degli episodi emorragici è stato risolto con una infusione (braccio 1, 86%, braccio 2, 80%, braccio 3, 90%), dimostrando l'efficacia di rFVIIIIFc per il trattamento delle emorragie acute. La dose mediana per infusione per il trattamento di un'emorragia era pari a 27,35 UI / kg (27 UI / kg per "target joint") (Figura 9). Per episodi di sanguinamento che richiedevano più di una infusione per la risoluzione, l'intervallo mediano (IQR) tra la prima e la seconda infusione era 30,9 (24,5, 49,0) ore.

3. Kids A-LONG: Young et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A.

Kids A-LONG [20] è uno studio multicentrico in aperto di fase 3 condotto con lo scopo di valutare

TABELLA 9

DOSING AND DOSING INTERVALS IN THE STUDY A-LONG			
	ARM 1: INDIVIDUALIZED PROPHYLAXIS (N = 117)	ARM 2: WEEKLY PROPHYLAXIS (N = 23)	ARM 3: EPISODIC TREATMENT (N = 23)
Weekly dose, IU/kg, median (min, max)			
Overall	77.9 (54.0, 141.5)	65.6 (59.4, 70.7)	—
Weekly dose, IU/kg, mean (SD)			
Overall	85.4 (19.3)	65.8 (2.9)	—
Dosing interval during last 3 months on study, n (%) *			
3 or more days	111 (99.1)	NA	NA
4 or more days	39 (34.8)	NA	NA
5 days	33 (29.5)	NA	NA

*In subjects on study for ≥ 6 months; n = 112 in arm 1, n = 16 in arm 2.

TABELLA 10

SUMMARY OF PRESCRIBED DOSE AND FREQUENCY AT END OF EFFICACY PERIOD, ARM 1 (N = 117)					
DOSING FREQUENCY, N (%)					
rFVIIIIFc DOSE, IU/KG	TWICE WEEKLY	EVERY 3 D	EVERY 4 D	EVERY 5 D	TOTAL
25	0 (0)	3 (2.6)	0 (0)	0 (0)	3 (2.6)
30	0 (0)	2 (1.7)	0 (0)	0 (0)	2 (1.7)
35	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)
25/50 [†]	34 (29.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	34 (29.1)
40	0 (0)	2 (1.7)	0 (0)	0 (0)	2 (1.7)
45	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)
50	0 (0)	20 (17.1)	2 (1.7)	34 (29.1)	56 (47.9)
60	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)	1 (0.9)	2 (1.7)
65	0 (0)	10 (8.5)	2 (1.7)	4 (3.4)	16 (13.7)
Total	35 (29.9)	39 (33.3)	4 (3.4)	39 (33.3)	117 (100)

[†]Initial twice-weekly dosing regimen of 25 IU/kg on day 1, followed by 50 IU/kg on day 4.

la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di rFVIIIIFc in bambini di età <12 anni con emofilia A grave, precedentemente trattati.

I principali criteri di inclusione dello studio erano i seguenti:

- Maschi <12 anni di età e peso ≥ 13 kg.
- Emofilia grave A definita come <1% FVIII o un genotipo noto per emofilia A grave.
- Soggetti trattati in precedenza con almeno 50 ED, con qualsiasi prodotto FVIII ricombinante o plasmaderivato.
- Assenza di inibitori.
- Se HIV positivo: CD4 > 200 cellule / μ L, conta piastrinica ≥ 100.000 cellule / μ L.

In termini di allocazione del trattamento, lo

studio ha avuto un singolo braccio di trattamento in regime di profilassi con somministrazioni di rFVIIIIFc endovenose due volte alla settimana (Tabelle 1 e 2; Figura 10). Sono stati consentiti aggiustamenti della dose (fino ad un massimo di 80 UI/kg) e dell'intervallo (fino ad un minimo di ogni 2 giorni), in base ai dati di PK disponibili nel soggetto e degli episodi emorragici osservati (Figura 11).

Lo studio ha arruolato 71 soggetti in due coorti di età (<6 anni di età, 6 - 12 anni di età). Prima dell'inizio della profilassi con rFVIIIIFc, un numero sufficiente di soggetti (almeno 12 da ciascuna coorte di età) doveva essere arruolato in un'analisi PK comparativa per la valutazione sequenziale dei profili PK con rFVIII (*pre-study*)

FIGURA 8

INFUSION FREQUENCY AND CHANGE IN WEEKLY FACTOR CONSUMPTION FOR FVIII (PRESTUDY) AND RECOMBINANT FVIII FC FUSION PROTEIN (RFVIII FC) (ON-STUDY) AMONG SUBJECTS IN THE ARM 1 PROPHYLACTIC DOSING SUBGROUP (N = 80). (A-LONG)

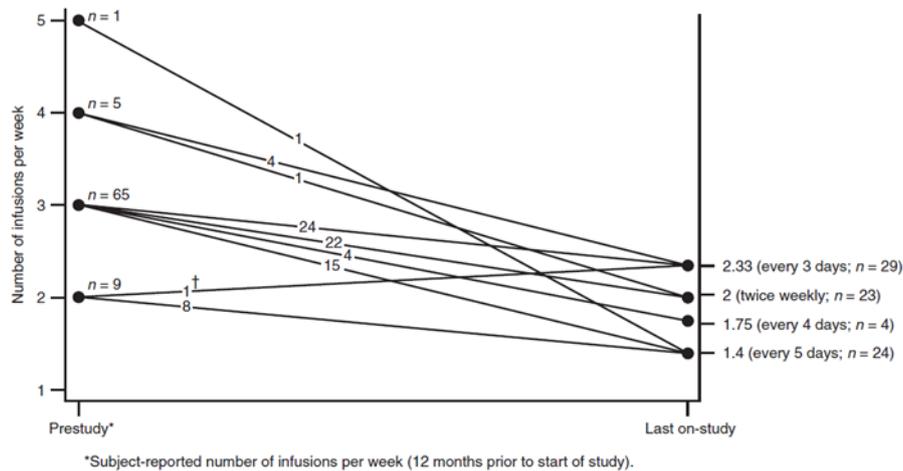
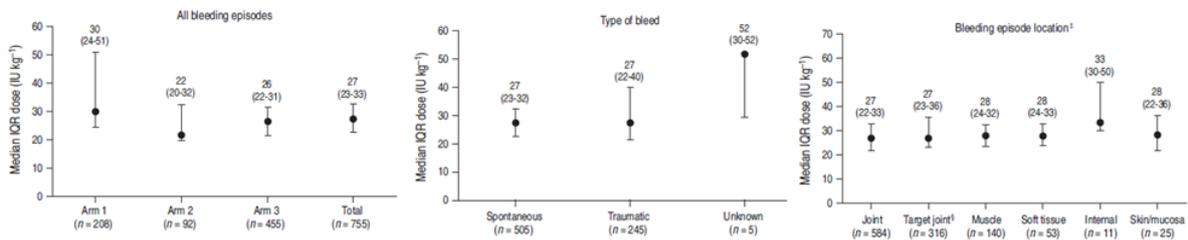


FIGURA 9

MEDIAN DOSE PER INFUSIONE PER LA POPOLAZIONE TOTALE PER: TUTTI GLI EPISODI DI EMORAGIA PER BRACCIALE TRATTAMENTO, EPISODI DI EMORAGIA PER TIPO E EPISODI DI EMORAGIA PER LOCALITÀ



Notes: † IQR, interquartile range. ‡ Treatment dose information was incomplete for two bleeding episodes (one each in Arm 1 and Arm 3); thus, these two bleeding episodes are not included in this figure. § A single bleeding episode could involve ≥ 1 location (e.g. a traumatic bleeding episode might occur in muscle and skin/mucosa). ¶ 'Target joint' is a subset of 'joint'.

e rFVIII Fc (sottogruppo PK). Per le valutazioni PK, è stato necessario un periodo di washout, prima della somministrazione prestudy di rFVIII (50 UI/kg, campionamento fino a 48 ore) o somministrazione di rFVIII Fc (50 UI/kg, campionamento fino a 72 ore). Il tempo richiesto per lo screening e le valutazioni del PK era di circa 8-12 settimane.

Lo studio si è concluso quando almeno 12 soggetti in ciascuna fascia di età avevano dati di PK adeguati e quando, almeno 50 soggetti, avevano un dosaggio di inibitori a 50 ED (o più). La durata della partecipazione allo studio per soggetto è stata di circa 28 settimane per periodo di trattamento e di follow-up. Dopo questo periodo, i pazienti hanno avuto la possibilità di entrare in uno studio di

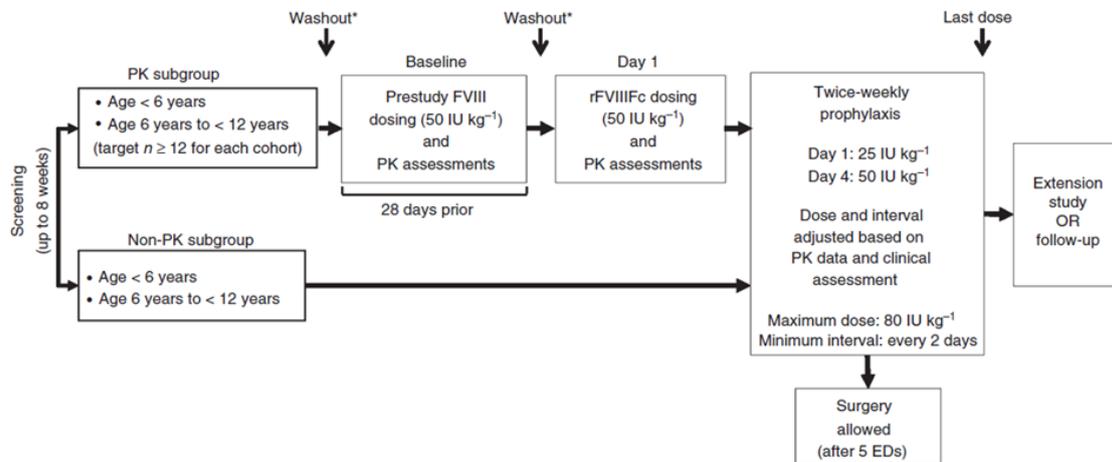
estensione. I principali *endpoints* valutati in questo studio sono delineati nella Tabella 2.

Pazienti reclutati: Settantuno soggetti di sesso maschile (<6 anni di età, n = 36; 6 - 12 anni di età, n = 35) sono stati arruolati in 23 Centri Emofilia di 8 paesi. Complessivamente, 67 soggetti (94,4%) hanno completato lo studio (Figura 12).

Le caratteristiche dei partecipanti allo studio sono delineate nella Tabella 11. In 6 soggetti (8,5%) è stata osservata una storia familiare di inibitori e un'ampia percentuale di soggetti aveva genotipi associati allo sviluppo di inibitori (ad es. inversioni dell'introne 22 in 26 soggetti [36,6%] e mutazioni *non sense* erano presenti in 9 soggetti [12,7%]). La maggioranza dei soggetti (88,7%) era in profilassi all'ingresso

FIGURA 10

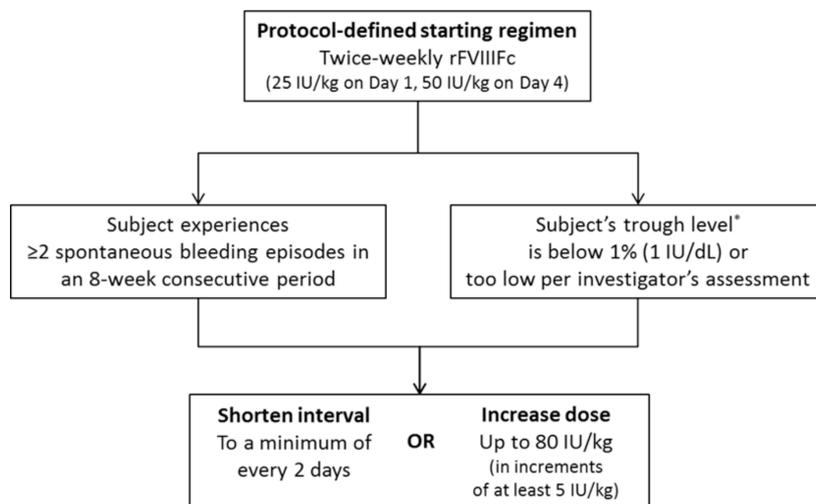
STUDY DESIGNS (KIDS A-LONG) [20]



*Note: FVIII trough samples were taken prior to the rFVIII Fc injection at each clinic visit starting at baseline. FVIII recovery samples were taken 30 (\pm 5) minutes from the start of the rFVIII Fc injection

FIGURA 11

KIDS A-LONG DOSE AND FREQUENCY MODIFICATION SCHEME [20]



nello studio (e circa il 75% di questi soggetti stava ricevendo un'infusione tre o più volte alla settimana). Dei 71 soggetti arruolati, 69 sono stati esposti a rFVIII Fc durante lo studio.

Sviluppo di inibitori: durante lo studio, nessun soggetto ha sviluppato inibitori. Il tasso complessivo di incidenza degli inibitori è stato dello 0,00% (95% IC 0,00-5,06%) e dello 0,00% (95% IC 0,00-5,87%) tra i 61 soggetti con almeno 50 rFVIII Fc EDs. Nessun soggetto

ha avuto un risultato positivo del test per gli anticorpi anti-rFVIII Fc. Questi anticorpi (cioè anticorpi anti-farmaco) sono stati rilevati al tempo basale in 7 soggetti prima della dose iniziale di rFVIII Fc e sono scomparsi durante il corso dello studio in 4 di loro. Tuttavia, nessuno degli anticorpi anti-rFVIII Fc rilevati era diretto contro la porzione Fc di rFVIII Fc.

Analisi PK: i dati riportati dalle analisi PK rappresentano le medie aritmetiche (IC 95%),

FIGURA 12

STUDY FLOWCHART (KIDS A-LONG) [20]

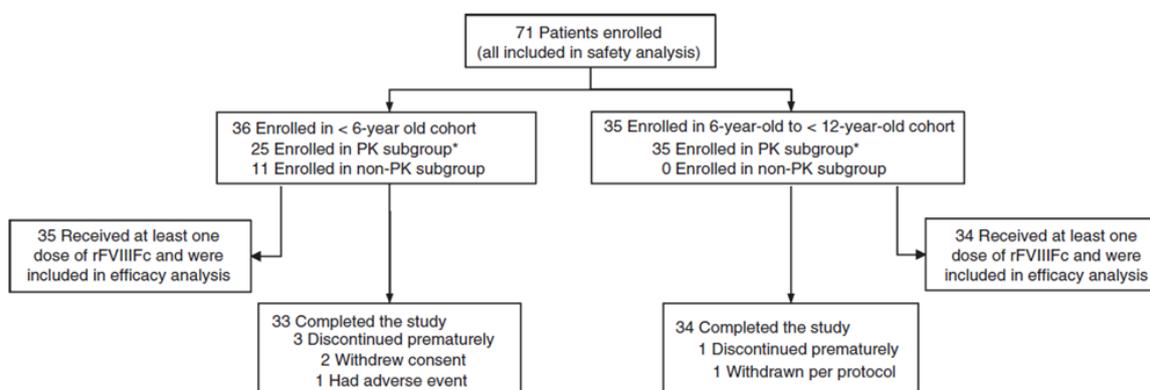


TABELLA 11

SUBJECT CHARACTERISTICS (KIDS A-LONG)

AGE COHORT	< 6 YEARS OF AGE (N = 36)	6 YEARS TO < 12 YEARS OF AGE (N = 35)	TOTAL (N = 71*)
Weight (kg), median (minimum, maximum)	17.25 (13.0, 23.8)	31.35 (19.1, 59.6)	21.30 (13.0, 59.6)
FVIII genotype, n (%)			
Intron 22 inversion	17 (47.2)	9 (25.7)	26 (36.6)
Frameshift	9 (25.0)	7 (20.0)	16 (22.5)
Missense	5 (13.9)	7 (20.0)	12 (16.9)
Nonsense	2 (5.6)	7 (20.0)	9 (12.7)
Intron 1 inversion	1 (2.8)	2 (5.7)	3 (4.2)
Unknown	1 (2.8)	2 (5.7)	3 (4.2)
Not found	1 (2.8)	1 (2.9)	2 (2.8)
Prestudy FVIII regimen, n (%)			
Episodic	3 (8.3)	5 (14.3)	8 (11.3)
Prophylaxis	33 (91.7)	30 (85.7)	63 (88.7)
Once weekly	3 (9.1)	0 (0.0)	3 (4.8)
Twice weekly	7 (21.2)	6 (20.0)	13 (20.6)
Three times weekly	15 (45.5)	16 (53.3)	31 (49.2)
Every other day	8 (24.2)	8 (26.7)	16 (25.4)
Estimated total number of bleeds in the prior 12 months, median (minimum maximum)	2 (0, 16)	4 (0, 36)	2 (0, 36)
One or more target joints, n (%)	6 (16.7)	7 (20.0)	13 (18.3)
Family history of inhibitors, n (%)	3 (8.3)	3 (8.6)	6 (8.5)

* Of the 71 enrolled subjects, 69 were exposed to rFVIII Fc during the study due to withdrawal.

derivati dal test di coagulazione “one stage” (questi dati erano coerenti con i risultati del test cromogenico). In breve, su 60 soggetti trattati con rFVIII Fc nel sottogruppo PK, 54 avevano

dati di PK valutabili (<6 anni di età, n = 23; 6 - 12 anni, n = 31).

L'emivita terminale di rFVIII Fc nei soggetti <6 anni era di 12,67 ore (valori di media), mentre

TABELLA 12

PK PARAMETERS (KIDS A-LONG STUDY)		
PHARMACOKINETIC PARAMETER, MEAN (95% CI):	< 6 YEARS (N = 23)	6 YEARS TO < 12 YEARS (N = 31)
IR (IU dL ⁻¹ per IU kg ⁻¹)	1.92 (1.80-2.04)	2.44 (2.07-2.80)
t _{1/2} (h)	12.67 (11.23-14.11)	14.88 (11.98-17.77)
CL (mL h ⁻¹ kg ⁻¹)	3.60 (3.13-4.07)	2.78 (2.44-3.13)
DNAUC (IU x h dL ⁻¹ per IU kg ⁻¹)	30.04 (26.45-33.63)	41.87 (34.00-49.75)
MRT (h)	17.24 (15.40-19.07)	20.90 (17.06-24.74)
V _{ss} (mL kg ⁻¹)	58.58 (54.90-62.27)	52.13 (45.25-59.01)

* CI, confidence interval; CL, clearance; DNAUC, dose normalized area under the concentration-time curve; IR, incremental recovery; MRT, mean residence time; t_{1/2}, half-life; V_{ss}, volume of distribution at steady state.

per l'altro gruppo era di 14,88 ore (Tabella 12). È stato osservato un effetto dipendente dall'età sulla clearance. La clearance media era più rapida nella coorte più giovane (3,60 ml h⁻¹ kg⁻¹ [95% CI 3,13- 4,07]) rispetto alla coorte più anziana (2,78 ml h⁻¹ kg⁻¹ [IC 95% 2,44-3,13]). Il valore di IR di rFVIIIc è stato considerato coerente tra le coorti di età.

Un confronto tra i parametri PK di rFVIII (utilizzato prima dello studio) e rFVIIIc è stato possibile per 46 soggetti (<6 anni di età, n = 19; 6 - 12 anni, n = 27) ed è stato calcolato il rapporto con questi parametri. Queste analisi *post hoc* sono state presentate per due dei più comuni trattamenti, ad esempio Advate e Helixate/Kogenate (Figura 13). Inoltre, un confronto di emivita tra tutti i prodotti utilizzati prima dello studio e rFVIIIc ha presentato dei rapporti compresi tra 0,79 e 2,98.

Efficacia: per quanto riguarda l'analisi di efficacia, il 46,4% dei soggetti non ha segnalato eventi emorragici durante il corso dello studio. Il valore mediano complessivo di ABR era 1,96 (IQR 0,00-3,96), mentre il valore di 0,00 (IQR 0,00-4,01) era rapportato negli ultimi 3 mesi dello studio (tra i soggetti con 24 settimane nello studio). È stato osservato un abbassamento dell'ABR mediano con rFVIIIc nei soggetti precedentemente in profilassi con FVIII.

L'ABR mediano era pari a zero per: episodi di sanguinamento spontanei e traumatici, episodi di sanguinamento articolari spontanei (entrambi i gruppi di età). Vale la pena notare che i pazienti che presentavano una o più "target joint" al basale avevano una diminuzione di ABR durante lo studio: l'ABR mediano per i 12 mesi precedenti allo studio era 8,0, mentre nello studio era pari a zero (Tabella 13).

Dosaggio: l'intervallo di somministrazione mediano per la profilassi con rFVIIIc è stato di 3,5 giorni. È importante sottolineare che la maggior parte (89,9%) dei soggetti non ha apportato modifiche all'intervallo di somministrazione nel corso dello studio. Quando confrontati con il precedente regime di profilassi con FVIII, 46 soggetti su 62 (74,2%) hanno ridotto la frequenza di dosaggio con rFVIIIc.

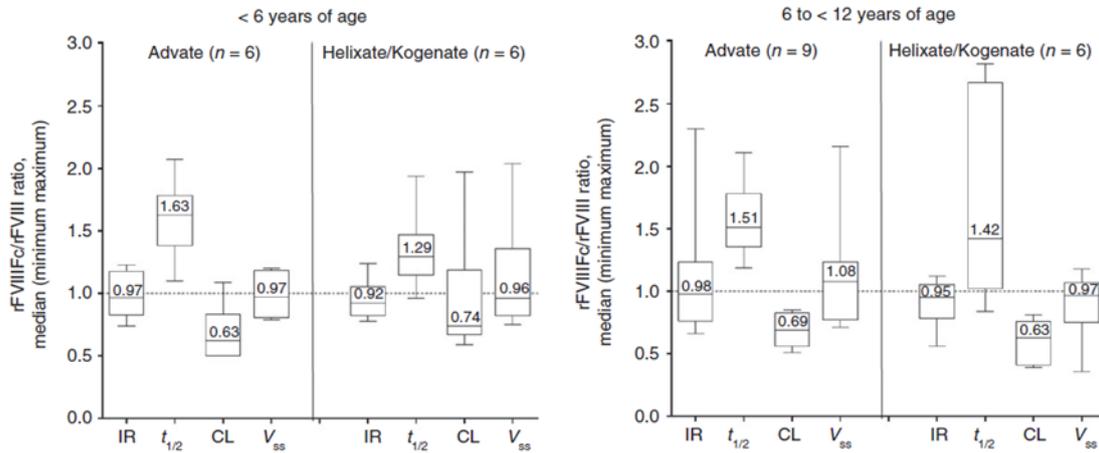
La dose media settimanale di rFVIIIc nel corso dello studio era di 88,11 UI / kg (91,63 nei bambini di età <6 anni, mentre nei bambini > 6 anni era 86,88).

Complessivamente, è stata osservata una tendenza alla riduzione della dose media settimanale nei soggetti precedentemente in profilassi con FVIII, con numero di sanguinamenti simili o inferiori a quelli osservati con il precedente regime di FVIII.

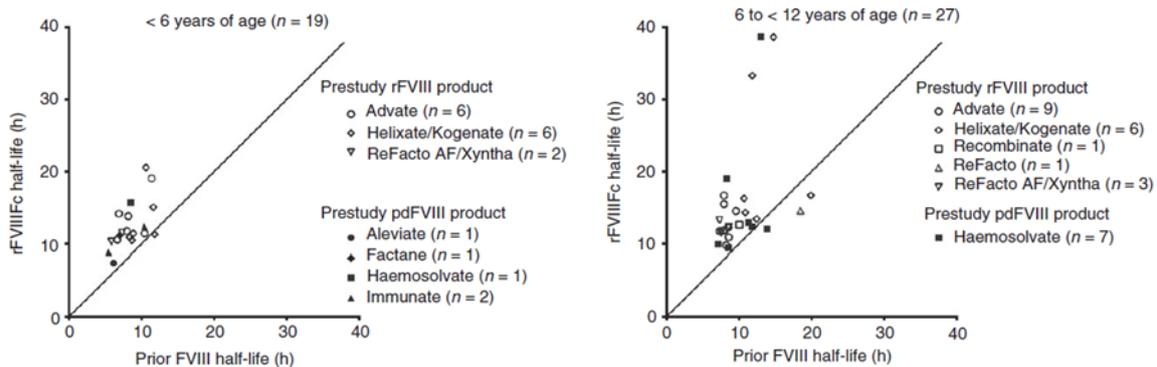
Un totale di 86 episodi emorragici si sono verificati in 37 soggetti durante lo studio. Una singola infusione è stata sufficiente per risolvere la maggioranza (81,4%) degli episodi di sanguinamento, mentre il 93,0% è stato risolto con una o due infusioni. La dose mediana per infusione per la risoluzione di un'emorragia era pari a 49,7 UI / kg per episodio emorragico (Tabella 14).

Valutazione del paziente e dello sperimentatore della risposta a rFVIIIc per il trattamento delle emorragie: per quanto riguarda la valutazione dei soggetti, l'89,4% delle infusioni è stato valutato come una risposta eccellente o buona. Non sono stati eseguiti interventi di chirurgia maggiore con rFVIIIc durante lo studio. In sette interventi di chirurgia minore, in 7 soggetti (3 procedure di posizionamento del dispositivo di accesso

FIGURA 13

POST-HOC COMPARISON OF RECOMBINANT FVIII FC FUSION PROTEIN (RFVIII Fc) AND PRESTUDY RECOMBINANT FVIII PHARMACOKINETIC (PK) PARAMETERS


a) Summaries for prestudy therapy with the most common prestudy treatments (Advate or Helixate / Kogenate)



b) An intrasubject comparison of FVIII Fc and prestudy FVIII PK

endovenoso sottocutaneo, 3 estrazioni dentarie e 1 colonscopia / endoscopia), la risposta emostatica con rFVIII Fc è stata valutata dall'investigatore come eccellente (n = 5) o buona (n = 2).

Sicurezza: il trattamento è stato ben tollerato, con manifestazioni di eventi avversi tipici della popolazione pediatrica. Tra i 69 soggetti trattati con rFVIII Fc, 59 (85,5%) hanno segnalato almeno un AE, con un totale di 213 eventi avversi. Il sommario degli eventi avversi è riportato nella tabella 15.

La maggior parte degli eventi avversi è stata giudicata dallo sperimentatore come non correlata al trattamento con rFVIII Fc. Solo due eventi avversi non gravi (mialgia e rash cutaneo) sono stati giudicati dagli investigatori correlati a rFVIII Fc. Nessun soggetto ha interrotto il trattamento con rFVIII Fc a causa di un AE e

non sono stati riportati casi di anafilassi o eventi trombotici vascolari con rFVIII Fc e nessun decesso. Sette eventi avversi gravi sono stati segnalati in 5 soggetti in studio, ma nessuno di questi è stato giudicato dagli investigatori come correlato al trattamento.

4. ASPIRE - Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in subjects with haemophilia A

La pubblicazione di Nolan et al. [21] riporta le analisi *ad interim* dei soggetti arruolati nello studio di estensione ASPIRE. L'obiettivo di ASPIRE era quello di valutare la sicurezza a lungo termine di rFVIII Fc e la sua efficacia nella prevenzione e nel trattamento degli episodi emorragici in soggetti con emofilia A

TABELLA 13

SUMMARY OF ANNUALIZED BLEEDING RATE (ABR) BY SUBGROUP (KIDS A-LONG)			
ABR	MEDIAN	IQR	RANGE
Per subject, overall			
All subjects (n = 69)	1,96	0,00-3,96	0,0-27,2
< 6-year cohort (n = 35)	0,00	0,00-3,96	0,00-10,05
6-year to < 12-year cohort (n = 34)	2,01	0,00-4,04	0,00-27,2
Per subject, last 3 months on study*			
All subjects (n = 59)	0,00	0,00-4,01	0,00-12,0
< 6-year cohort (n = 26)	0,00	0,00-4,01	0,00-12,0
6-year to < 12-year cohort (n = 33)	0,00	0,00-4,01	0,00-8,0
By bleeding episode type and location			
Spontaneous			
All subjects (n = 69)	0,00	0,00-0,00	0,00-19,8
< 6-year cohort (n = 35)	0,00	0,00-0,00	0,00-7,9
6-year to < 12-year cohort (n = 34)	0,00	0,00-0,00	0,00-19,8
Spontaneous joint			
All subjects (n = 69)	0,00	0,00-0,00	0,00-14,8
< 6-year cohort (n = 35)	0,00	0,00-0,00	0,00-6
6-year to < 12-year cohort (n = 34)	0,00	0,00-0,00	0,00-14,8
Traumatic			
All subjects (n = 69)	0,00	0,00-2,04	0,00-7,9
< 6-year cohort (n = 35)	0,00	0,00-2,01	0,00-6,5
6-year to < 12-year cohort (n = 34)	0,00	0,00-2,12	0,00-7,9
By presence of target joints at baseline			
Subjects with = 1 target joint (n = 13)			
Prestudy (12 months prior)	8,00	4,00-11,0	1,00-28,00
On study	0,00	0,00-5,83	0,00-27,2
Subjects with no target joints (n = 56)			
Prestudy (12 months prior)	2,00	1,00-4,00	0,00-36,5
On study	1,97	0,00-3,87	0,00-10,00

grave. I pazienti idonei per l'inclusione erano soggetti che in precedenza avevano completato gli studi A-LONG o Kids A-LONG.

Questo studio in aperto non randomizzato presentava un totale di 4 bracci di trattamento (Tabelle 1 e 2): trattamento al bisogno, gruppi in trattamento con profilassi personalizzata, settimanale e modificata. Gli endpoint principali sono riassunti in Tabella 2.

Pazienti reclutati: ASPIRE ha arruolato il 98,0% dei soggetti che hanno completato lo studio A-LONG (150/153) e il 91,0% dei bambini che hanno completato lo studio Kids A-LONG (61/67). Dieci soggetti che avevano partecipato allo studio A-LONG hanno interrotto

anticipatamente lo studio di estensione; mentre nessun soggetto che aveva partecipato allo studio Kids A-LONG ha interrotto lo studio nel momento delle analisi *ad interim*.

Il *flowchart* dello studio è presentato di seguito (Figura 14).

Il valore mediano del tempo trascorso nello studio ASPIRE tra i soggetti che avevano partecipato allo studio A-LONG era di 80,9 settimane; 121 soggetti (80,7%) avevano completato una visita a 18 mesi di studio. Se teniamo conto del periodo compreso tra l'inizio di A-LONG e l'analisi *ad interim* dei dati ASPIRE, i soggetti hanno cumulato una mediana di 111,7 settimane di trattamento con

TABELLA 14

SUMMARY OF DOSING (KIDS A-LONG)			
AGE COHORT	< 6 YEARS (N = 35)	6 YEARS TO < 12 YEARS (N = 34)	TOTAL (N = 69)
rFVIII Fc prophylaxis			
Average weekly dose (IU kg⁻¹), median (IQR)			
Overall	91.63 (84.72–104.56)	86.88 (79.12–103.08)	88.11 (80.29–103.1)
Last 3 months*	101.86 (80.50–117.50)	88.97 (79.79–105.11)	92.51 (79.79–109.00)
Average dosing interval (days), median (IQR)			
Overall	3.50 (3.47–3.51)	3.49 (3.46–3.51)	3.49 (3.46–3.51)
Last 3 months*	3.49 (3.45–3.52)	3.49 (3.46–3.52)	3.49 (3.45–3.52)
Treatment of bleeding			
Dose per bleeding episode			
Bleeding episodes, n	38	48	86
Average dose per infusion (IU/kg), median (minimum, maximum)	51.35 (13.9, 91.3)	48.15 (14.0, 77.0)	49.69 (13.9, 91.3)
Total dose (IU kg ⁻¹), median (minimum, maximum)	56.40 (13.9, 200.0)	53.49 (14.0, 196.6)	54.90 (13.9, 200.0)

rFVIII Fc [137 soggetti (91,3%) hanno ricevuto rFVIII Fc per ≥ 2 anni]. Nei bambini che avevano partecipato allo studio KIDS-A-LONG, il tempo mediano nello studio ASPIRE era di 23,9 settimane (per la coorte <6 anni, la mediana era di 10,6 settimane, per la coorte da 6 a 12 anni, la mediana era di 28,7 settimane). Dall'inizio dello studio Kids-A-LONG fino all'analisi ad interim di ASPIRE, i soggetti hanno avuto una mediana di 51,1 settimane cumulative di trattamento con rFVIII Fc [23 soggetti (37,7%) avevano ricevuto rFVIII Fc per ≥ 1 anno].

Sviluppo di inibitori: non ci sono stati soggetti che hanno sviluppato inibitori durante lo studio ASPIRE nel momento delle analisi ad interim.

Efficacia: complessivamente, il 38,9% dei pazienti con profilassi personalizzata, il 22,2% dei pazienti con profilassi settimanale e il 23,5% dei pazienti con profilassi modificata, provenienti dallo studio A-LONG, non ha presentato nessun episodio emorragico durante lo studio. Tra i bambini che hanno partecipato allo studio Kids-A-LONG, il 59,3% dei soggetti appartenenti al braccio della profilassi personalizzata e il 50% dei soggetti con la profilassi modificata non ha avuto nessun episodio di sanguinamento durante lo studio ASPIRE (Tabella 16). In entrambi i gruppi di

studio e tra tutti i bracci di trattamento della profilassi, l'ABR mediano degli episodi di sanguinamento intrarticolari spontanei è stato pari a zero.

Trattamento degli episodi emorragici: nel gruppo di soggetti A-LONG, si sono verificati un totale di 566 episodi emorragici (profilattici nei pazienti in profilassi) e 262 episodi di sanguinamento nel braccio di trattamento al bisogno (Tabella 17).

Il 90,8% degli episodi di sanguinamento sono stati controllati con una sola infusione; 96,9% con una o due infusioni.

Il *feedback* dei pazienti in merito alla prima infusione: 83,8% ha valutato l'esperienza come eccellente o buona (profilassi personalizzata, 77,6%, profilassi settimanale, 80,9%, profilassi modificata, 87,6%, trattamento al bisogno, 90,8%).

Nel gruppo di soggetti Kids-A-LONG, si sono registrati 23 episodi di sanguinamento nella coorte <6 anni di età e 28 episodi emorragici nella coorte da 6 a 12 anni di età. L'82,6% di questi episodi emorragici (coorte <6 anni di età) e l'82,1% (coorte da 6 a 12 anni di età) sono stati risolti con una sola infusione. Infine, il 95,7% e l'89,3%, rispettivamente per la coorte < 6 anni e la coorte tra 6 e 12 anni di vita, erano controllati con una o due infusioni.

Il *feedback* dei pazienti (o dei *caregiver*)

TABELLA 15

SUMMARY OF ADVERSE EVENTS (STUDY KIDS A-LONG)			
PREFERRED TERM	< 6 YEARS N = 35	6 YEARS TO < 12 YEARS N = 34	TOTAL N = 69
Subjects with at least one AE, n (%)	31 (88.6)	28 (82.4)	59 (85.5)
Cough	7 (20.0)	6 (17.6)	13 (18.8)
Upper respiratory tract infection	7 (20.0)	2 (5.9)	9 (13.0)
Fall	4 (11.4)	2 (5.9)	6 (8.7)
Nasopharyngitis	2 (5.7)	4 (11.8)	6 (8.7)
Upper abdominal pain	1 (2.9)	4 (11.8)	5 (7.2)
Head injury	3 (8.6)	2 (5.9)	5 (7.2)
Headache	1 (2.9)	4 (11.8)	5 (7.2)
Vomiting	3 (8.6)	2 (5.9)	5 (7.2)
Diarrhea	3 (8.6)	1 (2.9)	4 (5.8)
Ear infection	2 (5.7)	2 (5.9)	4 (5.8)
Fatigue	1 (2.9)	3 (8.8)	4 (5.8)
Pain in extremity	2 (5.7)	2 (5.9)	4 (5.8)
Pharyngitis	2 (5.7)	2 (5.9)	4 (5.8)
Seasonal allergy	2 (5.7)	2 (5.9)	4 (5.8)
Tonsillitis	2 (5.7)	2 (5.9)	4 (5.8)
Arthralgia	2 (5.7)	1 (2.9)	3 (4.3)
Joint swelling	2 (5.7)	1 (2.9)	3 (4.3)
Pyrexia	1 (2.9)	2 (5.9)	3 (4.3)
Rhinorrhea	2 (5.7)	1 (2.9)	3 (4.3)
Viral upper respiratory tract infection	3 (8.6)	0	3 (4.3)
Subjects with at least one SAE, n (%) †	4 (11.4)	1 (2.9)	5 (7.2)

†Five of 69 subjects treated with rFVIIIc experienced a total of 7 SAEs after at least one dose of rFVIIIc (two subjects experienced two events each): head injury in two subjects, and the remaining SAEs (fall, Bacillus infection, Escherichia infection, croup infectious, and metapneumovirus infection) in one subject each.

in merito alla prima infusione: 91,3% (coorte <6 anni) e 92,6% (da 6 a 12 anni) di soggetti ha valutato l'esperienza come eccellente o buona.

Dosaggio settimanale: durante lo studio ASPIRE, la dose in profilassi settimanale è rimasta generalmente costante tra i soggetti A-LONG e Kids A-LONG. Il dosaggio settimanale è presentato nella Tabella 18.

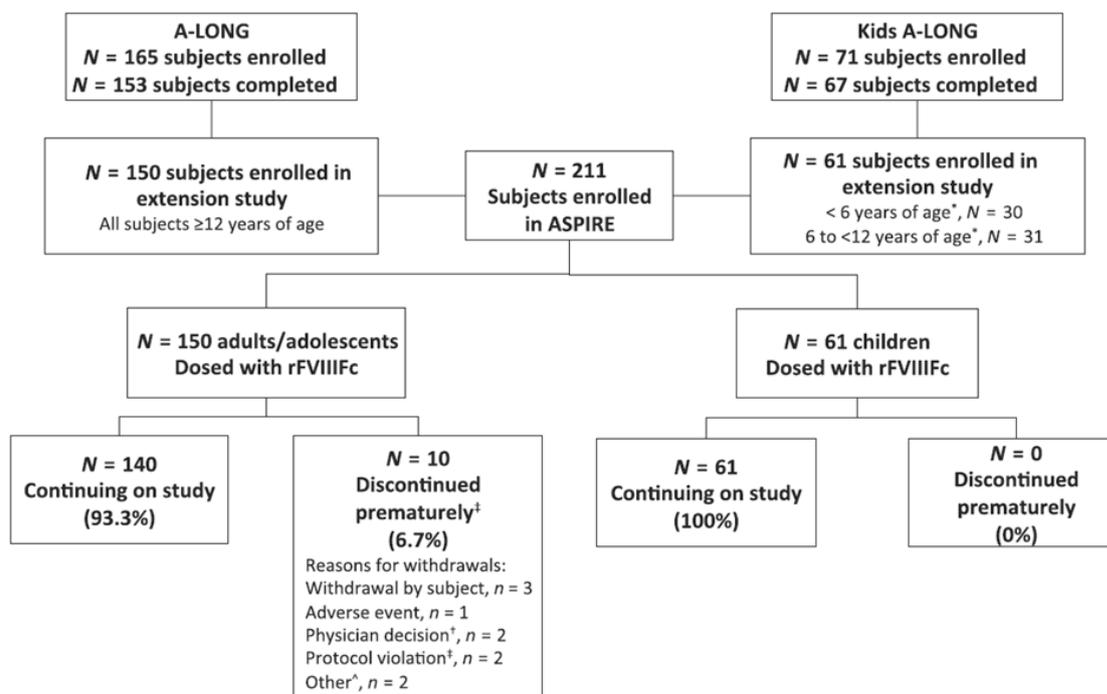
Variazione al regime di profilassi: poiché il protocollo consentiva ai soggetti di cambiare gruppo di trattamento in qualsiasi momento, 25 soggetti su 150 provenienti dallo studio A-LONG (16,7%) hanno cambiato trattamento all'arruolamento e 17 (11,3%) hanno apportato una sola modifica durante lo studio. Nessun soggetto ha cambiato gruppo di trattamento più di una volta (Figura 15).

Cinquantanove su 61 soggetti dello studio Kids-A-LONG (96,7%) hanno continuato la profilassi personalizzata. Solo 2 soggetti sono passati al gruppo di profilassi modificata al momento dell'arruolamento in ASPIRE. Non ci sono stati cambiamenti nel gruppo di trattamento durante l'ASPIRE tra i soggetti Kids A-LONG.

In merito alla frequenza di somministrazione, il 71,9% dei pazienti provenienti dallo studio A-LONG che prima erano in profilassi non ha modificato l'intervallo di infusione, mentre il 21,9% ha allungato l'intervallo durante lo studio ASPIRE. Nessun soggetto dello studio A-LONG è passato dal trattamento in regime di profilassi a quello al bisogno durante lo studio ASPIRE, mentre una grande proporzione di pazienti nel gruppo al bisogno è passata a un gruppo di

FIGURA 14

ASPIRE FLOWCHART



*Subjects remained in their parent study-assigned age cohorts throughout the extension study.

†Discontinued due to physician decision: noncompliance with dosing and use of the electronic patient diary ($n = 1$); use of nonstudy FVIII under non-emergency circumstances ($n = 1$).

‡Discontinued due to protocol violation: noncompliance with prophylactic dosing ($n = 1$); use of nonstudy FVIII under non-emergency circumstances ($n = 1$).

§Discontinued for reasons of "Other": inability to participate due to incarceration ($n = 1$); inability to comply with the demands of the study ($n = 1$).

profilassi (68,2%).

La maggior parte dei soggetti dello studio Kids-ALONG (95,1%) non ha modificato il proprio intervallo di somministrazione durante lo studio ASPIRE. Tra i soggetti con un regime di somministrazione di due volte alla settimana il 94,6% ha mantenuto questa frequenza di dosaggio (Figura 16).

Sicurezza: gli eventi avversi erano coerenti con quelli attesi nella popolazione generale affetta da emofilia (Tabella 19) e la maggioranza degli eventi sono stati giudicati dallo sperimentatore come non correlati al trattamento con rFVIII Fc. Solo 3 soggetti adulti (1,4%) hanno avuto un totale di 4 eventi avversi lievi che sono stati valutati dallo sperimentatore

come correlati al trattamento con rFVIII Fc.

Un totale di 29 eventi avversi gravi sono stati segnalati durante il corso dello studio in 23 soggetti, esclusi i periodi di gestione perioperatoria. Ventidue eventi avversi gravi si sono presentati nella popolazione A-LONG, mentre 7 sono avvenuti nei soggetti Kids A-LONG. Tutti gli eventi avversi gravi sono stati valutati come non correlati al trattamento con rFVIII Fc e si sono risolti al momento delle analisi *ad interim* senza comportare il ritiro del paziente dallo studio. Non ci sono state segnalazioni di reazioni allergiche gravi o anafilassi a rFVIII Fc e non si è verificato nessun evento trombotico grave e nessun decesso.

TABELLA 16

SUMMARY OF ABRs (ASPIRE)			
	A-LONG SUBJECTS	KIDS A-LONG	
Treatment group		<6 years cohort	6 to <12 years cohort
Individualized prophylaxis, n	108	29	30
Overall ABR	0.66 (0.00, 2.63)	0.00 (0.00, 2.00)	1.54 (0.00, 3.41)
Spontaneous ABR	0.00 (0.00, 1.23)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 1.75)
Spontaneous joint ABR	0.00 (0.00, 0.64)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)
Traumatic ABR	0.00 (0.00, 1.28)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 1.82)
Subjects in group =6 months, n	98	4	17
ABR	0.67 (0.00, 2.59)	2.37 (0.00, 9.21)	1.51 (0.00, 1.82)
Weekly prophylaxis, n	27	/	/
Overall ABR	2.03 (0.60, 4.39)	/	/
Spontaneous ABR	0.76 (0.00, 2.66)	/	/
Spontaneous joint ABR	0.00 (0.00, 2.66)	/	/
Traumatic ABR	0.66 (0.00, 1.94)	/	/
Subjects in group =6 months, n	27	/	/
ABR	2.03 (0.60, 4.39)	/	/
Modified prophylaxis, n	17	1	1
Overall ABR	1.97 (0.96, 7.03)	6.55	00.00
Spontaneous ABR	0.96 (0.00, 5.51)	6.55	00.00
Spontaneous joint ABR	0.00 (0.00, 3.84)	6.55	00.00
Traumatic ABR	0.65 (0.00, 2.51)	00.00	00.00
Subjects in group =6 months, n	17	0	0
ABR	1.97 (0.96, 7.03)	/	/
Episodic, n	14	/	/
Overall ABR	18.36 (10.45, 30.46)	/	/
Spontaneous ABR	13.27 (1.39, 16.60)	/	/
Spontaneous joint ABR	11.15 (1.39, 15.11)	/	/
Traumatic ABR	2.36 (0.00, 9.05)	/	/
Subjects in group =6 months, n	8	/	/
ABR	18.36 (13.41, 26.29)	/	/

TABELLA 17

TREATMENT OF BLEEDING EPISODES (ASPIRE)			
	NUMBER OF SUBJECTS WHO EXPERIENCED A BLEEDING EPISODE, N	NUMBER OF BLEEDING EPISODES, N	AVERAGE DOSE PER INFUSION, IU/KG, MEDIAN (IQR)
A-LONG (N = 150)			
Individualized prophylaxis	66	301	46.88 (26.94, 51.49)
Weekly prophylaxis	21	143	33.19 (26.67, 50.85)
Modified prophylaxis	13	122	34.19 (29.47, 38.96)
Episodic	11	262	26.88 (25.00, 31.25)
Kids A-LONG (N = 61)			
Individualized prophylaxis			
<6 years	8	21	43.86 (28.57, 72.82)
6 to <12 years	16	28	49.27 (37.49, 58.24)
Modified prophylaxis			
<6 years	1	2	57.47 (NA)
6 to <12 years	0	0	NA

TABELLA 18

WEEKLY DOSING (ASPIRE)			
	A-LONG SUBJECTS	KIDS A-LONG	
Prophylaxis		<6 years cohort	6 to <12 years cohort
Individualized	79.6 (74.5, 97.1)	99.9 (88.6, 114.2)	91.2 (81.0, 107.9)
Weekly	65.4 (62.8, 67.4)		
Modified	69.5 (64.3, 89.3)		

* Values presented as the medians [interquartile range (IQR)], and expressed in IU/kg.

FIGURA 15

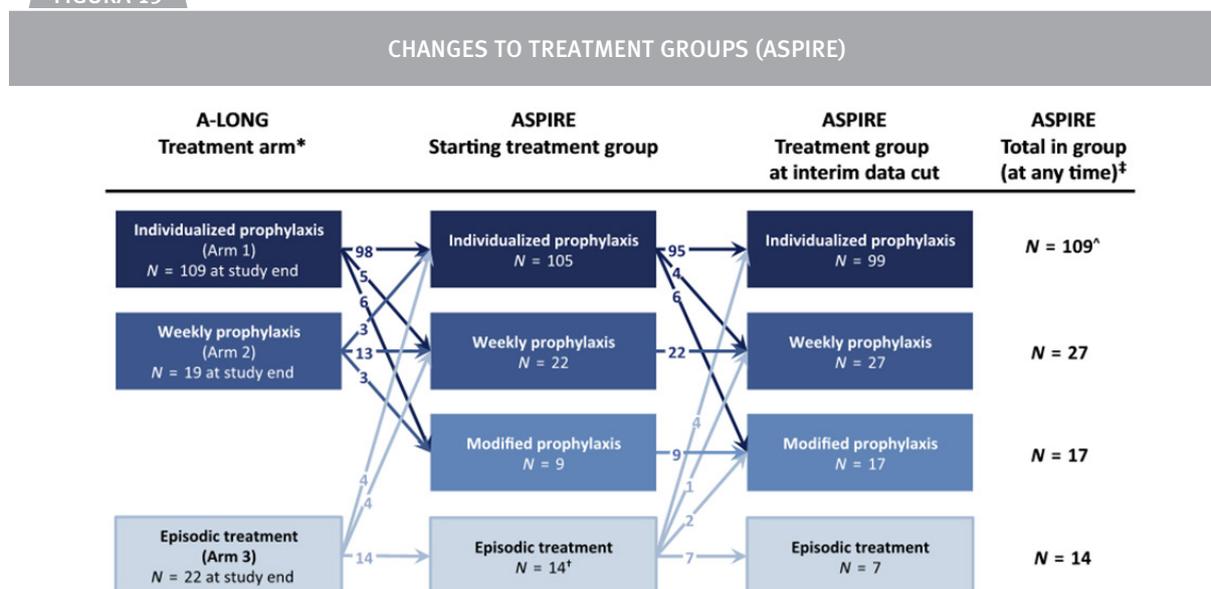


FIGURA 16

CHANGES TO INFUSION FREQUENCY (ASPIRE)

A-LONG infusion frequency (end of study)	Every 3 days N = 28 (18.7%)	Twice weekly N = 43 (28.7%)	Every 4 days N = 9 (6.0%)	Every 5 days N = 26 (17.3%)	Every 6 days N = 2 (1.3%)	Once Weekly N = 33 (22%)	Change in infusion interval	
Every 3 days N = 35 (23.3%)	26	6	3	0	0	0	<div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"> <div style="width: 15px; height: 15px; background-color: #808080; margin-bottom: 5px;"></div> Lengthened (n = 28, 21.9%) </div> <div style="width: 15px; height: 15px; background-color: #FFFFFF; border: 1px solid black; margin-bottom: 5px;"></div> No change (n = 92, 71.9%)	

Kids A-LONG infusion frequency (end of study)	Thrice weekly N = 1 (1.6%)	Every 3d N=5 (8.2%)	Twice weekly N=53 (86.9%)	Every 4d N=1 (1.6%)	Every 5d N=1 (1.6%)	Change in infusion interval	
Thrice weekly N = 1 (1.6%)	1	0	0	0	0	<div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"> <div style="width: 15px; height: 15px; background-color: #808080; margin-bottom: 5px;"></div> Lengthened (n=2, 3.3%) </div> <div style="width: 15px; height: 15px; background-color: #FFFFFF; border: 1px solid black; margin-bottom: 5px;"></div> No change (n=58, 95.1%)	

TABELLA 19

SUMMARY OF AES (ASPIRE STUDY)			
	PARENT STUDY		OVERALL N = 211
	A-LONG N = 150	Variazione N = 61	
Subjects with at least one AE, n (%)	111 (74.0)	27 (44.3)	138 (65.4)
Nasopharyngitis	24 (16.0)	3 (4.9)	27 (12.8)
Upper respiratory tract infection	13 (8.7)	3 (4.9)	16 (7.6)
Arthralgia	11 (7.3)	0	11 (5.2)
Fall	7 (4.7)	3 (4.9)	10 (4.7)
Laceration	8 (5.3)	0	8 (3.8)
Diarrhoea	7 (4.7)	1 (1.6)	8 (3.8)
Headache	7 (4.7)	0	7 (3.3)
Cough	6 (4.0)	1 (1.6)	7 (3.3)
Influenza	6 (4.0)	1 (1.6)	7 (3.3)
Contusion	5 (3.3)	0	5 (2.4)
Dental caries	5 (3.3)	0	5 (2.4)
Haemophilic arthropathy	5 (3.3)	0	5 (2.4)
Viral infection	2 (1.3)	3 (4.9)	5 (2.4)
Vomiting	2 (1.3)	3 (4.9)	5 (2.4)
Head injury	2 (1.3)	2 (3.3)	4 (1.9)
Central venous catheter removal	0	2 (3.3)	2 (0.9)
Viral upper respiratory tract	0	2 (3.3)	2 (0.9)
Tooth socket haemorrhage	0	2 (3.3)	2 (0.9)
Number of subjects who experienced at least one SAE, n (%)	17 (11.3)	6 (9.8)	23 (10.9)
Total number of SAE, n	22	7	29

Bibliografia

- [1] AIFA. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. 28/11/2017. Italia-EMA Assessment report. 24 September 2015. EMA/671791/2015. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). London, UK
- [2] Mahlangu et al. Defining extended half-life rFVIII—A critical review of the evidence. *Haemophilia*. 2018;1-11
- [3] 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
- [4] 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
- [5] 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
- [6] Gouw et al. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*, 1 JUNE 2007, Vol 109, N 11
- [7] Gouw et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study *Blood*. 2013;121(20):4046-4055
- [8] Iorio et al. Natural history and clinical characteristics of inhibitors in previously treated haemophilia A patients: a case series. *Haemophilia*. 2017 Mar;23(2):255-263. doi: 10.1111/hae.13167. Epub 2017 Feb 15
- [9] Fischer et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost*. 2015 May;113(5):968-75. doi: 10.1160/TH14-10-0826. Epub 2015 Jan 8
- [10] F. Peyvandi et al. "A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A" *N Engl J Med*. 2016 May26;374(21):2054-64
- [11] Wight J, Paisley S, Knight C. Immune tolerance induction in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia*.2003;9:436-463
- [12] Su JZJ, Buckley B, Rising T, Hou Q, Jain N. The immune tolerance induction factor utilizations and costs for the management of malehemophilia-A patients who developed inhibitors. *Am Soc Hematol*. 2016;128: P4758
- [13] Liu T, Hoehn T, Hoehn S, Patarroyo-White S, Pierce G, Jiang H. Evaluation of antibody responses to rFVIII-Fc compared to Xyntha and Advate in hemophilia A mice. *Haemophilia* 2012; 18(Suppl. S3): 41
- [14] Groomes et al. Reduction of Factor VIII Inhibitor Titers During Immune Tolerance Induction with Recombinant Factor VIII-Fc Fusion Protein. Charles L. *Pediatr Blood Cancer*.
- [15] Malec et al. Extended half-life factor VIII for immune tolerance induction in haemophilia. *Haemophilia* (2016), 22, e545--e575
- [16] Ragni et al. Inhibitor development in two cousins receiving full-length factor VIII (FVIII) and FVIII-Fc fusion protein. *Haemophilia* (2016), 1-3
- [17] Carcao et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A with inhibitors—A retrospective analysis. *Haemophilia*. 2018;1-8
- [18] Powell JS et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood*. 2012 Mar 29; 119(13): 3031-3037.
- [19] Mahlangu J1, Powell JS, Ragni MV et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014 Jan 16;123(3):317-25.
- [20] Young et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2015; 13:967-977
- [21] B. Nolan J. Mahlangu D. Perry et al. Long term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) in subjects with haemophilia A. *Haemophilia* (2016),22, 72-80
- [22] J. Oldenburg et al. Improved joint health in subjects with severe haemophilia A treated prophylactically with recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Haemophilia*. 2018; 24:77-84.
- [23] Tagliaferri A et al. Benefits of switch to fVIII-fc: experience of prophylaxis in eight patients – Poster EAHAD 2018
- [24] Tagliaferri et al. Switch to prophylaxis with RFVIII-Fc: Real-life single center experience in 11 patients. Poster Siset 2018
- [25] Dumont et al. Prolonged activity of a recombinant factor VIII-Fc fusion protein in hemophilia A mice and dogs. *Blood*. 2012 Mar 29; 119(13): 3024-3030.
- [26] AD Shapiro et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (2014),12:1788-1800
- [27] Shapiro, AD; Mahlangu, JN; Perry, D; Pasi, J; Quon, DV; Chowdary, P; Tsao, E; Li, S; Innes, A; Pierce, GF; Allen, GA. Treatment of bleeding episodes with recombinant factor VIII Fc fusion protein in A-LONG study subjects with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2017; 3:23; 392 - 399