

L'HEALTH TECHNOLOGY  
ASSESSMENT COME STRUMENTO  
VALUE-BASED PER LA VALUTAZIONE  
DELLE TECNOLOGIE SANITARIE:

HTA ELOCTA 2.0

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

AUTORI

**Giovanna Elisa Calabrò**

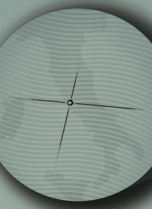
VIHTALI - Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation Spin-Off  
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia.  
Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica,  
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia.

**Roberto Ricciardi**

VIHTALI - Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation Spin-Off  
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia.

**Nicola Nicolotti**

Direzione Sanitaria Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia.



**Fabrizio Bert**

Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino, Torino, Italia.

**Filippo Rumi, Americo Cicchetti**

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

**Pietro Pani**

Già Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia.

**Dario Sacchini**

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

ADVISORY BOARD EXPERTS

**Ernesto Borrelli**

Presidente Associazione Emofilici del Lazio (AEL).

**Cristina Cassone**

Presidente Federazione delle Associazioni Emofilici (FedEmo).

**Raimondo De Cristofaro**

Direttore UOS - Dipartimento Malattie Emorragiche e Trombotiche  
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma.

**Filippo Drago**

Professore ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche  
Università degli Studi di Catania.

**Adele Giampaolo**

Direttore U.O. Biologia cellulare e molecolare dei tumori; Registro Nazionale coagulopatie congenite  
Istituto Superiore di Sanità, Roma.

**Maria Elisa Mancuso**

Dirigente Medico, Centro trombosi e malattie emorragiche - Humanitas Rozzano.

**Alessandra Mecozzi**

Direttore UOC Farmacia SE/CTO Verifica Appropriata Prescrittiva Ospedale Territorio, ASL Roma 2.

**Francesca Moccia**

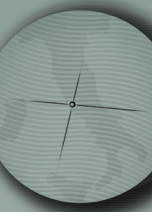
Vice Segretario Generale Cittadinanzattiva, Roma.

**Gianluca Trifirò**

Professore Ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Verona;  
Responsabile scientifico dello spin off accademico INSPIRE  
(*Innovative Solutions For Medical Prediction And Big Data Integration In Real World Setting*).

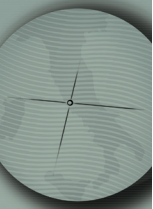
**Stefano Vella**

Rappresentante Italiano Programma Quadro di Ricerca Europeo Horizon 2020 Health Cluster.



# Indice

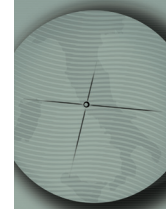
	<b>INTRODUZIONE</b>	
	<b>L'HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT COME STRUMENTO VALUE-BASED PER LA VALUTAZIONE DELLE TECNOLOGIE SANITARIE .....</b>	<b>1</b>
<b>1</b>	<b>CAPITOLO 1</b>	
	<b>BURDEN CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DELL'EMOFILIA A.....</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>CAPITOLO 2</b>	
	<b>STRATEGIE TERAPEUTICHE E FARMACI ATTUALMENTE DISPONIBILI PER IL TRATTAMENTO DELL'EMOFILIA A.....</b>	<b>23</b>
<b>3</b>	<b>CAPITOLO 3</b>	
	<b>EFMOROCTOCOG ALFA (ELOCTA): CARATTERISTICHE DELLA TECNOLOGIA, DATI DI EFFICACIA E SICUREZZA .....</b>	<b>31</b>
<b>4</b>	<b>CAPITOLO 4</b>	
	<b>VALUTAZIONE ECONOMICA DELL'INTRODUZIONE DI EFMOROCTOCOG ALFA (ELOCTA) NEL CONTESTO DI CURA ITALIANO .....</b>	<b>57</b>
<b>5</b>	<b>CAPITOLO 5</b>	
	<b>GESTIONE DEL PAZIENTE AFFETTO DA EMOFILIA IN ITALIA: ATTUALE ORGANIZZAZIONE DEI CENTRI DI RIFERIMENTO PER L'EMOFILIA E PERCORSI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI ASSISTENZIALI (PDTA) .....</b>	<b>79</b>
<b>6</b>	<b>CAPITOLO 6</b>	
	<b>ANALISI ETICA E SOCIALE DI EFMOROCTOCOG ALFA NELLA TERAPIA SOSTITUTIVA IN PAZIENTI CON EMOFILIA A .....</b>	<b>97</b>
<b>7</b>	<b>CAPITOLO 7</b>	
	<b>ELEMENTI CHIAVE PER IL PROCESSO DECISIONALE .....</b>	<b>113</b>



QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 6

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH





## Introduzione

# L'Health Technology Assessment come strumento value-based per la valutazione delle tecnologie sanitarie

Giovanna Elisa Calabrò, Roberto Ricciardi

La valutazione delle tecnologie sanitarie (**Health Technology Assessment - HTA**) è un processo multidisciplinare che sintetizza le informazioni sulle questioni cliniche, economiche, sociali ed etiche connesse all'uso di una tecnologia sanitaria, in modo sistematico, trasparente, imparziale e solido. Il suo obiettivo è contribuire all'individuazione di politiche sanitarie sicure, efficaci, incentrate sui pazienti e mirate a conseguire il miglior valore [1].

La valutazione delle tecnologie sanitarie può prendere in considerazione diversi aspetti (domini), che possono essere sia clinici (problema di salute e uso attuale della tecnologia, caratteristiche tecniche, sicurezza, efficacia clinica) sia non clinici (costi ed efficacia economica, analisi etica, aspetti organizzativi, aspetti sociali, aspetti legali) [2].

Il processo di HTA si basa su evidenze scientifiche considerate per specifiche tipologie di intervento sanitario su determinate popolazioni target di pazienti, confrontando gli esiti e i risultati con quelli di altre tecnologie sanitarie o con lo standard di cura corrente. Le tecnologie oggetto di valutazione possono essere farmaci, dispositivi medici, vaccini, procedure e, più in generale, tutti i sistemi sviluppati per risolvere un problema di salute e migliorare la qualità della vita dei pazienti [2].

L'HTA ha, quindi, un ruolo chiave nel fornire le informazioni *evidence based* necessarie affinché i *decision maker* prendano le giuste decisioni al fine di promuovere un sistema sanitario equo, efficiente e di alta qualità [3]. Inoltre, l'HTA si configura come strumento di *governance*, in quanto consente di guidare in maniera razionale i

sistemi sanitari. Il governo dell'innovazione in sanità, infatti, deve basarsi sulla conoscenza delle potenzialità, i vantaggi e gli svantaggi dell'utilizzo delle diverse tecnologie, al fine di poter valutare il beneficio effettivo derivante dal loro impiego [4]. L'HTA 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. In un contesto come quello attuale, infatti, al fine di coniugare sostenibilità e accesso all'innovazione secondo la prospettiva della *Value Based Health Care* (VBHC), appare indispensabile introdurre, diffondere ed implementare strumenti *evidence-based*, orientati alla razionalizzazione delle risorse disponibili, secondo logiche di equità sociale ed efficienza allocativa [5]. L'HTA, quindi, rappresenta uno strumento centrale nelle scelte di politica sanitaria al fine di supportare decisioni sicure ed efficaci, orientate al bene dei pazienti e volte ad acquisire il massimo valore. Per affrontare le sfide attuali del nostro Servizio Sanitario Nazionale (SSN) occorre, infatti, riorganizzare il sistema tenendo in considerazione le esigenze di tutti gli stakeholder e ponendo al centro il "valore". Nel 2019 l'*Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health* (EXPH) istituito dalla Commissione Europea, ha approvato un importante documento dal titolo "*Opinion on Defining value in Value-Based Healthcare*" [6]. Il gruppo di esperti ha proposto il modello di "quadruple value", aggiungendo una quarta dimensione del valore: il valore sociale o *societal value*. L'EXPH propone l'assistenza sanitaria basata sul valore

come un concetto completo fondato su quattro *value-pillars*: un'assistenza adeguata per raggiungere gli obiettivi personali dei pazienti (*valore personale*), il conseguimento di migliori risultati possibili con le risorse disponibili (*valore tecnico*), un'equa distribuzione delle risorse tra tutti i gruppi di pazienti (*valore allocativo*) e il contributo dell'assistenza sanitaria alla partecipazione e alla connessione sociale (*valore sociale*).

Oggi la principale sfida del 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) come 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 [7].

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). Secondo i dati riportati da Orphanet Italia, la prevalenza della malattia è stimata in circa 1: 6.000 maschi [8].

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 [7].

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 [9]. Se non trattata, l'emofilia grave è di solito fatale durante l'infanzia o l'adolescenza [8]. In Europa, secondo quanto riportato nell'ultimo report annuale della *World Federation of Hemophilia*, complessivamente l'emofilia A ha una prevalenza pari a 7,37 ogni 100.000 nati [10]. A livello globale, in base al reddito nazionale lordo pro capite, la

percentuale di pazienti maschi con emofilia A grave è pari a circa il 44% del totale [10].

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)<sub>2</sub>), è indicato per la profilassi e il trattamento delle emorragie in pazienti con emofilia A di tutte le età. Autorizzato in Italia nel 2016, rappresenta il primo trattamento con una protezione prolungata contro gli episodi emorragici, con infusioni endovenose profilattiche praticate ogni 3-5 giorni. 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 [7, 11].

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 [7].

Al fine di fornire evidenze sulla sostenibilità relativa all'introduzione di efmoroctocog alfa nel contesto italiano, nel 2019 è stato pubblicato un rapporto di HTA su questa tecnologia sanitaria [7]. Questo rapporto rappresenta una delle poche valutazioni di HTA sviluppate nel campo delle Malattie Rare nel nostro Paese. Il report ha valutato le implicazioni cliniche, organizzative, economiche ed etiche dell'introduzione di efmoroctocog alfa nel SSN italiano, evidenziando che Elocta, nell'ambito delle diverse strategie per la gestione dell'emofilia A, profilassi o *on-demand*, rappresenta l'alternativa più costo-efficace nonché un buon investimento

in salute, generando, nella maggior parte dei casi, dei risparmi [7]. Tuttavia, negli ultimi due anni sono state prodotte ulteriori evidenze scientifiche su Elocta e nuovi comparatori sono oggi presenti nello scenario terapeutico dell'Emofilia A. Pertanto, in un contesto come quello attuale, al fine di coniugare sostenibilità e accesso all'innovazione secondo la prospettiva della *Value Based Health Care*, appare indispensabile introdurre, diffondere ed implementare strumenti *evidence-based* come l'HTA nonché promuovere il *reassessment* delle tecnologie sanitarie al fine di razionalizzare le risorse disponibili secondo logiche di efficienza allocativa.

Sulla base delle premesse descritte, il presente report si pone come obiettivo principale quello di effettuare una nuova valutazione del farmaco Efmoroctocog alfa al fine di analizzarne le principali implicazioni sanitarie, economiche, organizzative, etiche e sociali. Tale valutazione, focalizzata al contesto di cura italiano, affronta le seguenti tematiche:

- burden clinico-epidemiologico dell'Emofilia A;
- strategie terapeutiche e farmaci attualmente disponibili per il trattamento dell'Emofilia A;
- Efmoroctocog alfa (Elocta): caratteristiche della tecnologia, dati di efficacia e sicurezza;
- valutazione economica dell'introduzione di Elocta nel contesto di cura italiano;
- gestione del paziente affetto da Emofilia

in Italia: attuale organizzazione dei centri di riferimento per l'Emofilia e Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA);

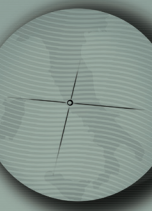
- analisi etica e sociale di Efmoroctocog alfa nella terapia sostitutiva in pazienti con Emofilia A.

Il report si chiude, infine, con gli elementi chiave per il processo decisionale che sintetizzano quanto descritto nel report. L'elaborazione di questo Report è avvenuta, secondo la metodologia HTA, attraverso la creazione di un gruppo di lavoro multidisciplinare che ha identificato, analizzato e, successivamente, sintetizzato tutte le informazioni disponibili sull'argomento. Sono state, quindi, eseguite revisioni della letteratura scientifica esistente e le evidenze sono state selezionate secondo criteri di inclusione precostituiti, organizzate sulla base dei domini HTA seguendo il Core Model® dell'*European Network per l'Health Technology Assessment* (EuNetHTA) [12].

Coerentemente con l'approccio dell'HTA, la stesura del presente report ha previsto, inoltre, la definizione e l'attivazione di un tavolo multidisciplinare di esperti per discutere e approfondire le tematiche legate alla tecnologia sanitaria oggetto di valutazione HTA. Questa attività ha rappresentato una fase di *appraisal*, in cui i risultati della ricerca effettuata per l'elaborazione del report sono stati sottoposti all'attenzione di un *expert panel* che ha fornito indicazioni utili a rifinire e sistematizzare i risultati dello studio e delle evidenze prodotte.

## Bibliografia

- [1] EUnetHTA HTA definition. Disponibile online: <http://www.eunetha.eu/about-us/faq#t287n73>
- [2] Ministero della Salute. Il processo di Health Technology Assessment (HTA). Disponibile online: [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?id=5199&area=dispositivi-medicis&menu=tecnologie](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=5199&area=dispositivi-medicis&menu=tecnologie)
- [3] Istituto Superiore di Sanità. Governo clinico, SNLG e HTA. Disponibile online: <https://www.iss.it/governo-clinico-hta>
- [4] Frønsdal KB, Facey K, Klemp M et al. Health technology assessment to optimize health technology utilization: using implementation initiatives and monitoring processes. *Int J Technol Assess Health Care* 2010; 26(3):309-16.
- [5] Gray JAM, Optimising the value of interventions for populations. *BMJ* 2012;345: e6192
- [6] European Commission - DG Health & Food Safety - Directorate Health Systems, medical products and innovation. Expert Panel on effective ways of investigating health systems (EXPH): Opinion on Defining value in value-based healthcare (2019). Disponibile online: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/expert\\_panel/docs/024\\_defining-value-vbhc\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/expert_panel/docs/024_defining-value-vbhc_en.pdf)
- [7] Giovanna Elisa Calabrò, Carlo Favaretti, Nicola Nicolotti, Fabrizio Bert, Maria Benedetta Michelazzo, Jovana Stojanovic, Andrea Tamburrano, Silvia Coretti, Filippo Rumi, Francesco Sacco, Americo Cicchetti, Dario Sacchini. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) di Efmoroctocog



- Alfa (Elocta) per il trattamento dei pazienti affetti da Emofilia A. Quaderni IJPH. Anno: 2019 - Vol: 8 - Num. 3 21
- [8] Orphanet. Emofilia. Disponibile online: [www.orpha.net/](http://www.orpha.net/)
- [9] Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Zelman Lewis S, van den Berg HM, Pierce GF, WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158.
- [10] World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2019. October 2020. Sito web: <https://www.wfh.org/en/our-work-research-data/annual-global-survey>
- [11] Giovanna Elisa Calabrò, Giancarlo Castaman, Giovanni Di Minno, Silvia Coretti, Filippo Rumi, Jovana Stojanovic, Dario Sacchini, Carlo Favaretti, Annarita Tagliaferri, Americo Cicchetti. New opportunities in Haemophilia treatment: Efmoroctocog Alfa for patients with Haemophilia A. Epidemiology, Biostatistics and Public Health, 2019, Vol.16, N4
- [12] Core Model® 3.0. EuNetHTA. [www.eunetha.eu](http://www.eunetha.eu)





## Capitolo 1.

# Burden clinico-epidemiologico dell'Emofilia A

Nicola Nicolotti

### 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]. 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].

In passato, i pazienti emofilici morivano

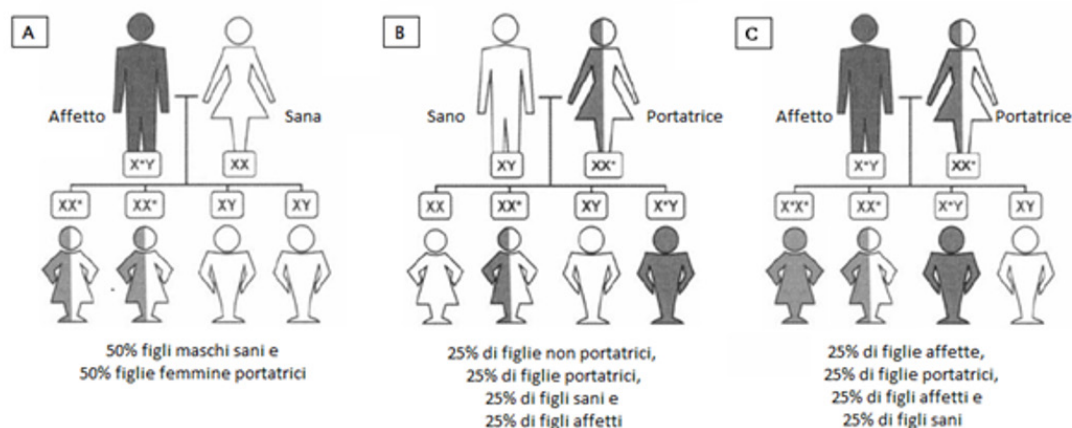
molto più di frequente in età giovanile. Oggi, grazie sia ai numerosi progressi fatti nella diagnostica sia allo sviluppo di trattamenti più sicuri ed efficaci, le persone affette da disordini della coagulazione, come l'emofilia A, hanno migliori aspettative e qualità di vita.

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) [5]. Le donne, di solito, sono portatrici sane. È infatti estremamente raro che una donna sia affetta da emofilia. È comunque descritta in letteratura una forma di emofilia A sintomatica nelle femmine portatrici del cromosoma malato con un quadro clinico di solito lieve [6].

Nella figura 1, si riportano le possibili modalità di trasmissione del gene X con mutazione causa della Emofilia A. Nell'albero

FIGURA 1

POSSIBILI MODALITÀ DI TRASMISSIONE DEL GENE X CON MUTAZIONE CAUSA DELLA EMOFILIA A  
(MODIFICATO DA CALABRÒ ET AL. 2019) [7]



A, abbiamo il caso di padre portatore e madre sana (probabilità 50% figli maschi sani e 50% figlie femmine portatrici). Mentre nell'albero B, il caso di padre sano e madre portatrice (probabilità di avere 25% di figlie non portatrici, 25% di figlie portatrici, 25% di figli sani e 25% di figli affetti).

A dover di cronaca si precisa che è possibile, anche se molto raro, un albero genealogico a seguito dell'incrocio tra un uomo affetto e una donna portatrice (Albero C della figura 1). In tal caso, avremo, tra i maschi, il 25% di figli malati e il restante 25% sani e, tra le femmine, il 25% di figlie portatrici e il 25% affette.

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

La gravità clinica della malattia dipende dal livello di attività del FVIII [8,9]:

- **EMOFILIA A GRAVE (*Severe*):** attività biologica del fattore VIII inferiore all'1%. Gli individui con forma grave di Emofilia A ricevono la prima diagnosi durante i primi due anni di vita a seguito del manifestarsi di facili sanguinamenti di piccole ferite della bocca, di ematomi a seguito di traumi lievi o di emorragie spontanee a livello dei muscoli e delle articolazioni. Frequenti le emorragie secondarie a interventi chirurgici o estrazioni dentali.
- **EMOFILIA A MODERATA (*Moderate*):** attività biologica del fattore VIII compresa tra l'1% e il 5%. Gli individui affetti da questa forma di Emofilia A ricevono, solitamente, una diagnosi prima dei cinque-sei anni; la frequenza degli episodi di sanguinamento, secondari a piccoli traumi o a interventi chirurgici o a estrazioni dentali, varia da una volta al mese a una volta all'anno. In questi casi l'emorragia spontanea è rara.
- **EMOFILIA A LIEVE (*Mild*):** attività biologica del fattore VIII compresa tra il 5% e il 40%. Gli individui affetti da questa forma di emofilia A non hanno episodi emorragici spontanei; tuttavia, senza un adeguato trattamento *pre-* e *post-*operatorio, rischiano sanguinamenti anormali a seguito di interventi chirurgici o estrazioni

dentarie. La frequenza degli episodi di sanguinamento varia molto, in genere da una volta all'anno a una volta ogni dieci anni. Gli individui con emofilia A lieve spesso non ricevono una diagnosi fino a tarda età.

Sedi delle emorragie sono di solito le regioni periarticolari (ematrosi) e muscolari (ematomi), ma può essere coinvolta ogni sede anatomica a seguito di traumi o di lesioni. L'ematuria spontanea è relativamente frequente e costituisce un segno fortemente suggestivo della malattia.

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.

## BURDEN OF DISEASE

Il quadro clinico dei pazienti affetti da emofilia è caratterizzato dalla tendenza ai sanguinamenti, anche spontanei, a livello di:

- muscoli (ematomi);
- articolazioni (emartrosi);
- cute (ecchimosi);
- mucose (gengivorragie, epistassi, gastroenterorragie);
- organi vitali (emorragie intracraniche).

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

Nei deficit di forma lieve, emorragie spontanee possono essere abbastanza rare e i sanguinamenti 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 [9-11] (Tabella 1).

Tra i più gravi e invalidanti sintomi delle emofilie, in circa il 10-20% dei sanguinamenti, si ricordano gli ematomi [12]. Più frequentemente essi si presentano a livello di polpaccio, coscia, gluteo e avambraccio.

Gli ematomi 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

TABELLA 1

SINTOMATOLOGIA CLINICA ED ETÀ ALLA DIAGNOSI IN RELAZIONE ALLA GRAVITÀ DELLA PATOLOGIA [11]		
GRAVITÀ DELLA PATOLOGIA	SINTOMATOLOGIA CLINICA	ETÀ ALLA DIAGNOSI
<b>Forma grave</b> (attività biologica del Fattore VIII <1%)	Frequenti emorragie spontanee; sanguinamenti eccessivi dopo piccole lesioni, interventi chirurgici o estrazioni dentarie; emorragie spontanee a livello dei muscoli e delle articolazioni	≤2 anni
<b>Forma moderata</b> (attività biologica del Fattore VIII 1-5%)	Rare emorragie spontanee; sanguinamenti eccessivi dopo piccole lesioni, interventi chirurgici o estrazioni dentarie	<5-6 anni
<b>Forma lieve</b> (attività biologica del Fattore VIII 5-40%)	Assenza di emorragie spontanee; sanguinamenti eccessivi dopo lesioni importanti, interventi chirurgici o estrazioni dentarie	Successivamente (anche in età adulta)

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. 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.

Gli ematomi (circa il 70-80% dei sanguinamenti) sono le classiche manifestazioni emorragiche dell'emofilia. Ematomi ripetuti e non adeguatamente trattati possono determinare un'artropatia emofilica (principale causa di morbilità) con rigidità e deformità delle articolazioni interessate. Il ginocchio – seguito da gomito, piede e anca – è la sede interessata più frequentemente. Anche in questo caso, grazie alla profilassi primaria e secondaria i casi di artropatia emofilica si sono notevolmente ridotti.

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) [13], pur essendo poco frequenti (<5% dei casi), insieme alle emorragie gastrointestinali, possono mettere gravemente in pericolo la vita del paziente o risultare fatali [14].

La terapia a base dei sostituti dei fattori della coagulazione 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 a 60-70 anni di oggi [15,16].

Un recente studio ha, inoltre, dimostrato che il fattore VIII ricombinante a emivita prolungata, ottenuto mediante tecnologia Fc - rFVIII-Fc può migliorare lo stato delle articolazioni, soprattutto nei pazienti con un danno articolare maggiore, e la gran parte dei miglioramenti sono ascrivibili alla riduzione del gonfiore, un aumento della forza muscolare e dei movimenti [17].

Concomitante con tutti questi successi arriva, però, il peso dell'invecchiamento. Le persone con emofilia più anziane stanno sviluppando oggi comorbilità simili a quelle della popolazione generale, compresi tassi crescenti di ipertensione, obesità e diabete, che li predispongono a malattie croniche come le malattie cardiovascolari e renali. Inoltre, la popolazione emofilica anziana deve ancora far fronte all'artropatia articolare, che può provocare cadute e fratture, e l'aumentata incidenza del cancro e delle malattie del fegato come complicanze di una, purtroppo, precedente infezione con il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e/o dell'epatite C (HCV) contratta a seguito di trasfusioni [18].

È doveroso qui precisare che all'uso dei

sostituiti dei fattori della coagulazione è associato lo sviluppo di inibitori, cioè di anticorpi che inibiscono l'assorbimento del fattore stesso. I pazienti con inibitori manifestano così uno scarso controllo dell'emorragia, livelli più elevati di morbilità e mortalità [19] e una riduzione della qualità della vita (QoL) [20,21].

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 [22].

Kodra et al. [22] 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*, sostenuta dalla Federazione italiana delle società di emofilia per il reclutamento di pazienti (89) affetti da emofilia e dei loro *caregiver* (17). Sono state raccolte informazioni demografiche, sul consumo di servizi sanitari e sociali, sull'accesso alle cure, sulla perdita di produttività e la 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 *caregivers*. 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 [22].

Un più recente studio (*the CHESS study*) ha, inoltre, analizzato i costi dell'emofilia grave in Europa e la qualità della vita connessa alla salute attraverso un questionario autocompilato (EQ-5D-3L). Il questionario, seppur non fosse 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 [23].

Durante gli anni '80, a causa della pandemia di HIV, il trattamento dell'emofilia ha affrontato il suo più grande ostacolo che è stato superato solo agli inizi degli anni '90 quando si sono resi disponibili concentrati plasmatici più sicuri [24]. Prima di quegli anni, la principale patologia infettiva per i pazienti emofilici era l'infezione da HCV.

Questo ha fatto sì che in quegli anni l'HIV rappresentasse la principale causa di morte tra gli emofilici [16]. Oggi, come osservabile dai

dati in seguito riportati sulla mortalità in Italia, grazie alle terapie retrovirali, i pazienti con emofilia non muoiono più per le conseguenze della immunodeficienza ma, come sopra riportato, per le patologie cardiovascolari o tumorali [18]. Sono però ancora presenti diversi pazienti con co-infezione da HIV e HCV. Nel paragrafo sulla epidemiologia dell'emofilia A in Italia è riportato l'attuale situazione nazionale.

Skinner et al. [25], in una loro recentissima pubblicazione su *Haemophilia* hanno proposto un quadro strutturato come tabella di marcia per il raggiungimento di risultati clinici che equivalgono a vari livelli di emostasi.

Indipendentemente dalla situazione personale di un individuo o dal sistema sanitario all'interno del proprio paese, ogni persona può trovare il proprio posto lungo le pietre miliari da loro proposte: il loro approccio è stato una valutazione incentrata sul paziente in base a diversi obiettivi di emostasi.

Sono stati identificati sette livelli target funzionali:

- a) sostenere la vita;
- b) minimo danno articolare;
- c) assenza di sanguinamenti spontanei;
- d) raggiungere una mobilità "normale";
- e) capacità di sostenere i traumi minori senza interventi aggiuntivi;
- f) capacità di sostenere interventi chirurgici importanti o traumi maggiori senza interventi aggiuntivi;
- g) emostasi normale.

Nella tabella 2 sono riportati maggiori dettagli sui livelli target.

## 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 [26].

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. Loro fonti dati sono state 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

TABELLA 2

## PIETRE MILIARI DEL MODELLO DI TRATTAMENTO SECONDO SKINNER ET AL. [25]

LIVELLO	RISULTATO CLINICO ATTESO	OUTCOME DI INTERESSE SUL PAZIENTE	STATO
1	Sostenere la vita	Prevenire la morte prematura	Realizzabile con l'utilizzo di fattori concentrati e il trattamento a casa/ facile accesso alle cure sanitarie
2	Minimo danno articolare	Miglioramento della qualità della vita; Partecipazione alle attività della vita quotidiana	Realizzabile in quasi tutti i pazienti con la profilassi iniziata il prima possibile
3	Assenza di sanguinamenti spontanei	Capacità di impegnarsi in attività a basso rischio	Realizzabile nella maggior parte dei pazienti con gli attuali regimi profilattici
4	Raggiungere una mobilità "normale"	Regolare attività lavorativa, carriera e vita familiare senza restrizioni	Realizzabile in alcuni pazienti con la profilassi, ma deve essere iniziata in tenera età
5	Capacità di sostenere i traumi minori	Stile di vita senza restrizioni	Gestione corrente caratterizzata da fattori sostitutivi on-demand e altri trattamenti locali per gestire i sanguinamenti
6	Interventi chirurgici o traumi maggiori senza necessità di ulteriori interventi	Non dipendenza da strutture sanitarie specialistiche	Gestione in consulenza con il centro specializzato nel trattamento dell'emofilia e con il supporto di laboratori specializzati in grado di monitorare e fornire i necessari livelli di fattori sostitutivi
7	Emostasi normale	Benessere globale e piena salute	Sarebbe necessario un trattamento (profilassi, terapia genica o terapia non sostitutiva) quasi immediatamente dopo la nascita, evitando tolleranza immunitaria/inibitori

maschile e risultava essere la stessa per tutte le popolazioni e gruppi razziali [26-28].

Nonostante questa uniformità globale nell'incidenza, le persone con emofilia A contate 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 [26,29]. Nathwani e Tuddenham [30] hanno riportato dati di prevalenza sull'emofilia A nei paesi a basso reddito rilevando che solo 5 paesi su 11 in Africa mantenevano tale informazione riportando prevalenze variabili da 1,7 a 6,5 ogni 100.000 maschi. Mentre, solo quattro dei nove paesi dell'America del Sud esibivano dati di prevalenza che oscillavano da 3,0 a 9,3 ogni 100.000 nati maschi. 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 [31] ha osservato che la maggior parte degli emofiliaci nel mondo ha:

- 1) una difficile/mancata diagnosi di coagulopatia per l'assenza di idonee strutture diagnostiche in loco;
- 2) nessun 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 sono correttamente identificati nelle varie realtà nazionali a basso reddito, probabilmente anche per una limitata capacità di tracciare i pazienti correttamente diagnosticati, e quelli

affetti da una forma grave spesso muoiono durante l'infanzia o la prima età adulta [26], 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 anche le emofilie, e la mancanza di robuste informazioni su morbilità e mortalità creano spesso ostacoli alla corretta pianificazione sanitaria [26].

Partendo sempre dai dati di Stonebraker et al. del 2010 [26], si può affermare che la prevalenza media tra i 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

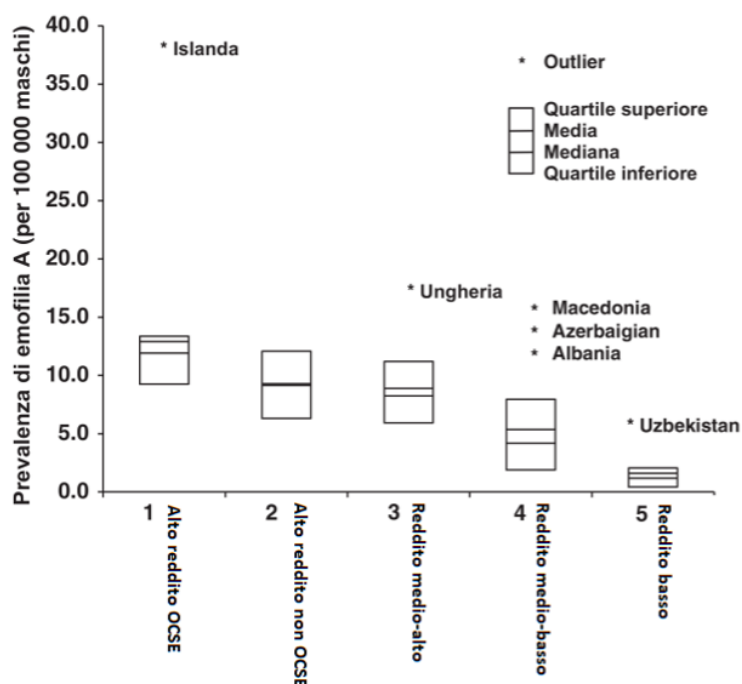
a basso reddito, si osservavano differenze che andavano da 0,04 in Togo a 6,0 in Uzbekistan. Quasi il 70% dei paesi analizzati dagli autori, riportavano una prevalenza inferiore a 10 ogni 100.000 maschi. Si segnala poi che alcuni paesi riportavano una prevalenza insolitamente elevata rispetto ai paesi dello stesso gruppo economico (vedi figura 2).

Nella tabella 3, sono riportate le prevalenze medie globale e per classificazione economica secondo i dati di Stonebraker et al. [26].

L'ultimo Annual Global Survey della World Federation of Hemophilia (WFH) è stato pubblicato ad ottobre 2020 e riporta i dati relativi all'anno 2019 [34]. 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 disturbi 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 alle persone con disturbi della coagulazione e permettere una sempre più precisa e ottimale pianificazione sanitaria.

FIGURA 2

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



I valori di prevalenza rappresentano la prevalenza media per ciascuno dei 106 paesi analizzati da Stonebraker et al. [26]. La classificazione economica [32] è la seguente: 1: alto reddito OCSE [33]; 2: alto reddito non OCSE; 3: reddito medio-alto; 4: reddito medio-basso; 5: reddito basso (tradotto da Stonebraker et al. [26]).

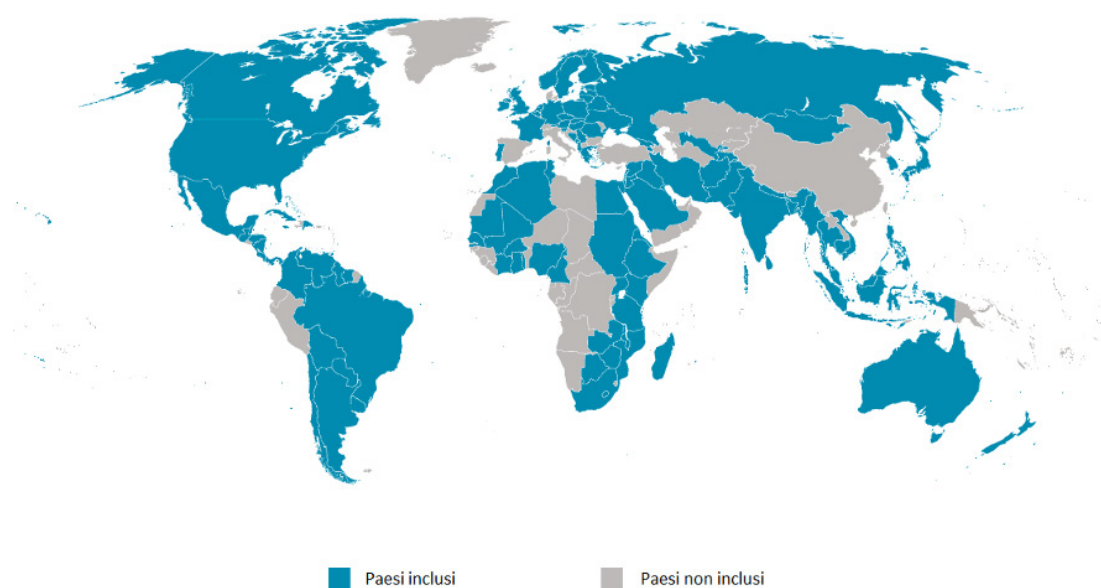
TABELLA 3

 PREVALENZA DELL'EMOFILIA A OGNI 100.000 MASCHI PER CLASSIFICAZIONE ECONOMICA SECONDO  
STONEBRAKER ET AL. [26].

CLASSIFICAZIONE ECONOMICA	MEDIA ( $\pm$ DEV.ST.)	N OSSERVAZIONI UTILI	N PAESI ANALIZZATI	p-VALUE TRA LE CLASSI ECONOMICHE (ANOVA)			
				(2)	(3)	(4)	(5)
Paesi ad alto reddito dell'OCSE (1)	12.8 $\pm$ 6.0	159	25	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Paesi ad alto reddito non dell'OCSE (2)	8.4 $\pm$ 4.0	27	8		0.524	0.005	<0.001
Paesi a reddito medio-alto (3)	9.0 $\pm$ 4.2	157	23			<0.001	<0.001
Paesi a reddito medio-basso (4)	5.8 $\pm$ 4.6	152	35				<0.001
Paesi a basso reddito (5)	1.7 $\pm$ 1.7	61	15				
Paesi in (2) – (5)	6.6 $\pm$ 4.8	397	81				
Tutti i Paesi	8.4 $\pm$ 5.9	556	106				

La classificazione economica [32] è la seguente: 1: alto reddito OCSE [33]; 2: alto reddito non OCSE; 3: reddito medio-alto; 4: reddito medio-basso; 5: reddito basso (tradotto da Stonebraker et al. [26]).

FIGURA 3

 RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DEI PAESI INCLUSI NELL'ULTIMO ANNUAL GLOBAL SURVEY DELLA WORLD  
FEDERATION OF HEMOPHILIA (WFH) DEL 2020 [34]


Si precisa che la partecipazione alla *survey* è volontaria, pertanto non tutti i paesi forniscono regolarmente dati sulla prevalenza delle coagulopatie. 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 attualmente da 115 paesi (vedi figura 3).

Il numero delle persone identificate con emofilia è stato pari a 195.263 di cui 157.517 (80,7%) con emofilia di tipo A. Dei pazienti con emofilia A l'87% era di genere maschile. Nella

FIGURA 4

TREND TEMPORALE DEL NUMERO DI PAZIENTI CON EMOFILIA IDENTIFICATI DAL WHF DAL 1999 AL 2019



Tradotto e modificato dal Report on the Annual Global Survey 2019, World Federation of Hemophilia, 2020 [34].

figura 4 il trend dei casi prevalenti dal 1999 al 2019.

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

- India: 19.690 casi prevalenti su una popolazione di 1.366.417.754, pari ad una prevalenza ogni 100.000 di 1,44;
- Stati Uniti: 13.915 casi prevalenti su una popolazione di 328.239.523, pari ad una prevalenza ogni 100.000 di 4,24;
- Brasile: 10.821 casi prevalenti su una popolazione di 211.049.527, pari ad una prevalenza ogni 100.000 di 5,13.

Nelle figure 5 e 6 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 metodo "The World Bank Group 2019 rankings for Gross national income (GNI) per capita, Atlas

method (moneta US\$)". GNI in dollari US: D basso reddito, \$0 - \$1.025; C reddito medio-basso, \$1.026 - \$3.995; B reddito medio-alto, \$3.996 - \$12.375; e A reddito alto, oltre \$12.376).

Focalizzandoci, infine, con particolare attenzione sulla realtà europea, l'ultimo report della World Federation of Hemophilia [34] riporta i dati sintetizzati e riorganizzati nella tabella 4.

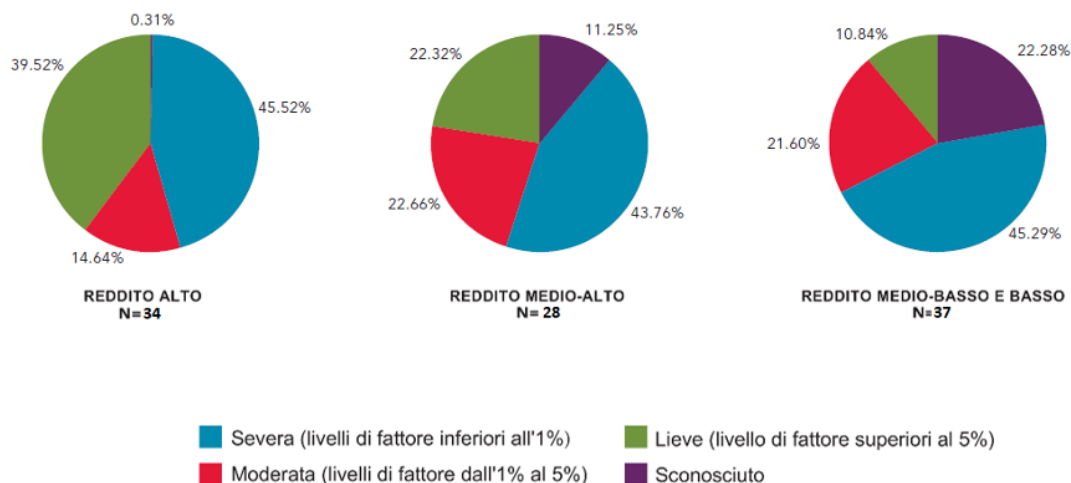
Il paese con la maggiore prevalenza di pazienti con Emofilia A risulta essere l'Irlanda con 13,44 casi ogni 100.000 nati seguito dalla Slovenia (10,54) e dal Regno unito (10,26). Mentre, i paesi con la minore prevalenza sembrano essere Bosnia-Herzegovina, Lettonia e Finlandia con una prevalenza ogni 100.000 rispettivamente di 3,94 - 3,45 - 3,04.

Nel complessivo della selezione di paesi europei, l'emofilia A ha evidenziato una prevalenza pari a 7,37 ogni 100.000 nati.



FIGURA 5

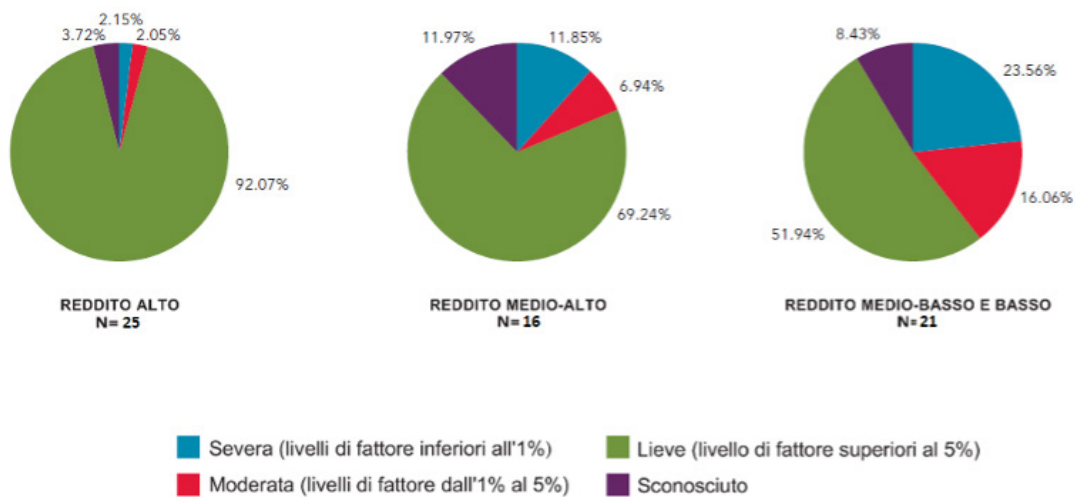
DISTRIBUZIONE PER SEVERITÀ DEI QUADRI DI EMOFILIA A IN BASE AL REDDITO NAZIONALE LORDO PRO CAPITE TRA I MASCHI



Tratto e modificato dal Report on the Annual Global Survey 2019, World Federation of Hemophilia, 2020 [34].

FIGURA 6

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



Tratto e modificato dal Report on the Annual Global Survey 2019, World Federation of Hemophilia, 2020 [34].

TABELLA 4

PAESE	POPOLAZIONE	PAZIENTI CON EMOFILIA A	PAZIENTI CON EMOFILIA A	PREVALENZA PZ CON EMOFILIA A PER 100.000	PREVALENZA PZ CON EMOFILIA A PER 100.000	DISTRIBUZIONE PER FASCE D'ETÀ DEI PAZIENTI CON EMOFILIA A						PAZIENTI CON INIBITORI	
						0-4	5-13	14-18	19-44	45+	ETÀ SCONOSCIUTA	TOTALE TRA I PAZIENTI CON EMOFILIA A	NUOVI CASI TRA I PAZIENTI CON EMOFILIA A
Albania	2 854 191	233	200	8.16	7.01	4%	21%	12%	45%	19%	0%	18	6
Austria	8 877 067	831	693	9.36	7.81	3%	9%	8%	42%	38%	0%	22	
Bielorussia	9 466 856	617	499	6.52	5.27							48	1
Belgio	11 484 055	1 267	1 015	11.03	8.84	3%	10%	9%	35%	43%	0%		
Bosnia-Herzegovina	3 301 000	152	130	4.60	3.94							7	
Repubblica Ceca	10 669 709	1 033	895	9.68	8.39	6%	13%	7%	30%	22%	22%	26	3
Estonia	1 326 590	117	106	8.82	7.99	7%	8%	5%	60%	19%	1%	4	0
Finlandia	5 520 314	253	168	4.58	3.04	6%	27%	13%	38%	16%	0%	12	1
Francia	67 059 887	8 330	6 727	12.42	10.03	7%	15%	10%	40%	28%	0%	179	7
Germania	83 132 799	4 523	3 811	5.44	4.58							135	
Grecia	10 716 322	1 025	839	9.56	7.83	4%	9%	6%	48%	33%	0%	19	4
Ungheria	9 769 949	1 108	871	11.34	8.92	2%	9%	5%	37%	46%	0%		21
Irlanda	4 941 444	915	664	18.52	13.44	4%	18%	9%	37%	32%	0%	10	0
Lettonia	1 912 789	79	66	4.13	3.45								
Lituania	2 786 844	183	156	6.57	5.60	0%	0%	0%	0%	0%	100%	8	1
Paesi Bassi	17 332 850	1 277	1 115	7.37	6.43	5%	10%	7%	34%	43%	0%		
Norvegia	5 347 896	435	343	8.13	6.41	8%	16%	9%	36%	30%	0%	11	1
Polonia	37 970 874	3 026	2 562	7.97	6.75	0%	0%	0%	0%	0%	100%	148	
Portogallo	10 269 417	945	744	9.20	7.24	4%	5%	7%	27%	22%	35%	32	4
Romania	19 356 544	1 825	1 615	9.43	8.34							91	1
Serbia	6 944 975	556	468	8.01	6.74	5%	12%	5%	47%	30%	0%	15	0
Slovacchia	5 454 073	611	529	11.20	9.70	3%	10%	6%	44%	37%	0%	5	0
Slovenia	2 087 946	251	220	12.02	10.54	6%	8%	4%	37%	45%	0%	4	1

TABELLA 4

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 PER FASCE D'ETÀ DEI PAZIENTI CON EMOFILIA A					PAZIENTI CON INIBITORI		
						0-4	5-13	14-18	19-44	45+	ETÀ SCONOSCIUTA	TOTALE TRA I PAZIENTI CON EMOFILIA A	NUOVI CASI TRA I PAZIENTI CON EMOFILIA
Svezia	10 285 453	972	769	9.45	7.48						30		
Ucraina	44 385 155	2 188	1 860	4.93	4.19								
Regno Unito	66 834 405	8 397	6 860	12.56	10.26	6%	13%	7%	39%	36%	228	21	
<b>Totale</b>	<b>460 089 404</b>	<b>41 149</b>	<b>33 925</b>	<b>8.94</b>	<b>7.37</b>						<b>1.052</b>	<b>72</b>	

Tratto e modificato dal Report on the Annual Global Survey 2019, World Federation of Hemophilia, 2020 [34].

## 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). Per le analisi relative alla numerosità dei pazienti e alle relative informazioni cliniche, l'ultimo report disponibile è quello del 2020, relativo all'anno 2018 [1].

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 [35].

Come abbiamo visto in precedenza per la *survey* della WFH [34], anche per il RNCC, i dati sono forniti dai centri presenti sul territorio nazionale la cui aderenza è su base volontaria. I dati demografici, la diagnosi, gli eventi avversi correlati alla terapia e i piani terapeutici per la terapia domiciliare sono inviati tramite web, in modalità protetta, dai database locali dei vari centri al database AICE, condiviso con l'ISS (flusso indiretto). In caso di mancato invio dei piani terapeutici sul database AICE, essi sono richiesti direttamente ai centri tramite un apposito questionario (flusso diretto). I dati personali dei pazienti vengono raccolti in conformità con le leggi e gli standard sulla privacy e la qualità delle informazioni raccolte viene verificata attraverso controlli logico-formali [1].

I dati del Registro 2018 sono relativi al 98% dei 54 CE presenti sul territorio nazionale e si riferiscono a un totale di 10.554 soggetti: di cui 4.109 (circa il 39%) affetto 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 13,8/100.000 maschi (intervallo di confidenza 95%: 13,4-14,2).

Nella tabella 5 è riportata la distribuzione dei casi di emofilia A in base alla severità della malattia. Il 43,8% dei pazienti con emofilia A è rappresentato da emofilici A gravi e il 42,6% da emofilici A lievi. Da segnalare la presenza di 43 pazienti di sesso femminile con emofilia A: 3 con la forma grave, 4 con quella moderata e 36 con quella lieve (Tabella 5).

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 (vedi figura 7, dati tratti dal rapporto ISTISAN 17/14) [36].

Tra gli emofilici A, i pazienti segnalati positivi all'HIV sono in totale 175 (17 positivi all'HIV e 158 positivi sia all'HIV che all'HCV). La maggiore fascia di età interessata è stata quella 41-60 anni. Gli emofilici A gravi HIV positivi rappresentano l'88,6% di tutti gli emofilici A con HIV.

Invece, i pazienti segnalati come emofilici A e positivi all'HCV sono 1.163 (di cui 1.005 positivi all'HCV e 158 positivi sia all'HIV che all'HCV). Nella fascia di età ≤18 anni sono stati segnalati 4 soggetti positivi all'HCV. Anche per l'HCV la maggior parte dei pazienti positivi si distribuiscono nella fascia di età 41-60 anni.

Tra i pazienti deceduti con emofilia A dal 01.01.2017 al 31.12.2018 si contano 22 casi. Per 3 di essi la causa dell'exitus è stata ascritta ad emorragie, per 1 a malattie epatiche, per 5 a tumori, per 1 a malattie dell'apparato circolatorio, 3 ad altre cause varie mentre per gli ultimi 9 la causa non era nota.

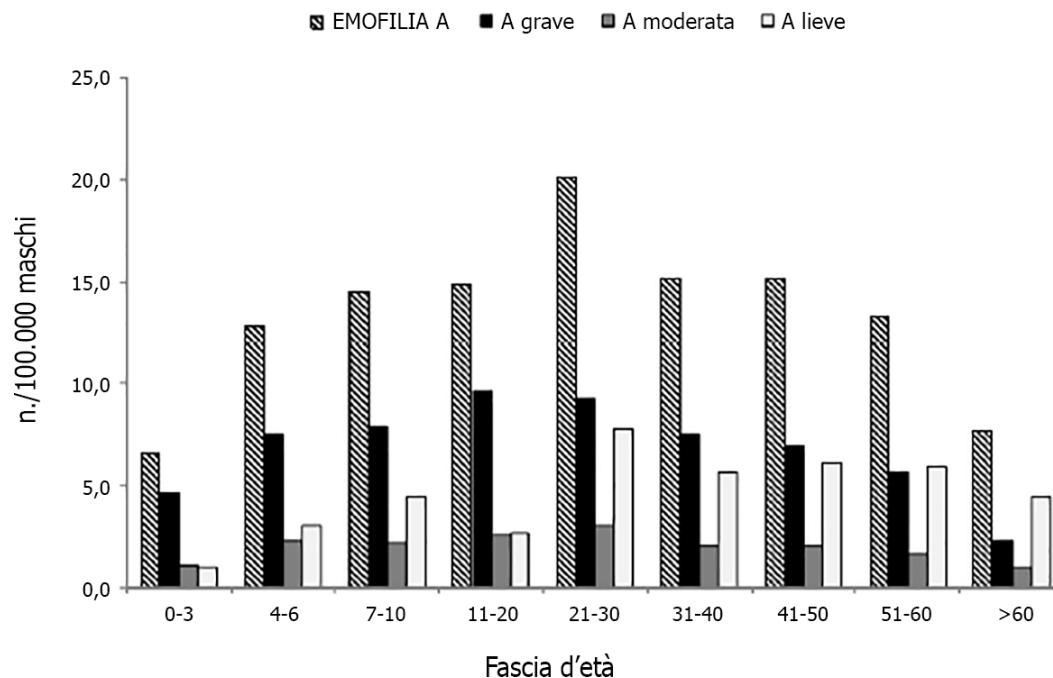
La valutazione del regime terapeutico dei pazienti è stata fatta attraverso l'analisi dei piani

TABELLA 5

DISTRIBUZIONE IN ITALIA DEI CASI DI EMOFILIA A IN BASE ALLA SEVERITÀ DELLA PATOLOGIA E AL GENERE (TRATTO DAL RAPPORTO ISTISAN 20/14) [1]

PATOLOGIA	MASCHI	% MASCHI	FEMMINE	% FEMMINE	TOTALE
Emofilia A grave	1.798	99,8	3	0,2	<b>1.801</b>
Emofilia A moderata	554	99,3	4	0,7	<b>558</b>
Emofilia A lieve	1.714	97,9	36	2,1	<b>1.750</b>
<b>Totale Emofilia A</b>	<b>4.066</b>	<b>99,0</b>	<b>43</b>	<b>1,0</b>	<b>4.109</b>

FIGURA 7

 DISTRIBUZIONE IN ITALIA DEI CASI DI EMOFILIA A IN BASE ALLA SEVERITÀ DELLA PATOLOGIA  
E ALLE CLASSI DI ETÀ (TRATTO DAL RAPPORTO ISTISAN 17/14) [36]


terapeutici. I centri che avevano correttamente rendicontato i piani terapeutici per l'anno 2018 erano stati 40, permettendo di valutare il regime terapeutico e le prescrizioni relative al 54,2% dei pazienti con emofilia A grave. Il regime terapeutico più prescritto, nel 2018, per il trattamento dei pazienti gravi è risultato essere la terapia in profilassi. Escludendo i pazienti con inibitore, la profilassi è risultata essere il regime terapeutico maggiormente adottato nei pazienti con emofilia A grave (91,1%).

Recentemente è stato pubblicato dall'ISS l'ultimo rapporto ISTISAN relativo all'anno 2019 [37]. Tuttavia, a causa del rinnovo non ancora completato del sistema informatico gestionale di raccolta dati dell'AICE, lo stesso riporta un aggiornamento, per il 2019, solo sui piani terapeutici redatti per la terapia domiciliare ai pazienti durante l'anno 2019 (dati trasmessi, su base volontaria, con un flusso diretto dai CE all'ISS) e, quindi, dei farmaci prescritti nel 2019 e dei pazienti con inibitore corrente nell'anno 2019.

Sulla base di questi ultimi dati disponibili risulta che, relativamente all'anno 2019, i piani terapeutici sono stati inviati dal 66,0% dei CE presenti sul territorio italiano. Non essendo stato possibile aggiornare la sezione del Registro contenente l'anagrafica dei pazienti

e la diagnosi, il calcolo della completezza dei piani terapeutici è stato ottenuto riferendosi al database dell'anno 2018. I piani terapeutici inviati hanno riguardato il 47,4% dei pazienti con emofilia A grave, il 45,5% dei pazienti con emofilia B grave e il 40,8% dei pazienti con vWD tipo 3. Escludendo i pazienti con inibitore corrente, la profilassi è risultata essere il regime terapeutico maggiormente adottato nei pazienti con emofilia A grave (92,1%) e B grave (89,8%). Nella forma più grave di vWD (tipo 3), la profilassi è risultata essere utilizzata nel 57,5% dei casi. La terapia *on demand* è risultata essere il trattamento di scelta per l'emofilia B moderata, per quelle lievi e per il vWD di tipo 1 e 2. Il trattamento con farmaci a emivita prolungata è stato utilizzato nel 14,5% dei soggetti con emofilia A grave (età media 24 anni) e nel 68,4% di quelli con emofilia B grave (età media 30 anni).

I pazienti per i quali è stata segnalata la presenza di inibitore corrente nei piani terapeutici inviati sono stati in totale 55: 43 con emofilia A grave, 2 con emofilia A moderata, 8 con emofilia B grave e 2 con vWD. La maggior parte di essi (65,5%) sono pazienti con età  $\leq 18$  anni (Tabella 6). Di questi 55 pazienti, 16 sono stati sottoposti a regimi

TABELLA 6

PAZIENTI CON INIBITORE CORRENTE NELL'ANNO 2019, DISTINTI PER PATOLOGIA E FASCE DI ETÀ [37]					
FASCE D'ETÀ	EMOFILIA A GRAVE	EMOFILIA A MODERATA	EMOFILIA B GRAVE	MALATTIA DI VON WILLEBRAND - TIPO 3	TOTALE
≤18	29	1	5	1	<b>36</b>
19-40	6	-	2	-	<b>8</b>
41-60	6	-	-	1	<b>7</b>
>60	2	1	1	-	<b>4</b>
<b>Totale</b>	<b>43</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>55</b>

TABELLA 7

REGIMI TERAPEUTICI DEI PAZIENTI CON INIBITORE, DISTINTI PER FASCE DI ETÀ (2019) [37]					
REGIME	TOTALE PZ.	≤18	19-40	41-60	>60
<b>Immunotolleranza</b>					
- Solo immunotolleranza	14	13	1	-	-
- Immunotolleranza + emicizumab	4	3	1	-	-
- Immunotolleranza + bypassanti	2	2	-	-	-
<b>Totale immunotolleranza</b>	<b>20</b>	<b>18</b>	<b>2</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Agenti bypassanti</b>					
- Solo bypassanti	15	7	4	3	1
- Bypassanti + emicizumab	10	4	2	3	1
- Bypassanti + immunotolleranza	2	2	-	-	-
<b>Totale agenti bypassanti</b>	<b>27</b>	<b>13</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>2</b>
<b>Emicizumab</b>					
- Solo emicizumab	10	7	-	1	2
- Immunotolleranza + emicizumab	4	3	1	-	-
- Bypassanti + emicizumab	10	4	2	3	1
<b>Totale Emicizumab</b>	<b>24</b>	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>3</b>

TABELLA 8

PAZIENTI CON INIBITORE TRATTATI CON EMICIZUMAB, DISTINTI PER PATOLOGIA E FASCE DI ETÀ (2019) [37]					
PATOLOGIA	TOTALE PZ.	≤18	19-40	41-60	>60
Emofilia A grave	<b>22</b>	13	3	4	2
Emofilia A moderata	<b>1</b>	-	-	-	1
Malattia di von Willebrand tipo 3	<b>1</b>	1	-	-	-
<b>Totale</b>	<b>24</b>	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>3</b>

terapeutici in combinazione tra le diverse opzioni terapeutiche: ITI, agenti bypassanti ed emicizumab (Tabella 7). La quasi totalità dei trattamenti con emicizumab ha riguardato pazienti con emofilia A grave (22/24) (Tabella 8). I farmaci bypassanti sono stati utilizzati come unica terapia in 15/27 casi totali (Tabella

7); di questi il 63,0% è costituito da soggetti con emofilia A grave e il 29,6% da soggetti con emofilia B grave. Circa la metà dei 27 casi totali è rappresentata da pazienti con età ≤18 anni.

Sulla base dei piani terapeutici inviati, il FVIII prescritto nell'anno 2019 è stato di circa

TABELLA 9

FATTORE VIII TOTALE PRESCRITTO AI PAZIENTI NELL'ANNO 2019, SECONDO PIANO TERAPEUTICO [37]				
PATOLOGIA	FVIII (UNITÀ INTERNAZIONALI)	% PLASMADERIVATO	% RICOMBINANTE STANDARD	% RICOMBINANTE EHL
Emofilia A grave	<b>292.400.000</b>	10,8	75,8	13,4
Emofilia A moderata	<b>29.800.000</b>	6,2	87,2	6,6
Emofilia A lieve	<b>15.000.000</b>	8,7	85,5	5,8
Malattia di von Willebrand				
tipo 3	<b>9.100.000</b>	99,7	0,3	-
tipo 2	<b>6.100.000</b>	96,6	3,4	-
tipo 1	<b>5.200.000</b>	100,0	0,0	-
<b>Totale FVIII</b>	<b>357.600.000</b>	<b>15,4</b>	<b>72,9</b>	<b>11,7</b>

TABELLA 10

FARMACI PRESCRITTI AI PAZIENTI EMOFILICI CON INIBITORE NELL'ANNO 2019, SECONDO PIANO TERAPEUTICO [37]				
PRODOTTO	TOTALE	% PLASMADERIVATO	% RICOMBINANTE STANDARD	% RICOMBINANTE EHL
FVIII per ITI (UI)	20.400.000	3,9	85,9	10,2
FEIBA® (UI)	1.880.000	-	-	-
NovoSeven® (mg)	23.000	-	-	-
Hemlibra® (mg)	49.000	-	-	-

TABELLA 11

FATTORI DELLA COAGULAZIONE RICOMBINANTI A EMIVITA PROLUNGATA, PRESCRITTI NELL'ANNO 2018 E 2019, SECONDO PIANO TERAPEUTICO [37]				
PRODOTTO	ANNO 2018 (UI)	NUMERO PZ.	ANNO 2019 (UI)	NUMERO PZ.
<b>FVIII</b>				
Elocta®	37.174.000		41.925.000	
<b>Totale FVIII</b>	<b>37.174.000</b>	<b>125</b>	<b>41.925.000</b>	<b>148</b>
<b>FIX</b>				
Alprolix®	6.027.000	35	6.441.500	42
Idelvion®	9.158.000	66	7.507.300	68
<b>Totale FIX</b>	<b>15.185.000</b>	<b>101</b>	<b>13.948.800</b>	<b>110</b>

360.000.000 UI (Tabella 9). Il 94,3% delle unità di FVIII è stato destinato ai pazienti con emofilia A (l'81,8% a quelli con la forma grave) e il rimanente 5,7% ai pazienti con vWD. Il

FVIII ricombinante standard rappresenta il 72,9% del FVIII totale, quello ricombinante a emivita prolungata l'11,7% (Tabella 9).

La quantità di farmaco prescritto ai pazienti

emofilici con inibitore è riportato nella Tabella 10. In Tabella 11 è riportata la quantità di fattori ricombinanti a emivita prolungata prescritta nell'anno 2019 e in quello precedente. Il FVIII a

emivita prolungata Elocta® è stato utilizzato da 148 pazienti nel 2019 vs 125 pazienti nel 2018, con un incremento nella prescrizione segnalata del 12,8% [37].

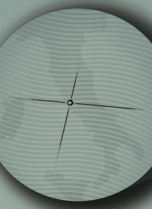
## Bibliografia

- [1] Abbonizio F, Arcieri R, Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) e Giampaolo A. Registro Nazionale Coagulopatie Congenite. Rapporto 2018. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporti ISTISAN 20/14).
- [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] Sito web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1404/> consultato il 24.03.2021.
- [6] Sito web: [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) consultato il 24.03.2021.
- [7] Calabrò GE, Nicolotti N, Tamburrano A, Stojanovic J, Coretti S, Rumi F, Sacco F, Cicchetti A, Michelazzo B, Bert F, Sacchini D, Favaretti C. Valutazione di HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (HTA) di efmorotocog alfa (elocta) per il trattamento dei pazienti affetti da emofilia A. *QIJPH* - 2019, Volume 8, Number 3.
- [8] Sito web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1404/> consultato il 24.03.2021.
- [9] Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF, WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046. Epub 2020 Aug 3.
- [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] Konkle BA, Huston H, Fletcher SN. Hemophilia A. Synonym: Factor VIII Deficiency. *Gene Reviews*. Last update: June 22, 2017.
- [12] Claudio Rugarli. *Medicina interna sistematica*. Ediz. Illustrata. Editore: Edra Masson. Settembre 2015. EAN: 9788821439186. SBN: 8821439186.
- [13] Loomans JI, Eckhardt CL, Reitter-Pfoertner SE, Holmström M, van Gorkom BL, Leebeek FWG, Santoro C, Haya S, Meijer K, Nijziel MR, van derBom JG, Fijnvandraat K. Mortality caused by intracranial bleeding in non-severe hemophilia A patients. *J ThrombHaemost*. 2017 Jun;15(6):1115-1122.
- [14] Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J* 1979;1(6161):469-70.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Angelini D, Konkle BA, Sood SL. Aging among persons with hemophilia: contemporary concerns. *SeminHematol*. 2016 Jan;53(1):35-9.
- [19] Darby SC, Keeling DM, Spooner RJD, WanKan 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 Thromb Haemost*. 2004;2:1047-54.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Berntorp E. History of prophylaxis. *Haemophilia* 2013;19:163–5.
- [25] Mark W Skinner, Diane Nugent, Pam Wilton, Brian O'Mahony, Gerry Dolan, Jamie O'Hara, Erik Berntorp. Achieving the unimaginable: Health equity in haemophilia. *Haemophilia*. 2020 Jan;26(1):17-24.
- [26] 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.
- [27] Rosendaal FR, Briët E. The increasing prevalence of haemophilia. *Thromb Haemostasis* 1990; 63: 145.
- [28] Soucie JM, Evatt B, Jackson D, the Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Occurrence of hemophilia in the United States. *Am J Hematol* 1998; 59: 288–94.
- [29] Srivastava A, Chuansumrit A, Chandy M, Duraiswamy G, Karagus C. Management of haemophilia in the developing world. *Haemophilia* 1998; 4: 474–80.
- [30] Nathwani AC, Tuddenham EGD. Epidemiology of coagulation disorders. *Baillière's Clin Haematol* 1992; 5: 383–439.
- [31] Aledort LM. Unsolved problems in haemophilia. *Haemophilia* 1998; 4: 341–5.
- [32] World Bank Group. World Development Indicators 2007 (<http://www.worldbank.org>). Washington, DC: World Bank, 2007.
- [33] Organisation for Economic Co-operation and Development. The OECD, (<http://www.oecd.org>). Paris, France: OECD, 2008.
- [34] World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2019. October 2020. Site web: <https://www.wfh.org/en/our-work-research-data/annual-global-survey> consultato il 24.03.2021.
- [35] 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.
- [36] Abbonizio F, Giampaolo A, Arcieri R, Hassan HJ e Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE). Registro Nazionale Coagulopatie Congenite. Rapporto 2015. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2017. (Rapporti ISTISAN 17/14).
- [37] Francesca Abbonizio, Romano Arcieri, Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) e Adele Giampaolo. Registro Nazionale Coagulopatie Congenite. Rapporto 2019. Rapporti ISTISAN 21/15 2021.





## Capitolo 2.

# Strategie terapeutiche e farmaci attualmente disponibili per il trattamento dell'emofilia A

Nicola Nicolotti

### INTRODUZIONE

L'emofilia è una rara malattia congenita legata al cromosoma X (X-linked) caratterizzata da una carenza del fattore VIII (FVIII) - **emofilia A** - o fattore IX (FIX) della coagulazione - **emofilia B**. Tali carenze sono determinate dalla presenza di varianti patogenetiche del gene F8 (Xp28) che codifica per il fattore VIII della coagulazione o del gene F9 (Xp27) che codifica per il fattore IX della coagulazione. Un'accurata diagnosi dell'emofilia A è fondamentale per un appropriato *management* della malattia. L'approccio diagnostico si basa su un'attenta anamnesi familiare e personale tesa a 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 [1]:

- facilità all'ecchimosi;
- 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.

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. Ai pazienti a cui è stata diagnosticata l'emofilia o ai possibili

portatori della malattia, dopo l'esecuzione della diagnostica di laboratorio, la World Federation of Hemophilia (WFH) raccomanda anche l'esecuzione della consulenza genetica nonché dei test genetici al fine di individuare eventuali specifiche varianti genetiche [1]. Il gene del fattore VIII (F8) si trova sul braccio lungo del cromosoma 10 (Xq28) e comprende 26 esoni. Le inversioni geniche del gene F8, in particolare l'inversione dell'introne 22 e l'inversione dell'introne 1, sono associate con la forma grave di emofilia e rappresentano circa il 45% delle varianti genetiche patologiche nelle forme gravi. Altre piccole varianti del gene F8, come sostituzioni di singoli nucleotidi, piccole inserzioni, duplicazioni o cancellazioni, grandi variazioni del numero di copie (CNV), sono state riscontrate nei pazienti con emofilia grave in cui non era presente un'inversione dell'introne 22 o 1, o nei pazienti con emofilia moderata o lieve. L'approccio ai test genetici molecolari può includere test su un singolo gene, test multigenici o test genomici più completi. Il test su un singolo gene, in particolare, comprende un'analisi mirata per valutare l'inversione dell'introne 22 o dell'introne 1 (o possibili delezioni, duplicazioni qualora non venisse riscontrata l'inversione dell'introne 22 o dell'introne 1) in pazienti con emofilia A grave, donne 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 [1].

Dal punto di vista clinico, il livello di gravità delle manifestazioni emorragiche nell'emofilia è strettamente correlato al grado di carenza del fattore di coagulazione [1]:

- *grave* (Livello del fattore di coagulazione: < 1 IU/dL (<0.01 IU/mL) o <1% dell'attività biologica del fattore VIII): emorragie spontanee nelle articolazioni o nei muscoli, prevalentemente in assenza di uno stimolo emostatico identificabile;
- *moderato* (Livello del fattore di coagulazione: 1-5 IU/dL (0.01-0.05 IU/mL) o 1-5% dell'attività biologica del fattore VIII): occasionali sanguinamenti spontanei; sanguinamenti prolungati a seguito di traumi minori o interventi chirurgici;
- *lieve* (Livello del fattore di coagulazione: 5-40 IU/dL (0.05-0.40 IU/mL) o 5-<40% dell'attività biologica del fattore VIII): sanguinamenti importanti a seguito di traumi maggiori o interventi chirurgici; rari sanguinamenti spontanei.

In considerazione degli aspetti clinici della patologia, le priorità nel trattamento e nella cura dell'emofilia sono [1]:

- √ la prevenzione di emorragie e danni alle articolazioni;
- √ la tempestiva gestione degli episodi emorragici inclusa la terapia fisica e la riabilitazione a seguito di un sanguinamento articolare;
- √ la gestione del dolore;
- √ la gestione delle complicanze a livello muscolo-scheletrico;
- √ la prevenzione e gestione degli inibitori;
- √ la gestione delle comorbidità;
- √ le cure odontoiatriche;
- √ la valutazione della qualità della vita e il supporto psico-sociale;
- √ la consulenza genetica e l'esecuzione dei test genetici;
- √ la formazione e il sostegno continuo sia dei pazienti che dei *caregivers*.

Inoltre, in ogni momento dovrebbero essere sempre disponibili per le situazioni di emergenza [1]:

- √ un servizio di laboratorio che esegue accurate e precise analisi del fattore di coagulazione e test degli inibitori;
- √ una fornitura di concentrati di fattori di coagulazione nonché di altri agenti emostatici come desmopressina (DDAVP) e agenti antifibrinolitici (acido tranexamico o acido epsilon-aminocaproico [EACA]) ove disponibili;
- √ fornitura di emocomponenti sicuri

come plasma fresco congelato (FFP) e crioprecipitato se adeguatamente schermati, testati e/o inattivati dal virus ove i fattori della coagulazione non sono disponibili;

- √ ausili per l'immobilizzazione o la mobilità, se necessari.

## TERAPIA SOSTITUTIVA

La terapia sostitutiva, cioè la somministrazione di concentrati del fattore carente (fattore VIII) della coagulazione rappresenta il cardine della terapia dell'emofilia. Tali fattori sono considerati sicuri ed efficaci per la prevenzione e il trattamento delle emorragie.

Attualmente in commercio sono disponibili concentrati di derivazione plasmatica e concentrati ottenuti mediante tecnologia del DNA ricombinante in cellule animali o umane.

La WFH non raccomanda l'utilizzo di una tipologia di fattori della coagulazione rispetto ad un'altra ma suggerisce che la scelta tra queste due classi di prodotti dovrà essere effettuata secondo i criteri locali tra cui disponibilità, costo e preferenze del paziente [1].

In riferimento all'efficacia del trattamento, tutti i concentrati del fattore VIII attualmente disponibili sono altamente ed egualmente efficaci, essendo dimostrata la risoluzione della maggioranza degli episodi emorragici dopo una o due dosi e un'efficacia terapeutica superiore al 90% per un tipico episodio di emartro, soprattutto se il trattamento viene istituito precocemente, idealmente entro 2 ore dalla comparsa dei primi sintomi. Ad oggi, purtroppo, non sono disponibili studi di confronto diretto tra le due tipologie di prodotti, in termini di efficacia.

In riferimento alla sicurezza dei concentrati per la terapia sostitutiva il rischio di trasmissione di agenti infettivi attraverso i concentrati di derivazione plasmatica, pur non essendo pari a zero così come per qualsiasi prodotto biologico, è soltanto teorico ed applicabile soltanto ad agenti attualmente non noti e/o insensibili alle metodiche di inattivazione/esclusione in fase di preparazione di tali prodotti.

Da più di 25 anni, grazie allo screening dei donatori, l'adozione della quarantena delle unità plasmatiche, l'applicazione della Penta-NAT su mini-pool e l'applicazione delle procedure di inattivazione ed esclusione virale, non è stato riscontrato alcun caso di trasmissione di virus

epatitici B e C, di HIV o di altri virus responsabili di infezioni clinicamente significative.

Anche per i concentrati di fattore VIII di origine ricombinante la sicurezza è progressivamente aumentata grazie all'eliminazione del processo di produzione delle proteine di origine animale ed umana e l'applicazione delle metodiche d'inattivazione ed esclusione virale. Anche per i prodotti ricombinanti, non sono stati riscontrati casi di trasmissioni di virus.

A tal riguardo l'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) continua a raccomandare l'inserimento di tutti i pazienti nel programma di farmacovigilanza attiva EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance).

In merito alle tipologie di prodotti, la ricerca nell'ultimo decennio si è concentrata sullo sviluppo di nuove molecole di fattore VIII ricombinante modificate, mediante coniugazione con polimeri di polietilenglicole, PEG (pegilazione) e la fusione con il frammento Fc delle immunoglobuline (rFVIII-Fc), per ridurre la clearance e prolungare l'emivita in circolo. Tali modifiche hanno portato ad un prolungamento dell'emivita del fattore VIII di circa 1,5 volte rispetto ai concentrati ad emivita standard. L'aumentata emivita ha permesso di aumentare l'intervallo tra le infusioni ogni 3-5 giorni ed ottenere livelli circolanti di fattore VIII più elevati [2].

La scelta del concentrato per la terapia sostitutiva di un paziente con emofilia deve essere il risultato di una accurata e completa informazione da parte del medico del Centro Emofilia, al paziente o ai genitori/legali rappresentanti del paziente riguardo a tutte le evidenze disponibili circa l'efficacia e la sicurezza di tutti i prodotti attualmente disponibili, di diversa origine e con differente emivita. Questo processo deve prevedere un coinvolgimento attivo del paziente o dei suoi genitori/legali rappresentanti nel percorso decisionale che deve condurli a una consapevole sottoscrizione del consenso informato alla prescrizione del prodotto scelto per la terapia sostitutiva. Al fine di favorire l'adesione alle prescrizioni terapeutiche, l'AICE raccomanda di evitare, se non giustificati da motivazioni solide o dalla disponibilità dei prodotti, frequenti cambiamenti di prodotto [2].

L'AICE evidenzia, nei pazienti con emofilia A non grave mai precedentemente trattati che hanno un'indicazione alla profilassi a lungo termine, un vantaggio clinico nell'utilizzo dei

prodotti ad emivita prolungata. Tale vantaggio è evidente, in particolare, nei bambini e nei pazienti con difficoltà di accesso venoso, nei quali una maggiore aderenza ai regimi di profilassi comporta una riduzione della frequenza delle infusioni [2]. I concentrati del fattore VIII ad emivita prolungata hanno, inoltre, il vantaggio di personalizzare meglio la terapia nei pazienti di qualsiasi età, consentendo di adottare diversi regimi terapeutici anche in funzione dello stile di vita del paziente [2].

La profilassi consiste nella somministrazione intravenosa del concentrato del fattore VIII carente con l'obiettivo principale, come indicato dalle linee guida della *World Federation of Hemophilia*, di prevenire i fenomeni emorragici, evitare la distruzione delle articolazioni e preservare la normale funzione muscolo-scheletrica. La terapia sostitutiva in profilassi si è dimostrata essere efficace anche quando i livelli di fattore VIII non si mantengono costantemente superiori all'1% [2].

L'AICE, così come la WFH, raccomanda l'impiego della profilassi primaria nei bambini con emofilia grave, sin dai primi anni di vita e con durata indefinita [1,2].

La profilassi primaria deve essere iniziata prima della comparsa di segni clinici o strumentali di compromissione della integrità articolare, in assenza di ematriti clinicamente evidenti o, al massimo, subito dopo il verificarsi di un primo episodio di ematrito e, comunque, prima del compimento del terzo anno di vita (Tabella 1).

La profilassi primaria viene generalmente praticata negli emofilici A gravi somministrando 25-40 UI/Kg di concentrato di FVIII ad emivita standard per 3 giorni non consecutivi alla settimana o a giorni alterni.

L'AICE raccomanda un attento monitoraggio della risposta individuale, al fine di modificare il dosaggio utilizzato, nonché la frequenza delle infusioni, con particolare riguardo alla comparsa di episodi emorragici articolari e/o segni clinici o strumentali di compromissione della funzionalità muscolo-scheletrica [2].

L'AICE, infine, raccomanda di inserire il follow-up clinico dei pazienti in profilassi primaria nel Registro prospettico AICE (ClipPER) e/o in studi clinici prospettici nazionali o internazionali ad hoc disegnati [2].

In riferimento alla profilassi secondaria (Tabella 1), l'AICE la raccomanda negli adolescenti non precedentemente trattati in

TABELLA 1

DEFINIZIONE DEL REGIME IN PROFILASSI NELL'EMOFILIA A (TRATTO DALLE LINEE GUIDA SULLA GESTIONE DELL'EMOFILIA DELLA WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA [1])	
<b>Profilassi primaria</b>	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**; - prima dei 3 anni d'età.
<b>Profilassi secondaria</b>	Trattamento regolare e continuo* iniziato: - dopo 2 o più sanguinamenti 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; - generalmente a 3 o più anni d'età.
<b>Profilassi terziaria</b>	Trattamento regolare e continuo* iniziato: - dopo l'insorgenza di una patologia articolare documentata all'esame obiettivo e da radiografie delle articolazioni interessate; - generalmente si inizia in età adulta

\*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.

regime di profilassi primaria, in considerazione dei benefici che la riduzione della frequenza emorragica e la prevenzione della comparsa di nuove articolazioni bersaglio comportano sul sistema artro-muscolare ancora in evoluzione.

Mentre per i pazienti adulti con emofilia grave, in considerazione delle evidenze disponibili, l'AICE non raccomanda l'uso della profilassi terziaria in tutti i pazienti ma ritiene che essa debba essere attentamente considerata in pazienti che presentino frequenti episodi emorragici, un rischio di rapida progressione di un'artropatia cronica già clinicamente evidente, un rischio di comparsa di nuove articolazioni bersaglio o che abbiano presentato episodi emorragici gravi a rischio di vita come, ad esempio le emorragie intracraniche. Anche per i pazienti in trattamento in profilassi secondaria o terziaria l'AICE raccomanda di inserire il follow-up clinico dei pazienti in profilassi primaria nel Registro prospettico AICE (ClipPER) e/o in studi clinici prospettici nazionali o internazionali ad hoc disegnati [2].

I pazienti, generalmente, riconoscono molto precocemente i sintomi di sanguinamento, 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. 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 (Tabella 2). 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 polmone, il trattamento con il fattore della coagulazione carente dovrebbe essere iniziato immediatamente, anche qualora la valutazione diagnostica non sia ancora terminata [1].

La terapia sostitutiva è, inoltre, indicata come profilassi in caso di intervento chirurgico o manovre invasive in pazienti con emofilia A (Tabella 3) [1].

Per gli interventi chirurgici ad elevato rischio di sanguinamento oltre la terapia, è, inoltre, indicato un dosaggio del fattore VIII a fine dell'intervento chirurgico e dopo 12-24 ore dallo stesso, e successivamente almeno una volta al giorno fino a completa guarigione della ferita chirurgica, con l'obiettivo di valutare la necessità di eventuali ulteriori infusioni di concentrato del fattore carente [2].

TABELLA 2

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 [1])

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)
Ileoaso 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 3

LIVELLO PLASMATICO CONSIGLIATO DI FATTORE VIII DELLA COAGULAZIONE E DURATA DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA COME PROFILASSI PER INTERVENTI CHIRURGICI/MANOVRE INVASIVE (IN ASSENZA DI IMPORTANTI RESTRIZIONI DI RISORSE) (TRATTO DALLE LINEE GUIDA DELLA WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA [1])

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

## 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).

Tale aspetto deve essere, infatti, affrontato e discusso con il paziente o con i genitori/legali rappresentanti del paziente.

La presenza di inibitori riduce, infatti, fino a poter abolire del tutto, l'efficacia della terapia

sostitutiva e limita, pertanto, l'attuazione del regime terapeutico oggi considerato di prima scelta nell'emofilia grave, con conseguenti enormi ripercussioni sulla qualità della vita nonché sui costi del trattamento.

Gli inibitori compaiono in circa un terzo dei pazienti mai precedentemente trattati con emofilia A grave, generalmente entro i primi 10-20 giorni di esposizione. Il rischio di loro comparsa è, invece, notevolmente ridotto nei pazienti trattati con concentrati di FVIII per più di 50-150 giorni di esposizione, sebbene rimanga, seppur in misura ridotta, anche in età avanzata.

Gli inibitori possono insorgere, inoltre, nel 5-10% circa dei pazienti con emofilia A lieve/moderata e il rischio di loro comparsa è via via crescente con l'aumentare del numero di esposizioni al FVIII. In questi pazienti non di rado, pertanto, la comparsa d'inibitore si può verificare in età adulta, spesso a seguito di un trattamento intensivo. Alcune mutazioni localizzate a livello della catena leggera e del dominio A2 della catena pesante sembrano essere associate ad un rischio più elevato di sviluppo di inibitore. Il rischio di sviluppo di inibitore non può, infatti, mai essere considerato nullo nel corso della vita [2].

Lo sviluppo di inibitore ha una origine complessa e multifattoriale e i principali fattori di rischio identificati sono: storia familiare di sviluppo di inibitori, etnia, terapia sostitutiva ad alti dosaggi per sanguinamenti o interventi chirurgici. Invece 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 [3].

Un inibitore può essere definito *low-responding* se presenta un titolo inferiore a 5 Unità Bethesda (UB)/ml e *high-responding* se, invece, ha un titolo superiore o uguale a 5 UB/ml. 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 la terapia di scelta in tutti i pazienti con inibitori che interferisce con la possibilità di praticare la terapia sostitutiva standard, in particolare nei regimi di profilassi sopra riportati [2].

Nei pazienti con inibitore è, infine, possibile la terapia con un agente bypassante (aPCC - activated Prothrombin Complex Concentrates -

o rFVIIa - FVII attivato ricombinante) in regime *on-demand* a seguito di episodi emorragici acuti [2].

## ALTRI FARMACI UTILIZZATI NELL'EMOFILIA A

### *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 di circa 3-6 volte 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, nonché nei portatori 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.

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 mg/kg per via sottocutanea o intravenosa (diluita in almeno 50-100 ml di soluzione fisiologica ed infusa in circa 20-30 minuti). Considerando l'elevata variabilità nella risposta nonché la stabilità nel tempo, è opportuno dosare il livello plasmatico del fattore VIII dopo 1 ora (picco della risposta) e dopo 4 ore dalla somministrazione. È considerata una risposta clinicamente utile un incremento del fattore VIII a 20-50 UI/dL al controllo effettuato dopo 4 ore dalla somministrazione.

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'iponatremia. 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 a rischio di sviluppare patologie cardiovascolari.

La DDAVP può invece essere utilizzata durante il primo trimestre di gravidanza senza particolari rischi così come può essere presa in considerazione per la gestione del parto in donne portatrici di emofilia A senza patologie protrombotiche [1,2].

### Acido tranexamico

L'acido tranexamico è un aminoacido sintetico derivato della lisina, che si lega competitivamente al plasminogeno bloccandone reversibilmente il legame con la fibrina. È in grado di accumularsi nei tessuti, per cui è particolarmente utile nel trattamento delle emorragie a livello delle mucose, nelle perdite ematiche in chirurgia ortopedica, nei sanguinamenti da ferite e in preparazione a procedure di interesse odontostomatologico, comprese le estrazioni dentarie, per cui può essere utilizzato anche come collutorio, raggiungendo elevate concentrazioni anche a livello salivare.

L'acido tranexamico è controindicato nei pazienti affetti da patologie tromboemboliche e in caso di ematuria [2].

## TERAPIE INNOVATIVE

Lo sviluppo di terapie innovative, come emicizumab, "*mymic therapy*" che simula il comportamento del fattore VIII ma non lo sostituisce, ha recentemente iniziato ad offrire un approccio terapeutico alternativo [1].

Tali farmaci sono innovativi sia per la modalità di somministrazione (per via sottocutanea anziché per via endovenosa) sia per la modalità d'azione. Sono, infatti, in grado di determinare la generazione di trombina senza l'intervento del fattore della coagulazione carente. Rappresentano, quindi, una promettente opzione terapeutica per i pazienti emofilici con e senza inibitore [2]. Inoltre, la differente modalità di somministrazione permette di impostare, dopo un accurato training educativo del paziente e dei *caregivers*, un piano terapeutico di profilassi a livello domiciliare.

Emicizumab è un anticorpo monoclonale

umanizzato modificato del tipo immunoglobulina G4 (IgG4), caratterizzato da una struttura da anticorpo bispecifico, che lega a ponte il fattore IX attivato e il fattore X allo scopo di ripristinare la funzione del fattore VIII attivato mancante.

Dal punto di vista strutturale, non presenta alcuna correlazione né omologia sequenziale con il fattore VIII e, pertanto, non induce né potenzia lo sviluppo di inibitori diretti del fattore VIII. Emicizumab è indicato, così come riportato nella scheda tecnica del prodotto della European Medicines Agency (EMA), per la profilassi degli episodi emorragici in pazienti di tutte le età affetti da emofilia A con inibitori del fattore VIII o affetti da emofilia A grave senza inibitori del fattore VIII [4].

L'efficacia di emicizumab è stata valutata in quattro studi clinici (tre studi su adulti e adolescenti [HAVEN 3, HAVEN 1 e HAVEN 4] e in uno studio pediatrico [HAVEN 2]). Nello studio HAVEN 3 è stata registrata una significativa riduzione del tasso di sanguinamenti durante la profilassi con emicizumab rispetto a quanto registrato con la precedente profilassi con fattore VIII, dato raccolto nello studio osservazionale condotto prima dell'arruolamento nel trial [4].

Emicizumab non è, invece, indicato nel trattamento di episodi emorragici acuti. Nei casi di emorragia post traumatica durante il trattamento con emicizumab è necessario somministrare concentrati di fattore VIII, o agenti bypassanti nel caso di pazienti con inibitori, a dosi sufficienti ad ottenere l'emostasi.

L'AICE raccomanda che, così come già avviene per i pazienti con emofilia A grave in profilassi, affinché sia garantito un trattamento adeguato e tempestivo di episodi intercorrenti, anche ai pazienti in profilassi con emicizumab deve essere assicurata una scorta domiciliare di concentrato di FVIII, pari ad almeno 2-3 dosi di 50 UI/Kg ciascuna, da utilizzare in caso di necessità e da portare con sé in occasione di viaggi o in vacanza, nonché in caso di accesso al PS e dipartimenti di emergenza [5].

Durante il trattamento con Emicizumab è necessario, inoltre, procedere con cautela con la somministrazione concomitante di concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC) durante gli episodi di emorragia post traumatica per la possibile insorgenza di tromboembolia venosa o microangiopatia trombotica [1].

Il trattamento con agenti bypassanti deve essere interrotto il giorno prima di iniziare la terapia con emicizumab e la profilassi con il

fattore VIII può essere proseguita per i primi 7 giorni di trattamento di emicizumab.

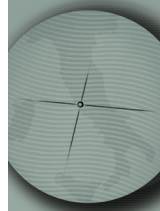
La dose raccomandata di emicizumab è di 3 mg/kg una volta a settimana per le prime 4

settimane (dose di carico), seguita da una dose di mantenimento di 1,5 mg/kg una volta a settimana, 3 mg/kg ogni due settimane o 6 mg/kg ogni quattro settimane [5].

### Bibliografia

- [1] Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Zelman Lewis S, van den Berg HM, Pierce GF, WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158.
- [2] AICE. Associazione Italiana Centri Emofilia. Principi di trattamento e aggiornamento delle raccomandazioni per la terapia sostitutiva dell'emofilia A e B. Sito web: [https://aiceonline.org/wp-content/uploads/2019/02/Raccomandazioni-per-la-Terapia-Sostitutiva-delle-mofilia-A-e-B-AICE-2017\\_approvato.pdf](https://aiceonline.org/wp-content/uploads/2019/02/Raccomandazioni-per-la-Terapia-Sostitutiva-delle-mofilia-A-e-B-AICE-2017_approvato.pdf) consultato il 24.03.2021.
- [3] Gouw SC, van denBerg HM. The multifactorial etiology of inhibitor development in hemophilia: genetics and environment. *Semin Thromb Hemost.* 2009 Nov;35(8):723-34.
- [4] European Medicines Agency. Product Information. Sito web: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_it.pdf) consultato il 24.03.2021.
- [5] AICE. Associazione Italiana Centri Emofilia. Gestione del paziente con Emofilia A grave senza inibitore in profilassi con emicizumab con particolare riferimento alle condizioni di emergenza/urgenza. Sito web: <https://aiceonline.org/wp-content/uploads/2020/10/Emicizuab-non-inibitore-settembre-2020.pdf> consultato il 24.03.2021.





## Capitolo 3.

# Efmoroctocog alfa (Elocta): caratteristiche della tecnologia, dati di efficacia e sicurezza

Fabrizio Bert

### INTRODUZIONE

Il trattamento dell'emofilia A prevede la somministrazione in regime di profilassi o al bisogno di una terapia sostitutiva con il fattore di coagulazione VIII (FVIII), del quale l'individuo affetto da tale patologia ha un deficit congenito [1-4]. Tale trattamento si pone l'obiettivo di prevenire potenziali episodi di sanguinamento e le conseguenze ad essi associabili, quali algie e deterioramento delle articolazioni. Lo scopo dei due differenti approcci è evidente: nel caso della profilassi l'intento è puramente preventivo e volto a ridurre i futuri episodi di sanguinamento, mentre nel caso del trattamento on-demand o al bisogno si interviene a sanguinamento in corso con intento risolutivo dell'episodio [5]. Negli ultimi decenni, l'introduzione del FVIII ricombinante (rFVIII), associata all'innovazione e al miglioramento della pratica clinica, ha reso possibile il perfezionamento della gestione dei pazienti affetti da emofilia A, migliorandone gli outcome clinici a lungo termine e aumentandone l'aspettativa di vita [6]. Ciò ha comportato un aumento dei costi associati alla patologia a fronte, però, di un beneficio importante per i pazienti [7]. Alcuni studi presenti in letteratura, infatti, hanno dimostrato come la terapia sostitutiva con rFVIII sia responsabile di una percentuale compresa tra il 50 e il 90% dei costi diretti sanitari per la gestione del paziente emofilico, con una variabilità di tale percentuale da associare alla possibile differente gravità della patologia [6, 8]. A tal proposito, va ricordato che la gravità della patologia è un fattore da tenere in forte considerazione

nell'ambito dell'approccio terapeutico da proporre al paziente, dal momento che in Italia il trattamento *on-demand* andrebbe riservato principalmente ai pazienti affetti da forme di emofilia A di minore gravità [6]. La profilassi, invece, sia che venga iniziata prima della comparsa di eventuali danni alle articolazioni (profilassi primaria) sia che si cominci a danno articolare già esistente (profilassi secondaria), è raccomandata per i pazienti emofilici con patologia moderata o grave [9-12], in quanto importanti evidenze scientifiche ne mostrano i benefici sulla frequenza di sanguinamento, sullo stato delle articolazioni e sulla qualità della vita in pazienti di tutte le fasce d'età [12-16]. Una buona pratica clinica prevede che la profilassi dell'emofilia A con FVIII venga ottimizzata sulla base di specifiche necessità cliniche (a titolo esemplificativo si potrebbe menzionare l'artropatia evolutiva in articolazioni target), dello stile di vita dei pazienti, dell'esecuzione di attività fisica o di sanguinamenti [17, 18]. In particolare, è fondamentale individualizzare i regimi profilattici, aggiustando l'attività plasmatica di FVIII, per ridurre la probabilità di sanguinamenti spontanei al fine di venire incontro alle necessità dell'individuo nel corso della vita. Una adeguata protezione dai sanguinamenti è in grado di preservare a lungo termine la salute delle articolazioni e consente di mantenere una buona qualità della vita, due outcomes sempre più importanti per le persone affette da emofilia A in considerazione della loro aspettativa di vita che oggi è sempre più simile a quella della popolazione generale [19-22]. La personalizzazione dei regimi profilattici del fattore di coagulazione VIII può essere ottenuta

prendendo in considerazione fattori come il fenotipo/gruppo sanguigno, la farmacocinetica di FVIII, l'attività fisica praticata dal soggetto e le sue preferenze di trattamento [17, 23]. La profilassi personalizzata è, inoltre, largamente adottata nella pratica clinica anche per tenere in forte considerazione la grande variabilità nelle risposte farmacocinetiche individuali ai differenti prodotti utilizzati per la terapia sostitutiva [24, 25].

La terapia sostitutiva con fattore VIII può essere effettuata attraverso l'utilizzo di tale fattore derivato dal plasma (pd-FVIII) o il ricorso a un fattore ricombinante (rFVIII), i quali hanno generalmente una emivita in circolazione di circa 8-12 ore, con un intervallo di infusione della dose che ha una cadenza ogni 2-3 giorni [26]. Questa emivita breve rende necessarie infusioni frequenti con un conseguente impatto negativo sull'aderenza alla terapia, nonostante l'approccio personalizzato [27-29]. Le frequenti infusioni, inoltre, corrispondono alla necessità di frequenti accessi venosi che rappresentano un ulteriore ostacolo all'implementazione della profilassi nei bambini e alla compliance al trattamento in tutte le fasce d'età [17, 30]. La disponibilità di FVIII con emivita estesa è stata, in considerazione di queste problematiche, a lungo attesa nella speranza di riuscire a ridurre il numero di infusioni e quindi di iniezioni venose e di migliorare ulteriormente gli outcomes clinici dei pazienti [31]. La progettazione di prodotti FVIII ad emivita estesa (grazie ad alcune modifiche strutturali volte a ridurre la clearance di FVIII e la frequenza di infusione) è stata pertanto messa in atto [32] e nel 2015 è stata approvata in Europa la terapia con rFVIII-Fc per il trattamento di bambini, adolescenti e adulti con emofilia A [33]. Il prodotto rFVIII-Fc (Efmoroctocog alfa) ha un'emivita più lunga e consente di ottenere livelli di FVIII più elevati e intervalli di dosaggio, tra un'iniezione e la successiva, più lunghi [26, 34]. Tra le sfide in corso, in un'ottica di ottimizzazione della gestione dei pazienti emofilici, rimane l'approccio terapeutico e in regime di profilassi per i pazienti con emofilia A grave che sviluppano alloanticorpi IgG inibitori (fino al 30%) e che non rispondono al meglio alla somministrazione di FVIII [35-37]. L'innovazione terapeutica deve pertanto tenere in considerazione anche l'eventualità di risposte alla profilassi e all'approccio *on-demand* non ottimali per i pazienti che sviluppano tali inibitori.

## EFMOROCTOCOG ALFA: TECNOLOGIA E MECCANISMO D'AZIONE

Efmoroctocog alfa (Elocta) è una proteina di fusione con 1890 aminoacidi ed è il primo fattore VIII interamente ricombinante a emivita prolungata, approvato in Italia per la profilassi e il trattamento degli episodi emorragici in persone con emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) di tutte le età. Il rFVIII-Fc è stato il primo prodotto FVIII ad emivita prolungata approvato dalla Food and Drug Administration statunitense e dalla European Medicines Agency (EMA) ed è, ad oggi, il solo prodotto FVIII ad emivita prolungata approvato dall'EMA per pazienti di età inferiore a 12 anni [19].

La produzione di efmoroctocog alfa, ottenuto mediante tecnologia Fc (rFVIII-Fc), 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 o additivi di origine umana o animale nelle colture cellulari, nella purificazione o nella formulazione finale) [19, 38, 39]. Gli eccipienti utilizzati sono il saccarosio, il cloruro di sodio, la L-istidina, il cloruro di calcio diidrato e il polisorbato [40]. Elocta è costituito da una singola molecola monomerica di fattore VIII della coagulazione umano, ricombinante, deleto del dominio B, unito con legame covalente al dominio Fc dell'immunoglobulina (Ig) G1 umana (IgG1) [40]. L'unione con legame covalente al dominio Fc dell'IgG umana è fondamentale in quanto proprio la regione Fc si lega nell'organismo al suo recettore neonatale che è inserito in un meccanismo di ricircolo delle immunoglobuline e che le protegge dalla degradazione lisosomiale, riportandole nel torrente ematico [41]. Una sola singola molecola effettrice anziché due è legata alla regione Fc dimerica di IgG1. Questa configurazione presenta diversi vantaggi perché una sola molecola presenta minori problemi d'ingombro sterico e di cariche elettriche dovute alla glicosilazione. Il rFVIII-Fc riesce a legarsi al recettore dell'Fc e a utilizzare il meccanismo di ricircolo e di ritardo della degradazione lisosomiale consentendo al farmaco di avere un'emivita plasmatica prolungata. L'emivita di efmoroctocog alfa è di circa 1,5 volte più lunga di quella dei prodotti pd-FVIII e rFVIII convenzionali [40]. Il ruolo del fattore VIII, in questo caso ad emivita prolungata, è determinante nella cascata della

coagulazione e la sua sostituzione, nei soggetti emofilici che presentano deficit di tale fattore, è imprescindibile per il corretto compenso ematologico del paziente. Il FVIII, infatti, viene convertito in FVIII attivato e rilasciato dal fattore di von Willebrand dal complesso FVIII-fattore di von Willebrand. L'importanza di FVIII attivato sta nel suo ruolo di cofattore per FIX (fattore IX) attivato e nella sua possibilità di accelerare la conversione del fattore X nella sua forma attiva sulle superfici dei fosfolipidi.

La cascata della coagulazione prevede quindi le successive conversioni di protrombina in trombina da parte del fattore X attivato e del fibrinogeno in fibrina da parte della trombina, consentendo infine la formazione di un coagulo.

Il deficit di FVIII, che si verifica nei soggetti affetti da emofilia A e impatta fortemente sulla cascata della coagulazione, può essere superato dalla terapia sostitutiva con rFVIIIc (Elocta), la quale consente di innalzare i livelli di FVIII nel plasma e di correggerne temporaneamente la carenza e le sue spiacevoli conseguenze. Il rFVIIIc è indicato sia per il trattamento al bisogno ("on-demand") e il controllo degli episodi di sanguinamento, sia per la profilassi di routine per ridurre la frequenza di sanguinamenti e per la gestione perioperatoria nei bambini e negli adulti con emofilia A [42, 43].

### Modalità di somministrazione

Efmoroctocog alfa viene somministrato nell'arco di pochi minuti attraverso

un'infusione endovenosa con velocità di somministrazione che deve essere inferiore a 10mL/min. La posologia, la dose (espressa in Unità Internazionali – UI, dove 1 UI equivale alla quantità di FVIII contenuto in 1 dL di plasma umano normale [38]) e la durata della terapia sostitutiva con rFVIIIc dipendono dalle condizioni cliniche del paziente, dalla sede e dall'entità dell'evento emorragico e soprattutto dalla severità della carenza di FVIII.

Come già riportato in una precedente valutazione HTA [38], particolari indicazioni sono previste a seconda che si proceda con il trattamento on-demand o con la profilassi. **Nel caso del trattamento al bisogno per episodio emorragico** la dose necessaria di rFVIIIc si calcola sulla base dell'assunzione che 1 UI di FVIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività del FVIII nel plasma di 2 UI/dL. La formula utilizzata quindi per determinare la dose necessaria prevede: Unità richieste = peso corporeo (kg) x aumento desiderato del FVIII (%) (UI/dL) x 0,5 (UI/kg per UI/dL).

Al fine di ottenere la maggiore efficacia clinica possibile sullo specifico caso clinico è evidente che si debba porre attenzione alle opportune quantità e frequenza di somministrazione. La tabella 1 riporta le linee guida di dosaggio del farmaco per il trattamento on-demand degli episodi emorragici.

La tabella 2 riporta, invece, analogo approccio al dosaggio di Elocta per il trattamento on-demand in caso di paziente sottoposto a intervento chirurgico.

L'utilizzo del farmaco per la **profilassi a lungo termine** prevede una dose raccomandata

TABELLA 1

#### DOSAGGIO DI rFVIIIc PER IL TRATTAMENTO ON-DEMAND DI EPISODI EMORRAGICI

GRAVITÀ DELL'EMORRAGIA	LIVELLO DI FVIII RICHIESTO (%) (UI/dL)	FREQUENZA DELLE DOSI (ORE)	DURATA DELLA TERAPIA
<b>Emartrosi in fase iniziale, emorragia muscolare o del cavo orale</b>	20-40	Ogni 12-24 ore	Almeno 1 giorno, fino a che il sanguinamento, a cessazione del dolore, sia risolto o si sia giunti a guarigione
<b>Emartrosi più estesa, emorragia muscolare o ematoma</b>	30-60	Ogni 12-24 ore	Per 3-4 giorni o più fino alla risoluzione del dolore e dell'invalidità acuta
<b>Emorragie pericolose per la vita</b>	60-100	Ogni 8-24 ore	Finchè il paziente non è fuori pericolo

Modificata da: Calabrò et al 2019 [38].

TABELLA 2

DOSAGGIO DI rFVIII <sub>FC</sub> PER IL TRATTAMENTO ON-DEMAND IN CASO DI INTERVENTO CHIRURGICO			
GRAVITÀ DELL'EMORRAGIA	LIVELLO DI FVIII RICHIESTO (%) (UI/dL)	FREQUENZA DELLE DOSI (ORE)	DURATA DELLA TERAPIA
<b>Intervento chirurgico minore ed estrazioni dentarie</b>	30-60	Ogni 24 ore	Almeno 1 giorno, fino a guarigione
<b>Intervento chirurgico maggiore</b>	80-100 (pre-e post-operatorio)	Ogni 8-24 ore	Secondo necessità, fino a un'adeguata guarigione della ferita, quindi continuare per almeno 7 giorni per mantenere un'attività di FVIII compresa tra il 30 e il 60% (UI/dL)

Modificata da: Calabrò et al 2019 [38].

di 50 UI/kg ogni 3-5 giorni (regolabile e personalizzabile in base alla risposta del paziente in un intervallo compreso tra 25 e 65 UI/Kg e con intervalli di somministrazione più brevi o più lunghi). La dose e l'intervallo di somministrazione possono subire variazioni anche in funzione all'età del paziente, con un intervallo più frequente e un dosaggio talvolta più elevato nella popolazione pediatrica di età inferiore a 12 anni [38].

### Monitoraggio

Un passaggio cruciale nella gestione dei pazienti affetti da emofilia A è rappresentato dal monitoraggio continuo della concentrazione di FVIII per evitarne una riduzione eccessiva che potrebbe condurre a sanguinamento spontaneo ed emorragia [35]. Per questa ragione i test di laboratorio nei pazienti emofilici non sono cruciali solo per la diagnosi e la valutazione della gravità della malattia ma anche per il monitoraggio e l'ottimizzazione del trattamento [43]. Nel corso del trattamento è pertanto consigliabile effettuare un'ideale 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 [38]. 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 queste ragioni, recentemente, è stato proposto di personalizzare la profilassi con FVIII per ottimizzare la dose terapeutica richiesta in accordo con la risposta farmacocinetica individuale al FVIII [44, 45]. Tuttavia va ricordato che altri fattori, come i tipi di FVIII assay e il prodotto FVIII utilizzato, possono contribuire alle variazioni osservate tra pazienti e nei differenti campioni presi dallo stesso paziente [46].

### Controindicazioni

L'utilizzo di Elocta prevede quale principale controindicazione una possibile reazione di ipersensibilità al principio attivo (rFVIII<sub>FC</sub>) o ad uno degli eccipienti. Tale reazione di tipo allergico si può spiegare con i consueti segni e sintomi quali manifestazioni dermatologiche (orticaria e orticaria generalizzata), senso di costrizione toracica, problemi respiratori, ipotensione e anafilassi. In caso di comparsa di tale sintomatologia va interrotta immediatamente la terapia.

### Avvertenze

La terapia sostitutiva con rFVIII<sub>FC</sub> dovrebbe essere considerata con estrema cautela in specifici gruppi di pazienti. Nei soggetti con fattori di rischio cardiovascolare pre-esistenti la terapia potrebbe aumentare ulteriormente il rischio di eventi cardiovascolari. Nei pazienti necessitanti di accesso venoso centrale va

tenuta presente la possibilità di occorrenza di complicanze del cateterismo venoso centrale quali infezioni locali e sistemiche e trombosi nella sede del catetere. I dati relativi alle pazienti in stato di gravidanza e durante l'allattamento e all'effetto del farmaco sulla fertilità, sulla potenziale genotossicità e cancerogenicità e sullo sviluppo embriofetale non sono ad oggi disponibili o sufficienti per trarre conclusioni [39]. Non sono stati condotti studi specifici indaganti possibili interazioni tra Elocta e altri medicinali.

### Lo sviluppo di anticorpi inibitori

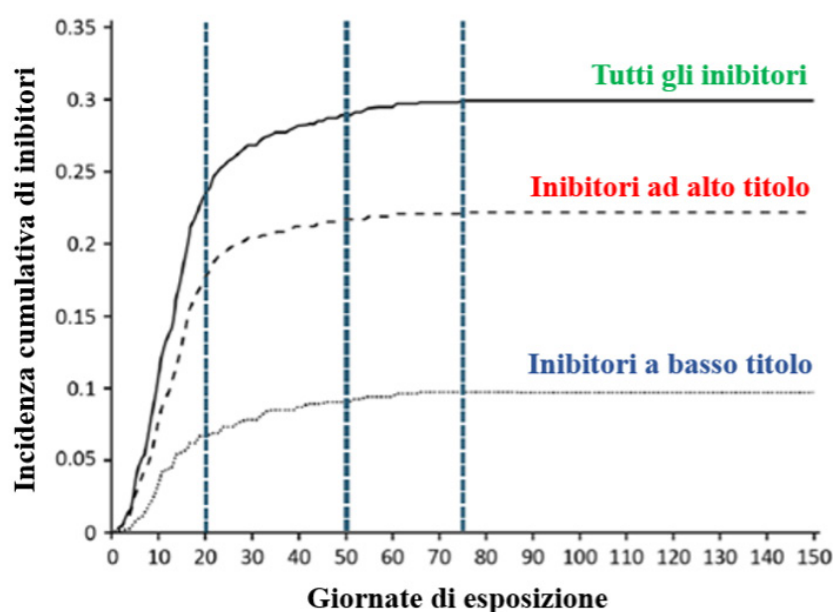
Una nota complicanza del trattamento, che può causare l'impossibilità di controllare adeguatamente l'emorragia, è rappresentata dallo sviluppo di anticorpi neutralizzanti verso il FVIII comunemente noti come "inibitori". Si tratta di immunoglobuline G dirette contro il FVIII misurabili in Unità Bethesda (UB) per mL di plasma. Qualora non si raggiungano i livelli plasmatici attesi di attività del FVIII o qualora l'emorragia non sia controllabile con una dose adeguata, deve essere ricercata la presenza di inibitori del FVIII. 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. Lo sviluppo di inibitori è un processo multifattoriale complesso che è influenzato sia da fattori genetici che ambientali [47-50]. Il rischio di sviluppare inibitori è spesso correlato alla severità della malattia e al tempo di esposizione al FVIII (essendo maggiore entro i primi 20 giorni di esposizione) [51-53], alla giovane età al primo trattamento, a fattori genetici come il tipo di mutazione del gene F8 [48, 50-55], a fattori ambientali [48, 51, 56], all'etnia, alla familiarità per lo sviluppo di inibitori, a fattori legati all'inizio e all'intensità del trattamento [50-53], al disegno dello studio [51], ai metodi e all'elaborazione dati [51, 52, 56], alla popolazione di riferimento inclusa e al possibile *selection bias* [53], e ai prodotti studiati [50, 51, 54, 56].

Raramente, gli inibitori si possono sviluppare dopo i primi 100 giorni di esposizione. 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. A rischio maggiore sono principalmente pazienti non trattati in precedenza (*previously-untreated*

FIGURA 1

LO SVILUPPO DI INIBITORI NEI PUPs CON EMOFILIA A GRAVE- DATI REGISTRO PedNet



Modificata da: Van den Berg et al. *Blood* 2019 [57]. Dati PedNet registry, n=1038.

patients, PUPs) o pazienti minimamente trattati (*minimally treated patients*, MTPs) 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*, PTPs) con almeno 100 giorni di esposizione.

Un'analisi di 1038 soggetti con emofilia A grave ha seguito per un periodo fino a 150 giornate di esposizione bambini individuati dal registro PedNet [57]. L'incidenza cumulativa complessiva di inibitori è stata pari al 28,9% a 50 giornate di esposizione. Il plateau per inibitori complessivi è stato raggiunto dopo 50 giornate di esposizione, per gli inibitori ad alto titolo dopo circa 20 giornate e per quelli a basso titolo dopo circa 75 giornate di esposizione (Figura 1).

Invece, in pazienti precedentemente trattati (*previously-treated patients* - PTPs), 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

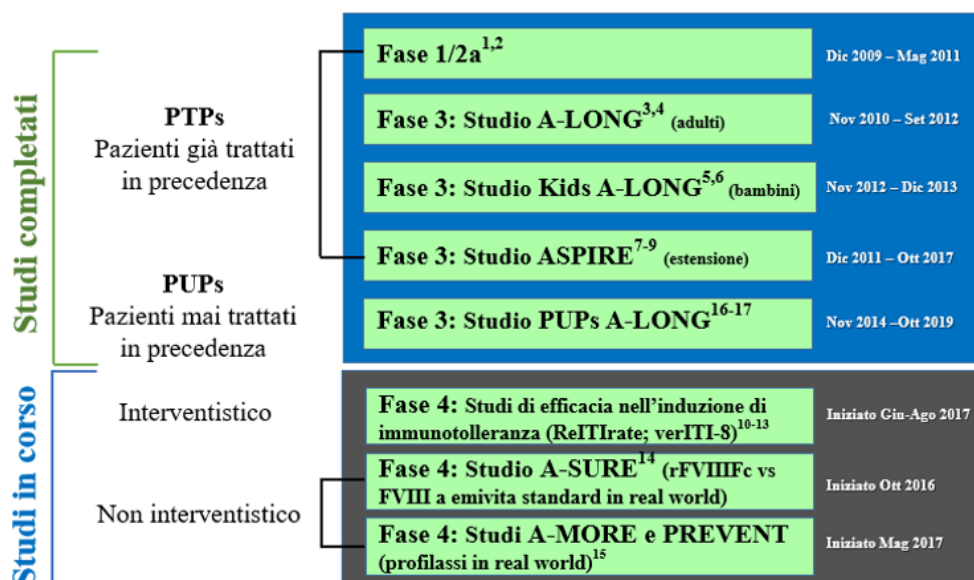
titolo) dopo il passaggio da un prodotto a base di FVIII a un altro. In questi casi, si raccomanda un attento monitoraggio di tutti i pazienti in merito alla comparsa di inibitori. In caso di comparsa di inibitori del FVIII nei pazienti con emofilia A grave per procedere all'eradicazione si effettua la Immune Tolerance Induction (ITI) un trattamento consistente nell'infusione quotidiana di alte dosi di FVIII (100-200 UI/Kg/die) o, a dosaggio più basso, a giorni alterni (25 UI/Kg) per un lungo periodo (1-2 anni) al fine di rendere il paziente tollerante al FVIII esogeno [58, 59]. I tassi di successo della procedura ITI, secondo precedenti studi, si attestano tra il 50 e l'88%.

## GLI STUDI DI EFFICACIA E DI ESTENSIONE

Gli studi clinici inerenti il rFVIIIc si suddividono in sperimentazioni di fase 1/2a e 3 (di efficacia e di estensione) già completate e di sperimentazioni di fase 4 ancora in corso. In particolare, come emerge in figura 2, sono

FIGURA 2

### STUDI CLINICI COMPLETATI E IN CORSO INERENTI rFVIIIc



1) *ClinicalTrials.gov* NCT01027377; 2) Powell et al. *Blood* 2012; 3) *ClinicalTrials.gov* NCT01181128; 4) Mahlangu et al. *Blood* 2014; 5) *ClinicalTrials.gov* NCT01458106; 6) Young et al. *J Thromb Haemost* 2015; 7) *ClinicalTrials.gov* NCT01454739; 8) Nolan et al. *Haemophilia* 2020; 9) Konkle et al. *EAHAD* 2019 P039; 10) *ClinicalTrials.gov* NCT03103542; 11) *ClinicalTrials.gov* NCT03093480; 12) *ClinicalTrials.gov* NVT03951103; 13) Carcao et al. *HTRS* 2019 P12; 14) *ClinicalTrials.gov* NCT02976753; 15) *ClinicalTrials.gov* NCT02234323; 16) Königs et al. *ISTH* 2020 OC 03; 17) *ClinicalTrials.gov* NCT02234323



stati completati gli studi di fase 1 e 2a [60, 61], lo studio A-LONG (efficacia nella popolazione adulta previously-treated patients - PTPs) [62, 63] e lo studio Kids A-LONG (efficacia nella popolazione pediatrica previously-treated patients - PTPs) [64, 65] di fase 3, lo studio ASPIRE (studio di estensione su previously-treated patients - PTPs adulti e pediatrici) [66, 67] di fase 3, e lo studio PUPs A-LONG (efficacia nella popolazione non trattata in precedenza "previously-untreated patients" - PUPs) [68, 69]. Tra gli studi in corso di fase 4 vi sono gli studi PREVENT e A-MORE di efficacia della profilassi di rFVIII Fc in *real world* [70] e lo studio A-SURE di efficacia *real world* di rFVIII Fc confrontato al FVIII a emivita standard [69]. Vanno infine menzionati gli studi ReITrate e verITI-8 di efficacia nell'induzione di immunotolleranza [71-74].

### Sintesi degli studi già inseriti nel precedente HTA

Lo studio di fase 1/2a di Powell e colleghi [61] ha mostrato una buona tollerabilità di rFVIII Fc con entrambi i dosaggi di 25 UI/kg e 65 UI/kg. L'emivita del prodotto è risultata maggiore, mentre la clearance minore quando confrontate con quelle di un prodotto convenzionale rFVIII. I risultati di questo studio hanno mostrato rispetto al rFVIII convenzionale un profilo farmacocinetico migliore che hanno consentito di ipotizzare una frequenza di somministrazione minore nel regime di profilassi [38].

L'efficacia di emorotocog alfa nella profilassi, terapia delle emorragie acute e gestione perioperatoria è stata quindi investigata in due trial di fase III open-label, non comparativi, multicentrici internazionali che hanno arruolato partecipanti di età pari o superiore a 12 anni (A-LONG) o inferiore a 12 anni (Kids A-LONG) affetti da emofilia A grave [40].

Nello studio A-LONG [63], rFVIII Fc ha mostrato un eccellente profilo di efficacia, con valori di Annualized Bleeding Rate (ABR) bassi nella popolazione adulta e adolescente. Lo studio ha coinvolto 165 adolescenti di età superiore a 12 anni e adulti suddivisi in tre gruppi: un gruppo che ha effettuato una profilassi individualizzata - PI (n=118) con 25-65 UI/Kg di rFVIII Fc ogni 3-5 giorni, un gruppo che ha effettuato una profilassi settimanale (ogni 7 giorni) - WP con 65 UI/

Kg di rFVIII Fc (n=24); e un gruppo che ha effettuato il trattamento on-demand con 10-50 UI/Kg di rFVIII Fc al bisogno (n=23). Adulti e adolescenti erano eleggibili per lo studio A-LONG se erano stati trattati con qualsiasi prodotto FVIII per  $\geq 150$  giorni di esposizione e avevano una storia di almeno 12 sanguinamenti nei 12 mesi precedenti allo studio [63]. 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 di rFVIII Fc. La maggior parte dei soggetti (81,4%) nel braccio di profilassi non ha richiesto nessun aggiustamento di dosaggio [63]. Questi dati hanno confermato la relativa facilità con cui i soggetti sono passati dal precedente regime FVIII a rFVIII Fc (lo studio A-LONG ha previsto, infatti, il reclutamento di pazienti già trattati in precedenza - PTPs). Il profilo farmacocinetico, in termini di prolungata emivita e clearance ridotta rispetto ai prodotti convenzionali di rFVIII, ha ribadito la possibilità di ridurre la frequenza di somministrazione e quindi migliorare la potenziale aderenza terapeutica dei pazienti ipotizzata in seguito ai risultati degli studi di fase 1/2a [61].

Nei pazienti pediatrici di età inferiore a 12 anni nello studio Kids A-LONG [65], che ha reclutato 71 soggetti suddivisi in due gruppi in base all'età (età <6 anni, n=36; età 6-12 anni, n=35) l'efficacia di rFVIII Fc è stata confermata. I bambini erano eleggibili per essere inclusi nello studio Kids A-LONG se erano stati trattati con qualsiasi prodotto FVIII per  $\geq 50$  giorni di esposizione [65]. In particolare, l'81,4% degli episodi di sanguinamento sono stati risolti con una sola infusione di rFVIII Fc. Inoltre, il 46,4% dei bambini non ha manifestato episodi emorragici durante lo studio. Le analisi farmacocinetiche supportano anche per la popolazione pediatrica la possibilità di estendere l'intervallo di dosaggio e di ridurre la frequenza di infusione con rFVIII Fc rispetto a prodotti convenzionali rFVIII.

Gli studi A-LONG e Kids A-LONG hanno confermato la lunga emivita di emorotocog alfa (da 1,4 a 1,8 volte più lunga di rFVIII convenzionale). Inoltre, hanno dimostrato l'efficacia di emorotocog alfa nel prevenire gli episodi di sanguinamento, inclusi quelli nelle articolazioni target (le articolazioni in cui il sanguinamento è ricorrente). Grazie alla

terapia sostitutiva con rFVIIIc è stato possibile, secondo gli studi menzionati, mantenere o aumentare l'attività fisica nella maggioranza dei pazienti [40, 65]. In conclusione, gli studi di efficacia di fase 3 supportano l'approccio del regime in profilassi a lungo termine per il quale raccomandano iniezioni intravenose di emfuroctocog alfa ogni 3-5 giorni [65].

### Evidenze real-world di emfuroctocog alfa

Keepanasseril et al. hanno riportato i dati di utilizzo nei primi 8 mesi dalla data di disponibilità di emfuroctocog alfa in Canada (febbraio 2016) in pazienti di  $\geq 12$  anni [75]. I dati raccolti si riferiscono a 105 pazienti con emofilia A grave. In seguito al passaggio a rFVIIIc la dose settimanale mediana è risultata essere di 82 UI/Kg (range 26-140 UI). Prima del passaggio la mediana era 101 UI/Kg [70-115]. Il passaggio da rFVIII a emivita standard a rFVIIIc a emivita estesa ha ridotto, secondo gli autori, l'utilizzo del fattore del 19% [75]. In nessuno dei pazienti è stato osservato sviluppo di inibitori ma va rimarcato come il periodo di follow-up sia stato relativamente breve. I dati di un sottogruppo relativo ad un ampio programma pediatrico su 45 bambini con emofilia A grave hanno mostrato una riduzione del numero di infusioni per settimana da una media di 3 a 2 (una riduzione di una infusione a settimana per paziente [75].

Wang & Young hanno invece esaminato retrospettivamente i dati real world in pazienti affetti da emofilia A trattati con rFVIIIc [76]. L'analisi retrospettiva ha previsto la valutazione delle cartelle cliniche contenute nel Children's Hospital Los Angeles Haemostasis and Thrombosis Centre database. In totale 17 pazienti con emofilia A hanno sperimentato una riduzione dell'ABR e dell'ABR articolare rispettivamente da 2,3 a 1,8 e da 1,3 a 0,71. I risultati da questa esperienza clinica "real world" supportano i risultati dei trial clinici pubblicati. La frequenza di dosaggio di rFVIIIc (da 1 volta ogni 3 giorni a 1 volta ogni 5 giorni) è paragonabile a quella dei trial clinici. Anche i bassi valori di ABR e di ABR articolare sono coerenti con quanto riportato nelle sperimentazioni cliniche e, inoltre, i pazienti hanno riportato una riduzione di ABR e di ABR articolare dopo aver iniziato rFVIIIc a emivita estesa anche se arrivavano già tutti da un trattamento in regime di profilassi [76]. Il successo del passaggio a rFVIIIc

nell'esperienza real world è stato testimoniato anche in un'ulteriore analisi su 30 pazienti seguiti presso l'Haemophilia treatment center (HTC) dell'ospedale universitario di Strasburgo [77].

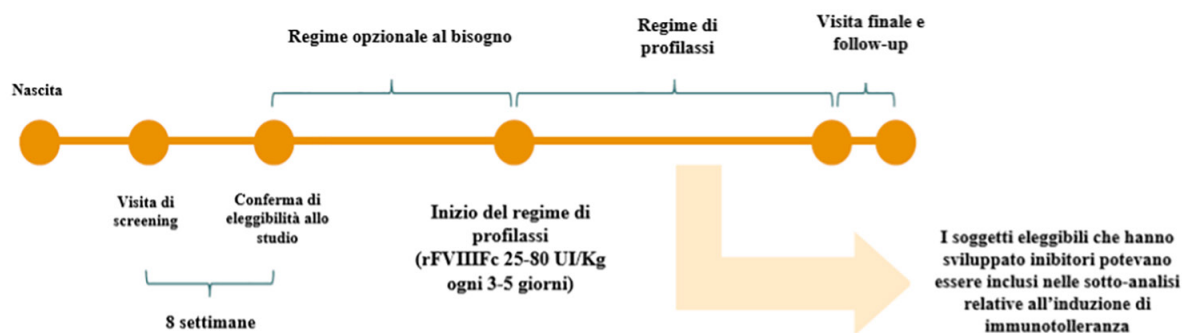
### Lo studio PUPs A-LONG: efficacia nei pazienti mai trattati in precedenza

Lo studio PUPs A-LONG è uno studio di fase 3 open-label, multicentrico, a singolo braccio volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di emfuroctocog alfa nella prevenzione e trattamento di episodi di sanguinamento nei previously-untreated patients - PUPs <6 anni di età e peso  $\geq 3,5$  Kg che hanno emofilia A grave (<1 IU/dL di fattore VIII endogeno) [68, 69], in considerazione del fatto che il rischio di sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) è più alto in questi pazienti non trattati in precedenza - PUPs rispetto ai pazienti precedentemente trattati - PTPs (~30 % vs. <1%) [40, 47, 57]. Lo sviluppo di inibitori, come già visto, è la complicanza correlata al trattamento più grave in quanto essi possono limitare l'efficacia della terapia sostitutiva del fattore di coagulazione e possono avere un forte impatto sulle condizioni cliniche dei pazienti, sulla funzionalità fisica e sulla qualità della vita [47, 68, 78]. La maggior parte degli inibitori si verifica entro i primi 50 giorni di esposizione alla terapia con FVIII nei *previously-untreated patients* - PUPs [57], e gli inibitori più difficili da gestire, quelli ad alto titolo, si verificano in circa il 20% dei PUPs solitamente entro 20 giornate di esposizione al FVIII [10, 40, 48, 57, 79, 80]. La durata prevista dello studio è stata pari a 50 giornate di esposizione o fino al completamento del regime di induzione di immunotolleranza (ITI) se passati al regime ITI. La valutazione degli inibitori è stata fatta dopo 5, 10, 20 e 50 giornate di esposizione e in occasione delle visite ad interim. La figura 3 riporta il disegno dello studio PUPs A-LONG.

L'endpoint primario era lo sviluppo di inibitori (un alto titolo di inibitori è definito come un test sugli inibitori e un test di conferma [progettato a  $\geq 2$  settimane dal campione originale], entrambi con risultati  $\geq 0,60$  BU/mL), i tre endpoint secondari erano rappresentati dal tasso di sanguinamento annualizzato, dal consumo di fattore annualizzato e dalla valutazione degli episodi di sanguinamento (numero di iniezioni e dose per iniezione per risolvere un episodio di sanguinamento,

FIGURA 3

## DISEGNO DELLO STUDIO PUPS A-LONG



Modificata ed elaborata da: Königs et al. 2020 [68]; ClinicalTrials.gov NCT02234323 [69].

risposta al trattamento per gli episodi di sanguinamento valutata usando uno score a 4 punti: eccellente, efficace, parzialmente efficace, inefficace) [81].

Nello studio PUPS A-LONG lo sviluppo di inibitori si è verificato con una tempistica mediana, espressa in giornate di esposizione, pari a 9 (IQR 4-14) per gli inibitori ad alto titolo ( $\geq 5$  BU/mL;  $n=14$ ), a 12 (IQR 1-53) per gli inibitori a basso titolo ( $\geq 0,60$  e  $< 5$  BU/mL;  $n=14$ ) e complessivamente per tutti i soggetti che hanno sviluppato inibitori ( $n=28$ ) a 9 giornate di esposizione (IQR 1 -53). Il tasso di inibitori complessivo e ad alto titolo è stato rispettivamente del 31,1% (28/90) e del 15,6% (14/90) per i pazienti con  $\geq 10$  giornate di esposizione (inclusi però anche 3 pazienti con  $< 10$  giornate di esposizione). Il tasso di sanguinamento annualizzato (*Annualized Bleeding Rate* - ABR) mediano complessivo è risultato pari a 2,24 (0,00-5,94) per il trattamento episodico ( $n=81$ ) e pari a 1,49 (0,00 - 4,40) per il trattamento in profilassi ( $n=89$ ). L'ABR mediano spontaneo è stato pari a 0,00 (0,00 - 1,41) nel caso del trattamento episodico mentre pari a 0 nel caso del trattamento in profilassi. Non ci sono stati sanguinamenti spontanei articolari e pertanto l'ABR mediano spontaneo articolare è risultato pari a 0 sia per il trattamento episodico che per quello in profilassi [68].

I risultati finali dello studio PUPS A-LONG, i primi di uno studio prospettico con dati completi di un rFVIII a emivita prolungata nel trattamento dei PUPS con emofilia A grave, sono stati presentati nel luglio 2020 al congresso ISTH [68] ma già i risultati preliminari

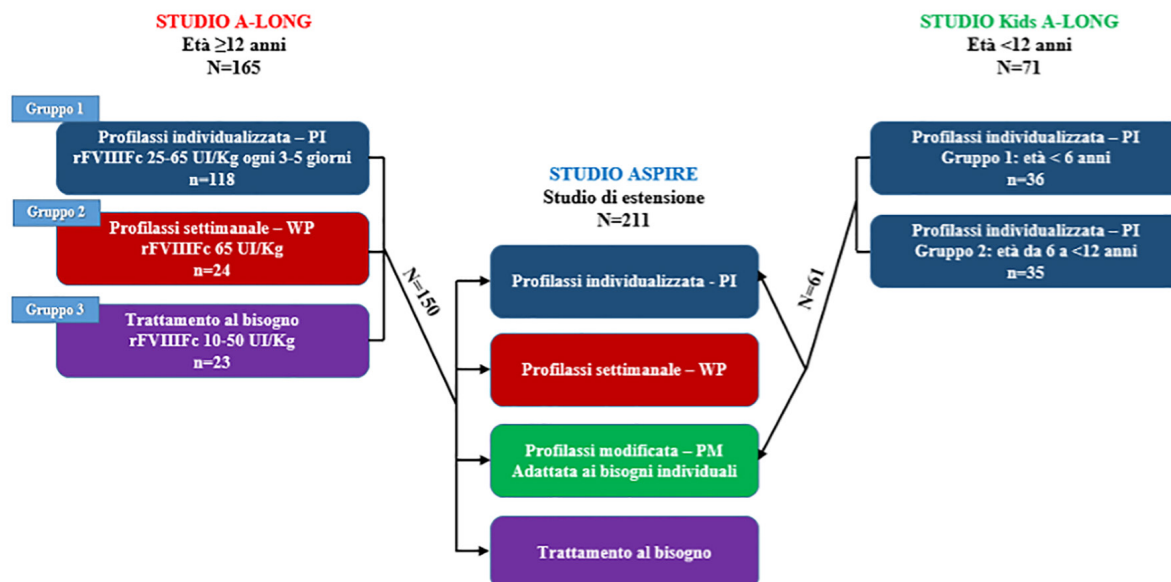
presentati nel 2019 avevano consentito di rimuovere la dicitura/restrizione “no data available in *previously-untreated patients* - PUPS” per emofilia A grave [40]. Lo sviluppo di inibitori complessivo è risultato nel range stesso, sebbene l'incidenza cumulativa degli inibitori ad alto titolo sia stata più bassa di quella riportata in altre esperienze in letteratura (es. SIPPET [rFVIII: 28,4%] [82] e PedNet [FVIII: 22,4%] [83]). I dati finali dello studio PUPS A-LONG dimostrano che la somministrazione di rFVIII Fc è stata ben tollerata ed efficace per la prevenzione e il trattamento di sanguinamenti in *previously-untreated patients* - PUPS con emofilia A grave. I tassi di sanguinamento annualizzati (ABR) sono rimasti bassi durante tutto lo studio (il gruppo in regime di profilassi composto da 89 soggetti ha avuto un ABR mediano di 1,49 [IQR 0,00-4,40] e una durata di trattamento mediana di 44 settimane (range 0,0-96,6)) e la maggior parte dei sanguinamenti è stata risolta con una singola iniezione di rFVIII Fc senza problemi inattesi di sicurezza.

### Lo studio di estensione ASPIRE

Lo studio ASPIRE [66] è stato un trial open-label, non randomizzato ad estensione globale volto a valutare la sicurezza a lungo termine e l'efficacia di rFVIII Fc per la prevenzione e il trattamento degli episodi di sanguinamento in adulti precedentemente trattati ( $\geq 150$  precedenti giorni di esposizione documentati) e bambini precedentemente trattati ( $\geq 50$  precedenti giorni di esposizione documentati) in quanto affetti da emofilia grave A ( $< 1$  IU/dL [ $< 1\%$ ] di attività del

FIGURA 4

INCLUSIONE DEI PAZIENTI NELLO STUDIO ASPIRE



FVIII endogeno) [19].

I soggetti reclutabili erano coloro che avevano completato il trial di sicurezza ed efficacia di fase 3 precedente la somministrazione di rFVIII Fc (studio A-LONG [62]: soggetti di età pari o superiore a 12 anni; studio Kids A-LONG [64]: soggetti di età inferiore a 12 anni) [63, 65]. Nello studio ASPIRE sono stati successivamente reclutati, inoltre, ulteriori 29 soggetti provenienti da due trial di farmacocinetica e sicurezza più piccoli [84, 85] ma sono stati esclusi dalle analisi di Nolan per la loro breve durata di trattamento all'interno dello studio ASPIRE. L'esclusione di questi soggetti non influenza gli outcomes riportati. La figura 4 riporta lo schema di inclusione dei pazienti dagli studi A-LONG e Kids A-LONG nello studio di estensione ASPIRE.

Tra i soggetti esclusi anche coloro con una storia di anticorpi inibitori anti-FVIII-neutralizzanti, di ipersensibilità associata a un qualsiasi concentrato FVIII o a una qualsiasi immunoglobulina intravenosa, o di altri disturbi della coagulazione. Ulteriori dettagli sul disegno dello studio e sul trattamento sono stati pubblicati in precedenza [86, 87]. All'arruolamento erano disponibili tre regimi di profilassi (profilassi individualizzata - PI, profilassi settimanale - WP, e profilassi modificata -PM) e un regime on-demand (regime di trattamento episodico - ET) per i soggetti

adolescenti ( $\geq 12$  anni) e adulti. I soggetti pediatrici ( $< 12$  anni) erano eleggibili per PI o PM ma potevano passare agli altri regimi una volta raggiunti i 12 anni d'età. Per tutti i regimi di profilassi, il dosaggio e l'intervallo tra dosi era basato sulla farmacocinetica individuale (se disponibile) e sul profilo clinico osservato negli studi di efficacia e sui valori di picco e di minima durante lo studio ASPIRE. Il gruppo PI ha ricevuto rFVIII Fc a un dosaggio e intervallo volti a raggiungere i livelli di attività di FVIII plasmatica minima  $\leq 5\%$ , con la più bassa dose efficace somministrata per raggiungere i livelli minimi target dell'1-3%. Tale gruppo PI ha ricevuto rFVIII Fc con dosi pari a 25-65 UI/Kg ogni 3-5 giorni, o due volte a settimana 20-65 UI/Kg al giorno 1 e 40-65 UI/Kg al giorno 4; i soggetti di età  $< 12$  anni hanno ricevuto dosi  $\leq 80$  UI/kg con intervalli di dosaggio pari o superiori a 2 giorni. Il gruppo WP ha ricevuto 65 UI/kg di rFVIII Fc alla settimana. In caso di impossibilità a raggiungere con i regimi PI o WP la profilassi ottimale, i soggetti potevano passare a un regime PM personalizzato dal ricercatore. Nel gruppo ET, la dose era basata sul tipo e sulla gravità di sanguinamento individuale. Nel corso dello studio ASPIRE, i soggetti potevano passare tra un regime e l'altro in qualsiasi momento. I soggetti sono stati seguiti per  $\geq 100$  giornate di esposizione a rFVIII Fc tra gli studi di efficacia e il trial di

estensione e hanno continuato nello studio di estensione per 4 anni o fino a quando la terapia è diventata disponibile da un punto di vista commerciale nel loro paese. Le visite di follow-up sono state programmate a intervalli di 6 mesi ( $\pm 2$  settimane).

L'endpoint primario è stato lo sviluppo di inibitori. La valutazione degli inibitori è stata effettuata per ogni visita dello studio o ogni qualvolta vi fosse il sospetto di sviluppo di inibitori. È stato considerato come risultato positivo in termini di sviluppo degli inibitori un valore di anticorpi neutralizzanti  $\geq 0.6$  BU/mL confermati dal Nijmegen modificato da Bethesda assay entro 2-4 settimane dall'occorrenza iniziale. Gli endpoint secondari erano il tasso di sanguinamento annualizzato (ABR valutato in 5 diverse modalità: complessivo, spontaneo, traumatico, articolare e spontaneo articolare) per soggetto, il totale di giornate d'esposizione al rFVIIIc, il dosaggio in regime di profilassi totale settimanale e il consumo annuale, la valutazione globale del medico in merito alla risposta al regime di trattamento adottato (eccellente, efficace, parzialmente efficace o inefficace) e l'autovalutazione soggettiva di risposta al trattamento di sanguinamenti acuti (eccellente, buona, moderata o nessuna risposta). Ulteriori endpoints hanno incluso l'incidenza di eventi avversi, la valutazione del ricercatore e del chirurgo in merito alla risposta emostatica dopo intervento di chirurgia maggiore (definito in precedenza in Srivastava et al 2013 [16]), il numero di infusioni e la dose per infusione di rFVIIIc per mantenere l'emostasi durante la chirurgia maggiore [16] e l'Hemophilia Joint Health Score (HJHS) o l'Hemophilia Joint Health Score modificato (mHJHS) rispettivamente per i soggetti di età  $<12$  e  $\geq 12$  anni. Il HJHS è uno strumento sensibile per il rilevamento di segni precoci di danno articolare e per la valutazione della salute articolare nei bambini [88, 89]. Le modifiche nel mHJHS, per adolescenti e adulti, sono minime [88, 90].

### ABR

Il tasso di sanguinamento annualizzato (*Annualized Bleed Rate* – ABR) è rimasto basso e stabile nel corso dello studio ASPIRE nei gruppi facenti i regimi di profilassi ed è stato più basso nei soggetti provenienti dallo studio A-LONG e seguenti il regime PI (mediana per tutte le categorie ABR  $<1.0$ ). L'ABR mediana per i

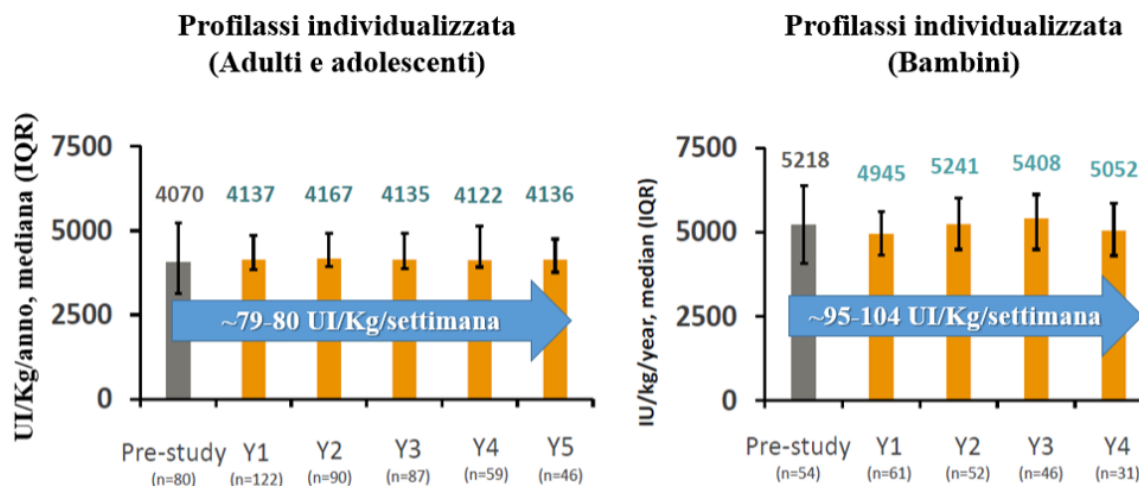
sanguinamenti articolari spontanei è stata di 0.0 per i soggetti di tutte le età riceventi il regime di profilassi individualizzata. Gli ABR sono risultati bassi anche per i soggetti con salute articolare deteriorata ( $\geq 1$  articolazione target all'ingresso negli studi di efficacia A-LONG e Kids A-LONG). In questo gruppo, la mediana complessiva di ABR durante lo studio ASPIRE per i soggetti provenienti da A-LONG è stata di 0.7 (IQR 0.0-2.8) per il regime PI (n=72), 2.2 (IQR 0.3-5.2) per il regime WP (n=16), 5.0 (IQR 2.9-11.0) per il regime PM (n=16) e 16.1 (IQR 0.0 – 37.8) per il trattamento al bisogno (n=11). I valori corrispondenti per i soggetti con  $\geq 1$  articolazione target all'inizio dello studio Kids A-LONG sono stati pari a 1.1 (IQR 0.6-2.2) per il regime PI (n=7) e 4.1 (n=1) per il regime PM durante lo studio ASPIRE. Dall'inizio alla fine di ASPIRE, i cambiamenti medi nella mHJHS per i soggetti adolescenti e adulti (n=72) e nella HJHS per i pazienti pediatriche (n=35) sono stati rispettivamente  $-2.5 \pm 7.1$  e  $-0.5 \pm 1.7$  [19].

### Intervallo tra dosi, consumo del fattore e compliance

L'intervallo di dosaggio mediano per il regime PI è stato approssimativamente di 3,5 (3,5 – 5,0 adolescenti e adulti; 3,5 – 3,5 bambini) giorni per tutte le fasce d'età. Per i soggetti provenienti dallo studio A-LONG, gli intervalli mediani di dosaggio per i regimi WP e PM sono stati rispettivamente di 7.0 (7,0 – 7,1) e 5.0 (4,0 – 6,9) giorni. La maggior parte dei soggetti (A-LONG: 71%; Kids A-LONG: 89%) ha mantenuto gli intervalli di dosaggio raggiunti negli studi di efficacia di provenienza [19]. Per adulti e adolescenti, l'intervallo di dosaggio si è allungato per il 21% dei soggetti e si è accorciato per l'8% dei soggetti; il 23% ha allungato l'intervallo di dosaggio a più di 5 giorni. Per i soggetti pediatriche, i valori corrispondenti sono stati pari rispettivamente al 7% e al 5%, e il 3% (tutti al di sotto dei 6 anni di età) ha allungato il proprio dosaggio di intervallo a più di 5 giorni. Non ci sono state variazioni nel consumo di fattore mediano settimanale per adulti e adolescenti (n=128) dalla fine dello studio A-LONG (75 UI/kg, IQR 70-91) alla fine di ASPIRE (75 UI/kg, IQR 70-97). Per i soggetti pediatriche (n=61), il consumo di fattore settimanale mediano è risultato più alto in ASPIRE (95 UI/kg, IQR 75-116) che alla fine di Kids A-LONG (75 UI/kg, IQR 75-105). Nella figura 5 si mostra

FIGURA 5

CONSUMO ANNUALIZZATO DI rFVIIIc IN REGIME DI PROFILASSI



Elaborato da: Konkle et al 2019 [67].

L'andamento del consumo annualizzato di rFVIIIc in regime di profilassi nel periodo di osservazione preso in considerazione nello studio di estensione.

Complessivamente, il 94% (190/202) e il 95% (192/202) dei soggetti in un regime di profilassi è stato rispettivamente aderente alla dose (entro l'80-125% del dosaggio prescritto e aderente all'intervallo di dosaggio (entro  $\pm 1$  giorno dall'intervallo prescritto)).

### Valutazione globale di risposta alla profilassi

Più del 99% delle valutazioni delle risposte durante le visite di follow-up dei soggetti è risultata eccellente (87% [1464/1680]) o efficace (13% [210/1680]). La parte restante (0.4% [6/1680]) è stata classificata come parzialmente efficace. Non ci sono state valutazioni con risultato di inefficacia durante ASPIRE.

### Controllo degli episodi di sanguinamento acuto

Complessivamente, più del 75% degli episodi acuti di sanguinamento è stato controllato da una singola infusione di rFVIIIc e più del 93% con  $\leq 2$  infusioni. Nella tabella 3 sono riportati i dati relativi al controllo degli episodi acuti di sanguinamento nello studio di estensione ASPIRE suddivisi per studio di

provenienza e regime di trattamento.

Nella maggioranza dei casi la prima infusione ( $\geq 73\%$ ) è stata valutata avere un'eccellente o buona risposta da parte dei soggetti.

### Gestione perioperatoria

Durante ASPIRE, sono stati condotti 39 interventi di chirurgia maggiore e 69 interventi di chirurgia minore rispettivamente in 26 e 54 soggetti. I più comuni interventi di chirurgia maggiore hanno incluso artroplastiche unilaterali di ginocchio, gomito e anca, toracotomia artroscopica, chirurgia spinale e ureterosopia. Due dei 39 interventi di chirurgia maggiore sono stati eseguiti in A-LONG e il periodo riabilitativo è stato esteso allo studio ASPIRE. Dei 37 interventi di chirurgia maggiore eseguiti durante ASPIRE, 33 sono stati valutati per la risposta emostatica e tutti sono stati valutati come eccellenti (94% [31/33]) o buoni (6% [2/33]). Nel caso di soggetti adulti e adolescenti il 74% ha richiesto una infusione di rFVIIIc per mantenere l'emostasi durante l'intervento di chirurgia maggiore, il 17% ha richiesto due infusioni, e dati specifici sulle infusioni sono mancanti per i restanti soggetti operati (9%). Nel caso dei pazienti pediatrici una sola infusione di rFVIIIc è stata sufficiente per mantenere l'emostasi durante entrambi gli interventi di chirurgia maggiore.

TABELLA 3

CONTROLLO DEGLI EPISODI ACUTI DI SANGUINAMENTO NELLO STUDIO ASPIRE						
REGIME DI TRATTAMENTO	STUDIO A-LONG				STUDIO KIDS A-LONG	
	PI N=110	WP N=27	MP N=21	AL BISOGNO N=13	PI ETÀ <6 ANNI N=29	PI ETÀ 6-12 ANNI N=29
Episodi richiedenti ≤2 trasfusioni, %	93,7	97,1	94,3	99,2	93,5	93,4
Episodi richiedenti ≤1 trasfusione, %	82,5	91,5	85,7	97,9	79,9	75,8
Dose mediana (IQR) totale per episodio di sanguinamento, UI/Kg	50,4 (30,4 - 58,8)	33,7 (26,7 - 54,0)	40,3 (31,5 - 63,2)	26,4 (20,4 - 30,3)	58,4 (33,8 - 84,4)	52,1 (42,4 - 75,5)

Modificata da: Nolan et al 2020 [19]

La dose mediana di rFVIIIc per infusione durante la chirurgia è stata di 59,6 UI/kg per adulti e adolescenti e 51,8 UI/kg per i pazienti pediatrici. La stragrande maggioranza di interventi di chirurgia maggiore (92%) non ha richiesto trasfusioni di eritrociti.

Lo studio di estensione ASPIRE è stato completato nel 2018. I risultati finali hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia sostenuta di emorotocog alfa fino a 4 anni nei pazienti con emofilia A grave precedentemente trattati (*Previously Treated Patients* - PTPs) [40]. Dati dello studio hanno mostrato anche la sicurezza ed efficacia nei trial di origine (A-LONG e Kids A-LONG) con rispetto alla prevenzione e trattamento degli eventi di sanguinamento, anche nel setting chirurgico [42]. Non sono stati riportati inibitori, né eventi avversi gravi correlati al trattamento né decessi. Il tasso di sanguinamento annualizzato (ABR) è rimasto basso: con la profilassi rFVIIIc individualizzata, l'ABR spontaneo mediano in tutti i gruppi d'età studiati è rimasto <1 e l'ABR spontaneo articolare mediano è stato di 0.

Gli score di salute articolare migliorati hanno dimostrato un beneficio clinico oltre ai bassi tassi di sanguinamento. Sia lo studio A-LONG sia il Kids A-LONG hanno esclusivamente arruolato PTPs con emofilia A grave [40].

Una post-hoc analisi ha poi 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. [5] 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 A grave trattata a lungo termine con profilassi rFVIIIc.

## ULTERIORI AGGIORNAMENTI SULL'EFFICACIA DI ELOCTA

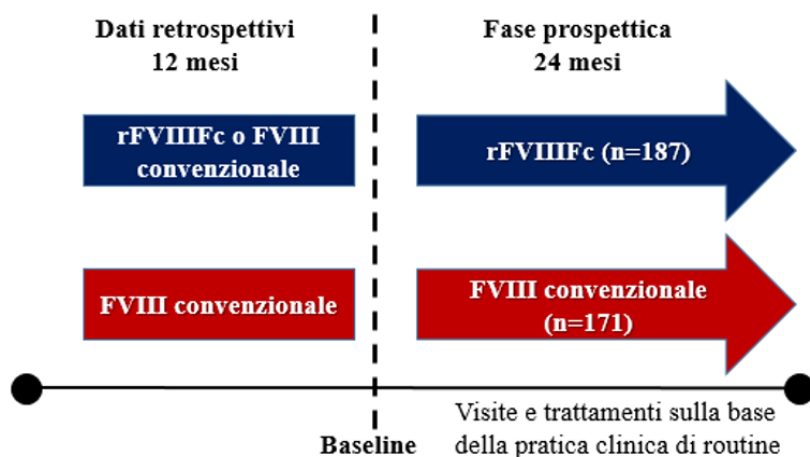
### Lo studio A-SURE

A-SURE è uno studio di fase IV attualmente in corso, non-interventistico, osservazionale prospettico (Figura 6) di durata pari a 24 mesi che include la raccolta di dati pre-baseline per un periodo di un anno appartenenti a individui maschi con emofilia A che hanno ricevuto una profilassi con FVIII, provenienti da 45 centri europei [5].

Il trattamento in regime di profilassi con fattore VIII è prescritto in accordo con la pratica clinica usuale, basandosi sulla scelta fatta dal paziente e dal medico prima dell'inclusione del paziente stesso nello studio, mentre i pazienti per cui è stato prescritto rFVIIIc sono stati arruolati nel braccio di trattamento rFVIIIc e sono stati appaiati a pazienti con caratteristiche simili al baseline e in trattamento con FVIII convenzionale [5]. I dati relativi alla situazione "pre-baseline" coprono un periodo di 12 mesi e sono stati raccolti retrospettivamente. L'obiettivo primario dello studio A-SURE è quello di

FIGURA 6

DISEGNO DELLO STUDIO A-SURE



Modificato da: Oldenburg et al 2019 [5].

valutare l'efficacia di rFVIII Fc paragonato ai fattori convenzionali nel trattamento in regime di profilassi di pazienti con emofilia A in un periodo prospettico di 24 mesi. Per valutare questo obiettivo primario sono stati stabiliti tre endpoints primari: (1) ABR, valutato come da pratica clinica locale e definito come qualsiasi episodio di sanguinamento durante il trial che richieda un trattamento con un prodotto FVIII (questo può essere sia un sanguinamento riportato da un paziente sia un sanguinamento confermato dal medico); (2) le frequenze di iniezione annualizzate; (3) il consumo di fattore annualizzato valutato sulla base del fattore erogato [5].

Nel mese di febbraio 2020 sono stati presentati al *13th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD)* (The Hague, Netherlands) i dati relativi alla situazione al *baseline* dello studio A-SURE [91]. In totale sono stati arruolati 358 pazienti da 45 centri di trattamento per l'emofilia in nove paesi. Di questi pazienti, 187 sono stati inseriti nel braccio di trattamento rFVIII Fc e 171 nel braccio FVIII convenzionale [5, 91]. I dati al *baseline* e le caratteristiche della malattia sono per la maggior parte ben bilanciati tra i due gruppi. La proporzione di pazienti con storia di inibitori è risultata più alta nel braccio FVIII convenzionale rispetto al braccio rFVIII Fc. Proporzioni simili di pazienti in entrambi i gruppi di trattamento si sono sottoposte a chirurgia nei

12 mesi precedenti l'inclusione nello studio (35 pazienti in totale, di cui 14 nel braccio FVIII convenzionale [8,2%] e 21 nel braccio rFVIII Fc [11,2%]). I dati al *baseline* mostrano un ABR più alto nei pazienti che nello studio A-SURE hanno effettuato lo switch a rFVIII Fc rispetto a quelli che hanno proseguito con il FVIII convenzionale. La frequenza annualizzata di iniezioni di FVIII convenzionale e l'ultimo dosaggio settimanale di FVIII convenzionale prescritto sono invece simili tra i due gruppi [91]. La comparazione tra i due gruppi di pazienti è stata, infine, effettuata utilizzando il Propensity Score, un metodo statistico volto a ridurre la possibile influenza di variabili di confondimento sui risultati finali. Essendo lo studio in corso si è in attesa di conoscere, dopo questi dati preliminari relativi alla situazione al *baseline*, i risultati della fase prospettica. Qualche informazione al riguardo è fornita da un'elaborazione dati di Oldenburg et al [92] che ha posto a confronto gli studi di fase IV A-SURE e PREVENT.

***Il confronto tra gli studi di fase IV: A-SURE e PREVENT***

Lo switch tra FVIII non ha mostrato un incremento del rischio di sviluppare inibitori e nessun inibitore è stato osservato nei PTPs nel corso dello sviluppo clinico di rFVIII Fc (fasi 1-3), tuttavia i pazienti con una precedente storia di sviluppo di inibitori erano stati esclusi.



Obiettivo del lavoro di Oldenburg et al. 2020 [92] è valutare se pazienti con una storia di inibitori che erano diventati “inhibitor-free” con un precedente FVIII mantengono la tolleranza dopo lo switch a rFVIII Fc.

I pazienti inclusi nelle analisi sono per il 50% (n=18) provenienti dallo studio A-SURE, lo studio osservazionale prospettico di durata pari a 24 mesi condotto in nove Paesi europei precedentemente descritto, e per il 50% (n=18) dallo studio PREVENT, uno studio osservazionale prospettico di durata pari a 24 mesi valutante l'utilizzo e l'efficacia real world di rFVIII Fc e di rFIX Fc per la profilassi dei pazienti con emofilia A o B in Germania [93]. Tra i criteri di inclusione si annovera ancora una durata di  $\geq 50$  giorni di esposizione con rFVIII Fc. I pazienti inclusi nella comparazione erano diventati tutti liberi da inibitori prima della partecipazione allo studio di fase IV. Undici pazienti (73,3%) provenienti dallo studio A-SURE e 14 (87,5%) provenienti dallo studio PREVENT avevano effettuato l'induzione di immunotolleranza con successo nel 100% dei casi in entrambi i gruppi. La media di anni dal raggiungimento di un titolo di inibitori  $< 0,6$  BU/mL è risultata essere di 10,5 per i pazienti di A-SURE e di 6,9 per i pazienti di PREVENT. I dati relativi al trattamento con rFVIII Fc hanno mostrato un'età all'inizio del trattamento con rFVIII Fc comparabile tra i due studi (PREVENT media 17,8 anni, mediana 15,0 (4-51); A-SURE media 17,7, mediana 13,5 (4-55), un numero di giornate di esposizione a rFVIII Fc lievemente superiore in A-SURE e per nessun paziente lo sviluppo di inibitori (Tabella 4).

Questi dati indicano che il rischio di

inibitori ricorrenti quando si passa a rFVIII Fc è basso.

L'analisi comparativa mostra come i pazienti abbiano avuto globalmente una media (range) di giornate di esposizione a rFVIII Fc di 263 (59-569) giorni con una durata media (range) in mesi di trattamento con rFVIII Fc di 23,3 (4-37) (Figura 7).

### Il passaggio da rFVIII convenzionale a rFVIII Fc

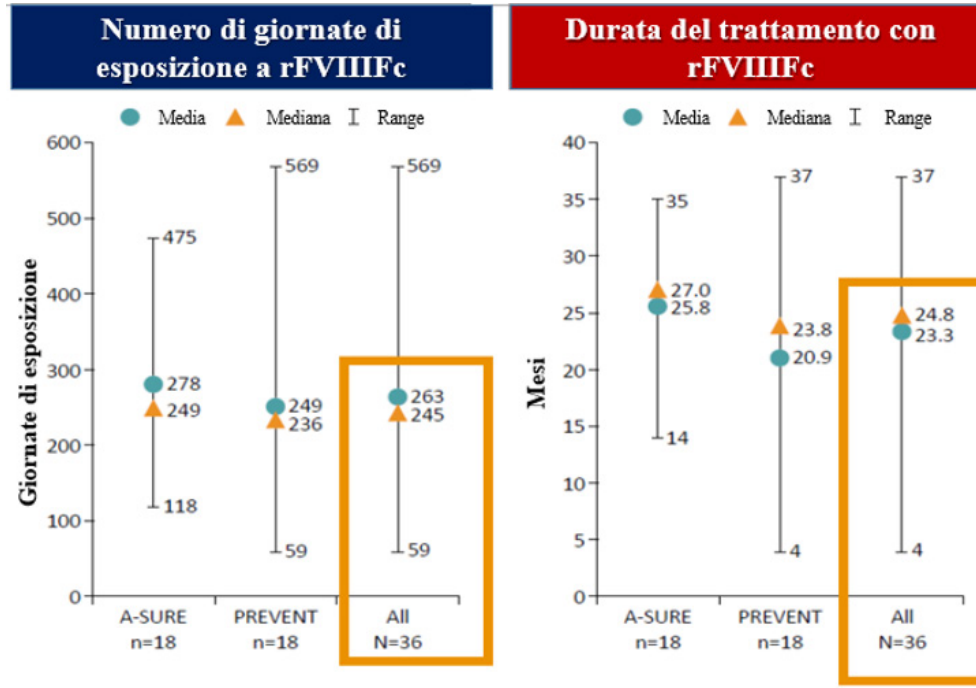
Lo studio di Tagliaferri et al. [31], invece, riporta dati tratti da una revisione retrospettiva sul passaggio da prodotti FVIII a emivita standard all'ottimizzazione dei regimi di profilassi con rFVIII-Fc. I dati si riferiscono al periodo compreso dall'immissione di Elocta sul mercato fino a marzo 2019 e ad una serie di pazienti seguiti presso il Centro Hub Emofilia e malattie emorragiche congenite dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma. Nei pazienti con un adeguato follow-up in seguito allo switch a Elocta, i dati riguardo alla profilassi con rFVIII Fc sono stati paragonati con quelli degli ultimi 18 mesi di profilassi con i concentrati FVIII a emivita standard (quindi per un periodo di tempo paragonabile al follow-up medio dei pazienti in terapia sostitutiva con rFVIII Fc). In accordo con la pratica clinica del Centro, il passaggio da prodotti con emivita standard a rFVIII Fc è stato valutato per i pazienti con emofilia moderata o grave senza inibitori o con indicazione a una profilassi regolare alle visite di follow-up, considerando i possibili vantaggi e i rischi. I pazienti sono stati sottoposti a uno

TABELLA 4

CONFRONTO TRA GLI STUDI PREVENT E A-SURE DOPO IL PASSAGGIO A rFVIII Fc			
	PREVENT N=18	A-SURE N=18	TOTALE N=36
<b>Età all'inizio del trattamento con rFVIII Fc (anni)</b>			
<i>Media</i>	17,8	17,7	17,8
<i>Mediana (min-max)</i>	15,0 (4 - 51)	13,5 (4 - 55)	14,0 (4 - 55)
<b>Giornate di esposizione a rFVIII Fc</b>			
<i>Media</i>	249	278	263
<i>Mediana (min-max)</i>	236 (59 - 569)	249 (118 - 475)	245 (59 - 569)
<b>Sviluppo di inibitori durante il trattamento con rFVIII Fc</b>			
<i>N (%)</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

FIGURA 7

COMPARAZIONE DEGLI STUDI DI FASE IV



studio di farmacocinetica con una singola dose di rFVIIIc e a un accurato follow-up clinico e laboratoristico una volta che hanno iniziato la profilassi regolare con rFVIIIc. Lo switch non è stato proposto ai pazienti non in grado di sottoporsi alla valutazione farmacocinetica e al follow-up in seguito al passaggio a rFVIIIc. In accordo con le raccomandazioni [25, 94, 95], in condizioni di non sanguinamento, sono state somministrate 45-50 UI/Kg di rFVIIIc in meno di 10 minuti. I campioni di sangue per valutare l'attività coagulante di FVIII sono stati raccolti al *baseline*, a 15 e 60 minuti dopo l'infusione e a 3,6,24,48,72 e 96 ore dall'infusione. La valutazione del campione al *baseline* ha incluso l'eventuale presenza di inibitori anti-FVIII e l'Antigene del Fattore von Willebrand (VWF:Ag). I parametri calcolati hanno incluso l'emivita terminale, l'area sotto la curva (AUC) dal tempo di infusione all'ultima misurazione, la clearance normalizzata per peso corporeo e il tempo di permanenza medio (*Mean Residence Time* - MRT). I regimi di profilassi individualizzati con rFVIIIc somministrati ai pazienti si sono quindi basati sulla valutazione farmacocinetica, per raggiungere livelli minimi di FVIII comparabili a quelli precedentemente riportati con rFVIII a emivita standard e almeno superiori all'1%.

Oltre alla valutazione farmacocinetica sono state ovviamente prese in considerazione specifiche necessità cliniche correlate allo stato articolare, all'attività fisica o alla riduzione del carico di infusione. Il follow-up successivo al passaggio ha incluso visite ambulatoriali ed esami laboratoristici con cadenza mensile per i primi 3 mesi e ogni 3 mesi successivamente, fino a un anno. Successivamente si è ripreso il follow-up di routine semestrale. Tutte le visite sono state programmate all'intervallo di dosaggio in regime di profilassi più lungo possibile per eseguire esami ematici volti a misurare il livello minimo di FVIII.

Gli outcomes di efficacia hanno incluso ABR (con enfasi sui sanguinamenti spontanei AsBR), i livelli minimi di FVIII e l'aderenza al trattamento (definita come il rapporto tra infusioni registrate e quelle pianificate secondo il regime di profilassi prescritto). Il consumo di concentrato FVIII e il numero di iniezioni durante la profilassi sono stati calcolati per gli ultimi 18 mesi precedenti al passaggio e per i regimi rFVIIIc (ultimo dosaggio e intervallo prescritti). Diciotto pazienti hanno iniziato i regimi di profilassi con rFVIIIc, basati sui profili di farmacocinetica individuali e su necessità cliniche, consentendo una frequenza

di infusione ridotta (media -30%) in tutti i 17 pazienti precedentemente facenti la profilassi con rFVIII a emivita standard. Un regime trisettimanale è risultato necessario soltanto in 2 bambini mentre la maggior parte dei pazienti (n=9) ha iniziato una profilassi con rFVIIIc due volte a settimana, ulteriori 6 pazienti hanno ricevuto rFVIIIc ogni 3 giorni e uno ogni 4 giorni. Solo 2 pazienti hanno mantenuto il primo regime prescritto immutato, mentre gli altri hanno prolungato l'intervallo di dosaggio di rFVIIIc, ogni  $\geq 4$  giorni in 9 casi. Sette degli 8 pazienti in regime con due infusioni alla settimana hanno prolungato il loro intervallo di dosaggio. Tra i 4 pazienti che inizialmente hanno ricevuto rFVIIIc ogni 3 giorni, la frequenza di infusione si è ridotta. Nessun paziente è ritornato al precedente rFVIII con emivita standard, mentre 2 pazienti hanno ridotto temporaneamente il loro intervallo di dosaggio (ogni 3 giorni rispettivamente da ogni 4 e da due volte a settimana) a causa rispettivamente di una fisioterapia intensa e di un'aumentata attività fisica. In accordo con l'ultimo regime rFVIIIc prescritto, la riduzione nel carico di infusione in regime di profilassi si è collocata in un range tra il 26 e il 61% (media 40,4%, 68 infusioni all'anno). Nell'arco del periodo di follow-up, la dose media settimanale di rFVIIIc è stata significativamente ridotta se paragonata al regime iniziale ( $p=0,001$ ), in parallelo con una ridotta frequenza di infusione nella maggioranza dei pazienti. Basandosi sull'ultimo regime prescritto, il dosaggio medio di infusione è risultato più alto con rFVIIIc se paragonato con il rFVIII con emivita standard precedente allo switch ( $46,8 \pm 4,6$  vs  $30,8 \pm 5,9$  UI/kg;  $p=0,01$ ), ma la dose media settimanale è diventata statisticamente più bassa ( $p=0,045$ ). Coerentemente, il consumo di concentrato rFVIII annuale calcolato è stato significativamente ridotto (media -12,5%;  $p=0,019$ ). I pazienti in grado di prolungare l'intervallo di dosaggio fino a 4 giorni o oltre (n=9), confrontati con quelli ogni 3 giorni o due volte a settimana, hanno un'emivita terminale significativamente più bassa ( $23,5 \pm 5,9$  vs  $15,6 \pm 2,3$  h,  $p=0,02$ ) e, in particolare, un tempo di permanenza medio MRT ( $23,9 \pm 4,1$  vs  $15,7 \pm 1,3$  h;  $p=0,005$ ), che è stato superiore alle 19 ore in tutti i casi. Percentuali più elevate di pazienti non hanno avuto alcun tipo di sanguinamento (46 vs 38%) o sanguinamenti articolari (85 vs 69%) e nessuno ha avuto sanguinamenti nelle articolazioni target; inoltre, il FVIII

medio totale ( $4.950 \pm 2.881$  vs  $9.323 \pm 6.818$  IU;  $p=0,03$ ), il numero di infusioni ( $1,5 \pm 1,0$  vs  $4,1 \pm 3,4$ ;  $p=0,009$ ) e i giorni di trattamento per sanguinamento ( $1,5 \pm 1,0$  vs  $3,6 \pm 2,5$ ;  $p=0,005$ ) sono stati significativamente più bassi con la terapia sostitutiva rFVIIIc che con rFVIII con emivita standard. La maggior parte degli eventi è stata trattata con una singola infusione dopo la quale è ricominciata la profilassi. L'adesione ai regimi rFVIIIc prescritti è stata  $\geq 0,94$  in tutti i pazienti, inclusi 3 pazienti (tra i quali i 2 più grandi di età) che mostrano valori  $< 0,8$  nei precedenti regimi di profilassi con rFVIII a emivita standard, a causa della loro stessa iniziativa nel ridurre la frequenza di infusione (da 3 a 2 volte a settimana).

La soddisfazione sul trattamento è stata significativamente migliorata con la profilassi rFVIIIc rispetto al trattamento con rFVIII a emivita standard precedente allo switch, come rivelato dagli Hemo-sat scores in tutti i domini principalmente correlati con la terapia farmacologica (facilità e convenienza, efficacia, carico, soddisfazione generale) oltre che nello score totale.

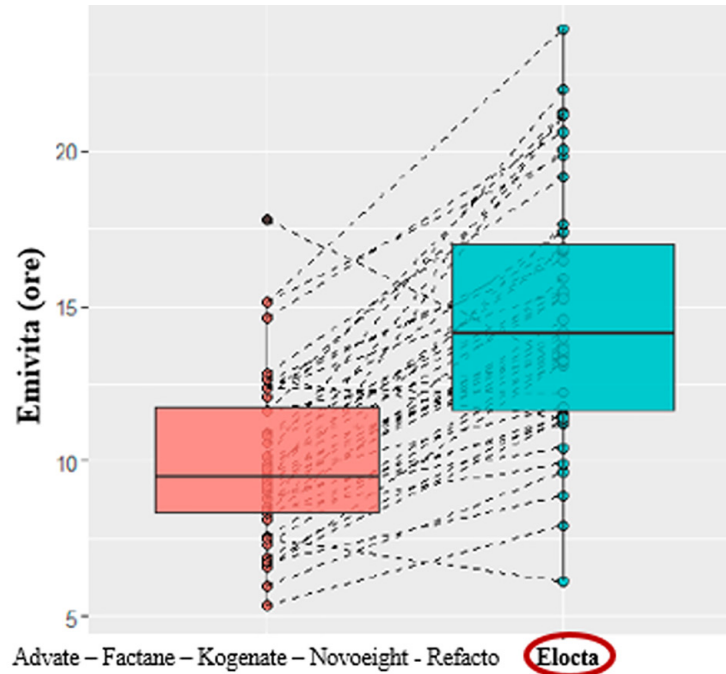
### Emivita a confronto

Allard et al. descrivono i risultati di uno studio retrospettivo condotto in 13 centri e volto a sviluppare un modello farmacocinetico per i pazienti affetti da emofilia A grave con particolare riguardo alla comparazione dell'emivita del fattore VIII nei pazienti che passano da prodotti con emivita standard a prodotti con emivita prolungata [2]. In particolare, gli autori hanno eseguito una caratterizzazione della variabilità farmacocinetica interindividuale dei dati raccolti tra il 2012 e il 2019 relativi a pazienti trattati con concentrati FVIII per emofilia A grave. In accordo con studi precedenti, come mostrato in figura 8, gli autori riportano come Elocta abbia un'emivita più lunga rispetto all'emivita standard (rapporto medio: 1,48) se paragonata a prodotti quali Advate, Factane, Kogenate, Novoeight e Refacto [2].

Gli autori hanno poi confrontato i dati di pazienti sottoposti a passaggio da emivita standard a Elocta nello studio A-LONG e con la loro elaborazione di dati retrospettivi evidenziano una comparabilità del rapporto (1,53 vs 1,48) ma una differente mediana di emivita. Nello studio A-LONG la mediana di emivita per Elocta era risultata pari a 19 ore mentre nell'elaborazione di Allard et al. di

FIGURA 8

EMIVITA IN ORE DI ELOCTA IN CONFRONTO CON ALTRI PRODOTTI



14,8 ore [2, 34]. Tale differenza, secondo gli autori può essere spiegata dalla popolazione reclutata da Allard e colleghi che risultava includere una maggiore quota di pazienti pediatrici e in particolare di bambini con meno di 12 anni di età.

**Comparazioni di efficacia – Gli ultimi aggiornamenti**

Due recenti studi hanno confrontato rFVIIIc con terapie alternative in termini di efficacia attraverso procedure di comparazione indiretta aggiustata per appaiamento (Matching-Adjusted Indirect Comparison – MAIC) [96, 97]. Lo studio di Hakimi et al si è posto l’obiettivo di valutare l’efficacia relativa di due terapie a emivita estesa approvate per il trattamento in regime di profilassi dell’emofilia A: rFVIIIc e il fattore rFVIII pegilato (BAY 94-9027), utilizzando dati provenienti rispettivamente dallo studio di fase III A-LONG (n=117) e dallo studio di fase II/III PROTECT VIII (n=110) [34, 98]. In particolare, la popolazione analizzata ha incluso 117 pazienti per i quali era stata prevista la profilassi individualizzata con rFVIIIc nello studio A-LONG e 110 pazienti che hanno ricevuto la profilassi con

BAY 94-9027 nello studio PROTECT VIII (in 24 pazienti due volte a settimana; in 43 pazienti una volta ogni 5 giorni, in 43 pazienti una volta ogni 7 giorni).

Gli outcome di efficacia considerati sono stati il tasso annualizzato di sanguinamento (ABR) medio e la proporzione di pazienti con zero sanguinamenti. I risultati mostrano come il tasso di sanguinamento annualizzato medio (ABR) sia inferiore nel gruppo trattato con la profilassi individualizzata con rFVIIIc rispetto alla popolazione raggruppata (comprensiva delle tre diverse frequenze di somministrazione sopra riportate) trattata in profilassi con BAY 94-9027 (rispettivamente pari a 3,0 e 4,9). La differenza è risultata clinicamente rilevante e statisticamente significativa (differenza media -1,9; IC95% -3,5 a -0,4). Una differenza statisticamente significativa è risultata presente anche nel confronto tra rFVIIIc e BAY 94-9027 somministrato come profilassi di routine con 60 UI/kg ogni 7 giorni (3,2 vs 6,4; differenza media -3,3; IC95% -6,4 a -0,2). La differenza invece nella proporzione di pazienti con zero sanguinamenti tra rFVIIIc (46,5%) e BAY 94-9027 (38,2%) non è statisticamente significativa [96].

Un recente lavoro di Klamroth et al. ha

riportato un analogo confronto (Matching-Adjusted Indirect Comparison – MAIC) tra dati di A-LONG e relativi quindi a rFVIIIc e dati relativi ai trial clinici HAVEN 3 e 4 che prevedono l'utilizzo di emicizumab ogni 1-2-4 settimane in soggetti di età pari o superiore a 12 anni con emofilia A e senza sviluppo di inibitori [97, 99-102]. In seguito all'appaiamento (matching) il tasso annualizzato di sanguinamento medio è risultato pari a 2,73 per i soggetti trattati con profilassi individualizzata con rFVIIIc e di 2,93 per emicizumab somministrato ogni 7 giorni; tuttavia, la differenza non è risultata statisticamente significativa. Ugualmente non significative sono le differenze riportate nel confronto tra rFVIIIc ed emicizumab somministrato ogni 14 giorni o ogni 28 giorni (rispettivamente 1,49 versus 2,60, e 2,75 versus 4,50). Nello studio di Klamroth et al., tuttavia, la percentuale di pazienti con zero sanguinamenti è stata significativamente più alta nei pazienti in profilassi individualizzata con rFVIIIc rispetto ai pazienti trattati con emicizumab ogni 28 giorni (51,2% vs 29,3% rispettivamente; OR 2,53, IC95% 1,09 – 5,89) [97]. Nello studio A-LONG il regime di profilassi con rFVIIIc non era stato disegnato per ottimizzare i sanguinamenti ma aveva come obiettivo quello di raggiungere un trough level tra 1 e 3 UI/dL. Questo obiettivo, relativamente modesto, potrebbe rendere il confronto con emicizumab sfavorevole, poiché con il regime di dosaggio utilizzato nello studio, è più probabile che emicizumab raggiunga il suo tetto massimo di protezione.

Il confronto tra rFVIIIc ed emicizumab somministrato ogni settimana o ogni due settimane non ha riportato invece differenze significative nella percentuale di pazienti con zero sanguinamenti.

### AGGIORNAMENTI SULLA SICUREZZA

Come riportato nella precedente valutazione HTA [38], lo studio di fase 1/2a di Powell e colleghi [61] ha riportato per rFVIIIc una buona tollerabilità da parte dei pazienti in studio sia per il dosaggio di 25 UI/Kg sia per quello di 65 UI/Kg. Gli eventi avversi registrati da Powell et al. sono stati di moderata entità e non è stata considerata plausibile una loro correlazione con il trattamento in oggetto. Non sono stati riportati durante l'intera durata

dello studio né eventi avversi di grave entità né decessi.

Lo studio A-LONG [63] conferma un buon profilo di sicurezza per rFVIIIc che risulta ben tollerato e con una presenza di eventi avversi in linea con quelli della popolazione di pazienti con emofilia A, senza particolari evidenze di incrementi di immunogenicità né di sviluppo di inibitori. Lo studio Kids A-LONG [65], ha confermato la tollerabilità di rFVIIIc anche per i pazienti pediatrici di età inferiore a 12 anni, senza nessuna evidenza di immunogenicità o di sviluppo di inibitori. Questi studi di fase III (Kids A-LONG e A-LONG), quindi, hanno dimostrato anche che la somministrazione profilattica di routine di emorotocog alfa nei partecipanti (1-2 volte a settimana in adulti/adolescenti di età pari o superiore a 12 anni; due volte a settimana nei bambini di età inferiore a 12 anni) è ben tollerata e non mostra alcuna evidenza di aumentata immunogenicità [40].

Nello studio ASPIRE, nessun soggetto ha sviluppato inibitori (0 per 1000 soggetti-anno; IC95% 0 – 5,2). Il fattore rFVIIIc è stato ben tollerato con un pattern di eventi avversi coerente con quelli attesi per i soggetti con emofilia A grave (tabella 5) [19].

Un soggetto proveniente dallo studio A-LONG e appartenente al gruppo ricevente il trattamento episodico ha interrotto il protocollo ASPIRE a causa di un evento avverso identificato come insufficienza cronica renale non grave (creatinina sierica elevata dovuta a patologia cronica renale) che è stata tuttavia considerata non correlata a rFVIIIc. Nessun paziente pediatrico ha dovuto interrompere il trattamento a causa di eventi avversi. Un solo soggetto proveniente dallo studio Kids A-LONG ha sviluppato orticaria, che è stata considerata non correlata al trattamento in studio, e ha interrotto la sua partecipazione ad ASPIRE [19]. Tre eventi avversi in 2 soggetti provenienti da A-LONG sono stati considerati correlati al trattamento con rFVIIIc (mal di testa e vampate di calore, n=1; cromaturia, n=1). Questi eventi avversi sono stati lievi in quanto a gravità e non hanno condotto a interruzione dello studio. Non ci sono stati eventi avversi gravi correlati al trattamento, né decessi, anafilassi, ipersensibilità gravi o eventi trombotici vascolari [19]. I dati di sicurezza indicano che nessun soggetto ha sviluppato inibitori durante lo studio e gli eventi avversi osservati erano generalmente sovrapponibili

TABELLA 5

EVENTI AVVERSI VERIFICATESEI NELLO STUDIO DI ESTENSIONE ASPIRE			
	STUDIO ASPIRE N=211	STUDIO A-LONG N=150	STUDIO KIDS A-LONG N=61
≥1 eventi avversi, n(%)	184 (87,2)	129 (86,0)	55 (90,2)
≥1 eventi avversi correlati a rFVIII Fc, n(%)	2 (0,9)	2 (1,3)	0 (0,0)
<b>Eventi avversi più comuni (≥10% per popolazione proveniente da studio di origine), n(%)</b>			
Rinofaringite	43 (20,3)	37 (24,7)	6 (9,8)
Infezione delle vie respiratorie superiori	30 (14,2)	17 (11,3)	13 (21,3)
Cadute	30 (14,2)	14 (9,3)	16 (26,2)
Artralgia	26 (12,3)	19 (12,7)	7 (11,5)
Cefalea	24 (11,4)	13 (8,7)	11 (18,0)
Diarrea	20 (9,5)	15 (10,0)	5 (8,2)
Tosse	17 (8,1)	9 (6,0)	8 (13,1)
Artropatia emofilica	15 (7,1)	15 (10,0)	0 (0,0)
Vomito	14 (6,6)	6 (4,0)	8 (13,1)
Allergia stagionale	13 (6,2)	5 (3,3)	8 (13,1)
Tonsillite	13 (6,2)	2 (1,3)	11 (18,0)

Modificata da: Nolan et al 2020 [19].

a quelli attesi nella popolazione generale di pazienti con emofilia A [19].

Nella loro analisi retrospettiva, Tagliaferri et al ricordano come le valutazioni sulla sicurezza abbiano incluso il monitoraggio degli inibitori anti-FVIII e degli eventi avversi correlati al trattamento, se presenti [31]. Riportano gli autori che non sono stati documentati eventi avversi chiaramente correlati a rFVIII Fc. Inoltre, non è stato registrato alcun sviluppo di inibitori per tutto il periodo di follow-up, con tutti i pazienti che hanno raggiunto >50 giornate di esposizione a rFVIII-Fc (10 su 13 >100 giornate di esposizione) [31].

Lo studio A-SURE, ancora in corso, non è stato progettato con l'obiettivo di rispondere ai quesiti relativi alla sicurezza [5]. Perciò saranno raccolti, solo gli eventi avversi gravi durante il trattamento con rFVIII Fc dalla prima dose ai 14 giorni successivi al termine del trattamento con rFVIII Fc o a 14 giorni dopo l'ultima visita del paziente nello studio, a seconda dell'evento che si verifica per primo, ed eventi avversi non-gravi che porteranno all'interruzione permanente del trattamento con rFVIII Fc [5].

## CONCLUSIONI

Efmoroctocog alfa (Elocta), un FVIII umano ricombinante con delezione di dominio B legato covalentemente con il dominio Fc dell'immunoglobulina G1 umana, è l'unico rFVIII a emivita prolungata disponibile in commercio in Italia indicato per tutte le classi di età [40, 94, 103]. L'emivita di efmoroctocog alfa, grazie al legame al recettore neonatale Fc e al pathway di ricircolo delle immunoglobuline [104], è 1,5-1,8 volte più lunga di quella degli altri prodotti rFVIII convenzionali (19 ore e 12-14 ore nei pazienti rispettivamente di età ≥12 e <12 anni) [40]. L'efficacia e la sicurezza di rFVIII Fc sono state stabilite negli studi di fase III A-LONG [62, 63] e Kids A-LONG [64, 65] e confermate dallo studio di estensione di fase III, ASPIRE [66], investigante l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di rFVIII Fc [81, 87]. I dati dei due studi di fase III (A-LONG in adulti e adolescenti ≥12 anni; Kids A-LONG nei bambini <12 anni) e dello studio di estensione (ASPIRE) hanno dimostrato l'efficacia a lungo termine di efmoroctocog alfa per il trattamento degli episodi di sanguinamento acuto, la gestione perioperatoria dei pazienti e la

profilassi di routine nei PTPs con emofilia A grave con tassi di sanguinamento annualizzati (ABRs) bassi per un periodo fino a 4 anni [5, 81, 87]. La profilassi di routine è raccomandata mediante l'esecuzione di iniezioni intravenose ogni 3-5 giorni, sebbene per alcuni pazienti potrebbe essere adeguata una frequenza minore (1 volta ogni 7 giorni). Il prodotto rFVIII Fc, infatti, offre iniezioni meno frequenti e un'augmentata flessibilità nel personalizzare il trattamento al singolo paziente [105, 106]. L'intervallo di dosaggio è stato esteso a  $\geq 3$  giorni in quasi tutti i pazienti [31, 34]. La più bassa clearance di rFVIII Fc rispetto ai prodotti FVIII convenzionali ha il potenziale di migliorare la protezione dai sanguinamenti senza aumentare il consumo di fattore complessivo [5]. Questi benefici sono stati osservati anche nei bambini [65] e sono stati mantenuti nello studio di estensione, nel quale la maggior parte dei pazienti non ha avuto necessità di un aggiustamento dei regimi di profilassi e alcuni (22% di adolescenti/adulti, 3% dei bambini) hanno ulteriormente prolungato gli intervalli di dosaggio, con una dose di FVIII in regime di profilassi non modificata o anche più bassa [87]. In particolare, lo studio di estensione ASPIRE ha riportato come la maggior parte dei soggetti in regime di profilassi con rFVIII Fc sia 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 come la profilassi di rFVIII Fc possa offrire una maggiore flessibilità di trattamento – se desiderato – e che rFVIII Fc 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 [19, 38]. I dati dello studio PUPs A-LONG, infine, hanno confermato l'efficacia emostatica di emorotocog alfa anche in pazienti non trattati in precedenza. In questo studio, inoltre, il tasso di inibitori complessivo e ad alto titolo è stato rispettivamente del 31,1% e del 15,6% per i pazienti con  $\geq 10$  giornate di esposizione (inclusi però anche 3 pazienti con  $< 10$  giornate di esposizione). Il tasso di sanguinamento annualizzato (ABR) mediano complessivo è risultato pari a 2,24 per il trattamento episodico e pari a 1,49 per il trattamento in profilassi. Non ci sono stati sanguinamenti spontanei articolari e, pertanto, l'ABR mediano spontaneo articolare è risultato pari a 0 sia per il trattamento episodico che per quello in profilassi [68].

### Bibliografia

- [1] Lorenzoni V, Triulzi I, Turchetti G. Budget impact analysis of the use of extended half-life recombinant factor VIII (emmorotocog alfa) for the treatment of congenital haemophilia a: the Italian National Health System perspective. *BMC Health Serv Res*. 2018 Aug 2;18(1):596.
- [2] Allard Q, Djerada Z, Poupard C, Repessé Y, Desprez D, Galinat H, Frotscher B, Berger C, Harroche A, Ryman A, Flaujac C, Chamouni P, Guillet B, Volot F, Szymezak J, Nguyen P, Cazaubon Y. Real Life Population Pharmacokinetics Modelling of Eight Factors VIII in Patients with Severe Haemophilia A: Is It Always Relevant to Switch to an Extended Half-Life? *Pharmaceutics*. 2020 Apr 21;12(4):380.
- [3] Owaidah TM, Alzahrani HA, Al-Numair NS, Alnosair AO, Aguilos AM, Saleh M. Assessing the Performance of Extended Half-Life Coagulation Factor VIII, FC Fusion Protein by Using Chromogenic and One-Stage Assays in Saudi Hemophilia A Patients. *Adv Hematol*. 2020 Sep 9;2020:8768074.
- [4] Brywood P., Newton S., Mundy L., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasma-derived FVIII and FIX products. *Aust Heal Minist Advis Counc*. 2006;254.
- [5] Oldenburg J, Hay CRM, Jiménez-Yuste V, Peyvandi F, Schved JF, Szamosi J, Winding B, Lethagen S. Design of a prospective observational study on the effectiveness and real-world usage of recombinant factor VIII Fc (rFVIII Fc) compared with conventional products in haemophilia A: the A-SURE study. *BMJ Open*. 2019 May 30;9(5):e028012.
- [6] 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 Apr;12

- Suppl 3(Suppl 3):s567-75.
- [7] Escobar MA. Health Economics in haemophilia: a review from the clinician's perspective. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 3):29-34.
- [8] Rocha P, Carvalho M, Lopes M, Araújo F. Costs and utilization of treatment in patients with hemophilia. *BMC Health Serv Res*. 2015; 15:484.
- [9] National Hemophilia Foundation (NHF). Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) Recommendation Concerning Prophylaxis. 2016. Disponibile al link: <https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/241prophylaxis.pdf> (ultimo accesso 14/12/2020).
- [10] Blanchette VS, Manco-Johnson MJ. Meeting unmet needs in inhibitor patients. *Haemophilia*. 2010 May;16 Suppl 3:46-51.
- [11] Collins P, Faradji A, Morfini M, et al. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. *J Thromb Haemost* 2010; 8:83-9.
- [12] Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357:535-44.
- [13] Tagliaferri A, Feola G, Molinari AC, et al. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. *Thromb Haemost*. 2015; 114:35-45.
- [14] Zanon E, Pasca S. Intracranial haemorrhage in children and adults with haemophilia A and B: a literature review of the last 20 years. *Blood Transfus*. 2019; 17:378-84.
- [15] Abbonizio F, Hassan HJ, Riccioni R, Santagostino E, Arcieri R, Giampaolo A; Italian Association of Haemophilia Centres (see Appendix). New data from the Italian National Register of Congenital Coagulopathies, 2016 Annual Survey. *Blood Transfus*. 2020 Jan;18(1):58-66.
- [16] Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19: e1-e47.
- [17] Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*. 2015; 125:2038-2044.
- [18] Nijdam A, Kurnik K, Liesner R, et al. PedNet study group. How to achieve full prophylaxis in young boys with severe haemophilia A: different regimens and their effect on early bleeding and venous access. *Haemophilia*. 2015; 21:444-50.
- [19] Nolan B, Mahlangu J, Pabinger I, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the treatment of severe haemophilia A: Final results from the ASPIRE extension study. *Haemophilia*. 2020; 26:494-502.
- [20] Lambert T, Auerswald G, Benson G, et al. Joint disease, the hallmark of haemophilia: what issues and challenges remain despite the development of effective therapies? *Thromb Res*. 2014; 133:967-971.
- [21] Oladapo AO, Epstein JD, Williams E, Ito D, Gringeri A, Valentino LA. Health-related quality of life assessment in haemophilia patients on prophylaxis therapy: a systematic review of results from prospective clinical trials. *Haemophilia*. 2015;21: e344-e358.
- [22] Franchini M, Mannucci PM. Hemophilia A in the third millennium. *Blood Rev*. 2013; 27:179-184.
- [23] Sørensen B, Auerswald G, Benson G, et al. Rationale for individualizing haemophilia care. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015; 26:849-857.
- [24] Carcao MD, Iorio A. Individualizing factor replacement therapy in severe hemophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2015; 41:864-71.
- [25] Iorio A, Edginton AN, Blanchette V, et al. Performing and interpreting individual pharmacokinetic profiles in patients with hemophilia A or B: rationale and general considerations. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018; 2:535-48.
- [26] Srivastava A et al. World Federation of Hemophilia (WFH). Guidelines for the management of hemophilia. 3rd edition August 2020. Disponibile al link: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14046> (Ultimo accesso 14/12/2020).
- [27] Castaman G, Linari S. Prophylactic versus on-demand treatments for hemophilia: advantages and drawbacks. *Expert Rev Hematol*. 2018; 11:567-576.
- [28] Peyvandi F, Garagiola I, Boscarino M, Ryan A, Hermans C, Makris M. Real-life experience in switching to new extended half-life products at European haemophilia centres. *Haemophilia*. 2019;25(6):946-952.
- [29] Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. *Haemophilia*. 2001; 7:392-396.
- [30] Coppola A, Tagliaferri A, Di Capua M, Franchini M. Prophylaxis in children with hemophilia: evidence-based achievements, old and new challenges. *Semin Thromb Hemost*. 2012; 38:79-94.
- [31] Tagliaferri A, Matichecchia A, Rivolta GF, Riccardi F, Quintavalle G, Benegiamo A, Rossi R, Coppola A. Optimising prophylaxis outcomes and costs in haemophilia patients switching to recombinant FVIII-Fc: a single-centre real-world experience. *Blood Transfus*. 2020 Sep;18(5):374-385.
- [32] Mahdi AJ, Obaji SG, Collins PW. Role of enhanced half-life factor VIII and IX in the treatment of haemophilia. *Br J Haematol*. 2015; 169:768-776.



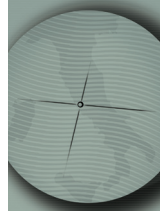
- [33] European Medicine Agency (EMA). Human Medicine European public assessment report (EPAR): Elocta. Disponibile al link: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elocta>. Ultimo accesso 14 dicembre 2020.
- [34] Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014 Jan 16;123(3):317-25.
- [35] Owaidah TM, Alzahrani HA, Al-Numair NS, Alnosair AO, Aguilos AM, Saleh M. Assessing the Performance of Extended Half-Life Coagulation Factor VIII, FC Fusion Protein by Using Chromogenic and One-Stage Assays in Saudi Hemophilia A Patients. *Adv Hematol*. 2020 Sep 9; 2020:8768074.
- [36] Darby S. C., Keeling D. M., Spooner R. J. D., 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. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004;2(7):1047-1054.
- [37] Ehrenforth S., Kreuz W., Linde R., et al. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *The Lancet*. 1992;339(8793):594-598.
- [38] Calabrò GE, Favaretti C, Nicolotti N, Bert F, Michelazzo MB, Stojanovic J, Tamburrano A, Coretti S, Rumi F, Sacco F, Cicchetti A, Sacchini D. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) di Efmoroctocog Alfa (ELOCTA) per il trattamento dei pazienti affetti da emofilia A. *QJPH* 8(3) 2019.
- [39] Agenzia Italiana del Farmaco (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.
- [40] Schiavoni M, Napolitano M, Giuffrida G, Coluccia A, Siragusa S, Calafiore V, Lassandro G, Giordano P. Status of Recombinant Factor VIII Concentrate Treatment for Hemophilia a in Italy: Characteristics and Clinical Benefits. *Front Med (Lausanne)*. 2019 Dec 3;6:261.
- [41] Peters RT, Toby G, Lu Q, et al. Biochemical and functional characterization of a recombinant monomeric factor VIII-Fc fusion protein. *J Thromb Haemost*. 2013;11:132-141.
- [42] SANOFI. ELOCTATE® Prescribing Information. Disponibile al link: <http://products.sanofi.us/Eloctate/eloctate.pdf>. Ultimo accesso: 14/12/2020.
- [43] Sahu S., Singh S., Lata I., Kumar M. Revisiting hemophilia management in acute medicine. *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock*. 2011;4(2):p. 292.
- [44] Delavenne X., Ollier E., Lienhart A., Dargaud Y. A new paradigm for personalized prophylaxis for patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2020;26(2):228-235.
- [45] Abrantes J. A., Solms A., Garmann D., Nielsen E. I., Jönsson S., Karlsson M. O. Bayesian forecasting utilizing bleeding information to support dose individualization of factor VIII. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. 2019;8(12):894-903.
- [46] Valentino L. A., Turecek P. L., Gritsch H., Butenas S., Mann K. G. Issues complicating precision dosing for factor VIII prophylaxis. *Transfusion and Apheresis Science*. 2018;57(4):472-479.
- [47] Kim JY, You CW. The prevalence and risk factors of inhibitor development of FVIII in previously treated patients with hemophilia A. *Blood Res*. 2019 Sep;54(3):204-209.
- [48] Carcao M, Goudemand J. Inhibitors in hemophilia: a primer. 5th ed Montreal: World Federation of Hemophilia (WFH), 2019. [Accessed 2019 September 20] Available from <https://news.wfh.org/new-and-updated-inhibitor-primer-a-comprehensive-background/>.
- [49] Schep SJ, Boes M, Schutgens REG, van Vulpel LFD. An update on the 'danger theory' in inhibitor development in hemophilia A. *Expert Rev Hematol*. 2019 May;12(5):335-344.
- [50] Witmer C, Young G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence. *Ther Adv Hematol*. 2013 Feb;4(1):59-72.
- [51] Astermark J. Inhibitor development: patient-determined risk factors. *Haemophilia*. 2010 May;16(102):66-70.
- [52] Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, Hay CR; UK Haemophilia Centre Doctors. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol*. 2013 Jan;160(2):153-70.
- [53] Fischer K. Interpreting data on inhibitor development from previously untreated patient studies, beware of premature conclusions. *Haemophilia*. 2018 Mar;24(2):177-179.
- [54] Astermark J, Oldenburg J, Carlson J, Pavlova A, Kavakli K, Berntorp E, Lefvert AK. Polymorphisms in the TNFA gene and the risk of inhibitor development in patients with hemophilia A. *Blood*. 2006 Dec 1;108(12):3739-45.
- [55] Gouw SC, van den Berg HM, Oldenburg J, Astermark J, de Groot PG, Margaglione M, Thompson AR, van Heerde W, Boekhorst J, Miller CH, le Cessie S, van der Bom JG. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012 Mar 22;119(12):2922-34.

- [56] Astermark J. FVIII inhibitors: pathogenesis and avoidance. *Blood*. 2015 Mar 26;125(13):2045-51.
- [57] Van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, Chambost H, Kenet G, Kurnik K, Königs C, Male C, Santagostino E, Ljung R; PedNet Study Group. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2019 Jul 18;134(3):317-320.
- [58] Wight J, Paisley S, Knight C. Immune tolerance induction in patients with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9:436-463.
- [59] 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.
- [60] ClinicalTrials.gov. Code: NCT01027377. An Open-Label, Crossover, Dose-Escalation, and Multi-Center Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic of a Single Intravenous Injection of rFVIII Fc in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A.
- [61] 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.
- [62] ClinicalTrials.gov. Code: NCT01181128. A-LONG: An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII Fc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A.
- [63] Mahlangu J, 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.
- [64] ClinicalTrials.gov. Code: NCT01458106. An Open-Label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein, BIIIB031, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia A (Kids A-LONG).
- [65] 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.
- [66] ClinicalTrials.gov. Code: NCT01454739. An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor VIII Fusion Protein (rFVIII Fc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia A (ASPIRE).
- [67] Konkle B, Young G, Liesner R, Mahlangu J, Brown SA, Nolan B, Tripkovic N, Feng J, Barnowski C. Long-term efficacy and safety of prophylactic treatment with recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in subjects with severe haemophilia A: Final longitudinal analysis of A-LONG/Kids A-LONG and ASPIRE. *EAHAD 2019 P039*. *Haemophilia* 25(1): Special Issue: 12th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders 2019, 6-8 February 2019, Prague, Czech Republic. Disponibile al link: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hae.13666> (Ultimo accesso 14/12/2020).
- [68] Königs et al NHF 2020 P29.
- [69] ClinicalTrials.gov. Code: NCT02234323. An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII Fc; BIIIB031) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia A.
- [70] ClinicalTrials.gov. Code: NCT02976753. 24-month Prospective, Multicentre, Non-interventional Study to Evaluate the Effectiveness of Elocta Compared to Conventional Factor Products in the Prophylactic Treatment of Patients With Haemophilia A (A-SURE).
- [71] ClinicalTrials.gov. Code: NCT03103542. A Non-Controlled, Open-Label, Multicenter, Study of Immune Tolerance Induction Performed With rFVIII Fc Within a Timeframe of 60 Weeks in Severe Haemophilia A Patients With Inhibitors Who Have Failed Previous Immune Tolerance Induction Therapies.
- [72] ClinicalTrials.gov. Code: NCT03093480. A Non-controlled, Open-Label, Multicenter, Study of Efficacy of rFVIII Fc for Immune Tolerance Induction (ITI) in Severe Hemophilia A Subjects With Inhibitors Undergoing the First ITI Treatment.
- [73] ClinicalTrials.gov. Code: NCT03951103. A Chart Review Study of Patients With Haemophilia A With Inhibitors Treated With rFVIII Fc (Elocta®) for Immune Tolerance Induction.
- [74] Carcao et al. HTRS 2019 P12.
- [75] Keepanasseril A, Stoffman J, Bouskill V, Carcao M, Iorio A, Jackson S; Association of Hemophilia Centre Directors of Canada (AHCDC). Switching to extended half-life products in Canada - preliminary data. *Haemophilia*. 2017 Jul;23(4):e365-e367.
- [76] Wang C, Young G. Clinical use of recombinant factor VIII Fc and recombinant factor IX Fc in patients with haemophilia A and B. *Haemophilia*. 2018 May;24(3):414-419. doi: 10.1111/hae.13432. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29405496.
- [77] Sattler L, Raissi A, Fornoff D, Gérout AC, Feugeas

- O, Grunebaum L, Desprez D. Switching toward the use of recombinant factor VIII Fc fusion protein Study among 30 patients with severe hemophilia A. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2020 Feb 1;78(1):35-46.
- [78] Benson G, Auerswald G, Elezovic I, Lambert T, Ljung R, Morfini M, Remor E, Salek SZ. Immune tolerance induction in patients with severe hemophilia with inhibitors: expert panel views and recommendations for clinical practice. *Eur J Haematol*. 2012 May;88(5):371-9.
- [79] Lissitchkov T, Klukowska A, Pasi J, Kessler CM, Klamroth R, Liesner RJ, Belyanskaya L, Walter O, Knaub S, Bichler J, Jansen M, Oldenburg J. Efficacy and safety of simoctocog alfa (Nuwiq®) in patients with severe hemophilia A: a review of clinical trial data from the GENA program. *Ther Adv Hematol*. 2019 Jun 26; 10:2040620719858471.
- [80] Yaish H, Matsushita T, Belhani M, Jiménez-Yuste V, Kavakli K, Korsholm L, Matytsina I, Philipp C, Reichwald K, Wu R. Safety and efficacy of turoctocog alfa in the prevention and treatment of bleeds in previously untreated paediatric patients with severe haemophilia A: Results from the guardian 4 multinational clinical trial. *Haemophilia*. 2020 Jan;26(1):64-72.
- [81] Nolan B, Mahlangu J, Young G, Konkle B, Pasi KJ, Oldenburg J, et al. ASPIRE final results confirm established safety and sustained efficacy for up to 4 years of treatment with rFVIII Fc in previously treated subjects with severe hemophilia A. In: 60th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. Poster 1192. San Diego, CA: (2018). 10.1182/blood-2018-99-118586.
- [82] Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, Eshghi P, Hanagavadi S, Varadarajan R, Karimi M, Manglani MV, Ross C, Young G, Seth T, Apte S, Nayak DM, Santagostino E, Mancuso ME, Sandoval Gonzalez AC, Mahlangu JN, Bonanad Boix S, Cerqueira M, Ewing NP, Male C, Owaidah T, Soto Arellano V, Kobrinsky NL, Majumdar S, Perez Garrido R, Sachdeva A, Simpson M, Thomas M, Zanon E, Antmen B, Kavakli K, Manco-Johnson MJ, Martinez M, Marzouka E, Mazzucconi MG, Neme D, Palomo Bravo A, Paredes Aguilera R, Prezotti A, Schmitt K, Wicklund BM, Zulfikar B, Rosendaal FR. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2054-64.
- [83] Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S, van Geet C, Kenet G, Mäkipernaa A, Molinari AC, Muntean W, Kobelt R, Rivard G, 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 Jan 17;368(3):231-9.
- [84] ClinicalTrials.gov. Code: NCT02083965. A Randomized, Open-Label, Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics of 2 Vial Strengths of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII Fc; BIIB031) in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A.
- [85] ClinicalTrials.gov. Code: NCT02502149. A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII Fc; BIIB031) Manufactured at 15K Scale and at Different Vial Strengths in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A.
- [86] Mahlangu J, Ragni M, Gupta N, et al. Long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) for perioperative haemostatic management in severe haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2016;116:1-8.
- [87] Nolan B, Mahlangu J, Perry D, 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.
- [88] Oldenburg J, Kulkarni R, Srivastava A, 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.
- [89] Hilliard P, Funk S, Zourikian N, et al. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia*. 2006; 12:518-525.
- [90] Feldman BM, Funk SM, Bergstrom B-M, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63:223-230.
- [91] Hay C, Jiménez-Yuste V, Oldenburg J, Peyvandi F, Schved JF, Tagliaferri A, Malmström H, Winding B, Lethagen S. Baseline Data From A-SURE: a 24-Month Prospective, Non-Interventional Study Comparing Effectiveness of Recombinant Factor VIII Fc with Conventional Factor VIII Prophylaxis in Haemophilia A. Presented at the 13th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) | 5-7 February 2020 | The Hague, Netherlands.
- [92] Oldenburg J, Heller C, Malmström H, Winding B, Lethagen S. No Relapse in Patients with Previous Inhibitors Switched to rFVIII Fc in Ongoing Observational Phase 4 Studies [abstract]. *ISTH 2020 PB0936. Res Pract Thromb Haemost*. 2020; 4 (Suppl 1). <https://abstracts.isth.org/abstract/no-relapse-in-patients-with-previous-inhibitors-switched-to-rfviii-fc-in-ongoing-observational-phase-4-studies/>. Accessed

- December 14, 2020.
- [93] ClinicalTrials.gov. Code: NCT03055611. A 24-month Prospective, Non-interventional, Multicentre Study to Evaluate the Real-World Usage and Effectiveness of Elocta and Alprolix in Patients With Haemophilia A or B.
- [94] Italian Association of Haemophilia Centres (AICE) [Accessed on 11/09/2019]. Available at [https://www.aiceonline.org/?page\\_id=8467](https://www.aiceonline.org/?page_id=8467) [In Italian].
- [95] Ljung R, Auerswald G, Benson G, et al. Novel coagulation factor concentrates: issues relating to their clinical implementation and pharmacokinetic assessment for optimal prophylaxis in haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013; 19:481–6.
- [96] Hakimi Z, Santagostino E, Postma MJ, Nazir J. Recombinant FVIII Fc Versus BAY 94-9027 for Treatment of Patients with Haemophilia A: Comparative Efficacy Using a Matching Adjusted Indirect Comparison. *Adv Ther*. 2020 Dec 30. doi: 10.1007/s12325-020-01599-1. Epub ahead of print. PMID: 33377987.
- [97] Klamroth R, Wojciechowski P, Aballéa S, Diamand F, Hakimi Z, Nazir J, Abad-Franch L, Lethagen S, Santagostino E, Tarantino MD. Efficacy of rFVIII Fc versus Emicizumab for the Treatment of Patients with Hemophilia A without Inhibitors: Matching-Adjusted Indirect Comparison of A-LONG and HAVEN Trials. *J Blood Med*. 2021 Feb 25; 12:115-122.
- [98] Reding MT, Ng HJ, Poulsen LH, Eyster ME, Pabinger I, Shin HJ, Walsch R, Lederman M, Wang M, Hardtke M, Michaels LA. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. *J Thromb Haemost*. 2017 Mar;15(3):411–419.
- [99] Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, Santagostino E, Kruse-Jarres R, Negrier C, Kessler C, Valente N, Asikanius E, Levy GG, Windyga J, Shima M. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):809-818.
- [100] Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, Schmitt C, Jiménez-Yuste V, Kempton C, Dhalluin C, Callaghan MU, Bujan W, Shima M, Adamkewicz JI, Asikanius E, Levy GG, Kruse-Jarres R. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*. 2018 Aug 30;379(9):811-822.
- [101] Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, Key NS, Portron A, Schmitt C, Podolak-Dawidziak M, Selak Bienz N, Hermans C, Campinha-Bacote A, Kiialainen A, Peerlinck K, Levy GG, Jiménez-Yuste V. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019 Jun;6(6):e295-e305.
- [102] Young G, Liesner R, Chang T, Sidonio R, Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, Mahlangu J, Kruse-Jarres R, Wang M, Uguen M, Doral MY, Wright LY, Schmitt C, Levy GG, Shima M, Mancuso ME. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood*. 2019 Dec 12;134(24):2127-2138.
- [103] Frampton JE. Efmoroctocog Alfa: a review in haemophilia A. *Drugs*. 2016; 76: 1281-91.
- [104] Rath T, Baker K, Dumont JA, et al. Fc-fusion proteins and FcRn: structural insights for longer lasting and more effective therapeutics. *Crit Rev Biotechnol*. 2015; 35:235–54.
- [105] Berntorp E, Negrier C, Gozzi P, et al. Dosing regimens, FVIII levels and estimated haemostatic protection with special focus on rFVIII Fc. *Haemophilia* 2016; 22:389–96.
- [106] Iorio A, Krishnan S, Myrén KJ, et al. Indirect comparisons of efficacy and weekly factor consumption during continuous prophylaxis with recombinant factor VIII Fc fusion protein and conventional recombinant factor VIII products. *Haemophilia* 2017; 23:408–16.





## Capitolo 4.

# Valutazione economica dell'introduzione di Efmoroctocog alfa (Elocta) nel contesto di cura italiano

*Filippo Rumi, Americo Cicchetti*

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. Sono pochi, invece, e meno trasferibili da un contesto all'altro, i lavori volti ad investigare la sostenibilità economica di questi trattamenti. L'efmoroctocog alfa (Elocta) è l'unico Extended Half Life (EHL) che ha indicazione per tutte le fasce di età: popolazione adolescente/adulta ( $\geq 12$  anni) e pediatrica ( $< 12$  anni). Il presente report, pertanto, analizzerà attraverso la predisposizione di un modello di valutazione economica, l'impatto derivante dalla diffusione nella pratica clinica di Elocta nel contesto del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) nella profilassi dei sanguinamenti in pazienti con emofilia A grave. Secondo studi recenti, infatti, il dosaggio settimanale in profilassi di prodotti a emivita prolungata come efmoroctocog alfa, ha 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 esclusiva attenzione al trattamento dei pazienti in profilassi. Il farmaco oggetto dell'analisi è stato sviluppato utilizzando la tecnologia di fusione (Fc) per prolungarne l'emivita 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 in regime di profilassi 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 (EHL), i pazienti possono estendere gli intervalli di dosaggio, con infusioni meno frequenti [1]. In questo capitolo si presentano i risultati della valutazione del valore di Elocta rispetto ai suoi diretti comparatori effettuata tramite la costruzione ex novo di un modello di budget impact. Di seguito riportiamo una panoramica dei comparatori utilizzati nell'analisi. Ulteriori dettagli sui comparatori vengono riportati in Appendice I.

### **Fattore VIII di coagulazione (Emofilia A): DNA ricombinante**

I concentrati di FVIII ricombinante (rFVIII) sono ottenuti mediante espressione del gene FVIII umano in colture cellulari stabilizzate e si

distinguono per la linea cellulare ed il costrutto genico utilizzati, oltre che per le caratteristiche del processo produttivo e della formulazione finale. Le linee cellulari sono di origine animale (cellule ovariche di criceto cinese - CHO - e cellule renali di criceto neonato - BHK) o umana (cellule umane embrionali renali, HEK). Il gene FVIII transfettato può essere integro, in modo da dare origine a una proteina a molecola intera (full-length), o modificato in modo da dar luogo alla sintesi di FVIII delecto del dominio B o di FVIII in cui il dominio B è troncato (in un caso coinvolgendo anche alcuni aminoacidi del dominio A31). In ogni caso, il processo di purificazione prevede metodiche multiple che comprendono principalmente la cromatografia a scambio ionico e la cromatografia di affinità ad anticorpi monoclonali (MoAb) o ligandi sintetici. Il prodotto finale contiene minime tracce di contaminanti, derivanti dalle cellule e dal loro mezzo di coltura. I primi rFVIII residi disponibili erano rappresentati da molecole "full-length" (octocog alfa), sintetizzate in linee cellulari CHO o BHK nel cui mezzo di coltura erano presenti proteine di origine umana o animale. In questi prodotti, cosiddetti di prima generazione, era presente, inoltre, albumina umana nella formulazione finale quale stabilizzante il rFVIII. Il processo produttivo dei concentrati ricombinanti si è successivamente evoluto, eliminando le proteine di origine umana ed animale, dapprima dalla formulazione finale (seconda generazione) e poi dal mezzo di coltura delle linee cellulari (terza generazione). In Italia e in commercio il concentrato contenente la proteina di fusione rFVIII-Fc (efmorocog alfa, Elocta), per la quale il prolungamento dell'emivita è dovuto al legame del frammento Fc delle immunoglobuline IgG con lo specifico recettore neonatale (FcRn) presente sulla superficie delle cellule endoteliali. Questo legame consente l'endocitosi del rFVIII-Fc, ne impedisce la degradazione da parte degli enzimi lisosomiali e attiva il meccanismo di ricircolo, caratteristica propria del frammento Fc delle Ig. Questo prodotto è sintetizzato in cellule HEK cresciute in mezzo di coltura privo di proteine umane o animali ed è purificato attraverso una serie di passaggi cromatografici che non richiedono l'utilizzo di proteine umane o animali. Il processo di produzione prevede la virus-inattivazione mediante aggiunta di detergente (Triton X-100) e una fase di esclusione virale mediante nanofiltrazione su filtri con pori di

15 nm. Sono inoltre stati sviluppati tre diversi prodotti contenenti rFVIII pegilato, che si distinguono per peso molecolare dei polimeri di PEG e gli specifici siti di coniugazione. In Italia, sono disponibili in commercio: ruriocog alfa pegol (Adynovi), damocog alfa pegol (Jivi) e turocog alfa pegol (Esperoct), tutti sintetizzati in cellule CHO. Nel primo prodotto, Adynovi, una o più (in media due) molecole di PEG di peso molecolare 20 kDa sono legate covalentemente a residui di lisina, localizzati per il 60% a livello del dominio B dell'octocog alfa. Il turocog alfa pegol (Esperoct) subisce, invece, una glicopegilazione sito-specifica, con inserimento di un residuo di acido sialico coniugato ad una molecola di PEG di 40 kDa in corrispondenza della catena glucidica a livello del dominio B troncato del rFVIII. Il terzo prodotto, Jivi, anch'esso caratterizzato da una pegilazione sito-specifica, è un rFVIII delecto del dominio B modificato a livello del 23 residuo 1804 con la sostituzione di un residuo di lisina con uno di cisteina (K1804C) ed è coniugato ad una singola catena di PEG di 60 kDa [2].

### Fattore VIII di coagulazione (Emofilia A): plasmaderivati

I concentrati plasmaderivati sono ottenuti da pool di plasma di migliaia di donatori, da cui i singoli fattori della coagulazione vengono purificati mediante varie metodiche di frazionamento, con risultati diversi in termini di grado di purezza, intesa come attività specifica per mg di proteina. Più specificamente il FVIII viene inizialmente separato dal plasma per crioprecipitazione e poi ulteriormente purificato con diverse tecniche, in base alle quali si distinguono tre gruppi principali di prodotti: concentrati di FVIII ad intermedia purezza (ottenuti mediante tecniche convenzionali di precipitazione-adsorbimento), concentrati purificati mediante cromatografia a scambio ionico e concentrati purificati impiegando anticorpi monoclonali [2].

### L'anticorpo monoclonale: Emicizumab

Emicizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato bispecifico modificato appartenente alle IgG4. Tale anticorpo monoclonale mima FVIII, stimolando l'attivazione dell'emostasi a valle in corrispondenza della sede di sanguinamento nei pazienti affetti da emofilia A, indipendentemente dalla presenza di inibitori

TABELLA 1

RIASSUNTO CARATTERISTICHE FARMACI CONSIDERATI		
CARATTERISTICHE	NOME COMMERCIALE	PRINCIPIO ATTIVO
<b>rFVIII convenzionali a emivita standard o SHL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afstyla</li> <li>• Recombinate</li> <li>• Kovaltry</li> <li>• Advate</li> <li>• Novoeight</li> <li>• Refacto AF</li> <li>• Nuwiq</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lonoctocog alfa</li> <li>• Octocog alfa</li> <li>• Octocog alfa</li> <li>• Octocog alfa</li> <li>• Turoctocog alfa</li> <li>• Moroctocog alfa</li> <li>• Simoctocog alfa</li> </ul>
<b>rFVIIIc a emivita prolungata (EHL)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elocta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efmoroctocog alfa</li> </ul>
<b>rFVIII PEG peghilati a emivita prolungata (EHL)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jivi</li> <li>• Adynovi</li> <li>• Esperoct</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Damoctocog alfa pegol</li> <li>• Rurioctocog alfa pegol</li> <li>• Turoctocog alfa pegol</li> </ul>
<b>Non FVIII</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemlibra</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Emicizumab</li> </ul>
<b>Derivati del plasma</b>		

di FVIII. Legandosi con moderata affinità a FIXa e FX sulla superficie delle piastrine attivate, promuove l'attivazione di FX da parte di FIXa e l'emostasi a valle in corrispondenza della sede di sanguinamento nei pazienti affetti da emofilia A con livelli circolanti ridotti o assenti di FVIII [3].

## 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 dalla diffusione nella pratica clinica di efmoroctocog alfa in soggetti adolescenti/adulti, che per semplicità saranno identificati successivamente nel testo solo come "adulti" ( $\geq 12$  anni) e pediatrici ( $< 12$  anni) per il trattamento di emofilia A grave 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 con una quota costante del farmaco rFVIIIc ed un secondo, dove viene assunto che il suddetto farmaco venga associato progressivamente ad 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. 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" (0,0138%). Infine, sono stati selezionati i pazienti nei quali la severità della malattia fosse grave (43,80%) che non avessero inibitori (81,60%) e che fossero in un regime di profilassi (91,10%). Inoltre, è stata ipotizzata una lieve decrescita della popolazione, in accordo con gli ultimi dati ISTAT [1] pari allo -0,20% annuo (solo per la popolazione adulta). Nella Tabella 2 sono riportati i dati relativi alla popolazione di riferimento. Il numero di soggetti stimati nella seguente analisi per la popolazione adulta ( $\geq 12$

TABELLA 2

STIMA DELLA POPOLAZIONE TARGET EMOFILIA A		
TYPE OF PARAMETER	BASE CASE VALUE	REFERENCES
Population	60.244.639	[4]
Male in the health plan (% of total)	48,50%	[4]
Paediatric in the health plan (% of total)	9,91%	[4]
Annual population growth	-0,20%	[4]
Epidemiologia		
HA prevalence in male	0,0138%	[5]
Severity distribution of the disease		
Mild	42,60%	[5]
Moderate	13,60%	
Severe	43,80%	
Patients without inhibitors		
Mild	99,10%	[5]
Moderate	96,30%	
Severe	81,60%	
Treatment regimen among adults		
Prophylaxis	91,10%	
Treatment regimen among paediatrics		
On demand	0,00%	Assunzione
Prophylaxis	100,00%	

anni) risulta essere pari a 1.180, 1.178, e 1.176 rispettivamente per l'anno 1, 2 e 3, mentre per la popolazione pediatrica il modello ha stimato un numero di pazienti eleggibili pari a 143 all'anno 1 e 142 all'anno 2 e 3.

Per quanto riguarda i dati clinici, necessari allo sviluppo del modello, sono stati utilizzati dati provenienti da trial, studi registrativi e quelli contenuti negli RCP (riassunto caratteristiche del prodotto), ovvero tenendo in considerazione anche gli studi di estensione, dei farmaci oggetto di questa valutazione. Nella Tabella 3 sono riportati i dati principali utilizzati per lo sviluppo dell'analisi. Il modello considera i seguenti comparatori per quanto riguarda la popolazione adulta/adolescente ( $\geq 12$  anni):

- Jivi
- Adynovi
- Esperoct
- Hemlibra
- Nuwiq

- Kovaltry
- Advate
- Novoeight
- Refacto
- Recombinate
- Afstyla
- Plasma derived products

Per quanto riguarda invece la popolazione pediatrica (<12 anni), i comparatori considerati sono:

- Hemlibra
- Nuwiq
- Kovaltry
- Advate
- Novoeight
- Refacto
- Recombinate
- Afstyla
- Plasma derived products

Per Afstyla è stato stimato un consumo mediano settimanale di 82,14 UI/kg sulla base



TABELLA 3

PROFILASSI NEI PAZIENTI ADULTI E NEI PAZIENTI PEDIATRICI (UI/KG)		
	PROFILASSI POPOLAZIONE ADULTA	PROFILASSI POPOLAZIONE PEDIATRICA
	DOSE MEDIANA SETTIMANALE UI/KG	DOSE MEDIANA SETTIMANALE UI/KG
<b>Jivi</b>	66,92 UI/kg	-
<b>Adynovi</b>	87,42 UI/Kg	-
<b>Esperoct</b>	90,98 UI/kg	-
<b>Elocta</b>	79,50 UI/kg	98,4 UI/kg
<b>Prodotti convenzionali</b>	100,33 UI/kg	103,8 UI/kg
<b>Afstyla</b>	82,14 UI/kg	78,80 UI/kg

del dosaggio annuale mediano di 4.283 UI/kg per la popolazione adulta [6] e di un dosaggio mediano settimanale di 78,80 UI/kg sulla base di un dosaggio mediano annuale di 4.109 UI/kg per la popolazione pediatrica [7]. Per i prodotti derivati dal plasma e le terapie convenzionali abbiamo assunto un programma di parità di trattamento. I dati di consumo di fattore VIII per il regime di profilassi e per il controllo delle emorragie utilizzati nel modello derivano da dati di letteratura.

Per Jivi, è stato considerato un dosaggio mediano di 47,8 UI/kg con un intervallo mediano di infusione pari a 5,0 giorni - tenendo in considerazione tutti i regimi di profilassi in studio: due volte a settimana, ogni 5 giorni e ogni 7 giorni -, per un dosaggio settimanale stimato di 66,92 UI/Kg [8].

Per Adynovi è stato stimato un dosaggio mediano settimanale pari a 87,42 UI/kg, derivante da un dosaggio mediano di 44,6 UI/kg per infusione per 1,96 infusioni a settimana [9]. Per Esperoct è stato stimato un dosaggio settimanale pari a 90,98 UI/kg derivante da un dosaggio mediano annuale pari a 4.744 UI/kg per i pazienti in regime di profilassi ogni 4 giorni [10, 11]. Per quanto riguarda Elocta (rFVIII(Fc) è stato utilizzato il dosaggio mediano settimanale di 79,5 UI/kg per la popolazione adulta e di 98,4 UI/kg per la popolazione pediatrica sulla base del dosaggio e della frequenza di somministrazione - dati provenienti dallo studio di estensione ASPIRE [12].

Infine, per i prodotti derivati dal plasma e le terapie convenzionali, come sopramenzionato, abbiamo assunto un programma di parità di trattamento. È stato quindi stimato un dosaggio medio di 43 UI / kg ogni 72 ore negli adulti,

per un dosaggio settimanale di 100,33 UI/kg [13] e un consumo mediano pari a 103,8 UI/kg a settimana per la popolazione pediatrica [14].

Il consumo di prodotti per il trattamento della profilassi in un anno è stato quindi ottenuto moltiplicando il dosaggio mediano settimanale riportato all'anno per il peso medio dei pazienti (70,6 kg per un paziente adulto e 18,5 kg per un paziente pediatrico) [15].

Nella tabella 4 invece, vengono riportati i tassi di sanguinamento stimati per ciascun comparatore e la dose mediana per la risoluzione di eventi emorragici. Per quanto riguarda Hemlibra, non è indicato per il trattamento di episodi di sanguinamento, nell'analisi, per tale motivo, viene prevista una media dei trattamenti con fattore VIII per valorizzare economicamente gli episodi emorragici nei pazienti in trattamento con l'anticorpo monoclonale. Per la stima degli episodi di sanguinamento sono state utilizzate le stesse fonti dalle quali sono stati calcolati i dosaggi mediani in profilassi. Per quanto concerne i prodotti convenzionali è stato fatto riferimento allo studio di Lorenzoni et al. 2018 [15].

Per quanto concerne la profilassi di Hemlibra sono stati considerati tre diversi schemi posologici:

- A (no prior PRO, 1.5 q1wk)
- B (no prior PRO, 3.0 q2wk) - caso base
- D (no prior PRO, 6.0 q4wk).

Ogni schema prevede una "loading dose" (dose di carico) di quattro settimane, ed una dose di mantenimento per la restante parte dell'anno. Gli schemi posologici della profilassi di Hemlibra sono riportati in tabella 5 [16-18]. Al fine di stimare un valore di costo quanto più

TABELLA 4

TASSI DI SANGUINAMENTO				
	PAZIENTI ADULTI		PAZIENTI PEDIATRICI	
	TASSO DI SANGUINAMENTI	DOSE MEDIANA PER LA RISOLUZIONE DI EVENTI EMORRAGICI	TASSO DI SANGUINAMENTI	DOSE MEDIANA PER LA RISOLUZIONE DI EVENTI EMORRAGICI
Afstyla	1,14	34,7 UI/kg	3,69	27,6 UI/kg
Jivi	1,6	45,93 UI/kg	-	-
Adynovi	1,9	34,39 UI/kg	-	-
Esperoct	0,84	52,5 UI/kg	-	-
Elocta	0,7	50,4 UI/Kg	1,4	55,25 UI/Kg
Hemlibra (no prior PRO, 1,5 q1wk)	0,6	-	0,6	-
Hemlibra (no prior PRO, 3,0 q2wk)	1,6	-	0	-
Hemlibra (no prior PRO, 6,0 q4wk)	2,1	-	1,6	-
Prodotti convenzionali	3,84	34,5 UI/Kg	4,00	46,6 UI/Kg

TABELLA 5

SCHEMI POSOLOGICI HEMLIBRA			
SCHEMI POSOLOGICI		FREQUENCY (WEEKLY)	DOSE PER ADMINISTRATION (mg/kg)
<b>A (no prior PRO, 1.5 q1wk)</b>	Loading dose (4 weeks)	1,0	3,0
	Maintenance dose	1,0	1,5
<b>B (no prior PRO, 3.0 q2wk)</b>	Loading dose (4 weeks)	1,0	3,0
	Maintenance dose	0,5	3,0
<b>D (no prior PRO, 6.0 q4wk)</b>	Loading dose (4 weeks)	1,0	3,0
	Maintenance dose	0,3	6,0

coerente per la determinazione dell'impatto sul budget, è stata calcolata una media tra il costo totale del primo anno che prevede la dose di carico e la dose di mantenimento ed il costo totale del secondo anno di trattamento che prevede esclusivamente la dose di mantenimento.

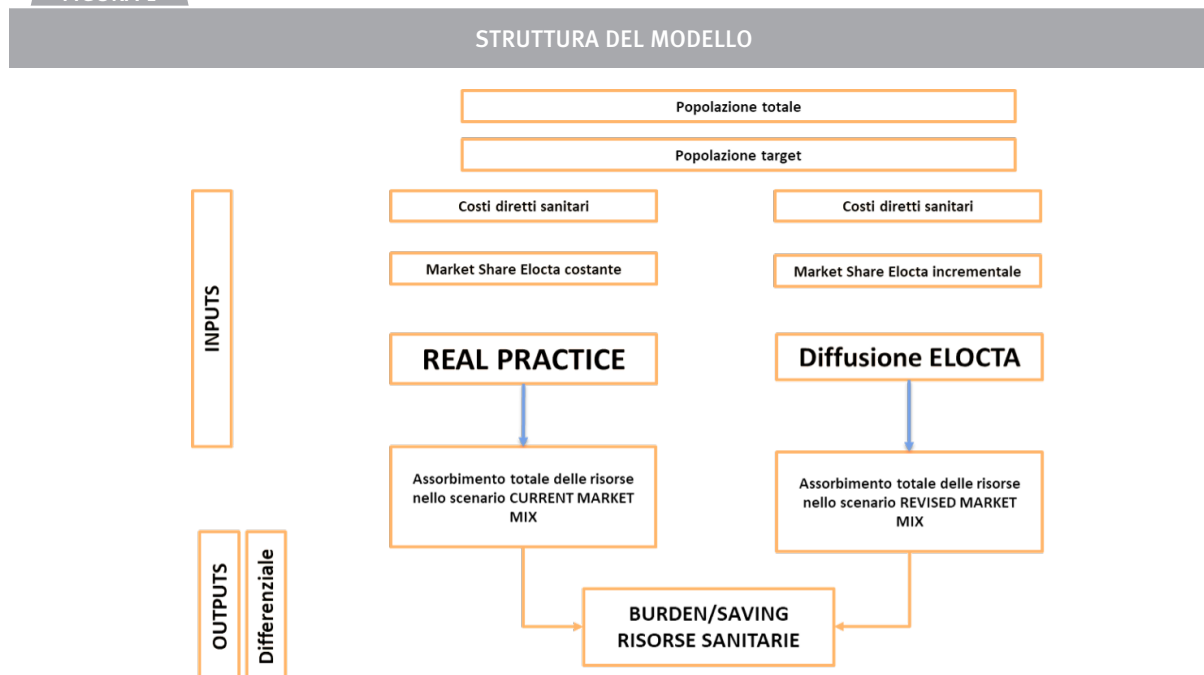
Inoltre, per Hemlibra è stata calcolata una percentuale associata allo spreco del prodotto tenendo in considerazione oltre che il peso medio dei pazienti adulti e della popolazione pediatrica (70,6 kg e 18,5 kg) le fiale disponibili

nel setting sanitario italiano (150mg/ml 0,4ml, 150mg/ml 0,7ml, 150mg/ml 1ml, 30mg/ml 1ml). Difatti, sulla base delle raccomandazioni del produttore [19], è stato quantificato lo spreco di emicizumab basandosi sul numero più appropriato di iniezioni utilizzando i vari dosaggi disponibili rispetto ai pesi medi considerati nella presente analisi. Lo spreco considerato deriva dunque dal rapporto tra il costo medio al mg considerando esclusivamente la posologia necessaria per la dose di carico e quella di mantenimento ed il costo delle fiale

TABELLA 6

PERCENTUALI DI SPRECO DEL FARMACO HEMLIBRA NEL TRATTAMENTO IN PROFILASSI			
	1,5 mg/kg	3 mg/kg	6 mg/kg
% wastage (mean)	9,18%	6,68%	5,06%

FIGURA 1



Scenario A = simulazione con una quota costante di Elocta nel mercato; Scenario B = simulazione con una quota incrementale di Elocta nel mercato.

necessarie alle dosi di carico e mantenimento. Come si evince dalla tabella 6, utilizzando lo schema posologico da 1,5 mg/kg la percentuale di spreco annuale di farmaco è pari al 9,18%, mentre con lo schema posologico utilizzato nel caso base (3 mg/kg) la percentuale di spreco è pari al 6,68%. Lievemente inferiore la percentuale di spreco nella posologia 6mg/kg (5,06%).

Infine, per quanto concerne i FVIII non sono state considerate percentuali di spreco di prodotto. Questo poiché sono state utilizzate dosi mediane per valorizzare la terapia con i prodotti convenzionali, i PEGylati ed il FVIII-Fc.

Inoltre, lo scostamento e/o la variazione del dosaggio (e quindi anche del costo associato alle terapie) è stato indagato attraverso un'analisi di sensibilità deterministica riportata e discussa nella sezione dei risultati.

Nella Figura 1 viene riportata la struttura del modello, il quale considera tra i costi diretti sanitari esclusivamente la terapia in profilassi e la risoluzione degli episodi di sanguinamento. Difatti nell'emofilia A le terapie farmacologiche rappresentano più del 90% dei costi diretti. Inoltre, in tale contesto, è importante sottolineare che non vi sono, ad oggi, in letteratura studi che valutino i costi indiretti associati a questa patologia (disabilità, perdite di produttività) e nessun'analisi valuta i costi delle complicanze nel lungo periodo nel setting sanitario italiano. Ciò vuol dire che il burden economico dell'emofilia dovrebbe essere maggiormente esplorato con studi che valutino anche la prospettiva sociale.

La prima parte del modello ha stimato il numero di pazienti eleggibili per il trattamento, basandosi sui dati epidemiologici del Registro

Nazionale Coagulopatie Congenite [5]. La seconda parte del modello ha identificato il numero di soggetti distribuiti nei diversi regimi di trattamento con le diverse tipologie di farmaci (market share). La terza parte del modello, infine, ha stimato il costo per paziente nelle diverse fasce d'età (adulta e pediatrica) tenendo in considerazione i costi di acquisizione del farmaco, le unità di Fattore VIII prescritto in regime di profilassi, secondo dati mediani dagli studi clinici registrativi di ciascun prodotto ed il trattamento degli episodi di sanguinamento basato sugli "annualised bleeding rate" reperiti in letteratura. Il budget totale necessario per trattare i pazienti con Emofilia A viene infine stimato dal modello ed attraverso un'analisi differenziale dei due scenari è stato anche stimato il minor assorbimento di risorse economiche necessarie derivante dall'incremento della quota di mercato di Elocta (confrontando i due scenari simulati).

### Fonti dei dati di costo

Coerentemente alla prospettiva d'analisi adottata e al caso base simulato, sono stati identificati i costi di acquisizione dei trattamenti considerando i prezzi medi di gara in tutte le regioni del territorio italiano. Inoltre, sulla base

degli schemi posologici diversi per ciascun fattore VIII incluso nella valutazione, sono stati stimati i dosaggi per kg a seconda del peso medio considerato (18,5 kg per un paziente pediatrico e 70,6 kg per un paziente adulto). I costi di acquisizione dei farmaci sono riportati nella Tabella 7.

Il costo del trattamento farmacologico è stato stimato come costo annuale, sulla base dei prezzi medi di gara della singola UI o del milligrammo. I prezzi medi di gara dei diversi prodotti inclusi nel modello, i dosaggi per paziente-Kg e il consumo di prodotto per gestire i sanguinamenti, sono stati utilizzati per stimare il costo annuo per paziente nella popolazione adulta ed in quella pediatrica. Questo approccio permette di stimare un costo annuo aggiustato per i diversi pesi medi attribuibili ai soggetti adulti e pediatrici.

### QUOTE DI MERCATO ASSEGNATE NEI DUE SCENARI

Partendo dalla distribuzione dei pazienti nei diversi trattamenti, il modello applica una percentuale d'utilizzo dei diversi prodotti (Tabelle 8-9). Nello scenario A, ossia quello che assume una quota di mercato attribuita ad Elocta costante, è stato assunto che la

TABELLA 7

COSTI DI ACQUISIZIONE		
	PREZZO MEDIO DI GARA	Fonte
<b>Elocta</b>	€ 0,65/UI	Documenti tecnici di gara
<b>Jivi</b>	€ 0,60/UI	Documenti tecnici di gara
<b>Adynovi</b>	€ 0,56/UI	Documenti tecnici di gara
<b>Esperoct</b>	€ 0,47/UI	Documenti tecnici di gara
<b>Hemlibra</b>	€ 55,07/mg	Documenti tecnici di gara
<b>Afstyla</b>	€ 0,60/UI	Documenti tecnici di gara
<b>Nuwiq</b>	€ 0,63/UI	Documenti tecnici di gara
<b>Kovaltry</b>	€ 0,61/UI	Documenti tecnici di gara
<b>Advate</b>	€ 0,63/UI	Documenti tecnici di gara
<b>Novoeight</b>	€ 0,61/UI	Documenti tecnici di gara
<b>Refacto</b>	€ 0,62/UI	Documenti tecnici di gara
<b>Recombinate</b>	€ 0,60/UI	Documenti tecnici di gara
<b>Plasma derived products</b>	€ 0,27/UI	Documenti tecnici di gara

distribuzione dei soggetti nei diversi regimi con i diversi prodotti subisse dei cambiamenti rispetto al mercato di riferimento, con un aumento crescente delle quote di mercato di Hemlibra, ed un lieve aumento dei farmaci PEGylati (Jivi, Adynovi, Esperoct), a fronte di una diminuzione delle quote di mercato associate ai “prodotti convenzionali”. Mentre per lo scenario B, è stata assunta una quota incrementale di Elocta del 3% al primo anno, del 5% al secondo e del 7% durante l'ultimo anno dell'orizzonte temporale considerato. In tale scenario viene assunto un “uptake” più lento di Hemlibra a fronte di un “uptake” incrementale di Elocta nell'orizzonte temporale considerato, mentre per quanto riguarda le altre alternative, le stesse subiscono variazioni non significative in termini di aumento e/o riduzione delle market share considerate nel “revised market mix”.

Le market share utilizzate per stimare i risultati del caso base, per la popolazione adulta e per quella pediatrica, sono riportate nelle tabelle sottostanti.

## RISULTATI DELL'ANALISI

Nelle Figure 2 e 3 sono riportate le distribuzioni dei soggetti all'interno dei regimi simulati e dell'orizzonte temporale di 3 anni relativo alla popolazione adulta ( $\geq 12$  anni). In totale i soggetti simulati nella market share di Elocta erano 165 (Scenario A). Invece nello scenario B si registrava una variazione del trattamento più utilizzato con la Profilassi con Elocta, che passava da 201 soggetti trattati nel primo anno, a 247 nel terzo.

Il modello, dunque, stima i costi (€) attribuiti ai trattamenti nei due scenari simulati al fine di determinare l'impatto sul budget di una diffusione incrementale di Elocta nel contesto di riferimento.

È stata altresì condotta un'analisi di sensibilità deterministica al fine di caratterizzare l'incertezza dei parametri utilizzati nell'ambito dell'analisi. Infine, verranno analizzati scenari alternativi in cui verranno considerati i

TABELLA 8

### DISTRIBUZIONE DEL CURRENT MARKET MIX E DEL REVISED MARKET MIX

MARKET SHARE (ADULTI)							
CURRENT MARKET MIX (SCENARIO A)				REVISED MARKET MIX (SCENARIO B)			
	Y1	Y2	Y3		Y1	Y2	Y3
<b>Elocta</b>	14,00%	14,00%	14,00%	<b>Elocta</b>	17,00%	19,00%	21,00%
<b>Jivi</b>	2,50%	4,00%	6,00%	<b>Jivi</b>	3,40%	5,00%	8,00%
<b>Adynovi</b>	1,00%	3,00%	5,00%	<b>Adynovi</b>	2,40%	3,00%	7,00%
<b>Esperoct</b>	0,20%	2,00%	3,00%	<b>Esperoct</b>	0,20%	3,00%	6,00%
<b>Afstyla</b>	7,00%	7,00%	5,00%	<b>Afstyla</b>	7,00%	7,00%	5,00%
<b>Hemlibra</b>	10,00%	15,00%	21,00%	<b>Hemlibra</b>	10,00%	14,50%	17,00%
<b>Nuwiq</b>	3,00%	3,00%	3,00%	<b>Nuwiq</b>	3,00%	3,00%	3,00%
<b>Kovaltry</b>	20,20%	17,50%	15,00%	<b>Kovaltry</b>	19,00%	16,00%	13,00%
<b>Advate</b>	15,00%	13,00%	11,00%	<b>Advate</b>	14,00%	11,00%	8,00%
<b>Novoeight</b>	6,00%	4,50%	3,00%	<b>Novoeight</b>	5,00%	4,50%	3,00%
<b>Refacto</b>	12,00%	9,00%	7,00%	<b>Refacto</b>	10,00%	7,00%	4,00%
<b>Recombinate</b>	3,00%	2,50%	2,00%	<b>Recombinate</b>	3,00%	2,00%	2,00%
<b>Plasma derived products</b>	6,10%	5,50%	5,00%	<b>Plasma derived products</b>	6,00%	5,00%	3,00%
<b>Total</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>Total</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>

TABELLA 9

DISTRIBUZIONE DEL CURRENT E DEL REVISED MARKET MIX							
MARKET SHARE (PEDIATRICI)							
CURRENT MARKET MIX (SCENARIO A)				REVISED MARKET MIX (SCENARIO B)			
	Y1	Y2	Y3		Y1	Y2	Y3
<b>Elocta</b>	14,54%	14,54%	14,54%	<b>Elocta</b>	18,08%	21,35%	26,58%
<b>Hemlibra</b>	10,38%	16,67%	24,76%	<b>Hemlibra</b>	10,38%	16,00%	21,52%
<b>Afstyla</b>	7,27%	7,69%	5,90%	<b>Afstyla</b>	7,40%	7,86%	6,33%
<b>Nuwiq</b>	3,12%	3,32%	3,48%	<b>Nuwiq</b>	3,19%	3,37%	3,80%
<b>Kovaltry</b>	20,98%	19,67%	17,70%	<b>Kovaltry</b>	20,21%	17,98%	16,46%
<b>Advate</b>	15,58%	14,38%	13,07%	<b>Advate</b>	14,89%	12,36%	10,13%
<b>Novoeight</b>	6,23%	4,94%	3,55%	<b>Novoeight</b>	5,61%	5,14%	3,80%
<b>Refacto</b>	12,46%	9,89%	8,77%	<b>Refacto</b>	10,67%	7,86%	5,06%
<b>Recombinate</b>	3,12%	2,80%	2,32%	<b>Recombinate</b>	3,19%	2,25%	2,53%
<b>Plasma derived products</b>	6,33%	6,10%	5,91%	<b>Plasma derived products</b>	6,38%	5,83%	3,80%
<b>Total</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>Total</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>

FIGURA 2

MARKET SHARE (CURRENT MARKET MIX)

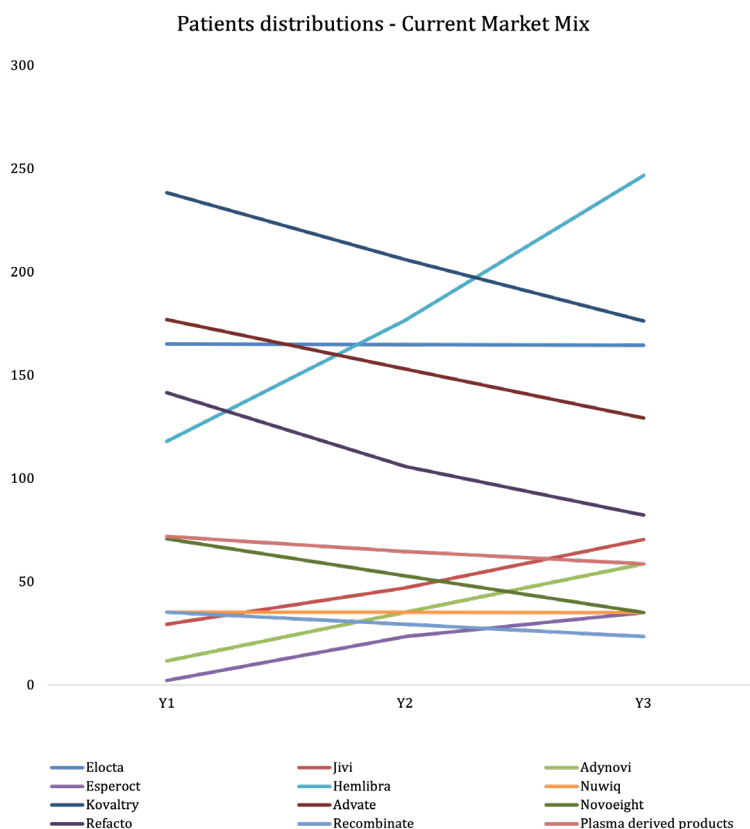
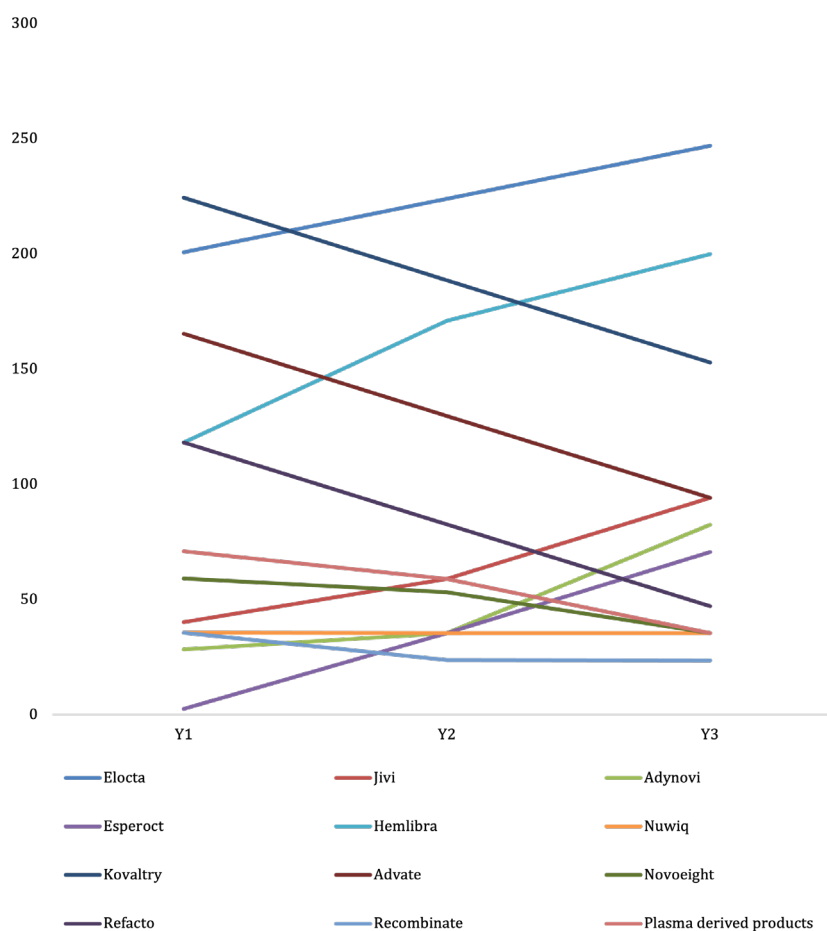


FIGURA 3

## MARKET SHARE (REVISED MARKET MIX)

## Patient distributions - Revised Market Mix



differenti schemi posologici di Hemlibra e i differenti “annualised bleeding rate” correlati alle differenti posologie.

I risultati vengono presentati sottoforma di impatto sul budget, ovvero come analisi differenziale tra i due scenari (A e B). Dal confronto dello scenario che prevede una quota costante di Elocta e quello che prevede una diffusione incrementale nei tre anni dell’orizzonte temporale si evince un significativo risparmio di risorse dalla prospettiva del SSN nei pazienti adulti, ed un lieve risparmio nella popolazione pediatrica, tenuto conto del market mix di riferimento. Infatti, la diffusione incrementale di Elocta nel contesto delle quote di mercato ipotizzate ed utilizzando lo schema posologico

per Hemlibra di 3mg/kg porterebbe un risparmio di -€ 3.026.676 (1,16%) € al primo anno, di -€ 4.203.077 (1,60%) € al secondo e di -€ 11.274.835 (4,33%) al terzo per un risparmio complessivo nei tre anni pari a -€ 18.504.588. Tali risparmi derivano principalmente dai costi relativi ai regimi di profilassi; infatti, il trattamento degli episodi emorragici rappresenta, nel paziente affetto da Emofilia A, una percentuale di circa il 2% sulla spesa annua totale. Nelle Figure 4 e 5 vengono presentati i risultati in termini di costi totali nei due scenari ed impatto sul budget.

Ugualmente nella popolazione pediatrica, la diffusione incrementale di Elocta porterebbe ad un risparmio di risorse, seppur meno significativo, incrementale nel tempo. Il risparmio totale,

come nel caso della popolazione adulta, è incrementale e raggiunge il suo apice durante il terzo anno dell'analisi per un totale di risorse risparmiate pari a -€ 83.572 (0,30% della spesa totale) (Figure 6 e 7). Le market share della popolazione pediatrica sono state sviluppate

tenendo in considerazione gli scostamenti del current e del revised market mix della popolazione adulta, pertanto non sono riportate, poiché seguono lo stesso andamento non considerando Esperoct, Jivi, e Adynovi (poiché non indicati nella popolazione pediatrica).

FIGURA 4

COSTI TOTALI SCENARIO 1 E 2 (POPOLAZIONE ADULTA ≥12 ANNI)

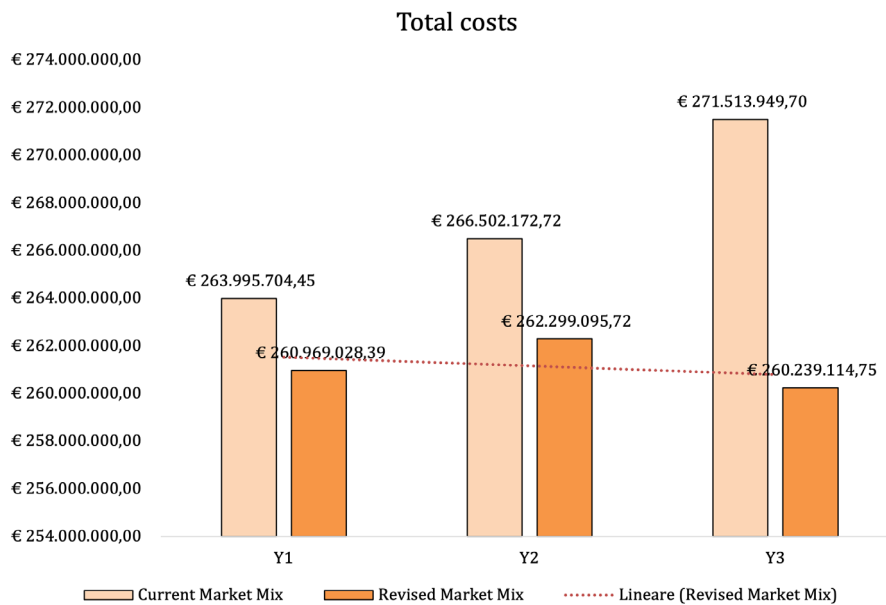


FIGURA 5

BUDGET IMPACT (POPOLAZIONE ADULTA ≥12 ANNI)

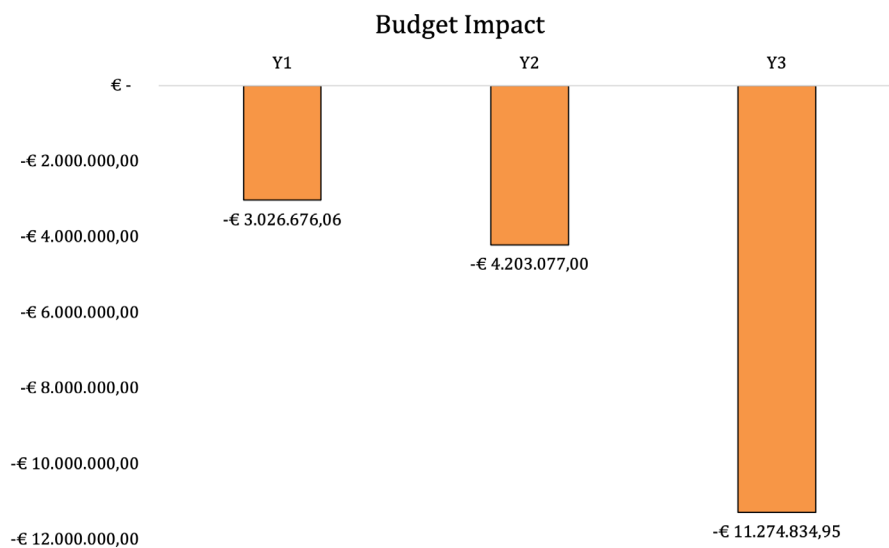




FIGURA 6

## COSTI TOTALI SCENARIO 1 E 2 (POPOLAZIONE PEDIATRICA &lt;12 ANNI)

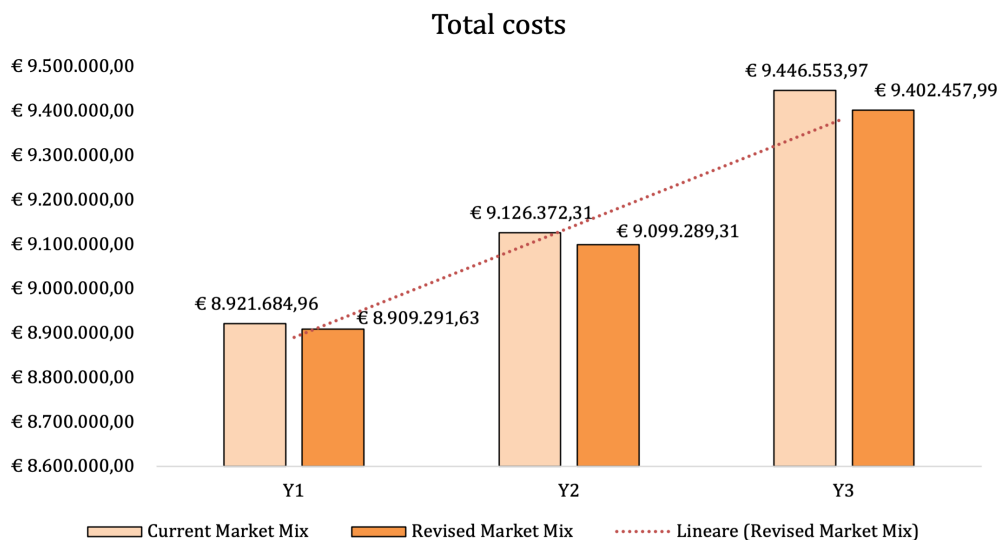
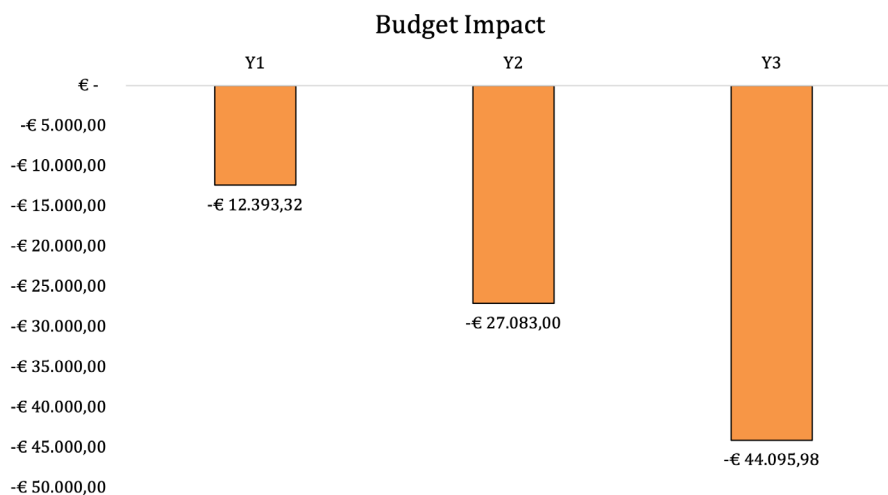


FIGURA 7

## BUDGET IMPACT (POPOLAZIONE PEDIATRICA &lt;12 ANNI)



### Analisi di sensibilità deterministica

Al fine di caratterizzare l'incertezza dei parametri inseriti nel modello, è stata condotta un'analisi di sensibilità deterministica - esclusivamente in relazione alla popolazione adulta - ipotizzando un range di scostamento pari al  $\pm 20\%$ . Tra i parametri considerati ritroviamo il dosaggio della profilassi per i fattori VIII, gli ABR mediani considerati,

ed il costo di trattamento per gli episodi di sanguinamento trattati nel gruppo Hemlibra (che ricordiamo sono basati su una media del costo di trattamento afferenti ai fattori VIII considerati nell'analisi).

Il parametro correlato al maggior scostamento in termini di risultati è rappresentato dal dosaggio in profilassi dei prodotti convenzionali (che rappresentano anche la parte più significativa delle quote

di mercato sia nel current che nel revised market mix).

I parametri relativi alla variazione degli ABR risultano essere correlati ad un minor grado di incertezza avendo un impatto non significativo sui risultati dell'analisi.

### Ulteriori analisi eseguite

Oltre all'analisi di sensibilità sono state condotte ulteriori analisi per indagare circa la robustezza dei risultati del modello. In particolare, sono stati utilizzati gli schemi posologici alternativi di Hemlibra e conseguentemente gli ABR correlati per valutare quale impatto vi fosse in termini di risultati. Oltre ciò è stato preso in considerazione lo scenario che non prevede lo spreco di Hemlibra.

Nella Tabella 10 riportiamo i risultati degli scenari appena descritti. Le seguenti analisi così come l'analisi di sensibilità deterministica prendono in considerazione esclusivamente la popolazione adulta.

### DISCUSSIONE

Come si evince dalle analisi eseguite e dall'analisi di sensibilità deterministica, i risultati del modello hanno un buon grado di robustezza. La diffusione di Elocta all'interno del contesto di riferimento, considerando le market share ipotizzate nelle Tabelle 8 e 9, è associata ad un significativo risparmio di risorse economiche nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale. Tali risparmi sono

FIGURA 8

#### ANALISI DI SENSIBILITÀ (FOREST PLOT)

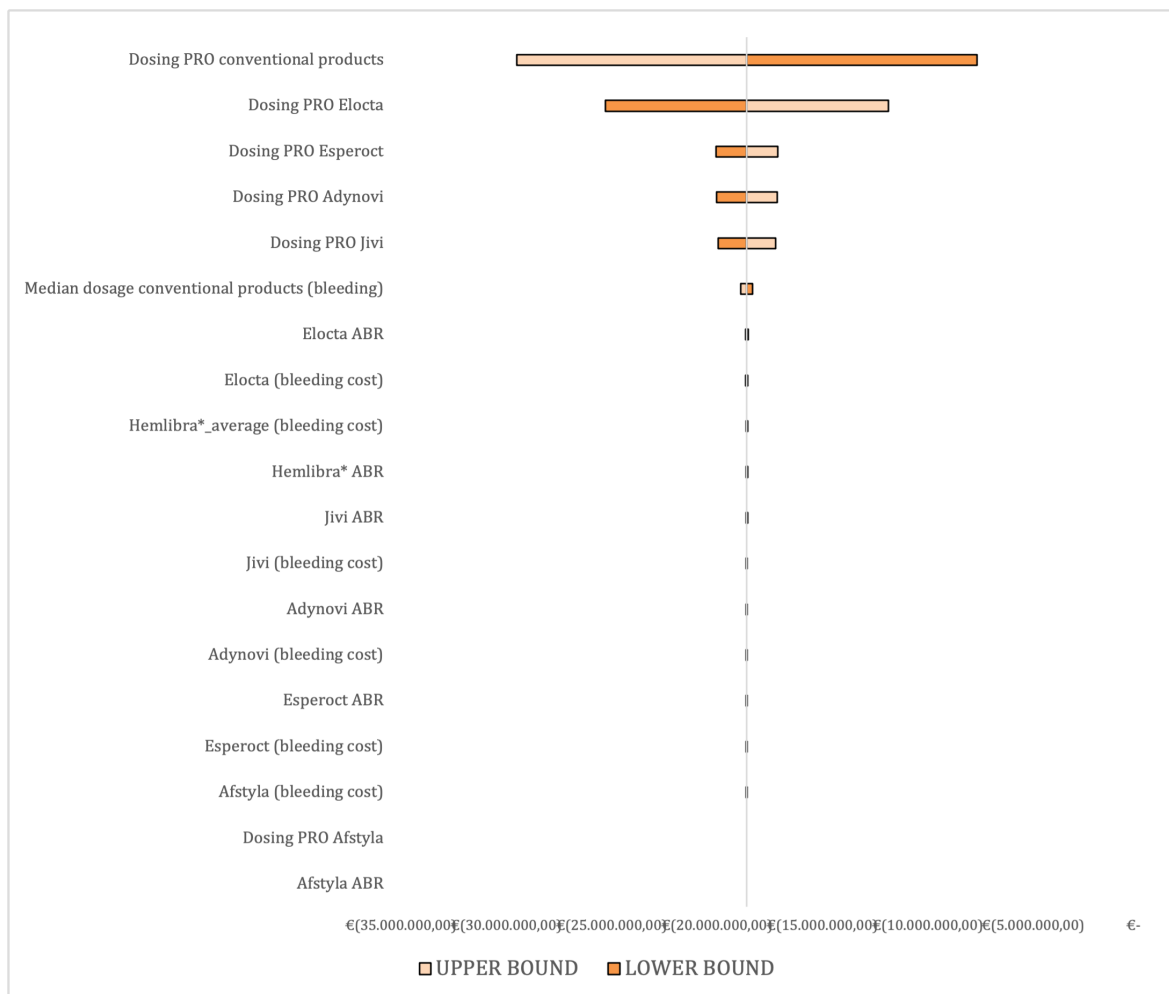


TABELLA 10

## SINTESI DELLE PRINCIPALI ANALISI ESEGUITE E DEI PRINCIPALI RISULTATI OTTENUTI

ANALISI AGGIUNTIVE	RISULTATO CASO-BASE	RISULTATO SCENARIO
<b>Schema posologico A (1,5 mg/kg) – “no wastage” ABR Adulti: 0,6</b>	-€ 18.504.588	-€ 17.298.037
<b>Schema posologico B (3,0 mg/kg) – “no wastage” ABR Adulti: 1,6</b>	-€ 18.504.588	-€ 17.387.862
<b>Schema posologico D (6,0 mg/kg) – “no wastage” ABR Adulti: 2,1</b>	-€ 18.504.588	-€ 17.432.774
<b>Schema posologico A (1,5 mg/kg) ABR Adulti: 0,6</b>	-€ 18.504.588	-€ 18.831.944
<b>Schema posologico B (3,0 mg/kg) ABR Adulti: 1,6*</b>	-€ 18.504.588	-€ 18.504.588
<b>Schema posologico D (6,0 mg/kg) ABR Adulti: 2,1</b>	-€ 18.504.588	-€ 18.278.079

\*Caso base

incrementali e raggiungono il loro apice durante il terzo anno di orizzonte temporale. Nel revised market mix si ipotizza una diffusione meno marcata dell'alternativa Hemlibra rispetto al current market mix. Per quanto riguarda i PEGilati (Jivi, Adynovi, Esperoct) analizzando le market share dello scenario B, si è ipotizzata una diffusione costante ed incrementale nei tre anni successivi, nella popolazione adulta. Infine, riguardo ai prodotti convenzionali (Afstyla, Nuwiq, Kovaltry, Advate, Novoeight, Refacto, Recombinate, e derivati del plasma), gli stessi

subiscono un decremento principalmente dovuto alla maggior diffusione di Elocta ed Hemlibra ed in parte dall'uptake delle quote di mercato dei PEGilati, solo nella popolazione adulta, per la quale hanno l'indicazione terapeutica. Per le alternative terapeutiche oggetto dell'analisi che hanno anche l'indicazione pediatrica (<12 anni), non essendo disponibili dati solidi sulla composizione del mercato di riferimento, si è assunto lo stesso trend di utilizzo rilevato dai dati di mercato IQVIA per la popolazione adulta.

APPENDICE 1

CARATTERISTICHE DEI COMPARATORI; FONTE: IL SOLE24ORE SANITÀ  
L'ATC NEGLI ACQUISTI DEI FARMACI BIOLOGICI BRANDED

NOME COMMERCIALE	AZIENDA PRODUTTRICE	PRIMA DETERMINA AIFA DI RIMBORSABILITÀ E PREZZO (GAZZETTA UFFICIALE)	PRINCIPIO ATTIVO	MODALITÀ PRODUTTIVA	MOLECOLA DEL FATTORE VIII	CELLULE DI PRODUZIONE	TIPO DI PROCESSO DI INGEGNERIZZAZIONE DI ALLUNGAMENTO DELL'EMIVITA	INDICAZIONE TERAPEUTICA	FASCIA DI ETÀ	EMIVITA MEDIA (IN ORE)	PROFILASSI
<b>Adynovi</b>	Baxalta	3/01/2020	Rurioctocog alfa pegol	DNA ricombinante	Intera	Cellule renali di criceti neonati	Pegilazione - 20 kDa	Trattamento e profilassi del sanguinamento in pazienti dai 12 anni in poi affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII)	≥12 anni	Extended** (15,01)	40-50 UI/kg ogni 3/4 giorni
<b>Esperoct</b>	Novo Nordisk	6/06/2020	Turoctocog alfa pegol	DNA ricombinante	Dominio B troncato	Cellule di ovaio di criceto cinese (CHO)	Pegilazione - 40 kDa; sito specifico	Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti a partire dai 12 anni affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII)	≥12 anni	Extended** (19,9)	50 UI/kg ogni 4 giorni
<b>Jivi</b>	Bayer	14/01/2020	Damocctocog alfa pegol	DNA ricombinante	Dominio B deletato	Cellule renali di criceto neonato (Baby Hamster Kidney - BHK)	Pegilazione - 60 kDa; sito specifico	Trattamento e profilassi delle emorragie nei pazienti precedentemente trattati, di età ≥12 anni, con emofilia A (carezza congenita di fattore VIII)	≥12 anni	Extended** (47,1)	45-60 UI/kg ogni 5 giorni

## APPENDICE 1

 CARATTERISTICHE DEI COMPARATORI; FONTE: IL SOLE24ORE SANITÀ  
L'ATC NEGLI ACQUISTI DEI FARMACI BIOLOGICI BRANDED

NOME COMMERCIALE	AZIENDA PRODUTTRICE	PRIMA DETERMINA RIMBORSABILITÀ E PREZZO (GAZZETTA UFFICIALE)	PRINCIPIO ATTIVO	MODALITÀ PRODUTTIVA	MOLECOLA DEL FATTORE VIII	CELLULE DI PRODUZIONE	TIPO DI INGEGNERIZZAZIONE DI ALLUNGAMENTO DELL'EMIVITA	INDICAZIONE TERAPEUTICA	FASCIA DI ETÀ	EMIVITA MEDIA (IN ORE)	PROFILASSI
<b>Afstyla</b>	CSL Behring GmbH	28/7/2017	Ionoctocog alfa	DNA ricombinante	Catena singola	Cellule ovariche del criceto cinese		Trattamento e profilassi del sanguinamento in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito fattore VIII). Può essere utilizzato in pazienti di tutti i gruppi di età	Tutte	Standard (14,2)	20-50 UI/kg 2 o 3 volte a settimana
<b>Elocta</b>	SOBI	6/07/2016	Emfrococog alfa	DNA ricombinante	Dominio B deletato	Cellule embrionali renali umane (human embryonic kidney, HEK)	Fusione con frammento Fc	Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti con emofilia A (deficit congenito di fattore VIII). Può essere utilizzato in tutte le fasce di età.	Tutte	Extended** (19,0)	50 UI/kg ogni 3/5 giorni. La dose può essere regolata in base alla risposta del paziente in un intervallo compreso tra 25 e 65 ul/kg
<b>Recombinante</b>	Baxalta	6/7/1999	Octocog alfa	DNA ricombinante	Intera	Cellule renali di criceto neonato		Trattamento e profilassi delle emorragie in pazienti con emofilia A (deficienza congenita di fattore VIII). Indicato per tutti i gruppi di età, dai neonati agli adulti.	Tutte	Standard (14,6)	20-40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo ogni 2/3 giorni

APPENDICE 1

CARATTERISTICHE DEI COMPARATORI; FONTE: IL SOLE24ORE SANITÀ  
L'ATC NEGLI ACQUISTI DEI FARMACI BIOLOGICI BRANDED

NOME COMMERCIALE	AZIENDA PRODUTTRICE	PRIMA DETERMINA AIFA DI RIMBORSABILITÀ E PREZZO (GAZZETTA UFFICIALE)	PRINCIPIO ATTIVO	MODALITÀ PRODUTTIVA	MOLECOLA DEL FATTORE VIII	CELLULE DI PRODUZIONE	TIPO DI PROCESSO DI INGEGNERIZZAZIONE DI ALLUNGAMENTO DELL'EMIVITA	INDICAZIONE TERAPEUTICA	FASCIA DI ETÀ	EMIVITA MEDIA (IN ORE)	PROFILASSI
<b>Kovaltry</b>	Bayer	11/01/2017	Octocog alfa	DNA ricombinante	Intera	Cellule di ovaio di criceto cinese (CHO)		Trattamento e profilassi dell'emorragia nei pazienti con emofilia A (carezza congenita di fattore VIII). Utilizzato in tutte le fasce di età	Tutte	Standard (14,8)	20 a 40 UI/ Kg 2/3 volte a settimana
<b>Advate</b>	Takeda	1/12/2004	Octocog alfa	DNA ricombinante	Intera	Cellule di ovaio di criceto cinese (CHO)		Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII). Indicato in tutte le fasce di età	Tutte	Standard (12,9)	20-40 UI/ Kg ogni 2/3 giorni
<b>NovoEight</b>	Novo Nordisk	18/04/2014	Turoctoco g alfa	DNA ricombinante	Dominio B troncato	Cellule di ovaio di criceto cinese (CHO)		Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII). Usato in pazienti di tutte le età	Tutte	Standard (11)	20-50 UI/ Kg 3 volte a settimana o ogni due giorni

## APPENDICE 1

 CARATTERISTICHE DEI COMPARATORI; FONTE: IL SOLE24ORE SANITÀ  
L'ATC NEGLI ACQUISTI DEI FARMACI BIOLOGICI BRANDED

NOME COMMERCIALE	AZIENDA PRODUTTRICE	PRIMA DETERMINA AIFA DI RIMBORSABILITÀ E PREZZO (GAZZETTA UFFICIALE)	PRINCIPIO ATTIVO	MODALITÀ PRODUTTIVA	MOLECOLA DEL FATTORE VIII	CELLULE DI PRODUZIONE	TIPO DI PROCESSO DI INGEGNERIZZAZIONE DI ALLUNGAMENTO DELL'EMIVITA	INDICAZIONE TERAPEUTICA	FASCIA DI ETÀ	EMIVITA MEDIA (IN ORE)	PROFILASSI
<b>Refacto AF</b>	SOBI per Pfizer	22/02/2013	Moroctoc og alfa	DNA ricombinante	Dominio B deleto	Cellule di ovaio di criceto cinese (CHO)		Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficienza congenita del fattore VIII). Adatto per l'impiego negli adulti e nei bambini di qualsiasi età, compresi i neonati	Tutte	Standard (14,8)	20 e 40 UI ogni 2/3 giorni
<b>Nuwiq</b>	Octapharma	15/05/2015	Simoctoc og alfa	DNA ricombinante	Dominio B deleto	Cellule 293F di rene embrionale umano (HEK)		Trattamento e profilassi degli eventi emorragici in pazienti con emofilia A (deficit congenito del fattore VIII). Usato in tutte le fasce d'età	Tutte	Standard (14,7)	20-40 UI/Kg ogni 2/3 giorni

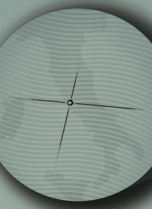
## Bibliografia

- [1] Calabrò G.E. et al. "Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) di Efmoroctocog alfa (Elocta) per il trattamento dei pazienti affetti da Emofilia A". QIJPH, 2019. Disponibile su: <https://www.ijph.it/hta-efmoroctocog-alfa-eloceta>.
- [2] AICE – Principi di trattamento e aggiornamento delle raccomandazioni per la terapia sostitutiva dell'emofilia A e B – Gruppo di lavoro AICE. Disponibile su: <https://fedemo.it/wp-content/uploads/2019/06/Raccomadazioni-trattamento-emofilio.pdf>.
- [3] European Medicine Agency (EMA) – Allegato I – Riassunto delle caratteristiche del prodotto: Emicizumab. Disponibile su: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_it.pdf).
- [4] Istituto Nazionale di Statistica ISTAT. Disponibile su: <https://www.istat.it/>; ultimo accesso: maggio 2021.
- [5] Abbonizio, Francesca et al. "New data from the Italian National Register of Congenital Coagulopathies, 2016 Annual Survey." *Blood transfusion = Trasfusione del sangue* vol. 18,1 (2020): 58-66.
- [6] Mahlangu J, Kuliczowski K, Karim FA, Stasyshyn O, Kosinova MV, Lepatan LM, Skotnicki A, Boggio LN, Klamroth R, Oldenburg J, Hellmann A, Santagostino E, Baker RI, Fischer K, Gill JC, P'Ng S, Chowdary P, Escobar MA, Khayat CD, Rusen L, Bensen-Kennedy D, Blackman N, Limsakun T, Veldman A, St Ledger K, Pabinger I; AFFINITY Investigators. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. *Blood*. 2016 Aug 4;128(5):630-7.
- [7] Stasyshyn O, Djambas Khayat C, Iosava G, Ong J, Abdul Karim F, Fischer K, Veldman A, Blackman N, St Ledger K, Pabinger I. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2017 Apr;15(4):636-644.
- [8] Lalezari S, Reding MT, Pabinger I, Holme PA, Negrier C, Chalasani P, Shin HJ, Wang M, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M. BAY 94-9027 prophylaxis is efficacious and well tolerated for up to >5 years with extended dosing intervals: PROTECT VIII extension interim results. *Haemophilia*. 2019 Nov;25(6):1011-1019.
- [9] Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, Engl W, Dyck-Jones J, Fuerlinger M, Patrone L, Ewenstein B, Abbuehl B. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood*. 2015 Aug 27;126(9):1078-85.
- [10] Giangrande, Paul et al. "Long-term safety and efficacy of N8-GP in previously treated adults and adolescents with hemophilia A: Final results from pathfinder2." *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* vol. 18 Suppl 1, Suppl 1 (2020): 5-14.
- [11] European public assessment report (EPAR): Espercot. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/espercot>; ultimo accesso: maggio 2021.
- [12] Nolan B, Mahlangu J, Pabinger I, Young G, Konkle BA, Barnes C, Nogami K, Santagostino E, Pasi KJ, Khoo L, Winding B, Yuan H, Fruebis J, Rudin D, Oldenburg J. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the treatment of severe haemophilia A: Final results from the ASPIRE extension study. *Haemophilia*. 2020 May;26(3):494-502.
- [13] Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, Patrone L, Wong WY; Prophylaxis Study Group. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost*. 2012 Mar;10(3):359-67.
- [14] Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, Hernández Navarro F, Warriar I, Schroth PC, Spotts G, Ewenstein BM; rAHF-PFM Clinical Study Group. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J Thromb Haemost*. 2008 Aug;6(8):1319-26.
- [15] Lorenzoni V, Triulzi I, Turchetti G. 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 Serv Res*. 2018 Aug 2;18(1):596.
- [16] Reyes A, Révil C, Niggli M, Chebon S, Schlagmüller S, Flacke JP, Zortel M, Paz-Priel I, Asikanius E, Hampton R, Mahajan A, Schmidt E, Edwards SC. Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: network meta-analysis and subgroup analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial. *Curr Med Res Opin*. 2019 Dec;35(12):2079-2087.
- [17] Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, Key NS, Portron A, Schmitt C, Podolak-Dawidziak M, Selak Bienz N, Hermans C, Campinha-Bacote A, Kiiialainen A, Peerlinck K, Levy GG, Jiménez-Yuste V. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019



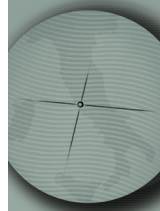
- Jun;6(6):e295-e305.
- [18] Young G, Liesner R, Chang T, Sidonio R, Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, Mahlangu J, Kruse-Jarres R, Wang M, Uguen M, Doral MY, Wright LY, Schmitt C, Levy GG, Shima M, Mancuso ME. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood*. 2019 Dec 12;134(24):2127-2138.
- [19] Dosing guide: For adult and pediatric patients ages newborn and older with hemophilia A with or without factor VIII inhibitors; disponibile su: <https://www.hemlibra-hcp.com/content/dam/gene/hemlibra-hcp/pdfs/hemlibra-dosing-guide.pdf>; ultimo accesso: luglio 2021.





QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 6

# ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



## Capitolo 5.

# Gestione del paziente affetto da emofilia in Italia: attuale organizzazione dei centri di riferimento per l'emofilia e percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA)

*Pietro Panei, Giovanna Elisa Calabrò*

### INTRODUZIONE

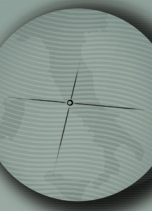
Oggi la principale sfida del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è rispondere efficacemente al crescente bisogno di salute della popolazione attraverso l'allocazione efficiente di risorse sanitarie sempre più limitate e la creazione di valore sia per il singolo che per la comunità. Questa sfida si manifesta in molteplici contesti, 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 [1].

Le MR sono responsabili del maggior impatto sui sistemi sanitari dopo le malattie croniche multifattoriali: malattie metaboliche (Diabete), cardiovascolari, del SNC, osteo-articolari.

Tra le MR a maggior prevalenza 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 clinica dipende dall'entità del deficit del fattore della coagulazione. L'emofilia A è la forma più comune di emofilia ed è caratterizzata da emorragie spontanee o prolungate da deficit del fattore VIII della coagulazione. La prevalenza

è stimata in circa 6,1 per 100.000 maschi. Il decorso della malattia ne suggerisce la gravità. Se non trattata, l'emofilia grave è di solito fatale durante l'infanzia o l'adolescenza. Un trattamento inappropriato o inadeguato delle emartrosi e degli ematomi ricorrenti può causare deficit motori che si associano a disabilità grave con rigidità, deformazione delle articolazioni e paralisi. Tuttavia, gli attuali approcci terapeutici consentono di prevenire queste complicazioni e la prognosi è favorevole: quanto prima viene somministrata la terapia sostitutiva e tanto più appropriato è il trattamento del quadro clinico del paziente, tanto migliore è la prognosi [1-31].

In anni recenti abbiamo assistito a notevoli progressi in campo terapeutico per quanto riguarda l'emofilia [2]. Alcuni concentrati ricombinanti sono stati sostituiti da prodotti di seconda generazione ed altri innovativi prodotti sono attualmente a disposizione. 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. Un maggiore numero di farmaci è oggi disponibile e questa disponibilità ha segnato una nuova era nel management terapeutico del paziente affetto da emofilia. Tuttavia, persistono ancora alcune criticità nella gestione dei pazienti con MR e con emofilia, tra le quali la disomogeneità territoriale nell'accesso ai servizi sanitari,



sociosanitari e sociali così come documentato nell'ultimo rapporto MonitoRare 2020 [3].

La complessità dei bisogni dei pazienti affetti da Emofilia e delle loro famiglie necessita, ancora oggi, di risposte adeguate e di percorsi assistenziali multidisciplinari maggiormente integrati. Centri di eccellenza per la gestione dei pazienti con emofilia sono presenti sul territorio nazionale ma è necessario implementare una rete che non lasci sole le famiglie.

Risulta evidente l'esigenza di prendere in esame un Sistema Value-based di assistenza dedicato alle persone con emofilia con l'obiettivo di mettere concretamente il paziente al centro. Questa esigenza è strettamente collegata al marcato impatto sociale di questa malattia e alle difficoltà crescenti di un SSN che, seppur attraversato da profonde trasformazioni organizzative e stretto nella morsa di una crescita esponenziale dei bisogni di salute, è chiamato ad assicurare una gestione unitaria e integrata di una patologia complessa come l'Emofilia.

## MALATTIE RARE: IL CONTESTO NAZIONALE ED EUROPEO

Dal 1999 ad oggi sono state diverse le azioni europee che hanno contribuito in maniera importante alle politiche sanitarie per le Malattie Rare (MR): dal regolamento per i prodotti medicinali orfani del 1999 [4] che ha definito una patologia come rara se ha una prevalenza inferiore a 5 casi ogni 10.000 abitanti, alla Raccomandazione del Consiglio dell'8 Giugno 2009 su un'azione nel settore delle MR [5], ai provvedimenti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera (2011) [6] e alle reti europee di riferimento – European Reference Network (ERN), entrate in funzione a marzo 2017.

L'Italia è stata, da subito, protagonista nel percorso dell'UE e già il Piano Sanitario Nazionale (PSN) 1998-2000 ha identificato nelle MR un'area di priorità strategica per la sanità pubblica. Il provvedimento specifico, che per la prima volta individua specifiche misure a favore delle MR, è il Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001, "Regolamento di istituzione della Rete Nazionale delle Malattie Rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie" [7]. Il regolamento prevede la realizzazione di una rete diagnostica, clinico assistenziale ed

epidemiologica, costituita da presidi accreditati appositamente individuati dalle Regioni, stabilisce il diritto all'esenzione per le MR incluse nell'elenco allegato al decreto – il cui aggiornamento è stato previsto dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 - ed istituisce il Registro nazionale delle MR presso l'Istituto Superiore di Sanità, al quale i registri regionali/interregionali inviano periodicamente un set specifico di dati.

Un tassello fondamentale nella costruzione di una strategia unica, integrata e globale di approccio alle MR è rappresentato dal Piano Nazionale Malattie Rare (PNMR) 2013–2016 adottato con l'approvazione in sede di Conferenza Stato – Regioni del 16 ottobre 2014 [8]. Il Piano rappresenta il punto di partenza in un processo di azioni urgenti e necessarie che devono essere condivise da tutto il sistema sociosanitario e applicate per rispondere ai diversi bisogni assistenziali ma anche sociosanitari e sociali delle persone affette da malattia rara.

Molteplici sono stati i successi che hanno costituito snodi fondamentali per una efficace politica delle MR in Italia e in Europa, tuttavia persistono ancora diverse criticità. Prima fra tutte domina la disomogeneità territoriale nell'accesso ai servizi sanitari, sociosanitari e sociali così come documentato nell'ultimo rapporto MonitoRare 2020 [3]. Una esemplificazione di questa disomogeneità è rappresentata dalla mancata definizione dei Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali (PDTA) delle persone con malattia rara in alcuni territori e la diversità dei modelli adottati per la definizione. Pertanto, alcune azioni previste nel PNMR 2013-2016 [9] meritano, ad oggi, di essere ulteriormente implementate per il raggiungimento degli obiettivi strategici prefissati dal Piano stesso, quali:

- 1. Implementazione e la qualificazione della rete nazionale** che “dovranno procedere nell'ambito di una pianificazione condivisa tra le Regioni, nel rispetto degli indirizzi generali nazionali, in relazione alla prevalenza delle singole malattie e dei gruppi di malattia, tenendo conto delle valutazioni inerenti all'attività delle singole strutture/Presidi del SSN e della loro esperienza documentata attraverso le casistiche e i dati di attività e di produzione scientifica”;
- 2. Implementazione del Sistema**

**nazionale di sorveglianza e monitoraggio:** i Registri regionali o interregionali ed il Registro nazionale delle MR dovranno migliorare la copertura e l'efficienza della raccolta dei dati epidemiologici, in adempimento ai loro compiti istituzionali;

3. **l'implementazione del Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA).** Secondo le indicazioni del PNMR dovranno essere garantite principalmente azioni volte a: ridurre il ritardo diagnostico; consentire la presa in carico delle persone con diagnosi di malattia secondo percorsi definiti e esplicitati nell'ambito delle reti di assistenza; definire i protocolli basati sulle linee guida e l'evidenza scientifica internazionale e i percorsi assistenziali organizzati, garantiti e declinati in relazione al profilo dei bisogni assistenziali del paziente; diffondere e condividere i protocolli diagnostici e terapeutici predisposti dalle Regioni per singole malattie e/o gruppi di malattie affinché possano essere adottati in modo il più possibile uniforme in ambito nazionale; promuovere la sperimentazione e la diffusione di trattamenti, anche innovativi, utili a sostituire o compensare funzioni lese o abilità danneggiate a causa di una MR ovvero di trattamenti di supporto e di contrasto ai sintomi correlati ad una malattia rara; evitare qualsiasi forma di discriminazione all'accesso ai trattamenti efficaci per le persone con MR o con disabilità che derivi da MR; garantire sostegno alla famiglia e/o al caregiver che si prendono cura di persone con MR ad elevata intensità assistenziale;
4. **valorizzazione delle Associazioni ed Empowerment:** i processi decisionali per definire gli interventi, la programmazione dei servizi e la loro valutazione dovranno avvalersi del bagaglio di conoscenza e competenza, derivate dall'esperienza dei pazienti e dei loro familiari;
5. **i farmaci:** obiettivi principali sono la riduzione dei tempi d'attesa per la disponibilità e l'effettivo utilizzo dei farmaci destinati alla cura delle patologie rare.

### GESTIONE DEL PAZIENTE AFFETTO DA EMOFILIA IN ITALIA: ORGANIZZAZIONE ATTUALE DEI CENTRI DI RIFERIMENTO PER L'EMOFILIA E IL REGISTRO NAZIONALE DELLE COAGULOPATIE CONGENITE.

L'emofilia A (carenza di Fattore VIII, FVIII) rappresenta la coagulopatia congenita più frequente. Secondo quanto indicato nell'accordo della Conferenza Stato-Regioni e nell'apposito Decreto Ministeriale sulle malattie rare, i pazienti con coagulopatie necessitano di un'assistenza globale e multispecialistica, che in Italia è assicurata dai Centri per l'Emofilia (CE). Essi, riuniti nell'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE), che coordina l'attività dei CE e sviluppa strategie terapeutiche uniformi, costituiscono la rete assistenziale diffusa su tutto il territorio, assicurando ai pazienti un elevato standard di assistenza. I CE presenti sul territorio italiano sono in totale 54, distribuiti nel nord (49%), nel centro (17%) e nel sud e isole (34%) d'Italia [10].

L'epidemiologia delle varie forme di coagulopatie, delle loro complicanze (anticorpi inibitori, infezioni) e dei fabbisogni/consumi dei farmaci sostitutivi necessari al trattamento è indispensabile per consentire, agli organi decisori, una corretta programmazione e approvvigionamento dei farmaci in relazione alla popolazione bersaglio.

L'Italia da oltre un ventennio a questa parte ha optato per il registro di patologia quale importante strumento di sanità pubblica. Questa scelta strategica ha avuto un impatto notevole anche nel settore delle malattie emorragiche su base genetica favorendo la nascita e l'implementazione del Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (RNCC). Il database del registro è allocato presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) che lo gestisce in collaborazione con la rete dei Centri per l'emofilia afferenti all'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) [10-11-12].

Questi centri costituiscono, contemporaneamente, una pietra angolare della gestione clinica dei pazienti e una sorgente di preziose conoscenze statistico-epidemiologiche.

I Centri per l'emofilia trasmettono periodicamente all'ISS i dati raccolti e annualmente l'ISS elabora un rapporto contenente l'analisi dei dati del Registro. I dati raccolti, verificati ed analizzati per la

FIGURA 1

FLUSSO DEI DATI

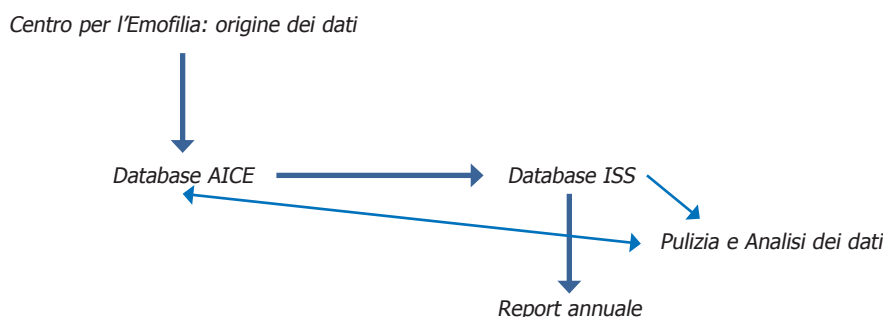


TABELLA 1

TOTALE PAZIENTI CON COAGULOPATIE EMORRAGICHE PER PATOLOGIA E SESSO  
(FONTE: AGGIORNAMENTO ISS AL 2018)

PATOLOGIA	MASCHI	% MASCHI	FEMMINE	% FEMMINE	TOTALE
Emofilia A grave	1.798	99,8	3	0,2	<b>1.801</b>
Emofilia A moderata	554	99,3	4	0,7	<b>558</b>
Emofilia A lieve	1.714	97,9	36	2,1	<b>1.750</b>
<b>Totale Emofilia A</b>	<b>4.066</b>	<b>99,0</b>	<b>43</b>	<b>1,0</b>	<b>4.109</b>
Emofilia B grave	298	99,7	1	0,3	<b>299</b>
Emofilia B moderata	184	98,4	3	1,6	<b>187</b>
Emofilia B lieve	386	97,5	10	2,5	<b>396</b>
<b>Totale Emofilia B</b>	<b>868</b>	<b>98,4</b>	<b>14</b>	<b>1,6</b>	<b>882</b>
Malattia di von Willebrand tipo 3	40	38,8	63	61,2	<b>103</b>
Malattia di von Willebrand tipo 2	301	46,3	349	53,7	<b>650</b>
Malattia di von Willebrand tipo 1	1.017	40,8	1.475	59,2	<b>2.492</b>
<b>Totale malattia di von Willebrand</b>	<b>1.358</b>	<b>41,8</b>	<b>1.887</b>	<b>58,2</b>	<b>3.245</b>
<b>Difetti di altri fattori della coagulazione</b>	<b>1.169</b>	<b>50,4</b>	<b>1.149</b>	<b>49,6</b>	<b>2.318</b>
<b>TOTALE</b>	<b>7.461</b>		<b>3.093</b>		<b>10.554</b>
Carrier Emofilia A	-	-	563	100,0	563
Carrier Emofilia B	-	-	174	100,0	174

produzione del rapporto sono: caratteristiche demografiche, diagnosi, eventi avversi, piani terapeutici per la terapia a domicilio (Figura 1).

Un importante risultato del Registro è rappresentato dalla standardizzazione delle procedure operative (SOP) dei Centri per l'Emofilia in particolare per quanto riguarda le procedure diagnostiche, terapeutiche e la gestione del paziente. Quindi, il RNCC offre una visione d'insieme di questo raggruppamento di

malattie emorragiche con possibilità di focus specifici [12-13].

Secondo il rapporto ISTISAN 2018 [10] i CE presenti sul territorio italiano (nel 2018) erano 54. Le coagulopatie congenite (Emofilia A e B, malattia di von Willebrand, altre coagulopatie rare) in Italia interessano una coorte di 10.554 individui, stabile nel tempo a partire dagli anni 90 del secolo scorso. I pazienti con Emofilia A per carenza di fattore VIII rappresentano il 39%

(4116) della coorte. Il 43,8% (1803) di questi sono affetti da forma grave, il 13,6% (560) da forma moderata, il 42,6% (1753) da forma lieve [10].

I pazienti affetti da Emofilia B per carenza di fattore IX rappresentano l'8,36% (882) della coorte. Si suddividono in: 299 (33,7%) con forma grave, 187 (21,1%) con forma moderata, 396 (44,7%) con forma lieve. Questi valori di prevalenza, peraltro, sono simili a quelli di altri paesi, tra cui la Francia [14].

I pazienti con malattia di von Willebrand in cui è carente il fattore omonimo, sono 3245 pari al 30,7% del totale nazionale della coorte delle coagulopatie congenite. 103 (3,2%) pazienti sono affetti da forma grave (tipo 3), 650 (20%) affetti da forma moderata (tipo 2), 2492 (76,8%) affetti da forma lieve (tipo 1).

La prevalenza nella popolazione italiana delle tre principali coagulopatie congenite risulta essere:

- Emofilia A 6,8/100.000 abitanti;
- Emofilia B 1,5/100.000 abitanti;
- Malattia di von Willebrand 5,4/100.000 abitanti.

La tabella 1 riassume la situazione epidemiologica italiana al 2018 [10].

Il genere maschile totalizza oltre il 70% di iscritti al RNCC con punte del 99% nell'emofilia A e B grave.

Il restante 21,9% dei pazienti iscritti nel registro nazionale delle coagulopatie congenite, pari a 2311 individui, è portatore di un difetto degli altri fattori della coagulazione, riassunti nella tabella 2.

Purtroppo, nonostante i progressi della terapia, anche nel rapporto 2018 pubblicato dall'ISS si registrano 32 decessi nella coorte degli iscritti al Registro nazionale delle coagulopatie congenite (Tabella 3).

Va, comunque, sottolineato che le malattie epatiche, innanzitutto l'epatite C, che negli anni 80 e 90 del secolo scorso rappresentavano un'importata causa di morte, sono pressoché scomparse nella coorte del RNCC e che tumori ed emorragie rappresentano il 40% delle cause di morte pur essendo numericamente esigue: 13 casi su un totale di 32 (tabella 3). Tale dato, tuttavia, risente della scarsa numerosità (32 pazienti) del sottogruppo e della mancanza di informazioni dettagliate sulla causa di morte di 15 pazienti deceduti: 10 "non indicato", 5 "altro".

Il percorso diagnostico-terapeutico del paziente coagulopatico è sintetizzato dal piano terapeutico personalizzato, generalmente semestrale, redatto dal Centro per l'emofilia (Tabella 4): i gruppi clinici più rappresentativi sono i pazienti in profilassi, i pazienti con terapia *on demand* e quelli con inibitore corrente [35].

TABELLA 2

 PAZIENTI CON DIFETTI DI ALTRI FATTORI DELLA COAGULAZIONE SUDDIVISI PER SESSO  
(FONTE: AGGIORNAMENTO RNCC ISS AL 2018)

PATOLOGIA	MASCHI	% MASCHI	FEMMINE	% FEMMINE	TOTALE
Disfibrinogenemia	53	46,9	60	53,1	113
Iprofibrinogenemia	40	39,6	61	60,4	101
FII	15	55,6	12	44,4	27
FV	81	46,3	94	53,7	175
FV + FVIII	20	52,6	18	47,4	38
FVII	634	55,7	504	44,3	1.138
FVII + FX	1	33,3	2	66,7	3
FX	61	54,7	57	48,3	118
FXI	236	43,7	304	56,3	540
FXIII	28	45,2	34	54,8	62
Fattore di Fletcher	-	-	3	100,0	3
<b>Totale</b>	<b>1.169</b>	<b>50,4</b>	<b>1.149</b>	<b>49,6</b>	<b>2.318</b>

TABELLA 3

 CAUSE DI MORTE NELLA POPOLAZIONE AFFETTA DA COAGULOPATIE CONGENITE  
 (FONTE: AGGIORNAMENTO ISS AL 2018)

PATOLOGIA	EMORRAGIE	MALATTIE EPATICHE	TUMORI	MALATTIE APPARATO CIRCOLATORIO	ALTRO	NON INDICATO	TOTALE
Emofilia A grave	2	-	2	-	3	3	<b>10</b>
Emofilia A moderata	-	-	2	1	-	1	<b>4</b>
Emofilia A lieve	1	1	1	-	-	5	<b>8</b>
Emofilia B grave	-	-	-	-	1	-	<b>1</b>
Emofilia B moderata	-	-	-	1	-	-	<b>1</b>
vWD tipo 2	2	-	1	-	1	-	<b>4</b>
vWD tipo 1	-	-	-	1	-	1	<b>2</b>
Altri difetti	1	-	-	-	-	-	<b>1</b>
Carrier A	-	-	1	-	-	-	<b>1</b>
<b>Totale</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>32</b>

TABELLA 4

## PAZIENTI CON PIANO TERAPEUTICO PER PATOLOGIA (RAPPORTO ISTISAN 2021) [35]

PATOLOGIA	TOTALE PZ. INSERITI NEL REGISTRO 2018	TOTALE PZ. CON PIANO TERAPEUTICO	PAZIENTI IN PROFILASSI	PAZIENTI A DOMANDA	PAZIENTI CON INIBITORE CORRENTE
Emofilia A grave	<b>1.801</b>	<b>853</b>	746	64	43
Emofilia A moderata	<b>558</b>	<b>171</b>	89	80	2
Emofilia A lieve	<b>1.750</b>	<b>263</b>	48	215	-
Emofilia B grave	<b>299</b>	<b>136</b>	115	13	8
Emofilia B moderata	<b>187</b>	<b>42</b>	18	24	-
Emofilia B lieve	<b>396</b>	<b>66</b>	9	57	-
Malattia di von Willebrand					
tipo 3	<b>103</b>	<b>42</b>	23	17	2
tipo 2	<b>650</b>	<b>60</b>	17	43	-
tipo 1	<b>2.492</b>	<b>83</b>	15	68	-

I pazienti in profilassi rappresentano il gruppo più numeroso, indicativo di una condizione di equilibrio sostanziale della coorte. I pazienti con inibitore corrente rappresentano una quota esigua dell'intera coorte dei pazienti emofilici in trattamento (Tabella 4).

La tabella 5 mostra i dati di dettaglio di questo sottogruppo specifico di pazienti in cui il maggior numero di emofilici con inibitore

corrente è rappresentato dai pazienti con emofilia A grave ed in particolare con età inferiore o uguale a 18 anni.

#### TERAPIA: LA PRESCRIZIONE DEI FARMACI

I farmaci del sangue e organi emopoietici



TABELLA 5

 PAZIENTI CON INIBITORE CORRENTE NELL'ANNO 2019, DISTINTI PER PATOLOGIA E FASCE DI ETÀ  
(RAPPORTO ISTISAN 2021) [35]

FASCE DI ETÀ	EMOFILIA A GRAVE	EMOFILIA A MODERATA	EMOFILIA B GRAVE	MALATTIA DI VON WILLEBRAND TIPO 3	TOTALE
≤18	29	1	5	1	36
19-40	6	-	2	-	8
41-60	6	-	-	1	7
>60	2	1	1	-	4
<b>Totale</b>	<b>43</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>55</b>

FIGURA 2

 SPECIALITÀ A BASE DI FATTORE VIII PRESENTI NEL MERCATO ITALIANO  
 FONTE: AIFA-UFFICIO MONITORAGGIO DELLA SPESA FARMACEUTICA E RAPPORTI CON LE REGIONI. 01/07/2021


## FATTORE VIII (ATC B02BD02 e B02BD06) – SPECIALITÀ INCLUSE

flag	ATC	PRINCIPIO_ATTIVO	Medicinale	DITTA
LONG-RICOMB	B02BD02	RURIOCTOCOG ALFA PEGOL	ADYNOVI	BAXALTA INNOVATIONS GMBH
LONG-RICOMB	B02BD02	EFMOROCTOCOG ALFA	ELOCTA	SWEDISH ORPHAN BIVITRUM AB (PUBL)
LONG-RICOMB	B02BD02	TUROCTOCOG ALFA	ESPEROCT	NOVO NORDISK A/S
LONG-RICOMB	B02BD02	DAMOCTOCOG ALFA PEGOL	JIVI	BAYER AG
PLASMA-SHORT	B02BD02	FATTORE VIII DI COAGULAZIONE DEL SANGUE UMANO LIOFILIZZATO	FANHDI	ISTITUTO GRIFOLS S.A.
PLASMA-SHORT	B02BD02	FATTORE VIII DI COAGULAZIONE DEL SANGUE UMANO DA FRAZIONAMENTO DEL PLASMA	HAEMOCTIN	BIOTEST PHARMA GMBH
PLASMA-SHORT	B02BD02	FATTORE VIII UMANO DI COAGULAZIONE/FATTORE DI VON WILLEBRAND	OCTANATE	OCTAPharma ITALY S.P.A.
PLASMA-SHORT	B02BD06	FATTORE VIII DI COAGULAZIONE DEL SANGUE UMANO DA FRAZIONAMENTO DEL PLASMA	ALPHANATE	GRIFOLS ITALIA S.P.A.
PLASMA-SHORT	B02BD06	FATTORE VIII UMANO DI COAGULAZIONE/FATTORE DI VON WILLEBRAND	HAEMATE P	CSL BEHRING GMBH
PLASMA-SHORT	B02BD06	FATTORE VIII UMANO DI COAGULAZIONE/FATTORE DI VON WILLEBRAND	TALATE	BAXALTA INNOVATIONS GMBH
PLASMA-SHORT	B02BD06	FATTORE DI VON WILLEBRAND/FATTORE VIII	WILATE	OCTAPharma ITALY S.P.A.
SHORT-RICOMB	B02BD02	OCTOCOG ALFA	ADVATE	TAKEDA MANUFACTURING AUSTRIA AG
SHORT-RICOMB	B02BD02	LONOCOTOCOG ALFA	AFSTYLA	CSL BEHRING GMBH
SHORT-RICOMB	B02BD02	OCTOCOG ALFA	KOVALTRY	BAYER AG
SHORT-RICOMB	B02BD02	TUROCTOCOG ALFA	NOVOEIGHT	NOVO NORDISK A/S
SHORT-RICOMB	B02BD02	SIMOCOTOCOG ALFA	NUWIQ	OCTAPharma AB
SHORT-RICOMB	B02BD02	OCTOCOG ALFA	RECOMBINATE	BAXALTA INNOVATIONS GMBH
SHORT-RICOMB	B02BD02	MOROCTOCOG ALFA	REFACTO AF	PFIZER EUROPE MA EEIG

ATC B02BD02+B02BD06 totale spesa 2020: 343 milioni

(ATCB) rappresentano il quinto raggruppamento terapeutico a maggior spesa pubblica per il 2020 con 468.734.577 di euro (38,64 € pro capite) (15).

Nel 2020 si è avuta, rispetto all'anno precedente, una crescita della spesa (+6,1%) con consumi costanti (-0,1%). I dati di prescrizione dei fattori della coagulazione consolidati più recenti sono quelli relativi all'anno 2020 desunti dal rapporto AIFA di Luglio 2021, relativi al monitoraggio dei fattori della coagulazione. Il consumo viene calcolato sulla base dei piani terapeutici inviati all'ISS dai Centri per l'Emofilia. In particolare, tra i farmaci del

sistema emopoietico, il fattore VIII (B02BD02), la cui carenza è causa dell'emofilia A, è stato prescritto, in entrambe le forme estrattiva e ricombinante, per complessivi 343 milioni di €. Nel 2018 la prescrizione di Fattore VIII era stata così suddivisa: 84,4% ai pazienti con Emofilia A grave, 8% a quelli con forma moderata, 3,4% ai pazienti con forma clinica lieve e 4,2% a pazienti con malattia di Von Willebrand (tabella 6). I fattori della coagulazione, con una spesa pro capite di 7,66 €, si collocano al primo posto per spesa tra le categorie terapeutiche del sistema emopoietico, con 463.307.233€. Il fattore VIII è il principio attivo che si colloca

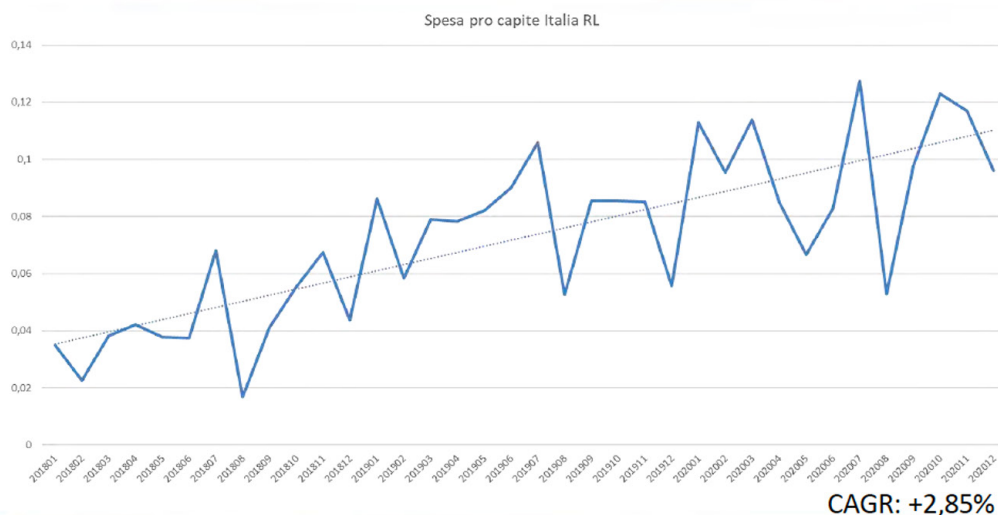
FIGURA 3

CONSUMO DEL FATTORE VIII NEL PERIODO 2018-2020

FONTE: AIFA-UFFICIO MONITORAGGIO DELLA SPESA FARMACEUTICA E RAPPORTI CON LE REGIONI. 01/07/2021



F. VIII – RICOMBINANTE LONG serie storica spesa pro capite



al primo posto in termini di spesa pro capite (4,87 €) tra i farmaci del sangue e degli organi emopoietici, ed è anche il primo principio attivo a maggiore impatto di spesa tra i primi 30 farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche: la spesa annuale è stata di 343 milioni €. Pertanto, il solo fattore VIII genera il 73% della spesa del raggruppamento ATC B (Sangue e organi emopoietici). La figura 2 sintetizza la situazione attuale del mercato italiano al 31/12/2020 per le tre principali categorie di prodotti a base di Fattore VIII: Short-r, Long-r, Plasma-short.

I consumi desunti dal rapporto ISS o dal rapporto OsMed possono, talora, essere discordanti perché l'ISS considera i farmaci effettivamente assunti mentre l'OsMed considera quelli prescritti e usciti dalle farmacie ma non necessariamente consumati [16]. I dati del rapporto ISS, fermi al 2018, permettono alcune analisi qualitative sulla prescrizione che, al momento, non è possibile eseguire sui dati AIFA rilasciati il 1° Luglio 2021.

L'82,6% di tutto il fattore VIII utilizzato è nella forma ricombinante: lo short ricombinante rappresenta oltre il 70% dei consumi in Italia sia come DDD che come valore monetario [10-15]. All'interno dei prodotti ricombinanti il trend dei farmaci Short recombinant è in decrescita (CAGR a DDD: -1,85%) mentre il trend dei prodotti Long recombinant è in crescita (CAGR

a DDD: +2,33%).

Il grafico seguente mostra l'andamento (serie storica) del consumo di questa tipologia di fattore VIII (Figure 2 e 3).

Continua il trend in decrescita dei prodotti plasma derivati (CAGR a DDD: -0,52%). Da registrare l'ingresso nella terapia dell'Emofilia A di sostanze alternative (Emicizumab) che stanno crescendo molto rapidamente (CAGR a DDD: +15%).

Il costo medio per DDD dei long recombinant, in Italia, è di circa 348 €; per gli short è di 335 €; per il plasma è di 256 €.

La tabella 6 mostra la suddivisione della prescrizione del fattore VIII per tipo di patologia su dati del 2019 pubblicati recentemente dall'ISS [35].

Va sottolineato che fino a pochi anni addietro la maggior parte dei farmaci prescritti era a basso contenuto tecnologico: prevalentemente fattori della coagulazione estrattivi. Attualmente, lo scenario è radicalmente cambiato con prevalenza prescrittiva di sostanze ad alto contenuto tecnologico aggiunto: fattori da DNA ricombinante, agenti bypassanti, agenti per immunoterapia specifica. La ricerca di fattori della coagulazione innovativi sta dando buoni risultati [18-19] soprattutto nel settore dei fattori ricombinanti a emivita prolungata [27-28].

Le modalità d'uso dei farmaci possono essere molteplici in base al quadro clinico, alla

TABELLA 6

FATTORE VIII TOTALE PRESCRITTO AI PAZIENTI NELL'ANNO 2019, SECONDO PIANO TERAPEUTICO [35]

PATOLOGIA	FVIII (UNITÀ INTERNAZIONALI)	% PLASMADERIVATO	% RICOMBINANTE STANDARD	% RICOMBINANTE EHL
Emofilia A grave	<b>292.400.000</b>	10,8	75,8	13,4
Emofilia A moderata	<b>29.800.000</b>	6,2	87,2	6,6
Emofilia A lieve	<b>15.000.000</b>	8,7	85,5	5,8
Malattia di von Willebrand				
tipo 3	<b>9.100.000</b>	99,7	0,3	-
tipo 2	<b>6.100.000</b>	96,6	3,4	-
tipo 1	<b>5.200.000</b>	100,0	0,0	-
<b>Totale FVIII</b>	<b>357.600.000</b>	<b>15,4</b>	<b>72,9</b>	<b>11,7</b>

risposta terapeutica del paziente, allo sviluppo di anticorpi inibenti. Possiamo, comunque, raggruppare gli interventi terapeutici in alcune grandi categorie.

L'intervento terapeutico principale è rappresentato dalla terapia sostitutiva del fattore della coagulazione carente o assente [12-13].

Trattandosi di malattie croniche destinate a protrarsi per l'intera durata della vita del paziente, è necessario predisporre procedure operative standard (SOP) per la presa in carico e la gestione a lungo termine del paziente emofilico. In base al tipo di terapia possiamo raggruppare i pazienti in alcune grandi categorie terapeutiche. La terapia in profilassi rappresenta il regime terapeutico più diffuso nel trattamento dei pazienti gravi. Nelle Emofilie moderate e lievi e nella malattia di Von Willebrand di tipo 1 e 2, la terapia on demand (al bisogno) è risultata il trattamento d'elezione. Nello specifico, secondo quanto riportato nell'ultimo rapporto dell'ISS [35], dai piani terapeutici analizzati, escludendo i pazienti con inibitore corrente, la profilassi è risultata essere il regime terapeutico maggiormente adottato nei pazienti con emofilia A grave (92,1%) e B grave (89,8%). Per quanto concerne l'emofilia A, la prescrizione di FVIII è stata di circa 360.000.000 UI, prevalentemente in forma ricombinante. Il farmaco a emivita prolungata prescritto è stato Elocta®. Lo sviluppo di questo nuovo prodotto ha permesso di aumentare l'emivita FVIII di circa 1,5-2 volte [35]. Nella rilevazione 2019, è stato riscontrato un trend in aumento nella

prescrizione di Elocta® rispetto al 2018.

Il principale inconveniente riscontrato nella terapia delle coagulopatie congenite è rappresentato dalla presenza di inibitore [17]: in questi casi il trattamento terapeutico prevede l'induzione dell'immunosoppressione, che eradica l'inibitore nel 60-80% dei casi, l'utilizzo di farmaci bypassanti e dell'anticorpo monoclonale emicizumab (Hemlibra®), che simula l'azione del FVIII attivato mancante [35]. Nel 2019, i pazienti per i quali è stato segnalato l'inibitore corrente sono stati in totale 55: 43 con emofilia A grave, 2 con emofilia A moderata, 8 con emofilia B grave e 2 con vWD. Il 65,5% dei pazienti con inibitore era rappresentato da soggetti con età inferiore o uguale a 18 anni (tabella 5). Il 29,1% dei pazienti con inibitore è stato trattato con una delle tre possibili combinazioni terapeutiche (farmaci bypassanti + emicizumab; ITI + emicizumab; farmaci bypassanti + ITI) [35].

Nell'ultimo decennio, particolare importanza hanno acquisito i fattori della coagulazione a emivita prolungata [18-19] a causa dello sviluppo di anticorpi inibitori i fattori della coagulazione.

Attualmente, l'approvvigionamento dei farmaci non presenta criticità importanti grazie alla disponibilità di fattori della coagulazione bioingegnerizzati che possono sostituire i prodotti, prevalentemente estrattivi, verso cui si sviluppano anticorpi inibitori. La scoperta e messa in produzione di questi nuovi prodotti ad alta tecnologia rappresenta un successo notevole per la sanità pubblica [20-21]. Sebbene

i bisogni di salute dei coagulopatici congeniti abbiano trovato in sanità pubblica risposte efficaci, questi pazienti rappresentano pur sempre un notevole carico sanitario e sociale: la spesa pro capite annua è tra le più alte per patologia. Tutto ciò ha richiesto lo sviluppo di una rete territoriale capillare per la presa in carico di questi pazienti e l'elaborazione di protocolli standard per l'ottimizzazione del trattamento [22-23-24-25]. In particolare, la gestione del paziente emofilico poggia su due cardini: 1) Centri clinici per l'emofilia; 2) Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA).

### ORGANIZZAZIONE DEI CENTRI PER L'EMOFILIA: IL MODELLO ITALIANO

Tutti i Centri per l'emofilia afferiscono su base volontaria, per la parte clinica ed epidemiologica, al Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (RNCC) gestito dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS). I Centri per la parte amministrativa e gerarchica fanno parte dei rispettivi Servizi Sanitari Regionali. Questo dualismo potrebbe rappresentare un elemento di criticità ma finora la collaborazione tra ISS e Regioni è stata soddisfacente e priva di importanti episodi di conflittualità [26].

La rete nazionale dei Centri per l'Emofilia è il risultato del lavoro di un panel di esperti in rappresentanza di medici, organizzazioni dei pazienti, Ministero della salute, Autorità regionali, coordinati dal Centro Nazionale Sangue (CNS). Dopo una consultazione pubblica nell'aprile 2011, un documento di raccomandazioni per le Autorità sanitarie regionali è stato sottoposto al parere del Ministero della salute, nel febbraio 2012, che lo ha proposto come base di discussione tra la Conferenza delle Regioni e Province autonome e lo Stato. Su questa base nel marzo del 2013 è stato sottoscritto un accordo sul modello di accreditamento dei Centri per l'emofilia [29]. Il modello si basa su 23 criteri organizzativi concernenti le varie aree e attività dei Centri per l'emofilia.

Nel dettaglio si richiede al Centro per l'emofilia candidato di essere in grado di:

1. redigere e aggiornare il record clinico del paziente;
2. formalizzare la diagnosi di coagulopatia in base ad uno specifico set di dati clinici e di laboratorio;
3. redigere il certificato di malattia rara per ottenere l'esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria (ticket);
4. produrre un resoconto dettagliato in linea con quanto richiesto per formalizzare la diagnosi di coagulopatia;
5. rilasciare un piano terapeutico personalizzato con l'indicazione del fattore della coagulazione da utilizzare, il dosaggio e ogni altra prescrizione si ritenga opportuna;
6. rilasciare ad ogni paziente un promemoria sulla terapia, sul comportamento in caso di eventi avversi, il servizio da contattare in caso di emergenza, i diritti del paziente;
7. adottare protocolli specifici che definiscono i criteri da utilizzare per la ricerca, la titolazione e l'eventuale follow-up di un inibitore;
8. adottare protocolli appropriati, in collaborazione con la rete dei laboratori di genetica, mirati a garantire lo studio genetico dei membri della famiglia del paziente, compresa la consulenza genetica pre e postnatale;
9. per ogni paziente, definire e aggiornare periodicamente un programma di trattamento specifico;
10. fornire ai pazienti istruzioni scritte e strumenti per la registrazione delle infusioni di prodotti terapeutici nella terapia domiciliare;
11. valutare l'idoneità di ogni paziente a praticare l'autoinfusione;
12. registrare sistematicamente i dati riguardanti la terapia domiciliare di ogni paziente, e le infusioni presso i Centri sanitari o in altre strutture sanitarie coinvolte nel percorso terapeutico;
13. pianificare e organizzare controlli periodici;
14. adottare protocolli per la valutazione multidisciplinare dei pazienti con complicanze associate con IBD (inibitore, artropatia, epatopatia cronica, infezione da HIV);
15. adottare, in collaborazione con le farmacie, procedure per la disponibilità di prodotti terapeutici, al fine di garantire la continuità della cura, il trattamento tempestivo degli episodi emorragici e delle emergenze;

16. preparare programmi di cura basati su protocolli scritti, pianificati con servizi specializzati per l'erogazione di cure multidisciplinari;
17. garantire l'accesso ai laboratori che eseguono un predeterminato set di test di coagulazione: PT, tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT); dosaggio del fibrinogeno; tempo di trombina (TT); dosaggio del fattore VIII / IX; ricerca di Inibitore di FVIII / IX; Fattore di von Willebrand Antigene (VWF: Ag); von Willebrand Factor Ristocetin Cofattore (VWF: RCo); Dosaggio dei fattori di coagulazione: II, V, VII, X, XI, XII, XIII; studio della funzione piastrinica attraverso l'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP, collagene, epinefrina, acido arachidonico, ristocetina;
18. garantire l'accesso a laboratori che eseguono prove di coagulazione e garantiscono la disponibilità di risultati e report in un lasso di tempo compatibile con l'urgenza della richiesta;
19. fornire ai pazienti e alle loro famiglie adeguate informazioni aggiornate relative alle caratteristiche dell'emofilia così come le questioni relative alla vita quotidiana dei pazienti con emofilia (PWH);
20. organizzare eventi periodici di informazione e formazione per i pazienti con IBD e le loro famiglie, compresi corsi di terapia domiciliare, in collaborazione con altri operatori sanitari e associazioni di pazienti locali;
21. organizzare tirocini periodici rivolti a personale di servizi specializzati (emergenza, medici di medicina generale, pediatri, servizi farmaceutici, ecc);
22. partecipare a registri relativi a IBD, nel rispetto della normativa vigente in materia di protezione dei dati personali;
23. condurre audit clinici sistematici finalizzati a valutare il rispetto delle prescrizioni, delle procedure e a pianificare specifici obiettivi di miglioramento della qualità dell'assistenza clinica e dei processi organizzativi, anche attraverso il coinvolgimento dei pazienti e delle loro associazioni.

Le strutture sanitarie che intendono accreditarsi come "Centro per l'Emofilia" presso il Servizio Sanitario Regionale devono dimostrare di avere i requisiti per soddisfare i criteri stabiliti nell'accordo Stato- Regioni. Questo processo di accreditamento dovrebbe garantire omogeneità organizzativa e funzionale su tutto il territorio nazionale [29].

Tuttavia, l'ordinamento in senso federale del paese (Titolo V della carta costituzionale) fa sì che i Servizi Sanitari Regionali abbiano talora caratteristiche non sovrapponibili tra loro: un riflesso di questa situazione si è avuta anche nell'organizzazione e nelle procedure operative dei Centri per l'Emofilia. Uno studio del 2017 [30] ha evidenziato forti disparità nell'accesso ai Centri per l'emofilia e nella mobilità interregionale per accedere alle cure. Questo aspetto rappresenta un elemento di forte criticità cui il governo centrale è chiamato a sollecitare le Regioni affinché attuino misure correttive finalizzate ad una maggiore omogeneità territoriale pur nel rispetto delle caratteristiche peculiari di ciascun territorio e dei Centri per l'Emofilia in esso presenti.

Compito primario dei Centri è accogliere il paziente con diagnosi (o sospetto diagnostico) di coagulopatia, fare un accurato inquadramento diagnostico e predisporre il piano terapeutico personale. In sintesi, garantire accuratezza diagnostica e appropriatezza terapeutica.

I Centri raccolgono dati demografici, diagnostici, sugli eventi avversi e sui piani terapeutici domiciliari. Questi dati vengono inviati via web in modalità protetta al database dell'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) condiviso con ISS [13].

Ogni Centro ha al suo interno una o più equipe multidisciplinari composte da Ematologo, Chirurgo, Ortopedico, Farmacologo, Epidemiologo, Psicologo, Assistente sociale.

Ancillari all'intervento terapeutico sono tutte le iniziative di carattere sociale a supporto dei pazienti e delle loro famiglie.

I Centri devono intervenire tempestivamente nel caso si verificano eventi avversi importanti: lo sviluppo di anticorpi inibitori dei fattori della coagulazione è l'evento più grave. I bambini sono maggiormente esposti al rischio di sviluppare anticorpi inibitori con importanti ricadute sul controllo delle emorragie, sullo stato articolare (emartro) sulla qualità di vita e sui costi assistenziali [32]. In questo caso è necessario individuare il prodotto di sostituzione più adatto, il dosaggio ottimale e instaurare un

monitoraggio stretto dell'evoluzione clinica del caso. Sulla base dei dati raccolti i Centri, l'AICE e l'ISS possono stimare il rapporto costo/beneficio dei vari modelli terapeutici [32]. Questa valutazione è tanto più attuale in questo periodo di crisi economica e sanitaria in cui si chiede di fare "meglio con minori risorse". L'auspicio è che le nuove risorse destinate alla Sanità nel PNRR vadano a coprire anche questo importante fabbisogno.

### GESTIONE DEL PAZIENTE AFFETTO DA EMOFILIA IN ITALIA: I PERCORSI DIAGNOSTICI TERAPEUTICI ASSISTENZIALI (PDTA)

Al fine di rispondere ai bisogni attuali ed a quelli emergenti dei pazienti affetti da Emofilia e da altri disordini della coagulazione, il Ministero della salute italiano ha sviluppato un modello di percorso integrato di cura. Questo modello è stato sviluppato e testato nell'ambito di un progetto di ricerca finanziato dal Ministero stesso. Scopo del progetto è ridurre l'impatto sociosanitario della malattia e prevenire le sue complicanze [32].

Questo Progetto ed altri simili, sostanzialmente, definiscono i **Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA)** del paziente affetto da Emofilia.

La definizione del percorso per la gestione dell'emofilia si basa su specifici strumenti di sanità pubblica:

- a) Approccio integrato multidisciplinare per garantire una efficace assistenza sanitaria.
- b) Networking e protocolli per le cure d'emergenza.
- c) Terapia domiciliare.
- d) Adozione di registri e database condivisi.
- e) Fornitura e distribuzione dei farmaci per la terapia sostitutiva.
- f) Reclutamento e addestramento di personale esperto in coagulopatie.
- g) Monitoraggio e valutazione.

Questi strumenti permettono al PDTA di garantire un alto standard assistenziale [26] ed equità nella presa in carico dei pazienti affetti da coagulopatia congenita al fine di garantire una gestione uniforme del paziente qualunque sia la localizzazione territoriale: accuratezza diagnostica, appropriatezza

terapeutica, ottimizzazione del profilo di rischio rappresentano i fattori determinanti di una buona gestione clinica. Tutto questo è sintetizzato nella carta dei diritti del cittadino affetto da coagulopatia congenita ([http://amareonlus.it/pdf/CartaDiritti\\_def](http://amareonlus.it/pdf/CartaDiritti_def)).

Il PDTA si è affermato come strumento cardine di gestione clinica nell'ultimo ventennio. Il crescere della prevalenza delle malattie cronico-degenerative a eziologia multifattoriale, delle MR, di terapie ad alto costo unitario ha richiesto il ricorso a strumenti che permettessero la gestione della complessità. Si tratta di un approccio metodologico all'uso integrato di diversi strumenti e momenti di gestione clinico-assistenziale [25].

Questo approccio metodologico mira alla condivisione dei processi decisionali e degli step organizzativi dell'assistenza di un gruppo specifico di pazienti nel corso di un evento chiaramente definito nello spazio e nel tempo (Consensus Meeting, Slovenia, 2005, modificato) (<http://e-p-a.org/sito-internet-e-p-a/percorsi-diagnostici-terapeutici-e-assistenziali-pdta/>).

Il PDTA, in Italia, ha come oggetto una patologia inserita nell'elenco dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) redatto annualmente dalla Conferenza delle Regioni e Province Autonome in concorso con il Ministero della salute.

Spesso il PDTA è incluso nelle note dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che disciplinano l'uso appropriato di specifiche categorie terapeutiche: es. nota 39 per l'ormone della crescita.

#### **Secondo l'European Pathway Association (EPA) i PDTA devono:**

- includere una chiara esplicitazione, basata sulle evidenze scientifiche, degli obiettivi e degli elementi chiave dell'assistenza
- facilitare le comunicazioni tra i membri del team, i caregivers e i pazienti
- armonizzare il processo di assistenza tramite il coordinamento dei ruoli e l'attuazione delle attività dei team multidisciplinari d'assistenza
- includere la documentazione, il monitoraggio e la valutazione degli esiti
- identificare le risorse necessarie all'attuazione del percorso.

Lo **scopo dei PDTA** è dunque quello di incrementare la qualità dell'assistenza percepita ed erogata, migliorando gli outcomes

e promuovendo la sicurezza del paziente attraverso l'utilizzo ottimale delle risorse necessarie.

I PDTA rispondono all'esigenza di garantire un alto standard assistenziale ai pazienti affetti da coagulopatia congenita, l'equità nella presa in carico, come previsto dall'articolo 32 della Carta costituzionale, e la gestione a tutto campo del paziente qualunque sia la localizzazione territoriale: accuratezza diagnostica, appropriatezza terapeutica, ottimizzazione del profilo di rischio rappresentano i fattori determinanti di una buona gestione clinica [10].

Questi concetti hanno trovato concreta applicazione nel caso dello sviluppo di anticorpi inibitori neutralizzanti il Fattore VIII e IX [17-18-20]. La rete nazionale dei Centri per l'emofilia ha garantito un'assistenza multidisciplinare a 360° e lo sviluppo di strategie terapeutiche uniformemente disseminate sul territorio nazionale dalla rete dei Centri clinici per l'emofilia che ha garantito l'uso corretto dei vari strumenti terapeutici: induzione della tolleranza immunitaria, trattamento con agenti bypassanti, terapia con anticorpo monoclonale specifico [27-28].

Un importante obiettivo che è stato possibile raggiungere con l'uso dei PDTA è rappresentato dalla quota di pazienti trattati a domicilio con **auto-infusione (home-treatment)**. Gli specialisti dei Centri per l'emofilia redigono il piano terapeutico semestrale con cui inviano il paziente emofilico ai referenti territoriali: MMG, PLS, Presidii del Servizio Sanitario Regionale (SSR). Nelle forme gravi il trattamento maggiormente utilizzato a domicilio è la terapia in profilassi. L'intervento del Centro per l'emofilia in genere è richiesto quando si deve decidere sul passaggio da una modalità terapeutica ad un'altra.

Le decisioni cliniche, a qualsiasi livello, sono basate sulle linee guida e sulle procedure operative standard (SOP) di cui si è dotata la rete dei Centri per l'emofilia. Anche in questa patologia c'è sempre il rischio della dispersione dei pazienti alla ricerca di una terapia "miracolosa" o più semplicemente di un Centro più efficiente e accogliente. Per evitare che questo rischio si concretizzi è fondamentale l'organizzazione dei Centri: competenza, accoglienza, solidarietà sono requisiti imprescindibili per creare e rafforzare la fiducia dei pazienti nell'equipe assistenziale e nelle procedure terapeutiche applicate.

## NUOVI MODELLI DI GESTIONE DEL PAZIENTE EMOFILICO

L'emergenza è l'aspetto più delicato della gestione dell'emofilia, sia per il paziente, che per chi presta soccorso: caregiver di riferimento o medico di Pronto Soccorso (PS).

Il fattore tempo è fondamentale per la riuscita dell'intervento in urgenza. Il paziente che arriva al PS per una emorragia spontanea o da trauma necessita di una valutazione urgente perchè è fondamentale instaurare un trattamento tempestivo con la somministrazione del fattore carente. Il riconoscimento tempestivo della malattia ha rappresentato un passaggio critico per le strutture ed i professionisti coinvolti nell'intervento di pronto soccorso: il 30% di mortalità nella coorte degli emofilici gravi è dovuta ad emorragia in urgenza.

Le Regioni e Province autonome per far fronte a questa seria criticità hanno, in anni recenti, sviluppato procedure innovative focalizzate alle tipologie emergenziali a maggior impatto in sanità pubblica. In particolare, in Regione Puglia è stato sviluppato un progetto, con la partecipazione di un gruppo di esperti multistakeholder (specialista in emofilia, specialista in medicina di emergenza e urgenza, ortopedico, fisiatra, fisioterapista, psichiatra, farmacista ospedaliero, responsabile di laboratorio, terapeuta del dolore e rappresentanza dell'Associazione pazienti) che ha portato, nel 2019, alla proposta di un nuovo modello di gestione del paziente con emofilia [33, 34]. In primo luogo, il gruppo di lavoro ha reperito delle informazioni inerenti all'attuale modello di presa in carico dei pazienti emofilici e, per fare ciò, sono state condotte delle interviste frontali a un panel che includeva gli attori maggiormente coinvolti nel processo di presa in carico del paziente emofilico. All'interno del panel intervistato erano presenti sia professionalità che già componevano il gruppo di esperti, sia altre professionalità come il medico dello sport, l'infettivologo, il medico di Pronto soccorso, lo psicologo. Inoltre, sono state condotte interviste anche ai pazienti e ai loro caregiver. In secondo luogo, grazie al supporto dei membri del Board, il contesto regionale di riferimento è stato confrontato con quello relativo a tre Regioni ritenute *benchmark* in tema di gestione dell'emofilia – Emilia-Romagna, Lombardia e Toscana –, con

L'obiettivo di evidenziare le possibili strategie di miglioramento e ottimizzazione del percorso di cura del paziente. Sulla base delle analisi condotte, è stata elaborata la mappatura del *patient journey* del paziente con emofilia in Regione Puglia, con l'approfondimento delle criticità e delle possibili azioni di miglioramento. Il tutto è stato oggetto di condivisione e discussione con il board in sede di meeting, al fine di definire i quesiti clinici e le relative proposte di raccomandazioni descrittive del nuovo modello di gestione del paziente target. L'ultima fase del processo ha previsto una *consensus conference* regionale, per la quale è stato coinvolto un panel multidisciplinare di stakeholder, finalizzata a discutere e votare gli *statement* proposti dal board relativi al nuovo modello di gestione del paziente emofilico. Il documento "Nuovo modello di gestione del paziente con Emofilia" rilasciato a maggio 2019 [33] nasce, quindi, dall'esigenza di ottimizzare il già strutturato modello di gestione della Regione Puglia. L'esigenza di uniformare, a livello interregionale, le modalità di gestione del paziente emofilico, entra nell'Accordo tra Governo e Regioni volto alla "Definizione del percorso di assistenza sanitaria ai pazienti affetti da Malattie Emorragiche Congenite (MEC)" siglato il 13 Marzo 2013. Tuttavia, solo alcune Regioni hanno dato seguito al documento.

Nello specifico, nell'ambito del progetto condotto in Regione Puglia, partendo dall'analisi delle procedure di cura vigenti sono state individuate le principali criticità che caratterizzano le diverse fasi di presa in carico del paziente, dalla gestione standard, alla gestione della salute articolare fino alla gestione delle emergenze, onde intraprendere azioni da implementare a livello di processi, relazioni, servizi e competenze per migliorare l'efficienza delle varie fasi di cura [33, 34].

Il nuovo modello di gestione proposto in Regione Puglia ha lo scopo di:

- supportare un approccio globale ottimale al paziente emofilico che vada incontro alle sue esigenze, migliorando la sua qualità di vita e quella di caregiver/familiari;
- favorire un maggior coordinamento tra tutti i soggetti coinvolti nelle cure per una gestione integrata del paziente (continuità assistenziale H-T);
- adeguare gli standard di cura regionali a quelli stabiliti con l'accordo Stato-

Regioni del 13 marzo 2013, riducendo le differenze di accesso a diagnosi, trattamenti e servizi;

- migliorare il livello di informazione e formazione sull'emofilia;
- ridurre l'impatto socioeconomico della patologia.

Il lavoro di indagine a livello regionale, con l'analisi delle esperienze locali, e a livello interregionale, con l'analisi di *benchmarking* sopra citato, ha consentito di identificare e mappare i processi che maggiormente caratterizzano il percorso di cura del paziente emofilico, quali:

1) la gestione standard della patologia.

Prevede un alto livello di integrazione tra diversi setting assistenziali in particolare Centro emofilia, farmacia territoriale, Medici di medicina generale. Da questa integrazione derivano diagnosi, terapia, monitoraggio del paziente.

2) La gestione della salute articolare.

Prevede l'interazione del Centro emofilia con le Unità operative di Ortopedia, Fisiatria, Fisioterapia. Tutte le unità operative parteciperanno al processo diagnostico, terapeutico e di follow up.

3) La gestione delle emergenze.

La gestione dell'emergenza per sanguinamento richiede che si intervenga innanzitutto con la tempestiva infusione del fattore carente. A tale scopo, è fondamentale che la struttura di PS sia in grado di riconoscere prontamente l'emofilico in modo da indirizzare adeguatamente le strategie di intervento. Importante la disponibilità del fattore della coagulazione o la possibilità di recupero rapido dello stesso. Fondamentale garantire la continuità terapeutica.

Di seguito le flow chart (figure 4, 5 e 6) che visualizzano le tre tipologie di emergenza descritte [33, 34].

## CONCLUSIONI

All'inizio di questo capitolo abbiamo accennato al rischio potenziale insito nella struttura di tipo federale del SSN italiano: sostanzialmente un insieme di SSR dotati di larga autonomia finanziaria, organizzativa e decisionale con approccio difforme alla sanità pubblica. Ciononostante, il RNCC ha risentito in misura limitata di questo contesto e ha avviato un percorso virtuoso di omogeneizzazione tra i



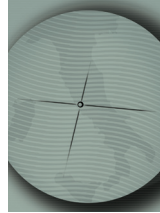
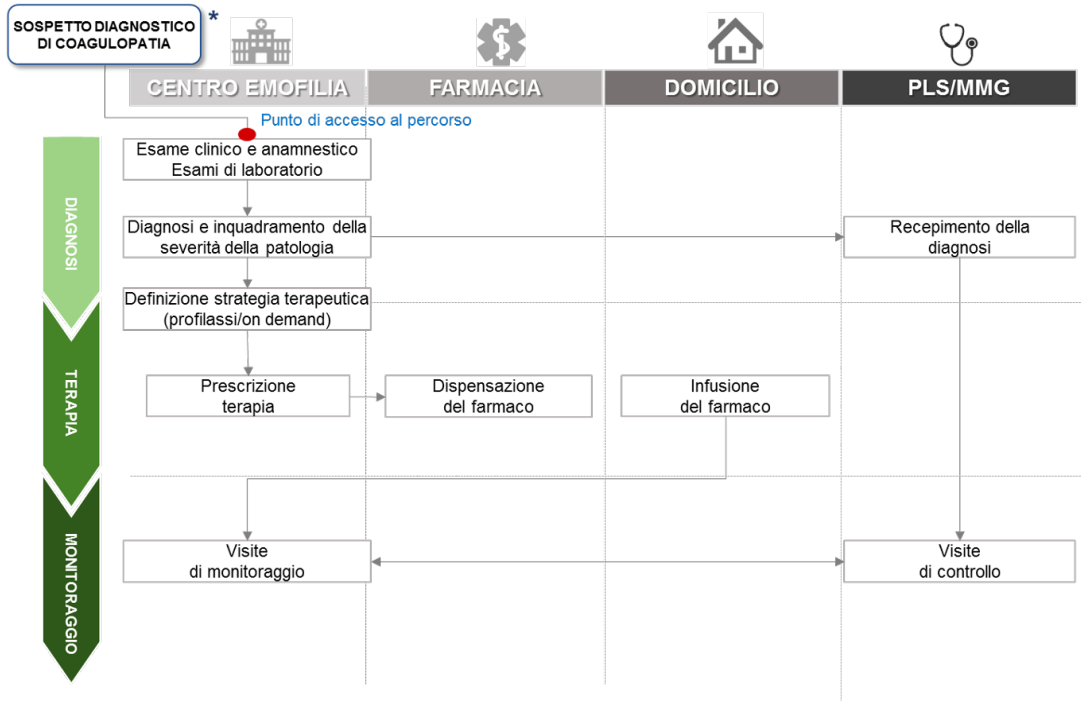


FIGURA 4

GESTIONE STANDARD DELLA PATOLOGIA [33, 34]



\* Neonatologia; PLS/MMG; PS; Ortopedia

FIGURA 5

GESTIONE DELLA SALUTE ARTICOLARE [33, 34]

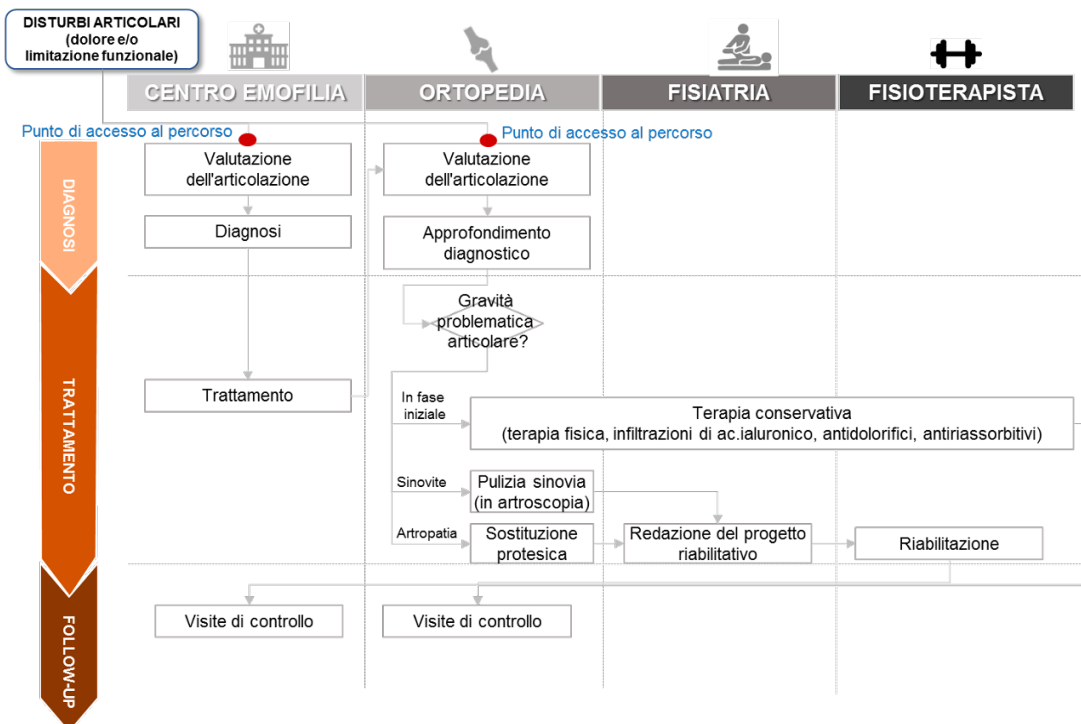
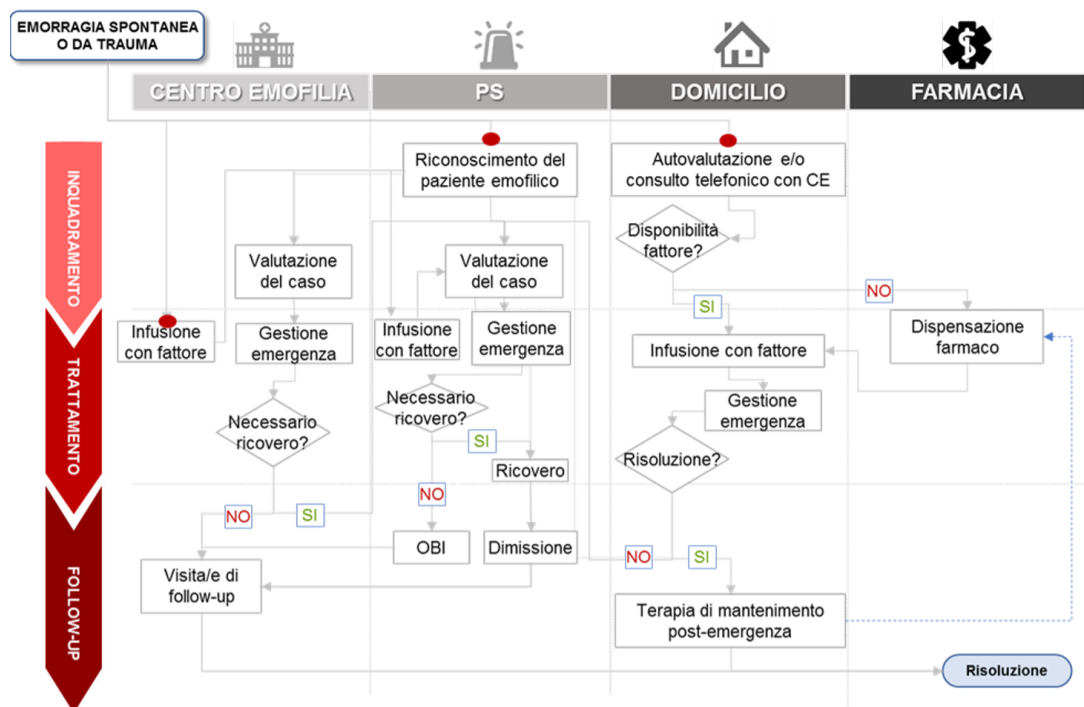


FIGURA 6

GESTIONE DELLE EMERGENZE [33, 34]



Centri per l'Emofilia, di standardizzazione delle procedure operative e delle linee guida clinico-assistenziali: la cooperazione è stata preminente sulla competizione. Questo permette di poter contare su una massa critica di operatori sanitari con expertise di alto livello.

L'approccio multidisciplinare ha permesso l'integrazione dei soggetti affetti da emofilia nel contesto sociale e lavorativo.

Nel corso dell'attività del RNCC si è avuto un costante miglioramento dello stato clinico della coorte dei coagulopatici italiani con diminuzione delle infezioni post-trasfusionali e conseguente riduzione della mortalità.

L'uso appropriato dei farmaci ha permesso di contenere i fenomeni di farmacoresistenza e di razionalizzare la spesa farmaceutica per le coagulopatie congenite. Tale spesa è cresciuta nel corso del tempo sebbene la

coorte di coagulopatici sia sostanzialmente stabile. La crescita della spesa è imputabile sostanzialmente ai nuovi principi terapeutici a più alto costo unitario dovuto al maggior contenuto tecnologico.

Il modello di accreditamento istituzionale italiano mira all'armonizzazione degli standard tra tutte le regioni e all'implementazione continua del processo di gestione, attestato da sistemi di ispezione certificati istituzionalmente. A tal fine sono stati individuati requisiti necessari e appropriati per garantire "livelli sanitari di base" sotto l'egida del SSN. Questo modello fornisce alle Regioni uno schema di accreditamento istituzionale flessibile che può essere potenzialmente esteso ad altre malattie rare. Rappresenta, inoltre, un'utile sintesi tra aspetto scientifico e aspetti regolatori su un importante problema di sanità pubblica.

**Bibliografia**

- [1] Calabrò G. E., Favaretti C., Nicolotti N., Bert F., Michelazzo M.B., Stojanovic J, Tamburrano A., Coretti S., Rumi F., Sacco F., Cicchetti A.,

Sacchini D. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) di Efmorotocog Alfa (Elocta) per il trattamento dei pazienti affetti da Emofilia A. Quaderni IJPH. Anno: 2019 - Vol: 8 - Num. 3 21.

- [2] Stacy E Croteau, Michael Wang, Allison P Wheeler. 2021 clinical trials update: Innovations in hemophilia therapy. *Am J Hematol.* 2021 Jan;96(1):128-144.
- [3] UNIAMO. VI Rapporto MonitoRare 2020. Disponibile online: <https://www.uniamo.org/wp-content/uploads/2020/09/VI-Rapporto-MonitoRare.pdf>.
- [4] Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. *Official Journal L 018, 22/01/2000 P. 0001 – 0005.* Disponibile online: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2000/141/oj>.
- [5] RACCOMANDAZIONE DEL CONSIGLIO dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02). *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea.* Disponibile online: <https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:IT:PDF>.
- [6] Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2011, concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera (GU L 88 del 4.4.2011, pag. 45). Disponibile online: <http://data.europa.eu/eli/dir/2011/24/oj>.
- [7] [https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2001-07-12&atto.codiceRedazionale=001G0334](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2001-07-12&atto.codiceRedazionale=001G0334).
- [8] Ministero della Salute. Piano Nazionale Malattie Rare 2013–2016. Disponibile online: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2153\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2153_allegato.pdf).
- [9] Ministero della Salute. Piano Nazionale Malattie Rare 2013–2016. Disponibile online: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2153\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2153_allegato.pdf).
- [10] Abbonizio F, Arcieri R, Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) e Giampaolo A. Registro Nazionale Coagulopatie Congenite. Rapporto 2018. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporti ISTISAN 20/14).
- [11] Franchini M, Mannucci PM. Hemophilia A in the third millennium. *Blood Reviews* 2013; 27:179-84.
- [12] Rocino A, Coppola A, Franchini M, Castaman G, Santoro C, Zanon E, Santagostino E, Morfini M on behalf of the Italian Association of Haemophilia Centres (AICE) Working Party. Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. *Blood Transfusion* 2014; 12:575-98.
- [13] Associazione Italiana dei Centri Emofilia. Principi di trattamento e aggiornamento delle raccomandazioni per la terapia sostitutiva dell'emofilia A e B editi a cura del Gruppo di Lavoro AICE. AICE; 2018. Disponibile all'indirizzo <https://aiceonline.org/wpcontent/uploads/2019/02/Raccomandazioni-per-la-Terapia-Sostitutiva-delle-mofilia-A-e-B-AICE-2017>.
- [14] Chambost H, Suzan F pour le Réseau FranceCoag. Épidémiologie des maladies hémorragiques constitutionnelles: apport de la cohorte nationale. *Maladies hémorragiques constitutionnelles* 2010; 17:618-619.
- [15] Rapporto OsMed 2018, 2020: Valutazione Fattore VIII Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e Rapporti con le Regioni, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) Aggiornamento dati: fino a dicembre 2020 01/07/21 [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it).
- [16] L'uso dei Farmaci in Italia Rapporto Nazionale. Anno 2018, pp.126 e sg.
- [17] Peyvandi F, Ettingshausen CE, Goudemand J, et al. New findings on inhibitor development: from registries to clinical studies. *Haemophilia* 2017; 23(S1):4-13.
- [18] Mahlangu J, Young G, Hermans G et al. Defining extended half-life r FVIII-A critical review of the evidence. *Haemophilia* 2018; 24(3):348-58.
- [19] Mahlangu JN. Updates in clinical trial data of extended half-life recombinant factor IX products for the treatment of haemophilia B. *Ther Adv Hematol* 2018;9(11):335-346.
- [20] Iorio A, Fischer K and Makris M. Large scale studies assessing anti-factor VIII antibody development in previously untreated haemophilia A: what has been learned, what to believe and how to learn more. *British Journal of Haematology* 2017; 178:20-31.
- [21] Kitazawa T, Shima M. Emicizumab, a humanized bispecific antibody to coagulation factors IXa and X with a factor VIIIa-cofactor activity. *International Journal of Hematology* 2020;111(1):20-30.
- [22] Evatt BL. World Federation of Hemophilia guide to developing a national patient registry. Montréal: World Federation of Haemophilia; 2005. Disponibile all'indirizzo: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1288.pdf>; ultima consultazione 07/07/2020.
- [23] Hay CR. The UK Haemophilia Database: a tool for research, audit and healthcare planning. *Haemophilia* 2004;10(S3):21.
- [24] Walker I. The Canadian Hemophilia Registry. *Haemophilia* 2004;10: 21-2.
- [25] Dolan G, Makris M, Bolton-Maggs PHB, Rowell A. Enhancing hemophilia care through registries. *Haemophilia* 2014; 20 (S4):121-9.
- [26] Abbonizio F, Hassan HJ, Riccioni R, Arcieri R, Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE)

- e Giampaolo A. Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite. Rapporto 2017. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2019. (Rapporti ISTISAN 19/8).
- [27] Coppola A, Margaglione M, Santagostino E et al. Factor VIII gene (F8) mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction (ITI) of hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1809-15.
- [28] Lukas Graf. Extended Half-Life Factor VIII and Factor IX Preparations. *Transfus Med Hemother* 2018; 45:86-91.
- [29] Gabriele Calizzani, Fabio Candura, Ivana Menichini, Romano Arcieri, Giancarlo Castaman, Alessandro Lamanna, Maria R. Tamburrini, Antonio Fortino, Monica Lanzoni, Samantha Profili, Simonetta Pupella, Giancarlo M. Liunbruno, Giuliano Grazzini. The Italian institutional accreditation model for Haemophilia Centres. *Blood Transfus* 2014; 12 Suppl 3: s510-4 DOI 10.2450/2014.0058-14s).
- [30] Sabina Nuti, Chiara Seghieri, Francesco Niccolai, Federica Vasta and Giuliano Grazzini Comparing regional models of congenital bleeding disorders: preliminary steps in the Italian context Nuti et al. *BMC Res Notes* (2017) 10:229 DOI 10.1186/s13104-017-2552-6.
- [31] Francesca Abbonizio, Hamisa J. Hassan, Elena Santagostino on behalf of the Italian Association of Haemophilia Centres\*, Romano Arcieri, Mauro Biffoni and Adele Giampaolo Epidemiological data and treatment strategies in children with severe haemophilia in Italy. *Ann Ist Super Sanit.* 2020 | Vol. 56, No. 4: 437-443.
- [32] Gabriele Calizzani, Ivana Menichini, Fabio Candura, Monica Lanzoni, Samantha Profili, Maria Rita Tamburrini, Antonio Fortino, Stefania Vaglio, Giuseppe Marano, Giuseppina Facco, Emily, Olioecchio, Massimo Franchini, Antonio Coppola, Romano Arcieri, Cinzia Bon, Marco Saia, Sabina Nuti, Massimo Morfini, Giancarlo M. Liunbruno, Giovanni Di Minno, Giuliano Grazzini. Definition of an organisational model for the prevention and reduction of health and social impacts of inherited bleeding disorders. *Blood Transfus* 2014; 12 Suppl 3: s582-8 DOI 10.2450/2014.0087-14s.
- [33] Regione Puglia, Nuovo modello di gestione del paziente con emofilia. Documento di consenso del maggio 2019. Disponibile online al seguente indirizzo: [http://cdpharma.it/wp-content/uploads/2019/10/PJ\\_EMOFILIA\\_Documento\\_di\\_Consenso\\_FINALE.pdf](http://cdpharma.it/wp-content/uploads/2019/10/PJ_EMOFILIA_Documento_di_Consenso_FINALE.pdf).
- [34] Matteo Ruggeri, Logiche di integrazione e coordinamento nella gestione dell'emofilia. L'esperienza della Regione Puglia. *Politiche Sanitarie*; Anno 2020, Vol. 21, N. 2: 81-89.
- [35] Francesca Abbonizio, Romano Arcieri, Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) e Adele Giampaolo. Registro Nazionale Coagulopatie Congenite. Rapporto 2019. Rapporti ISTISAN 21/15 2021.



## Capitolo 6.

# Analisi etica e sociale di Efmoroctocog alfa nella terapia sostitutiva in pazienti con emofilia A

Dario Sacchini

### PREMESSA

L'analisi degli aspetti etici (ETH) e sociali (SOC) relativi all'impiego di una tecnologia sanitaria è parte integrante dei processi di Health Technology Assessment (HTA) [1-3].

Il *domain* ETH nell'HTA ha come obiettivo quello di analizzare le questioni etiche sollevate dall'impiego di una determinata tecnologia sanitaria, come pure dal processo stesso di HTA. Il *domain* SOC indaga invece l'impatto che l'impiego di una determinata tecnologia sanitaria può determinare a livello sociale, con particolare riferimento alla prospettiva di pazienti, cittadini e caregivers. Sebbene le analisi etiche e sociali costituiscano di norma due *domain* distinti dell'HTA, nel presente lavoro sono state condotte e presentate congiuntamente all'interno di un unico capitolo per ragioni di opportunità, anche a motivo della stretta interazione tra le due dimensioni.

### OBIETTIVI

La presente analisi etica all'interno di un HTA si propone di identificare 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). Essa viene usata in pazienti affetti da emofilia A come terapia sostitutiva che consente di innalzare i livelli plasmatici di fattore VIII della cascata coagulativa sia correggendone temporaneamente la carenza sia agendo nella profilassi di episodi emorragici.

Si tratta di un re-assessment, che segue una prima valutazione HTA pubblicata nel 2019 [4-5], dal medesimo gruppo di lavoro. La rivalutazione si giustifica alla luce dei seguenti elementi: 1. ulteriori evidenze scientifiche su Elocta e nuovi comparatori nello scenario terapeutico dell'Emofilia A; 2. la logica *Value Based Health Care* (VBHC) nella quale sviluppare questo nuovo processo di HTA, VBHC la cui valenza anche etica è oggetto di riflessione [6-7].

### METODI E MATERIALI

**Metodologicamente**, occorre definire il *framework etico-sociale di riferimento* e la *procedura* usata per condurre le relative analisi.

Riguardo al *framework etico-sociale di riferimento*, esso è rappresentato dai valori propri del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), della Deontologia medica e degli standard etici internazionali sulla sperimentazione che coinvolge soggetti umani<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Cfr. Legge 23 dicembre 1978, n. 833 recante "Istituzione del servizio sanitario nazionale", Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Supplemento ordinario, n. 360 del 28 dicembre 1978. In: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/1978/12/28/078U0833/sg> (ultimo accesso dell'8/7/21); Federazione Nazionale dei Medici - Chirurghi e Odontoiatri. Codice Deontologico. In: <https://portale.fnomceo.it/codice-deontologico/> (ultimo accesso dell'8/7/21); World Medical Association. Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. In: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (ultimo accesso dell'8/7/21).

Inoltre, in particolare per il dominio etico, l'analisi può limitarsi a identificare e discutere le questioni etiche sollevate dall'uso di una determinata tecnologia sanitaria (*assessment*), oppure esitare nella elaborazione di raccomandazioni sulla eticità del suo impiego (*appraisal*).

Relativamente alla *procedura* utilizzata per condurre una valutazione etico-sociale nell'HTA, in letteratura sono reperibili diverse metodologie attraverso cui svolgerle [8-9]. Per la presente analisi, ci si è avvalsi del framework rappresentato dall'EUnetHTA Core Model version 3.0 [10]. Per la valutazione etica, il Core Model prevede un set di 19 domande; per quella sociale, un set di 8 domande. Ai fini del presente lavoro, delle complessive 27 domande ne sono state considerate pertinenti 12, allo scopo di evitare duplicazioni o sovrapposizioni<sup>2</sup>.

L'analisi etico-sociale ha approfondito in particolare le seguenti questioni. Specificamente per il dominio etico: il rapporto danni-benefici, l'autonomia e il rispetto della persona, la giustizia distributiva. Per il dominio sociale: la prospettiva del paziente, aspetti relativi ai gruppi sociali, aspettative dei pazienti e carico per i caregivers, questioni legate alla comunicazione.

Riguardo ai **Materiali**, essi sono costituiti dalla letteratura/documentazione disponibile, desunta:

1. da una ricerca condotta sul database elettronico PubMed (Medline) della *US National Library of Medicine* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>):
  - per ciò che attiene il dominio

etico la stringa di ricerca - con ultimo aggiornamento il giorno 02/06/2021 - si è avvalsa dei seguenti termini MESH:

- la *tecnologia oggetto di valutazione*: ([efmoroctocog] OR [Elocta]);
- l'**HTA**: ([hta] OR ["health technology assessment"]);
- il **dominio etico**: ([ethic\*] OR [bioethic\*] OR [moral\*] OR [justice] OR [fairness] OR [equity] OR [equality] OR [access\*] OR [harm\*] OR [non-maleficence] OR [beneficence] OR [autonomy] OR ["conflict of interest"]);
- Relativamente al dominio sociale, con ultimo aggiornamento il giorno 02/06/2021, sono stati utilizzati i seguenti termini MESH:
  - la *tecnologia oggetto di valutazione*: ([efmoroctocog] OR [Elocta]);
  - l'**HTA**: ([hta] OR ["health technology assessment"]);
  - il **dominio sociale**: ([family] OR [caregiver\*] OR ["daily life"] OR ["quality of life"] OR [communication] OR ["informed consent"] OR ["return to work"] OR ["hospital stay"] OR [perception\*] OR ["patient preference\*"] OR [expectation\*] OR [economic\*]).

<sup>2</sup>Dalla griglia relativa all'ETH domain contenuta nella versione 3.0 dell'HTA Core Model dell'European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) sono state selezionate otto domande: due dall'area "Bilanciamento beneficio-danno": F0010 - "Quali sono i benefici e i danni conosciuti o stimati per i pazienti allorché la tecnologia venga implementata o non implementata?", F0011 - "Quali sono i benefici e i danni della tecnologia per parenti, altri pazienti, organizzazioni, entità commerciali, società, ecc.?", tre dall'area "Autonomia": F004 - "L'implementazione o l'uso della tecnologia ha un impatto sulla capacità o la possibilità di esercitare l'autonomia da parte del paziente?", F005 - "La tecnologia viene impiegata per soggetti particolarmente vulnerabili?", F006 - "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?"; una dall'area "Rispetto per le persone": F0009 - "L'implementazione o l'utilizzo della tecnologia influenza l'integrità morale, religiosa o culturale del paziente?"; due dall'area "Giustizia ed equità": F0012 - "L'implementazione o il ritiro della tecnologia ha un impatto sulla distribuzione delle risorse?", H0012 - "Ci sono fattori che potrebbero impedire a singoli individui o a un gruppo di avere accesso alla tecnologia". Dalla griglia relativa al SOC domain contenuta nella versione 3.0 dell'HTA Core Model di EUnetHTA sono state selezionate quattro domande: due dall'area "Prospettiva del paziente": Quali le aspettative e i desideri dei pazienti riguardo alla tecnologia e cosa si attendono di ottenere da essa? (H0100); Quale carico per i caregivers? (H0002); una dall'area "Questioni legate alla comunicazione": Quali specifici aspetti possono necessitare di essere comunicati ai pazienti per migliorarne la adherence? (H0203); una dall'area "Aspetti relativi ai gruppi sociali": Esistono pazienti che allo stato non hanno adeguato accesso alle terapie disponibili? (H0201).

Per entrambi i domini, le domande saranno affrontate secondo le relative aree tematiche.

Per entrambe le *query* è stato predisposto il filtro temporale a partire dal 05/07/2018 ad oggi, dal momento che il periodo precedente è stato oggetto della ricerca condotta nello svolgimento della precedente analisi etica HTA [4-5].

2. Da una ricerca manuale condotta su web, con ultimo aggiornamento il giorno 02/06/2021, con particolare riferimento a specifici report di HTA sulla tecnologia in oggetto inclusivi dei domini etico e sociale, usando le seguenti parole chiave:
  - ([efmorotocog alfa] OR [Elocta] AND [HTA] AND [ethical domain]);
  - ([efmorotocog alfa] OR [Elocta] AND [HTA] AND [social domain]).
3. Dalle valutazioni degli altri domini contenuti nel report complessivo sulla tecnologia in oggetto ed i relativi riferimenti bibliografici/documentativi di interesse in essi contenuti;
4. dall'analisi etica condotta nel 2018 [4].

## RISULTATI

In riferimento alla ricerca su PubMed:

- per ciò che attiene il dominio etico, sono stati prodotti i seguenti risultati:
  - per la *tecnologia oggetto di valutazione* 23 items, di cui 1 ritenuto pertinente alla analisi etica sulla tecnologia in oggetto [11];
  - per *specifici HTA sulla tecnologia in oggetto*: ([efmorotocog] OR [Elocta]) AND ([hta] OR ["health technology assessment"]): 0 items;
  - per *analisi etiche*:
    - *a confronto con la tecnologia in oggetto* ([ethic \*] OR [bioethic\*] OR [moral\*] OR [justice] OR [fairness] OR [equity] OR [equality] OR [access\*] OR [harm\*] OR [non-maleficence] OR [beneficence] OR [autonomy] OR ["conflict of interest"]) AND ([efmorotocog] OR [Elocta]): 5 items, di cui nessuno ritenuto pertinente alla analisi etica sulla tecnologia in oggetto;
    - *a confronto sia con la tecnologia*

*in oggetto sia con specifici HTA* ([ethic \*] OR [bioethic\*] OR [moral\*] OR [justice] OR [fairness] OR [equity] OR [equality] OR [access\*] OR [harm\*] OR [non-maleficence] OR [beneficence] OR [autonomy] OR ["conflict of interest"]) AND ([efmorotocog] OR [Elocta]) AND ([hta] OR ["health technology assessment"]): 0 items;

- Riguardo al dominio sociale, la ricerca ha fornito i seguenti risultati:
  - per la *tecnologia oggetto di valutazione*: ([efmorotocog] OR [Elocta]): 23 items di cui 1 ritenuto pertinente alla analisi sociale sulla tecnologia in oggetto [12];
  - per *specifici HTA sulla tecnologia in oggetto*: ([efmorotocog] OR [Elocta]) AND ([hta] OR ["health technology assessment"]): 0 items;
  - per *analisi sociali*:
    - *a confronto con la tecnologia in oggetto* ([family] OR [caregiver\*] OR ["daily life"] OR ["quality of life"] OR [communication] OR ["informed consent"] OR ["return to work"] OR ["hospital stay"] OR [perception\*] OR ["patient preference\*"] OR [expectation\*] OR [economic\*]) AND ([efmorotocog] OR [Elocta]): 5 items, di cui nessuno ritenuto pertinente alla analisi etica sulla tecnologia in oggetto;
    - *a confronto sia con la tecnologia in oggetto sia con specifici HTA* ([family] OR [caregiver\*] OR ["daily life"] OR ["quality of life"] OR [communication] OR ["informed consent"] OR ["return to work"] OR ["hospital stay"] OR [perception\*] OR ["patient preference\*"] OR [expectation\*] OR [economic\*]): AND ([efmorotocog] OR [Elocta]) AND ([hta] OR ["health technology assessment"]): 0 items.

La ricerca manuale condotta su web:

- relativamente al *dominio etico* la stringa di ricerca ha prodotto i seguenti risultati: 87 items, di cui 2 ritenuti

- pertinenti per la presente analisi [4,19];
- per ciò che attiene al *dominio sociale*, i seguenti risultati: 158 items, di cui 3 ritenuti pertinenti per la presente analisi [13,14,19].

## DISCUSSIONE

Come citato nel paragrafo “Metodi e Materiali”, l’analisi etico-sociale, condotta mediante l’utilizzo della griglia di EUnetHTA3.0, prende in esame diverse aree tematiche. Per il dominio etico (ETH): il rapporto danni-benefici, l’autonomia e il rispetto della persona, la giustizia distributiva.

Per il dominio sociale (SOC): la prospettiva del paziente, aspetti relativi ai gruppi sociali, aspettative dei pazienti e carico per i caregivers, questioni legate alla comunicazione.

Allo scopo di rendere più agile la discussione si è deciso di riunire ed assemblare le diverse aree in tre sezioni:

1. *Beneficità - Non maleficità* (efficacia/sicurezza/tollerabilità), inclusivo delle seguenti aree ETH: rapporto danni-benefici, e di quelle SOC: la prospettiva del paziente, aspettative dei pazienti e carico per i caregivers, questioni legate alla comunicazione in vista di una migliore aderenza al trattamento.
2. *Autonomia e rispetto della persona* (autonomia del paziente e di altri stakeholders), inclusivo delle seguenti aree ETH: l’autonomia e il rispetto della persona.
3. *Giustizia ed equità*, inclusivo delle seguenti aree ETH: giustizia distributiva, e di quelle SOC: aspetti relativi ai gruppi sociali.

### Beneficità – non maleficità [7-9]

Oltre a quanto delineato negli “Obiettivi” del presente capitolo, e prima di inoltrarci

nella analisi etica, si riporta qualche dettaglio aggiuntivo sulle caratteristiche tecniche e le indicazioni cliniche della tecnologia oggetto del riassessment. Si tratta di emfuroctocog alfa (rFVIII-Fc), 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, e ad emivita prolungata. Essa è indicata in pazienti con emofilia A<sup>3</sup> di tutte le età quale terapia sostitutiva somministrata come profilassi oppure “on demand” (al bisogno), in occasione di un sanguinamento clinicamente evidente, attraverso la somministrazione endovenosa<sup>4</sup>. Allo stato, lo scenario terapeutico vede disponibili diversi competitori: i concentrati del fattore carente (fattore VIII), desmopressina, acido tranexamico, emicizumab. Riguardo ai concentrati di fattore VIII essi possono essere di derivazione plasmatica (pd-FVIII) oppure ottenuti mediante tecnologia del DNA ricombinante (rFVIII) in cellule animali o umane (come emfuroctocog alfa (rFVIII-Fc))<sup>5</sup>.

Venendo dunque alla valutazione etica, il primo elemento da attenzionare è il profilo beneficià – non maleficità (beneficio/rischio o efficacia/sicurezza/tollerabilità) della tecnologia. Occorre cioè verificare che i potenziali danni/rischi/eventi avversi/effetti collaterali direttamente correlabili all’utilizzo della tecnologia da parte dei pazienti siano i minori possibili e comunque risultino inferiori ai benefici clinici attesi<sup>6</sup>, così come il confronto del profilo beneficià – non maleficità con altri comparatori.

L’analisi etica condotta nel 2018 sul *profilo beneficià – non maleficità* di emfuroctocog alfa, vale a dire sul rapporto efficacia/sicurezza declinato nel linguaggio della bioetica clinica, così concludeva: “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

<sup>3</sup>Per ulteriori dettagli, cfr. il cap. 1 “*Burden clinico-epidemiologico dell’Emofilia A*” del presente report di HTA.

<sup>4</sup>Per ulteriori informazioni, cfr. il cap. 3 “*Emfuroctocog alfa (Elocta): caratteristiche della tecnologia, dati di efficacia e sicurezza*” del presente report di HTA.

<sup>5</sup>Per ulteriori dettagli, cfr. il cap. 2 “*Strategie terapeutiche e farmaci attualmente disponibili per il trattamento dell’Emofilia A*” del presente report di HTA.

<sup>6</sup>Il profilo danni/benefici di tutti i trattamenti viene valutato anche dai Comitati Etici durante le sperimentazioni cliniche prima della loro commercializzazione, mentre dopo l’immissione in commercio, dagli organi preposti di farmacovigilanza.



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” [4].

Rispetto all’aggiornamento del profilo beneficià – non maleficità di emorotocog alfa (Elocta), gli studi successivi (cfr. ASPIRE, Schiavoni et al., 2019)<sup>7</sup> al primo rapporto HTA su Elocta confermano che allo stato attuale la tecnologia in oggetto ha una emivita disponibile maggiore rispetto agli rFVIII convenzionali (da 1,5 ad 1,8 volte più lunga). Inoltre, le evidenze allo stato disponibili “hanno dimostrato l’efficacia a lungo termine di emorotocog alfa per il trattamento degli episodi di sanguinamento acuto, la gestione perioperatoria dei pazienti e la profilassi di routine nei *previously-treated patients* (PTPs) con emofilia A grave con tassi di sanguinamento annualizzati (Annualized Bleeding Rate (ABRs)) bassi per un periodo fino a 4 anni<sup>8</sup>, tassi migliori rispetto ai comparatori testati (rFVIII pegilato (BAY 94-9027). La profilassi - finalizzata a prevenire non solo i fenomeni emorragici, ma anche ad evitare la distruzione delle articolazioni e preservare la normale funzione muscolo-scheletrica, dunque da predisporre sin dai primi anni di vita con durata “sine die” - prevede inoltre un intervallo di dosaggio  $\geq 3$  giorni in quasi tutti i pazienti. Inoltre “una differenza statisticamente significativa è risultata presente anche nel confronto tra rFVIIIc e BAY 94-9027 somministrato come profilassi di routine con 60 UI/kg ogni 7 giorni (3,2 vs 6,4; differenza media -3,3; IC95% -6,4 a - 0,2). La differenza invece nella proporzione di pazienti con zero sanguinamenti tra rFVIIIc (46,5%) e BAY 94-9027 (38,2%) non è statisticamente significativa<sup>9</sup>. Ancora, un confronto indiretto (Matching-Adjusted Indirect Comparison – MAIC) tra emorotocog alfa (rFVIIIc) ed emicizumab (anticorpo monoclonale a

somministrazione sottocutanea, che simula (“mymic therapy”) il comportamento del fattore VIII ma non lo sostituisce) indica un tasso medio di ABRs pari a 2,73 per i soggetti trattati con profilassi individualizzata con rFVIIIc e di 2,93 per emicizumab somministrato una volta a settimana, tuttavia la differenza non è risultata statisticamente significativa. Ugualmente non significative sono le differenze riportate nel confronto tra i due trattamenti somministrati ogni 2 od ogni 4 settimane. Ancora, la proporzione di pazienti con zero ABRs è stata significativamente più alta nei pazienti in profilassi individualizzata con rFVIIIc rispetto a quelli trattati con emicizumab ogni 4 settimane (51,2% vs 29,3% rispettivamente; OR 2,53, IC95% 1.09 – 5,89). Tuttavia, nello studio A-LONG il regime di profilassi con rFVIIIc non era stato disegnato per ottimizzare i sanguinamenti ma aveva come obiettivo quello di raggiungere un trough level tra 1 e 3 UI/dL. Questo obiettivo, relativamente modesto, potrebbe rendere il confronto con emicizumab sfavorevole, poiché con il regime di dosaggio utilizzato nello studio, è più probabile che emicizumab raggiunga il suo tetto massimo di protezione. Peraltro, la comparazione con somministrazione settimanale o ogni due settimane non ha riportato differenze significative nella proporzione di pazienti con zero ABRs.

Inoltre, la clearance più bassa di rFVIIIc vs gli rFVIII può migliorare la protezione dai sanguinamenti senza aumentare il consumo di fattore complessivo. Infatti, “i dati sembrano suggerire come la profilassi di rFVIIIc possa 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 (Nolan et al 2020, Calabrò et al 2019)<sup>10</sup>. La riduzione del numero di infusioni genera un aumento della qualità della vita anzitutto per i pazienti, ma anche per i caregivers/familiari. A tale proposito, l’Associazione italiana centro

<sup>7</sup>Per ulteriori dettagli, così come per i relativi riferimenti bibliografici, si legga il cap. 3 “Emorotocog alfa (Elocta): caratteristiche della tecnologia, dati di efficacia e sicurezza” del presente report di HTA.

<sup>8</sup>Ibid.

<sup>9</sup>Ibid.

<sup>10</sup>Idem.

Emofilia (AICE) “evidenzia, nei pazienti con emofilia A non grave mai precedentemente trattati che hanno un’indicazione alla profilassi a lungo termine, un vantaggio clinico nell’utilizzo dei prodotti ad emivita prolungata. Tale vantaggio è evidente, in particolare, nei bambini e nei pazienti con difficoltà di accesso venoso, nei quali una maggiore aderenza ai regimi di profilassi comporta una riduzione della frequenza delle infusioni. I concentrati del fattore VIII ad emivita prolungata hanno, inoltre, il vantaggio di personalizzare meglio la terapia nei pazienti di qualsiasi età, consentendo di adottare diversi regimi terapeutici anche in funzione dello stile di vita del paziente”<sup>11</sup>. Infine, “i dati dello studio PUPs A-LONG, [...] hanno confermato l’efficacia emostatica di efmoctocog alfa anche in pazienti non trattati in precedenza. In questo studio, inoltre, il tasso di inibitori complessivo e ad alto titolo è stato rispettivamente del 31,1% e del 15,6% per i pazienti con  $\geq 10$  giornate di esposizione (inclusi però anche 3 pazienti con  $< 10$  giornate di esposizione). Il tasso di sanguinamento annualizzato (ABR) mediano complessivo è risultato pari a 2,24 per il trattamento episodico e pari a 1,49 per il trattamento in profilassi. Non ci sono stati sanguinamenti spontanei articolari e, pertanto, l’ABR mediano spontaneo articolare è risultato pari a 0 sia per il trattamento episodico che per quello in profilassi”<sup>12</sup>.

Relativamente all’aggiornamento del *profilo di sicurezza e tollerabilità* (non maleficità), le analisi disponibili più recenti confermano il positivo profilo di sicurezza della tecnologia in oggetto: il fattore rFVIIIc è ben tollerato con un pattern di eventi avversi coerente con quelli attesi per i soggetti con emofilia A grave. Gli eventi avversi più comuni correlati all’assunzione di efmoctocog alfa (mal di testa e vampate di calore, cromaturia) sono di modesta entità e non hanno portato ad interruzione del trattamento.

Rimane da affrontare la principale complicanza della terapia sostitutiva, vale a dire l’insorgenza di alloanticorpi IgG (inibitori) contro il fattore della coagulazione esogeno - processo multifattoriale influenzato da fattori genetici ed ambientali - che induce una risposta

clinica non ottimale alla terapia sostitutiva. La letteratura disponibile<sup>13</sup> segnala la loro comparsa in circa un terzo dei pazienti con emofilia A grave mai trattati (previously-untreated patients [PUPs]) generalmente entro i primi 10-20 giorni di esposizione. o in pz. minimamente trattati (minimally treated patients [MTPs]) che rientrano ancora nei primi 50 giorni di esposizione al trattamento. Il rischio di insorgenza è, invece, notevolmente ridotto nei pz. trattati (previously-treated patients [PTPs]) con concentrati di FVIII per più di 50-150 giorni di esposizione, sebbene rimanga, pur in misura ridotta, anche in età avanzata.

Nei pazienti con emofilia A lieve/moderata gli inibitori possono insorgere nel 5-10% dei casi e il rischio incrementa proporzionalmente alle esposizioni al FVIII. In questi pazienti non di rado, pertanto, la comparsa d’inibitore si può verificare in età adulta, spesso a seguito di un trattamento intensivo. In generale, il rischio di sviluppo di inibitore non può, infatti, mai essere considerato nullo nel corso della vita. L’induzione della immunotolleranza è la terapia di scelta per eradicare gli inibitori. Tale trattamento interferisce ovviamente con la possibilità di praticare la terapia sostitutiva standard.

Per efmoctocog alfa, gli ultimi studi disponibili indicano per un verso (studio PUPs A-LONG) che “il tasso di inibitori complessivo e ad alto titolo è stato rispettivamente del 31,1% e del 15,6% per i pazienti con  $\geq 10$  giornate di esposizione (inclusi però anche 3 pazienti con  $< 10$  giornate di esposizione). Il tasso di sanguinamento annualizzato (ABR) mediano complessivo è risultato pari a 2,24 per il trattamento episodico e pari a 1,49 per il trattamento in profilassi. Non ci sono stati sanguinamenti spontanei articolari e, pertanto, l’ABR mediano spontaneo articolare è risultato pari a 0 sia per il trattamento episodico che per quello in profilassi”. Per altro verso, “lo studio di estensione ASPIRE [dimostra] la sicurezza e l’efficacia sostenuta di efmoctocog alfa fino a 4 anni nei pazienti con emofilia A grave precedentemente trattati (Previously Treated Patients - PTPs) (Schiavoni et al 2019). Dati dello studio hanno mostrato anche la sicurezza

<sup>11</sup>Per ulteriori dettagli, cfr. cap. 2 “Strategie terapeutiche e farmaci attualmente disponibili per il trattamento dell’emofilia A” del presente report di HTA.

<sup>12</sup>Cfr. cap. 3 del presente report di HTA.

<sup>13</sup>Cfr. capp. 2 e 3 del presente report di HTA.

ed efficacia nei trial di origine (A-LONG e Kids A-LONG) con rispetto alla prevenzione e trattamento degli eventi di sanguinamento, anche nel setting chirurgico. Non sono stati riportati inibitori, né eventi avversi gravi correlati al trattamento né decessi<sup>14</sup>.

In linea generale, i dati attualmente disponibili indicano che il rischio di inibitori ricorrenti quando si passa a rFVIII-Fc è basso. Certamente rimane comunque aperta – oltre i dati positivi sulla sicurezza della tecnologia in oggetto – la gestione clinica dei pazienti emofiliaci che sviluppano alloanticorpi IgG inibitori e che non rispondono ottimalmente alla somministrazione di FVIII. È il caso, ad esempio, di una recente segnalazione (case-report) di sviluppo di inibitore a seguito di somministrazione di efmoctocog alfa pubblicata in letteratura [11]. In definitiva, qualsiasi innovazione terapeutica deve pertanto tenerne conto.

Infine, “l'utilizzo di Elocta prevede quale principale controindicazione una possibile reazione di ipersensibilità al principio attivo (rFVIII-Fc) o ad uno degli eccipienti. Tale reazione di tipo allergico si può esplicare con i consueti segni e sintomi quali manifestazioni dermatologiche (orticaria e orticaria generalizzata), senso di costrizione toracica, problemi respiratori, ipotensione e anafilassi. In caso di comparsa di tale sintomatologia va interrotta immediatamente la terapia”<sup>15</sup>.

Come già segnalato nella precedente analisi etica non risultano ancora “dati sulla interazione con altri medicinali; sulla riproduzione in modello animale né sull'uso in gravidanza/allattamento; ... su fertilità, genotossicità e potenziale cancerogenico, sulla tossicità riproduttiva o embrio-fetale” [4].

**Dal punto di vista sociale per il paziente** (la prospettiva e le aspettative del paziente e dei caregivers/familiari, le questioni legate alla comunicazione), il profilo beneficià/non maleficià va valutato in termini di soddisfazione delle legittime aspettative dei pazienti (e dei caregivers/familiari) senza discriminazioni di sorta, queste ultime valutate alla luce degli “equality groups” (age, disability, gender reassignment, marriage and civil partnership, pregnancy and maternity, race, religion and

belief, sex and sexual orientation) [14]. Tali aspettative si concentrano su due fattori:

1. la disponibilità di una terapia efficace e sicura che consenta un congruo controllo della patologia, terapia verso la quale il paziente aderisca validamente;
2. una ragionevole probabilità che la qualità della vita (legata alla capacità funzionale, all'autonomia e alle attività della vita quotidiana/attività domestiche, alla riduzione del numero di infusioni settimanali) e il burden sociale del paziente migliorino significativamente e siano mantenuti in seguito alla somministrazione del trattamento e, correlativamente, dei caregiver/familiari.

Riguardo al primo fattore, la letteratura disponibile consultata non indica allo stato attuale particolari criticità in tema di efficace gestione della patologia e non incide negativamente sugli “equality groups”. D'altra parte, sulla aderenza al trattamento con la tecnologia in oggetto, migliorabile a motivo dell'alleggerimento di frequenza delle somministrazioni e.v. settimanali, un recente studio osservazionale di 12 mesi sulla aderenza alla profilassi con efmoctocog alfa (rFVIII-Fc) su una coorte di 36 pazienti dopo il passaggio dalla terapia sostitutiva convenzionale a quella con rFVIII-Fc segnala: “...the self-reported VERITAS-Pro® questionnaire demonstrated improved adherence to rFVIII-Fc prophylaxis... Our patient cohort exhibited high adherence levels before and after FVIII switching, based on medication possession ratio (MPR) and VERITAS-Pro® questionnaire. The latter is likely a useful tool to quantify prophylaxis adherence from a patient's perspective in daily use” [12].

Relativamente al secondo fattore, la qualità della vita secondaria alla prevenzione/controllo delle complicanze della emofilia A riguardo sia il miglioramento del controllo della patologia sia il comfort di una frequenza di somministrazione endovenosa meno intensa senza pregiudizio per l'outcome clinico, la tecnologia in oggetto può contribuire senz'altro al suo miglioramento, con livelli differenziati per gli adulti rispetto ai bambini ed ai loro caregiver<sup>16</sup>. Inoltre, “l'AICE

<sup>14</sup>Cap. 3 “Efmoctocog alfa (Elocta): caratteristiche della tecnologia, dati di efficacia e sicurezza” del presente report di HTA.

<sup>15</sup>Cfr. capp. 2 e 3 del presente report di HTA.

<sup>16</sup>Per ulteriori dettagli cfr. il cap. 1 “Burden clinico-epidemiologico dell'emofilia A” del presente report di HTA.

evidenza, nei pazienti con emofilia A non grave mai precedentemente trattati che hanno un'indicazione alla profilassi a lungo termine, un vantaggio clinico nell'utilizzo dei prodotti ad emivita prolungata. Tale vantaggio è evidente, in particolare, nei bambini e nei pazienti con difficoltà di accesso venoso, nei quali una maggiore aderenza ai regimi di profilassi comporta una riduzione della frequenza delle infusioni<sup>17</sup>. Tali dati riverberano positivamente anche sulla qualità della vita e il burden sociale dei caregiver/familiari.

Resta da monitorare il confronto con comparatori "mymic therapy" quali, ad es. emicizumab, che per loro caratteristiche si mostrano quali competitori di rilievo [13]. D'altra parte, rispetto ai competitori convenzionali, in generale emicizumab alfa è preferito dai pazienti e dai caregiver perché, avendo emivita estesa, riduce la frequenza delle somministrazioni e.v. e migliora la qualità della vita.

Rimane centrale la questione di una efficace comunicazione tra curante e curato in una relazione fiduciaria di alleanza terapeutica, anche ai fini di una adeguata aderenza del paziente al trattamento. A tale proposito si legga anche quanto riportato nel paragrafo "rispetto e autonomia della persona" del presente capitolo.

Infine, *dal punto di vista di benefici/danni correlati alla tecnologia in oggetto per stakeholder diversi dal paziente*, la discussione si concentra essenzialmente sul Servizio Sanitario e sugli operatori professionali. Dal punto di vista dei benefici, la tecnologia in oggetto richiede una preparazione tecnica specifica da parte del personale che la esegue. Dal punto di vista di eventuali danni al personale legati alla somministrazione della tecnologia in oggetto, al di là dei requisiti di sicurezza standard previsti per le attività mediche, non sembrano sussistere ulteriori fattori di attenzione. Dal punto di vista dei benefici per l'organizzazione sanitaria, si rinvia al paragrafo sulla giustizia del presente capitolo.

In definitiva, relativamente al profilo etico-sociale della beneficita/non maleficita della tecnologia in oggetto sia per il paziente e le sue aspettative sia per i caregivers, inclusi gli aspetti legati alla comunicazione, l'analisi è

allo stato di segno positivo, nelle more della disponibilità di dati sia di follow-up ulteriori che consentano di aggiornare i dati sugli esiti a medio-lungo termine sia sulla interazione con altri medicinali e di avere a disposizione dati sulla tossicità riproduttiva in modello animale, sull'uso in gravidanza/allattamento; su genotossicità e potenziale cancerogenico, sulla tossicità embrio-fetale.

### Autonomia e rispetto della persona

Passando all'analisi etico-sociale dell'area *Autonomia e rispetto della persona*, va qui inteso il rispetto della persona da considerare soggetto autonomo, dotato – per quanto rilevabile – di capacità di intendere e di volere, portatore di aspettative e prospettive. Ciò riguarda in primis il paziente, ma anche altri stakeholders (caregivers, operatori sanitari).

In linea di principio, qualsiasi atto medico richiede necessariamente la libera e volontaria adesione del paziente al trattamento proposto, ovvero il consenso al piano di cure successivo ad un adeguato tempo informativo con il medico curante. Ciò vale anche per il trattamento del paziente con 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 "beneficita nella fiducia" [15] e, in caso di incapacità di autonomia da parte del soggetto (competence), la eventuale disponibilità di specifiche disposizioni anticipate (ai sensi della Legge 219/2017) [16] o, in loro assenza, di un eventuale amministratore di sostegno o, in ultima analisi, la posizione di garanzia del medico il quale, in condizioni di emergenza, finalizza la propria azione anzitutto alla salvaguardia, deontologicamente ed eticamente sancita, della vita del paziente.

All'interno di questa relazione assume fondamentale rilevanza un adeguato tempo di informazione, da improntare a criteri di correttezza, qualità, comprensibilità [17-18], allo scopo di consentire al soggetto di potersi sottoporre alla terapia con libera e volontaria

<sup>17</sup>Cfr. Capitolo 2 "Strategie terapeutiche e farmaci attualmente disponibili per il trattamento dell'emofilia A" del presente report di HTA.

consapevolezza per la promozione della propria vita, della qualità della vita e della salute. Nel caso di incapace (minore o interdetto), è comunque buona prassi coinvolgere – per quanto possibile – il diretto interessato per evincerne le preferenze e l'assenso, fermo restando la rappresentanza legale del consenso (genitori o amministratore di sostegno).

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)<sup>18</sup> sia dalla corrente revisione del Codice

<sup>18</sup>Costituzione Italiana: “Articolo 32. La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.”. In: [https://www.senato.it/1025?sezione=121&articolo\\_numero\\_articolo=32](https://www.senato.it/1025?sezione=121&articolo_numero_articolo=32) (ultimo accesso del 12/06/2021).

<sup>19</sup>Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri. Codice di Deontologia medica (2014 e successive modifiche fino al 6/2/2020):

“Art. 33 - *Informazione e comunicazione con la persona assistita. Il medico garantisce alla persona assistita o al suo rappresentante legale un'informazione comprensibile ed esaustiva sulla prevenzione, sul percorso diagnostico, sulla diagnosi, sulla prognosi, sulla terapia e sulle eventuali alternative diagnostico-terapeutiche, sui prevedibili rischi e complicanze, nonché sui comportamenti che il paziente dovrà osservare nel processo di cura. Il medico adegua la comunicazione alla capacità di comprensione della persona assistita o del suo rappresentante legale, corrispondendo a ogni richiesta di chiarimento, tenendo conto della sensibilità e reattività emotiva dei medesimi, in particolare in caso di prognosi gravi o infauste, senza escludere elementi di speranza. Il medico rispetta la necessaria riservatezza dell'informazione e la volontà della persona assistita di non essere informata o di delegare ad altro soggetto l'informazione, riportandola nella documentazione sanitaria. Il medico garantisce al minore elementi di informazione utili perché comprenda la sua condizione di salute e gli interventi diagnostico-terapeutici programmati, al fine di coinvolgerlo nel processo decisionale.*

Art. 34 - *Informazione e comunicazione a terzi. L'informazione a terzi può essere fornita previo consenso esplicitamente espresso dalla persona assistita, fatto salvo quanto previsto agli artt. 10 e 12, allorché sia in grave pericolo la salute o la vita del soggetto stesso o di altri. Il medico, in caso di paziente ricoverato, raccoglie gli eventuali nominativi delle persone indicate dallo stesso a ricevere la comunicazione dei dati sensibili.*

Art. 35 - *Consenso e dissenso informato. L'acquisizione del consenso o del dissenso è un atto di specifica ed esclusiva competenza del medico, non delegabile. Il medico non intraprende né prosegue in procedure diagnostiche e/o interventi terapeutici senza la preliminare acquisizione del consenso informato o in presenza di dissenso informato. Il medico acquisisce, in forma scritta e sottoscritta o con altre modalità di pari efficacia documentale, il consenso o il dissenso del paziente, nei casi previsti dall'ordinamento e dal Codice e in quelli prevedibilmente gravati da elevato rischio di mortalità o da esiti che incidano in modo rilevante sull'integrità psico-fisica. Il medico tiene in adeguata considerazione le opinioni espresse dal minore in tutti i processi decisionali che lo riguardano.*

Art. 36 - *Assistenza di urgenza e di emergenza. Il medico assicura l'assistenza indispensabile, in condizioni d'urgenza e di emergenza, nel rispetto delle volontà se espresse o tenendo conto delle dichiarazioni anticipate di trattamento se manifestate.*

Art. 37 - *Consenso o dissenso del rappresentante legale. Il medico, in caso di paziente minore o incapace, acquisisce dal rappresentante legale il consenso o il dissenso informato alle procedure diagnostiche e/o agli interventi terapeutici. Il medico segnala all'Autorità competente l'opposizione da parte del minore informato e consapevole o di chi ne esercita la potestà genitoriale a un trattamento ritenuto necessario e, in relazione alle condizioni cliniche, procede comunque tempestivamente alle cure ritenute indispensabili e indifferibili.*

Art. 38 - *Dichiarazioni anticipate di trattamento. Il medico tiene conto delle dichiarazioni anticipate di trattamento espresse in forma scritta, sottoscritta e datata da parte di persona capace e successive a un'informazione medica di cui resta traccia documentale. La dichiarazione anticipata di trattamento comprova la libertà e la consapevolezza della scelta sulle procedure diagnostiche e/o sugli interventi terapeutici che si desidera o non si desidera vengano attuati in condizioni di totale o grave compromissione delle facoltà cognitive o valutative che impediscono l'espressione di volontà attuali. Il medico, nel tenere conto delle dichiarazioni anticipate di trattamento, verifica la loro congruenza logica e clinica con la condizione in atto e ispira la propria condotta al rispetto della dignità e della qualità di vita del paziente, dandone chiara espressione nella documentazione sanitaria. Il medico coopera con il rappresentante legale perseguendo il migliore interesse del paziente e in caso di contrasto si avvale del dirimente giudizio previsto dall'ordinamento e, in relazione alle condizioni cliniche, procede comunque tempestivamente alle cure ritenute indispensabili e indifferibili.*

di Deontologia Medica (2014, e successive modifiche / integrazioni) della FNOM-CeO (artt. 33-39)<sup>19</sup> sia dal Codice Penale (art. 50, Consenso dell'avente diritto)<sup>20</sup> / integrazioni) della FNOM-CeO (artt. 33-39)<sup>21</sup> sia dal Codice Penale (art. 50, Consenso dell'avente diritto)<sup>22</sup>.

Nel caso in oggetto, la rilevazione del consenso relativo alla somministrazione di efmoroctocog alfa richiede di prestare attenzione anzitutto alla capacità di intendere e di volere del soggetto o dei suoi legali rappresentanti, accertata la quale al paziente deve essere fatto conoscere dal medico l'oggetto della procedura, i benefici, gli eventuali rischi, le complicanze, le controindicazioni che comporta e le possibili alternative di trattamento e le conseguenze derivanti dal mancato intervento, nonché l'informazione relativa alla prognosi "quoad vitam", "quoad valetudinem" e "quoad functionem".

Inoltre: "questo processo deve prevedere un coinvolgimento attivo del paziente o dei suoi genitori/legali rappresentanti nel percorso decisionale che deve condurli a una consapevole sottoscrizione del consenso informato alla prescrizione del prodotto scelto per la terapia sostitutiva. Al fine di favorire l'adesione alle

prescrizioni terapeutiche, l'AICE raccomanda di evitare, se non giustificati da motivazioni solide o dalla disponibilità dei prodotti, frequenti cambiamenti di prodotto... La WFH non raccomanda l'utilizzo di una tipologia di fattori della coagulazione rispetto ad un'altra ma suggerisce che la scelta tra queste due classi di prodotti dovrà essere effettuata secondo i criteri locali, tra i quali disponibilità, costo e preferenze del paziente"<sup>23</sup>.

Per il resto, si conferma quanto delineato nella precedente analisi etica condotta sulla tecnologia in oggetto. In particolare: "L'emofilia A è una patologia rara... 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

<sup>19</sup>Art. 39 - Assistenza al paziente con prognosi infausta o con definitiva compromissione dello stato di coscienza. Il medico non abbandona il paziente con prognosi infausta o con definitiva compromissione dello stato di coscienza, ma continua ad assisterlo e se in condizioni terminali impronta la propria opera alla sedazione del dolore e al sollievo dalle sofferenze tutelando la volontà, la dignità e la qualità della vita. Il medico, in caso di definitiva compromissione dello stato di coscienza del paziente, prosegue nella terapia del dolore e nelle cure palliative, attuando trattamenti di sostegno delle funzioni vitali finché ritenuti proporzionati, tenendo conto delle dichiarazioni anticipate di trattamento." In: <https://portale.fnomceo.it/wp-content/uploads/2020/04/CODICE-DEONTOLOGIA-MEDICA-2014-e-aggiornamenti.pdf> (ultimo accesso del 12/06/2021). Art. 39 - Assistenza al paziente con prognosi infausta o con definitiva compromissione dello stato di coscienza. Il medico non abbandona il paziente con prognosi infausta o con definitiva compromissione dello stato di coscienza, ma continua ad assisterlo e se in condizioni terminali impronta la propria opera alla sedazione del dolore e al sollievo dalle sofferenze tutelando la volontà, la dignità e la qualità della vita. Il medico, in caso di definitiva compromissione dello stato di coscienza del paziente, prosegue nella terapia del dolore e nelle cure palliative, attuando trattamenti di sostegno delle funzioni vitali finché ritenuti proporzionati, tenendo conto delle dichiarazioni anticipate di trattamento." In: <https://portale.fnomceo.it/wp-content/uploads/2020/04/CODICE-DEONTOLOGIA-MEDICA-2014-e-aggiornamenti.pdf> (ultimo accesso del 12/06/2021).

<sup>20</sup>Codice Penale. "Art. 50 - Consenso dell'avente diritto. Non è punibile chi lede o pone in pericolo un diritto, col consenso della persona che può validamente disporre. In: [https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaArticolo?art.versione=1&art.idGruppo=5&art.flagTipoArticolo=1&art.codiceRedazionale=030U1398&art.idArticolo=50&art.idSottoArticolo=1&art.idSottoArticolo1=10&art.dataPubblicazioneGazzetta=1930-10-26&art.progressivo=0](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaArticolo?art.versione=1&art.idGruppo=5&art.flagTipoArticolo=1&art.codiceRedazionale=030U1398&art.idArticolo=50&art.idSottoArticolo=1&art.idSottoArticolo1=10&art.dataPubblicazioneGazzetta=1930-10-26&art.progressivo=0) (ultimo accesso del 12/06/2021).

<sup>21</sup>Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri. Codice di Deontologia medica (2014 e successive modifiche fino al 6/2/2020): "Art. 33 In: <https://portale.fnomceo.it/wp-content/uploads/2020/04/CODICE-DEONTOLOGIA-MEDICA-2014-e-aggiornamenti.pdf> (ultimo accesso del 12/06/2021).

<sup>22</sup>Codice Penale. "Art. 50 - Consenso dell'avente diritto. Non è punibile chi lede o pone in pericolo un diritto, col consenso della persona che può validamente disporre. In: [https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaArticolo?art.versione=1&art.idGruppo=5&art.flagTipoArticolo=1&art.codiceRedazionale=030U1398&art.idArticolo=50&art.idSottoArticolo=1&art.idSottoArticolo1=10&art.dataPubblicazioneGazzetta=1930-10-26&art.progressivo=0](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaArticolo?art.versione=1&art.idGruppo=5&art.flagTipoArticolo=1&art.codiceRedazionale=030U1398&art.idArticolo=50&art.idSottoArticolo=1&art.idSottoArticolo1=10&art.dataPubblicazioneGazzetta=1930-10-26&art.progressivo=0) (ultimo accesso del 12/06/2021).

<sup>23</sup>Cap. 2 del presente rapporto di HTA.

ospedale/territorio, l'autonomia e l'inserimento sociale e professionale. La somministrazione di emfuroctocog 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 consono 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 emfuroctocog 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 omesso 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" [4].

In definitiva, fatti salvi i requisiti generali di una appropriata informazione al paziente (correttezza, qualità, comprensibilità) ai fini del consenso al trattamento con emfuroctocog alfa non sembrano darsi ulteriori specifiche istanze etico-deontologiche da attenzionare in riferimento al rispetto dell'autonomia del paziente.

Dal punto di vista istituzionale e dei

professionisti sanitari coinvolti, l'autonomia e il rispetto della persona allo stato non palesano criticità.

## Giustizia ed equità

Passando all'analisi etico-sociale dell'area *Giustizia ed equità*, verranno qui integrate le seguenti istanze: quella relativa alla giustizia distributiva per il dominio ETH e quella riguardante gli aspetti relativi ai gruppi sociali per il dominio SOC.

Prima di addentrarci nella analisi etico-sociale, va premesso che le istanze di giustizia commutativa/distributiva alla luce dei valori del SSN e della Deontologia medica implicano – una volta accertato il profilo beneficià-non maleficità positivo di un determinato trattamento - il perseguimento dell'equità di accesso ai servizi di cura, prevenzione e riabilitazione e, concomitantemente, la sostenibilità organizzativa ed economico-finanziaria dei servizi sanitari preposti.

Stante la tecnologia in oggetto, emfuroctocog alfa, le istanze etico-sociali di giustizia richiedono pertanto l'esame di due aspetti a valenza etica:

- per ogni persona con emofilia A, la verifica dell'eguale accesso, su indicazione clinica, alla tecnologia in oggetto, cioè la capacità del Servizio Sanitario Nazionale/Regionale (SSN/SSR) di garantire omogeneamente nei diversi territori la disponibilità della procedura e, conseguentemente, i necessari requisiti ordinamentali e strutturali/organizzativi;
- l'accertamento e il perseguimento della sostenibilità economico-finanziaria ed organizzativa del SSN/SSR nel suo complesso relativamente alla tecnologia in oggetto. Infatti, una volta accertata l'efficacia clinica di emfuroctocog alfa, sono necessarie sia analisi economiche, che valutino il rapporto costo-efficacia e il relativo budget impact della tecnologia in oggetto sul SSN/SSR, sia analisi organizzative, intese a verificare l'adeguatezza dei servizi sanitari nel garantire, come precisato nel punto precedente, l'equo accesso alla tecnologia sopra citato.

La precedente analisi etica sulla tecnologia in oggetto concludeva: "Rispetto alle istanze di giustizia, sulla base dei dati disponibili, l'impiego

di efmoctocog 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" [4].

Alla luce degli aggiornamenti resi disponibili dal presente processo di riassessment della tecnologia in oggetto secondo la logica dell'HTA in prospettiva "value-based", si profila una nuova analisi etico-sociale sulle istanze di giustizia.

Riguardo le *istanze etico-sociali di giustizia relative all'equità di accesso* ad efmoctocog alfa, la precedente analisi etica indicava: "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 efmoctocog alfa si potrebbero determinare diversità di accesso al farmaco su base regionale". [4]

Atteso che i principi ispiratori del nostro SSN - mai formalmente smentiti dalle declinazioni regionali seguite alla modifica del titolo V della Costituzione che attribuisce alle Regioni competenze in materia sanitaria - e l'apparato ordinamentale vigente<sup>24</sup> garantiscono

in linea di principio l'equo accesso dei pazienti ai trattamenti, la nuova analisi organizzativa contenuta nel presente report indica quali considerazioni conclusive i seguenti punti:

- "All'inizio di questo capitolo abbiamo accennato al rischio potenziale insito nella struttura di tipo federale del SSN italiano: sostanzialmente un insieme di Servizi Sanitari Regionali (SSR) dotati di larga autonomia finanziaria, organizzativa e decisionale con approccio difforme alla sanità pubblica. Ciononostante, il Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (RNCC) ha risentito in misura limitata di questo contesto e ha avviato un percorso virtuoso di omogeneizzazione tra i Centri per l'Emofilia, di standardizzazione delle procedure operative e delle linee guida clinico-assistenziali: la cooperazione è stata preminente sulla competizione. Questo permette di poter contare su una massa critica di operatori sanitari con expertise di alto livello.
- L'approccio multidisciplinare ha permesso l'integrazione dei soggetti affetti da emofilia nel contesto sociale e lavorativo.
- Nel corso dell'attività del RNCC si è avuto un costante miglioramento dello stato clinico della coorte dei coagulopatici italiani con diminuzione delle infezioni post-trasfusionali e conseguente riduzione della mortalità.
- L'uso appropriato dei farmaci ha permesso di contenere i fenomeni di farmacoresistenza e di razionalizzare la spesa farmaceutica per le coagulopatie congenite. Tale spesa è cresciuta nel corso del tempo sebbene la coorte di coagulopatici sia sostanzialmente stabile. La crescita della spesa è imputabile sostanzialmente ai nuovi principi terapeutici a più alto costo unitario dovuto al maggior contenuto tecnologico.

<sup>24</sup>A tale proposito, cfr.: il Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001, "Regolamento di istituzione della Rete Nazionale delle Malattie Rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie"; il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017; il Piano Nazionale Malattie Rare (PNMR) 2013-2016 adottato con l'approvazione in sede di Conferenza Stato - Regioni del 16 ottobre 2014. Si segnala tuttavia la necessità, promossa dalle associazioni di rappresentanza delle malattie rare (Uniamo - Federazione Italiana Malattie Rare), di un dispositivo legislativo unificato e trasversale sulle malattie rare.



- Il modello di accreditamento istituzionale italiano mira all'armonizzazione degli standard tra tutte le regioni e all'implementazione continua del miglioramento, attestato da sistemi di ispezione certificati istituzionalmente. A tal fine sono stati individuati requisiti necessari e appropriati per garantire "livelli sanitari di base" sotto l'egida del SSN. Questo modello fornisce alle Regioni uno schema di accreditamento istituzionale flessibile che può essere potenzialmente esteso ad altre malattie rare<sup>25</sup>.

Sotto il profilo dell'equità di accesso alle cure dal punto vista organizzativo sembra dunque di poter affermare che si stia perseguendo, pur in uno scenario federale sanitario, un percorso di omogeneizzazione (di procedure e di linee-guida/ percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali (PDTA)) tra i Centri per l'Emofilia a tutto vantaggio dei pazienti emofilici (e dei loro caregiver) per superare la ancora rilevata disomogeneità territoriale nell'accesso ai servizi sanitari, socio-sanitari e sociali per le malattie rare in generale, fattore rilevante per i gruppi sociali (pazienti/familiari/caregiver), come rilevato dall'ultimo rapporto "Monitorare 2020" della Federazione Italiana Malattie Rare [19].

In questo documento - a fronte di aspetti certamente positivi (accessibilità alle informazioni, screening neonatale, sistemi di sorveglianza, ricerca e sperimentazione clinica, centri di competenza, PDTA, accessibilità del farmaco, partecipazione delle persone con malattie rare e dei loro rappresentanti associativi) - permangono criticità da superare in riferimento, tra altri, ai seguenti punti:

- "Riportare all'ordine del giorno con priorità e approvare in Parlamento il disegno di legge unificato e trasversale sulle malattie rare attualmente;
- manca ancora una valutazione del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 e non vi è ancora traccia della

nuova programmazione nazionale di settore;

- persistono le disomogeneità territoriali nell'accesso ai servizi sanitari, socio-sanitari e sociali come evidenziato da:
  - la ancora incompleta operatività dello screening neonatale esteso in tutti i territori;
  - le diseguità nella distribuzione geografica degli ospedali italiani che partecipano alle ERNs<sup>26</sup>. Otto Regioni/PPAA non hanno alcun centro partecipante alle ERN e il 66,7% (n= 44) degli ospedali che partecipano ad almeno una ERN si trova nelle regioni settentrionali, il 19,7% (n=13) al centro e appena il 13,6% (n=9) nel mezzogiorno;
  - la mancata definizione dei Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali delle persone con malattia rara in alcuni territori (in 4 Regioni non è stato definito ancora uno e solo 4 Regioni ne hanno definiti più di 10) e la diversità dei modelli adottati per la definizione;
  - la tempistica di accessibilità dei farmaci come evidenziato dalla forte variabilità dei tempi di individuazione da parte delle Regioni/PPAA dei centri autorizzati alla prescrizione dei farmaci orfani autorizzati dall'EMA una volta che l'AIFA ne definisce la classe di rimborsabilità (mediamente 9 mesi di differenza);
- è ancora lunga la strada per garantire l'inclusione sociale delle persone con malattia rara" [19].

Occorre peraltro registrare che per l'emofilia A, la rete nazionale dei Centri per l'Emofilia (54 strutture accreditate secondo uno specifico modello organizzativo approvato nella Conferenza Stato-Regioni nel 2013<sup>27</sup>,

<sup>25</sup>Per ulteriori dettagli, si legga il cap. 5 "Gestione del paziente affetto da Emofilia in Italia: organizzazione attuale dei centri di riferimento per l'Emofilia e Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA)" del presente report di HTA.

<sup>26</sup>L'acronimo ERN sta per reti di riferimento europee: "sono reti virtuali che coinvolgono prestatori di assistenza sanitaria in tutta Europa. Il loro compito è favorire la discussione sulle condizioni e malattie rare o complesse che richiedono cure altamente specializzate e conoscenze e risorse concentrate." In: <https://ec.europa.eu/health/ern.it> (accesso del 21/07/21).

<sup>27</sup>Cfr. Calizzani G, Candura F, Menichini I, et al. The Italian institutional accreditation model for Haemophilia Centres. *Blood Transfus* 2014; 12 Suppl 3: s510-4 DOI 10.2450/2014.0058-14s).

distribuite su tutto il territorio nazionale), la standardizzazione delle procedure operative (a livello diagnostico, terapeutico e di gestione clinica del paziente), la disponibilità del RNCC, costituiscono un elemento positivo di grande rilevanza per il trattamento della patologia in oggetto ed anche ai fini dell'equità di accesso dei pazienti ai servizi socio-sanitari. Tuttavia, "l'ordinamento in senso federale del Paese (Titolo V della carta costituzionale) fa sì che i Servizi Sanitari Regionali abbiano talora caratteristiche non sovrapponibili tra loro: un riflesso di questa situazione si è avuta anche nell'organizzazione e nelle procedure operative dei Centri per l'Emofilia. Uno studio del 2017 [Nutti S et al. BMC Res Notes (2017)] ha evidenziato forti disparità nell'accesso ai Centri per l'emofilia e nella mobilità interregionale per accedere alle cure. Questo aspetto rappresenta un elemento di forte criticità cui il governo centrale è chiamato a sollecitare le Regioni affinché attuino misure correttive finalizzate ad una maggiore omogeneità territoriale pur nel rispetto delle caratteristiche peculiari di ciascun territorio e dei Centri per l'Emofilia in esso presenti"<sup>28</sup>.

Sempre in riferimento ai Centri per l'emofilia, preso atto positivamente della disponibilità di personale sanitario di elevato expertise, va comunque monitorata e incoraggiata – come già sottolineato nella precedente analisi etica su emorotocog alfa – “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 emorotocog alfa” [4].

A questo proposito, le rappresentanze civiche dei pazienti segnalano le sfide che ancora attendono il SSN/SSR in ordine alla gestione delle malattie rare:

- “Diffondere a tutto il territorio nazionale e garantire la continuità nel tempo delle soluzioni adottate da molte Regioni/PPAA nel corso dell'emergenza da COVID-19: terapie domiciliari, teleassistenza e telemedicina, dematerializzazione delle ricette, consegna dei farmaci a domicilio, [...]”;
- Assicurare la sostenibilità dei percorsi di accesso al farmaco garantito attraverso le risorse di cui al Fondo AIFA (Legge 326/2003, Art. 48) i cui beneficiari con malattia rara sono più che decuplicati negli ultimi 3 anni, ed anche a quelle terapie cosiddette “innovative e avanzate”, geniche e cellulari, una volta che saranno disponibili;
- Assicurare l'adeguata integrazione dell'assistenza sociosanitaria a supporto delle categorie più fragili per scongiurare le situazioni di abbandono sociale e sanitario riscontrate durante il periodo di emergenza, e di misure anche economiche a supporto dei caregiver che dei più fragili si prendono cura, con l'approvazione della legge dedicata ferma in Parlamento” [19].

Le istanze etico-sociali di giustizia relative alla sostenibilità complessiva del sistema ineriscono sia la sostenibilità economico-finanziaria sia quella organizzativa.

Riguardo la *sostenibilità economico-finanziaria*, l'analisi etica a suo tempo predisposta concludeva quanto segue. “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 emorotocog 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 –

<sup>28</sup>Cap. 5 “Gestione del paziente affetto da Emofilia in Italia: organizzazione attuale dei centri di riferimento per l'Emofilia e Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA)” del presente report di HTA.

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), per integrare le evidenze degli studi registrativi con informazioni “real life” [4].

Le nuove analisi economiche disponibili<sup>29</sup> si sono concentrate sull'impatto sul budget legato alla diffusione di efmoctocog alfa nello scenario italiano, operando una stima del potenziale carico economico per il SSN derivante dalla diffusione nella pratica clinica della tecnologia in oggetto in soggetti adulti e pediatrici per il trattamento e la profilassi della emofilia A grave. In sintesi, “La diffusione di Elocta all'interno del contesto di riferimento [...], è associata ad un significativo risparmio di risorse economiche nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale. Tali risparmi sono incrementali e raggiungono il loro apice durante il terzo anno di orizzonte temporale. Nel revised market mix si ipotizza una diffusione meno marcata dell'alternativa Hemlibra rispetto al current market mix. Per quanto riguarda i PEGilati (Jivi, Adynovi, Esperoct) analizzando le market share dello scenario B, si è ipotizzata una diffusione costante ed incrementale nei tre anni successivi, nella popolazione adulta. Infine, riguardo ai prodotti convenzionali (Afstyla, Nuwiq, Kovaltry, Advate, Novoeight, Refacto, Recombinate, e derivati del plasma), gli stessi subiscono un decremento principalmente dovuto alla maggior diffusione di Elocta ed Hemlibra ed in parte dall'uptake delle quote di mercato dei PEGilati, solo nella popolazione adulta, per la quale hanno l'indicazione terapeutica. Per le alternative terapeutiche oggetto dell'analisi

che hanno anche l'indicazione pediatrica (<12 anni), non essendo disponibili dati solidi sulla composizione del mercato di riferimento, si è assunto lo stesso trend di utilizzo rilevato dai dati di mercato IQVIA per la popolazione adulta”<sup>30</sup>.

Allo stato, dunque, la sostenibilità economico-finanziaria è dimostrata.

Infine, riguardo la *sostenibilità organizzativa*, fatto salvo quanto rilevato nella sezione reativa all'equità di accesso ai trattamenti per i pazienti con emofilia A, sono auspicabili studi specifici.

In definitiva, le istanze di giustizia ed equità relative alla tecnologia in oggetto mostrano quanto segue:

- I principi ispiratori e l'apparato ordinamentale del SSN/SSR garantiscono in prima approssimazione l'equo accesso dei pazienti con emofilia A ai trattamenti, dunque anche ad efmoctocog alfa, ma permane una certa disparità di accesso ai Centri per l'Emofilia, a seconda dei contesti regionali, e nella mobilità interregionale, fattori che vanno pertanto corretti. È anche auspicabile, su base interregionale, la verifica puntuale della totale esenzione dalle spese di acquisizione del farmaco da parte dei pazienti/caregiver.
- La sostenibilità economico-finanziaria è allo stato dimostrata. Per la sostenibilità organizzativa occorrerebbero specifici studi.
- 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.

<sup>29</sup>Si legga il Capitolo 4 “Valutazione economica dell'introduzione di Efmoctocog alfa (Elocta) nel contesto di cura italiano” del presente report di HTA.

<sup>30</sup>Idem.

## 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] Lehoux P, Williams-Jones B. Mapping the integration of social and ethical issues in health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007; 23 (1): 9-16.
- [4] Calabrò GE, Favaretti C, Nicolotti N, Bert F, Michelazzo MB, Stojanovic J, Tamburrano A, Coretti S, Rumi F, Sacco F, Cicchetti A, Sacchini

- D. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) di Efmoroctocog Alfa (Elocta) per il trattamento dei pazienti affetti da Emofilia A. *Quaderni IJPH*. 2019, 8/3: 1-114 (Aspetti etici alle pagine 66-72).
- [5] Calabrò GE, Castaman G, Di Minno G, Coretti S, Rumi F, Stojanovic J, Sacchini D, Favaretti C, Tagliaferri A, Cicchetti A. New opportunities in Haemophilia treatment: Efmoroctocog Alfa for patients with Haemophilia A. *Epidemiology Biostatistics and Public Health* - 2019, Volume 16, Number 4: 1-4.
- [6] Silenzi A, Kheiraoui F, Colamesta V, Frisicale EM, Sacchini D, Favaretti C. Ridefinire la gestione dell'asma grave secondo l'approccio della value based healthcare. *GIHTAD* (2019) 12: Suppl. 1:1-30. In: <https://springerhealthcare.it/GIHTAD/2019/03/07/ridefinire-la-gestione-dellasma-grave-secondo-lapproccio-della-value-based-healthcare/> (accesso del 22/05/2021).
- [7] European Commission - DG Health & Food Safety - Directorate Health Systems, medical products and innovation. Expert Panel on effective ways of investigating health systems (EXPH): Opinion on Defining value in value-based healthcare (2019). Disponibile sul sito: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/expert\\_panel/docs/024\\_defining-value-vbhc\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/expert_panel/docs/024_defining-value-vbhc_en.pdf).
- [8] 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.
- [9] Stich AK, Mozygemba K, Lysdahl KB, Pfadenhauer LM, Hofmann B, van der Wilt GJ, Gerhardus A. Methods Assessing Sociocultural Aspects of Health Technologies: Results of a Literature Review. *Int J Technol Assess Health Care*. 2019; 35 (2): 99-105.
- [10] EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model @ version 3.0 (Pdf); 2016, [www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx](http://www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx).
- [11] Chamouni P, Barbay V, Billoir P, Le Cam-  
Duchez V, Malassigne C, Massy N, Königs C. First observation of inhibitor development against efmoroctocog alfa in France. *Transfus Apher Sci*. 2021 Apr 8:103128. doi: 10.1016/j.transci.2021.103128. Online ahead of print.
- [12] Pitance V, Désage S, Lienhart A, Meunier S, Chamouard V. Haemophilia A patients' medication adherence to prophylaxis with efmoroctocog alfa. *Haemophilia*. 2021 Mar 29. doi: 10.1111/hae.14301. Online ahead of print.
- [13] Álvarez E, Álvarez-Román MT, Cuervo-Arango I, et al. Determining the value contribution of emicizumab (hemlibra®) for the prophylaxis of haemophilia a patients without inhibitors in Spain by multi-criteria decision analysis (MCDA) *Rev. Esp. Econ. Salud* 2020; V15(3):35-44.
- [14] Healthcare Improvement Scotland. Equality Impact Assessment of Learning from Adverse Events. 2013. In: [http://www.healthcareimprovementscotland.org/about\\_us/what\\_we\\_do/equality\\_and\\_diversity/eqia.aspx](http://www.healthcareimprovementscotland.org/about_us/what_we_do/equality_and_diversity/eqia.aspx) (ultimo accesso: 06/06/2021).
- [15] Pellegrino ED, Thomasma DC. For the patient's good: the restoration of beneficence in health care. Cambridge (MA): Oxford University Press, 1988.
- [16] Legge 22 dicembre 2017, n. 219 recante "Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento. (18G00006) (GU Serie Generale n.12 del 16-01-2018). In: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2018/1/16/18G00006/sg> (ultimo accesso del 12/06/2021).
- [17] 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.
- [18] 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).
- [19] UNIAMO. VI Rapporto MonitoRare 2020. In: <https://uniamo.org/cosa-facciamo/monitorare/monitorare-2020/> (ultimo accesso del 13/06/2021).



## Capitolo 7.

# Elementi chiave per il processo decisionale

*Giovanna Elisa Calabrò, Roberto Ricciardi, Nicola Nicolotti, Fabrizio Bert, Filippo Rumi, Pietro Panei, Dario Sacchini, Americo Cicchetti*

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. 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. L'emofilia A rappresenta la forma più comune di emofilia (80%).

### BURDEN CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DELLA EMOFILIA A IN ITALIA

Il quadro clinico dei pazienti affetti da emofilia è caratterizzato dalla tendenza ai sanguinamenti, anche spontanei, a livello di muscoli (ematomi), articolazioni (emartri), cute (ecchimosi), mucose (gengivorragie, epistassi, gastroenterorragie), organi vitali (emorragie intracraniche).

Più è pronunciata la carenza del FVIII, tanto maggiori sono la frequenza e l'intensità degli episodi emorragici. Nei deficit di forma lieve, emorragie spontanee possono essere abbastanza 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. Tra i più gravi e invalidanti sintomi delle emofilie, in circa il 10-20% dei sanguinamenti, si ricordano gli ematomi. Più frequentemente essi si presentano a livello di polpaccio, coscia, gluteo e avambraccio. Gli emartri (circa il 70-80% dei sanguinamenti) sono le classiche manifestazioni emorragiche dell'emofilia. Emartri ripetuti e non adeguatamente trattati possono determinare un'artropatia emofilica (principale causa di morbilità) con rigidità e deformità delle articolazioni interessate. Il ginocchio – seguito da gomito, piede e anca – è la sede interessata più frequentemente. Anche in questo caso, grazie alla profilassi primaria e secondaria i casi di artropatia emofilica si sono notevolmente ridotti.

La terapia a base dei sostituti dei fattori della coagulazione 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 a 60-70 anni di oggi.

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 2020 ed è relativo all'anno 2018. I dati del Registro 2018 sono relativi al 98% dei 54 CE presenti sul territorio nazionale e si riferiscono a un totale di 10.554 soggetti: di cui 4.109 (circa il 39%) affetto 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 13,8/100.000 maschi (intervallo di confidenza 95%: 13,4-14,2).

Il 43,8% dei pazienti con emofilia A è rappresentato da emofilici A gravi e il 42,6% da emofilici A lievi.

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.

### STRATEGIE TERAPEUTICHE E FARMACI ATTUALMENTE DISPONIBILI PER IL TRATTAMENTO DELL'EMOFILIA A

La terapia sostitutiva, cioè la somministrazione di concentrati del fattore carente (fattore VIII) della coagulazione rappresenta il cardine della terapia dell'emofilia. Tali fattori sono considerati sicuri ed efficaci per la prevenzione e il trattamento delle emorragie. Attualmente in commercio sono disponibili concentrati di derivazione plasmatica e concentrati ottenuti mediante tecnologia del DNA ricombinante in cellule animali o umane.

La **terapia sostitutiva** può essere somministrata **on demand (al bisogno)**, in occasione di un episodio emorragico clinicamente evidente, oppure può essere somministrata come **profilassi**. 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.

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.

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. 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). 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.

**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.

Un'altra alternativa terapeutica è rappresentata dall'**acido tranexamico**, 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.

Recentemente, sono state introdotte in commercio anche terapie innovative come **emicizumab**, "*mymic therapy*", che simula il comportamento del fattore VIII ma non lo sostituisce.

Questo farmaco è innovativo sia per la modalità di somministrazione (per via sottocutanea anziché per via endovenosa) sia per la modalità d'azione. È, infatti, in grado di determinare la generazione di trombina senza l'intervento del fattore della coagulazione carente. Rappresenta, quindi, una promettente opzione terapeutica per i pazienti emofilici con e senza inibitore. Inoltre, la differente modalità di somministrazione permette di impostare, dopo un accurato training educativo del paziente e dei *caregivers*, un piano terapeutico di profilassi a livello domiciliare.

Emicizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato modificato del tipo immunoglobulina G4 (IgG4), caratterizzato da una struttura da anticorpo bispecifico, che lega a ponte il fattore IX attivato e il fattore X allo scopo di ripristinare la funzione del fattore VIII attivato mancante.

Dal punto di vista strutturale, non presenta alcuna correlazione né omologia sequenziale con il fattore VIII e, pertanto, non induce né potenzia lo sviluppo di inibitori diretti del fattore VIII. Emicizumab è indicato per la profilassi degli episodi emorragici in pazienti di tutte le età affetti da emofilia A con inibitori del fattore VIII o affetti da emofilia A grave senza inibitori del fattore VIII. Non è, invece, indicato nel trattamento di episodi emorragici acuti. Nei casi di emorragia post traumatica durante il trattamento con emicizumab è necessario somministrare concentrati di fattore VIII, o agenti bypassanti nel caso di pazienti con inibitori, a dosi sufficienti ad ottenere l'emostasi.

L'AICE raccomanda che, così come già avviene per i pazienti con emofilia A grave in profilassi, affinché sia garantito un trattamento adeguato e tempestivo di episodi intercorrenti, anche ai pazienti in profilassi con emicizumab deve essere assicurata una scorta domiciliare di concentrato di FVIII, pari ad almeno 2-3 dosi di 50 UI/Kg ciascuna, da utilizzare in caso di necessità e da portare con sé in occasione di viaggi o in vacanza, nonché in caso di

accesso al PS e dipartimenti di emergenza. Durante il trattamento con Emicizumab è necessario, inoltre, procedere con cautela con la somministrazione concomitante di concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC) durante gli episodi di emorragia post traumatica per la possibile insorgenza di tromboembolia venosa o microangiopatia trombotica.

## EFMOROCTOCOG ALFA (ELOCTA)

Efmoroctocog alfa (Elocta), un FVIII umano ricombinante con delezione di dominio B legato covalentemente con il dominio Fc dell'Immunoglobulina G1 umana, è l'unico rFVIII a emivita prolungata disponibile in commercio in Italia indicato per tutte le classi di età. L'emivita di efmoroctocog alfa è 1,5-1,8 volte più lunga di quella degli altri prodotti rFVIII convenzionali (19 ore e 12-14 ore nei pazienti rispettivamente di età  $\geq 12$  e  $< 12$  anni).

L'efficacia e la sicurezza di rFVIII Fc sono state stabilite negli studi di fase III A-LONG e Kids A-LONG e confermate dallo studio di estensione di fase III, ASPIRE, investigante l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di rFVIII Fc. I dati dei due studi di fase III (A-LONG in adulti e adolescenti  $\geq 12$  anni; Kids A-LONG nei bambini  $< 12$  anni) e dello studio di estensione (ASPIRE) hanno dimostrato l'efficacia a lungo termine di efmoroctocog alfa per il trattamento degli episodi di sanguinamento acuto, la gestione perioperatoria dei pazienti e la profilassi di routine nei PTPs con emofilia A grave con tassi di sanguinamento annualizzati (ABRs) bassi per un periodo fino a 4 anni.

La profilassi di routine è raccomandata mediante l'esecuzione di iniezioni intravenose ogni 3-5 giorni, sebbene per alcuni pazienti potrebbe essere adeguata una frequenza minore (1 volta ogni 7 giorni). Il prodotto rFVIII Fc, infatti, offre iniezioni meno frequenti e un'umentata flessibilità nel personalizzare il trattamento al singolo paziente. L'intervallo di dosaggio è stato esteso a  $\geq 3$  giorni in quasi tutti i pazienti. La più bassa clearance di rFVIII Fc rispetto ai prodotti FVIII convenzionali ha il potenziale di migliorare la protezione dai sanguinamenti senza aumentare il consumo di fattore complessivo. Questi benefici sono stati osservati anche nei bambini e sono stati mantenuti nello studio di estensione, nel quale la maggior parte dei pazienti non ha avuto necessità di un aggiustamento dei regimi

di profilassi e alcuni (22% di adolescenti/adulti, 3% dei bambini) hanno ulteriormente prolungato gli intervalli di dosaggio, con una dose di FVIII in regime di profilassi non modificata o anche più bassa. In particolare, lo studio di estensione ASPIRE ha riportato come la maggior parte dei soggetti in regime di profilassi con rFVIIIc sia 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 come la profilassi di rFVIIIc possa 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 dello studio PUPs A-LONG, infine, hanno confermato l'efficacia emostatica di efmoctocog alfa anche in pazienti non trattati in precedenza. In questo studio, inoltre, il tasso di inibitori complessivo e ad alto titolo è stato rispettivamente del 31,1% e del 15,6% per i pazienti con  $\geq 10$  giornate di esposizione (inclusi però anche 3 pazienti con  $< 10$  giornate di esposizione). Il tasso di sanguinamento annualizzato (ABR) mediano complessivo è risultato pari a 2,24 per il trattamento episodico e pari a 1,49 per il trattamento in profilassi. Non ci sono stati sanguinamenti spontanei articolari e, pertanto, l'ABR mediano spontaneo articolare è risultato pari a 0 sia per il trattamento episodico che per quello in profilassi.

### VALUTAZIONE ECONOMICA DELL'INTRODUZIONE DI EFMORCTOCOG ALFA NEL CONTESTO DI CURA ITALIANO

È stata sviluppata un'analisi di budget impact con l'obiettivo di realizzare una stima del potenziale carico economico per il SSN derivante dalla diffusione nella pratica clinica di efmoctocog alfa in soggetti adolescenti/adulti e pediatrici per il trattamento di emofilia A grave 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 farmaco oggetto di valutazione, sono stati

sviluppati due differenti scenari, il primo dove si ipotizza una composizione del mercato con una quota costante del farmaco rFVIIIc ed un secondo, dove viene assunto che il suddetto farmaco venga associato progressivamente ad una maggiore quota di mercato durante l'orizzonte temporale considerato (tre anni). La prospettiva dello studio è quella del SSN, perciò, nell'analisi sono stati 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.

Partendo dal totale della popolazione italiana è stata, dapprima, selezionata 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 è stata utilizzata la prevalenza dell'emofilia per selezionare la "target population" (0,0138%). Infine, sono stati selezionati i pazienti nei quali la severità della malattia fosse grave (43,80%) che non avessero inibitori (81,60%) e che fossero in un regime di profilassi (91,10%). Inoltre, è stata ipotizzata una lieve decrescita della popolazione, in accordo con gli ultimi dati ISTAT pari allo -0,20% annuo (solo per la popolazione adulta). Il numero di soggetti stimati nella seguente analisi per la popolazione adolescente/adulta ( $\geq 12$  anni) risulta essere pari a 1.180, 1.178, e 1.176 rispettivamente per l'anno 1, 2 e 3, mentre per la popolazione pediatrica il modello ha stimato un numero di pazienti eleggibili pari a 143 all'anno 1 e 142 all'anno 2 e 3. Per quanto riguarda i dati clinici, necessari allo sviluppo del modello, sono stati utilizzati dati provenienti da trial, studi registrativi e quelli contenuti negli RCP dei farmaci oggetto di questa valutazione. Per i prodotti derivati dal plasma e le terapie convenzionali abbiamo assunto un programma di parità di trattamento. I dati di consumo di fattore VIII per il regime di profilassi e per il controllo delle emorragie utilizzati nel modello derivano da dati di letteratura.

I risultati sono stati presentati sottoforma di impatto sul budget, ovvero come analisi differenziale tra i due scenari (A e B). Dal confronto dello scenario che prevede una quota costante di Elocta e quello che prevede una diffusione incrementale nei tre anni



dell'orizzonte temporale si evince un significativo risparmio di risorse dalla prospettiva del SSN nei pazienti adulti, ed un lieve risparmio nella popolazione pediatrica, tenuto conto del market mix di riferimento. Infatti, la diffusione incrementale di Elocta nel contesto delle quote di mercato ipotizzate ed utilizzando lo schema posologico per Hemlibra di 3mg/kg porterebbe un risparmio di -€ 3.026.676 (1,16%) € al primo anno, di -€ 4.203.077 (1,60%) € al secondo e di -€ 11.274.834 (4,33%) al terzo per un risparmio complessivo nei tre anni pari a -€ 18.504.588. Tali risparmi derivano principalmente dai costi relativi ai regimi di profilassi; infatti, il trattamento degli episodi emorragici rappresenta, nel paziente affetto da Emofilia A, una percentuale di circa il 2% sulla spesa annua totale.

Ugualmente nella popolazione pediatrica, la diffusione incrementale di Elocta porterebbe ad un risparmio di risorse, seppur meno significativo, incrementale nel tempo. Il risparmio totale, come nel caso della popolazione adulta, è incrementale e raggiunge il suo apice durante il terzo anno dell'analisi per un totale di risorse risparmiate pari a -€ 83.572 (0,30% della spesa totale).

Come si evince dalle analisi eseguite e dall'analisi di sensibilità deterministica, i risultati del modello hanno un buon grado di robustezza.

## GESTIONE DEL PAZIENTE AFFETTO DA EMOFILIA IN ITALIA

Nel capitolo 5 del presente report è stato accennato il rischio potenziale insito nella struttura di tipo federale del SSN italiano: sostanzialmente un insieme di SSR dotati di larga autonomia finanziaria, organizzativa e decisionale con approccio difforme alla sanità pubblica. Ciononostante, il RNCC ha risentito in misura limitata di questo contesto e ha avviato un percorso virtuoso di omogeneizzazione tra i Centri per l'Emofilia, di standardizzazione delle procedure operative e delle linee guida clinico-assistenziali: la cooperazione è stata preminente sulla competizione. L'approccio multidisciplinare ha, quindi, permesso l'integrazione dei soggetti affetti da emofilia nel contesto sociale e lavorativo.

Nel corso dell'attività del RNCC si è avuto un costante miglioramento dello stato clinico della coorte dei coagulopatici italiani con

diminuzione delle infezioni post-trasfusionali e conseguente riduzione della mortalità. L'uso appropriato dei farmaci ha permesso di contenere i fenomeni di farmacoresistenza e di razionalizzare la spesa farmaceutica per le coagulopatie congenite. Tale spesa è cresciuta nel corso del tempo sebbene la coorte di coagulopatici sia sostanzialmente stabile. La crescita della spesa è imputabile sostanzialmente ai nuovi principi terapeutici a più alto costo unitario dovuto al maggior contenuto tecnologico.

Il modello di accreditamento istituzionale italiano mira all'armonizzazione degli standard tra tutte le regioni e all'implementazione continua del miglioramento, attestato da sistemi di ispezione certificati istituzionalmente. A tal fine sono stati individuati requisiti necessari e appropriati per garantire "livelli sanitari di base" sotto l'egida del SSN. Questo modello fornisce alle Regioni uno schema di accreditamento istituzionale flessibile che può essere potenzialmente esteso ad altre malattie rare.

## ANALISI ETICA E SOCIALE DI EFMOROCTOCOG ALFA NELLA TERAPIA SOSTITUTIVA IN PAZIENTI CON EMOFILIA A

Relativamente al **profilo etico-sociale della beneficenza/non maleficenza della tecnologia** in oggetto sia per il paziente e le sue aspettative sia per i caregivers, inclusi gli aspetti legati alla comunicazione, l'analisi è allo stato di segno positivo, nelle more della disponibilità di dati sia di follow-up ulteriori che consentano di aggiornare i dati sugli esiti a medio-lungo termine sia sulla interazione con altri medicinali e di avere a disposizione dati sulla tossicità riproduttiva in modello animale, sull'uso in gravidanza/allattamento; su genotossicità e potenziale cancerogenico, sulla tossicità embrio-fetale.

Fatti salvi i requisiti generali di una appropriata informazione al paziente (correttezza, qualità, comprensibilità) ai fini del consenso al trattamento con efmorococog alfa non sembrano darsi ulteriori specifiche istanze etico-deontologiche da attenzionare in riferimento al rispetto dell'**autonomia del paziente**. Dal punto di vista istituzionale e dei professionisti sanitari coinvolti, l'autonomia e il rispetto della persona allo stato non palesano

criticità.

Le **istanze di giustizia ed equità** relative alla tecnologia in oggetto mostrano che:

- i principi ispiratori e l'apparato ordinamentale del SSN/SSR garantiscono in prima approssimazione l'equo accesso dei pazienti con emofilia A ai trattamenti, dunque anche ad emorotocog alfa, ma permane una certa disparità di accesso ai Centri per l'Emofilia, a seconda dei contesti regionali, e nella mobilità interregionale, fattori che vanno pertanto corretti. È anche auspicabile, su base interregionale, la verifica puntuale della totale esenzione dalle spese di acquisizione del farmaco da parte dei pazienti/caregiver.
- La sostenibilità economico-finanziaria è allo stato dimostrata. Per la sostenibilità organizzativa occorrerebbero specifici studi.
- 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.

## RACCOMANDAZIONI

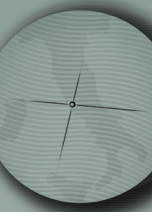
Emorotocog alfa, FVIII umano ricombinante con delezione di dominio B legato covalentemente con il dominio Fc dell'Immunoglobulina G1 umana, è l'unico rFVIII a emivita prolungata disponibile per tutte le classi di età, in commercio in Italia, indicato per la profilassi a lungo termine e il trattamento degli episodi emorragici in pazienti con emofilia A. L'emivita di emorotocog alfa è 1,5-1,8 volte più lunga di quella degli altri prodotti rFVIII convenzionali (19 ore e 12-14 ore nei pazienti rispettivamente di età  $\geq 12$  e  $< 12$  anni). L'efficacia e la sicurezza di rFVIII Fc sono state

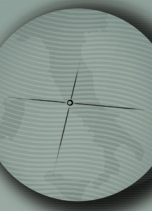
stabilite negli studi di fase III A-LONG e Kids A-LONG e confermate dallo studio di estensione di fase III, ASPIRE, investigante l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di rFVIII Fc. I dati dei due studi di fase III (A-LONG in adulti e adolescenti  $\geq 12$  anni; Kids A-LONG nei bambini  $< 12$  anni) e dello studio di estensione (ASPIRE) hanno dimostrato l'efficacia a lungo termine di emorotocog alfa per il trattamento degli episodi di sanguinamento acuto, la gestione perioperatoria dei pazienti e la profilassi di routine nei PTPs con emofilia A grave con tassi di sanguinamento annualizzati (ABRs) bassi per un periodo fino a 4 anni.

Pertanto, per la sua emivita prolungata, Emorotocog alfa è potenzialmente in grado di garantire una maggior flessibilità d'uso e, quindi, un migliore trattamento dei pazienti emofilici. Basti pensare che 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. Inoltre, da un punto di vista economico, nell'ambito dell'analisi condotta nel presente report, si evince, nell'orizzonte temporale considerato (tre anni), un significativo risparmio di risorse dalla prospettiva del SSN nei pazienti adulti ed un lieve risparmio nella popolazione pediatrica, tenuto conto del market mix di riferimento.

Infine, sulla base delle informazioni disponibili, l'impiego di Emorotocog alfa per il trattamento dei pazienti con emofilia A, risulta essere eticamente giustificato. Tuttavia, 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 sempre più affidabili ed aggiornati, e per identificare una linea strategica in grado di definire un percorso *value-based* di presa in carico dei pazienti con emofilia A.







QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 6

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH