

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: Hemlibra (emicizumab)

Indicazione terapeutica per la quale è richiesta l'innovatività: Hemlibra è indicato per la profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A severa (deficit congenito di fattore VIII, FVIII <1%) senza inibitori del fattore VIII. Hemlibra può essere usato in tutte le fasce d'età.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	X
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<p>Commento: L'emofilia A è una malattia rara (n. 4120 pz. In Italia secondo report ISTISAN 2016). Il sottogruppo con emofilia A severa (FVIII <1%) senza inibitori è stimato in numero pari a n. 1846. Attualmente esistono alternative terapeutiche che producono impatto su esiti clinicamente rilevanti (profilassi con FVIII), tuttavia tale impatto è da considerarsi non del tutto soddisfacente in particolare per quanto concerne la compliance dei pazienti, visto che i protocolli di profilassi con FVIII prevedono schedule di somministrazioni intravenose particolarmente gravose per il paziente e i caregiver che possono comportare difficoltà di accesso venoso e necessità di ricorrere ai dispositivi di accesso venoso centrale (CVAD) i quali possono dare luogo a numerose complicanze quali infezioni, trombosi e malfunzionamenti. Oltre all'elevato carico terapeutico correlato alle frequenti infusioni endovenose, la profilassi con FVIII presenta un'efficacia limitata, dovuta a protezione incompleta o a scarsa aderenza, che comporta un persistente tasso di sanguinamenti in corso di trattamento (<i>breakthrough bleedings</i>) soprattutto a livello articolare, con conseguente impatto incerto sulla progressione di artropatia emofilica debilitante e sviluppo di disabilità significativa.</p>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio	O

	cl clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Commento: La profilassi di routine degli episodi emorragici con Hemlibra (emicizumab) presenta una schedula (1,5mg/kg ogni settimana o 3mg/Kg ogni 2 settimane o 6mg/Kg ogni 4 settimane) e modalità di somministrazione (sottocute) potenzialmente vantaggiose in termini di qualità della vita e di compliance dei pazienti rispetto alle alternative terapeutiche attualmente disponibili. Le evidenze di efficacia della profilassi con Hemlibra nei pazienti con emofilia grave senza inibitori derivano principalmente dallo studio HAVEN 3 disegnato per i seguenti confronti: - confronto randomizzato in parallelo vs nessuna profilassi: Braccio A: dose di mantenimento da 1,5 mg/kg/settimana (QW) vs Braccio B: mantenimento da 3 mg/kg/2settimane (Q2W) vs Braccio C: nessuna profilassi; - confronto intrapaziente prima/dopo vs profilassi con FVIII (Braccio D costituito dai pazienti che hanno precedentemente partecipato allo studio osservazionale NIS/BH29768). Pertanto le evidenze di efficacia di Hemlibra rispetto alle attuali alternative terapeutiche si limitano ad un unico confronto randomizzato in aperto vs. nessuna profilassi, mentre il confronto con la profilassi con FVIII, attuale gold standard nella pratica clinica, è di tipo osservazionale secondo un disegno prima/dopo.

L'effetto della profilassi con emicizumab, sia in regime QW che Q2W, è risultato statisticamente significativo nella riduzione del tasso annualizzato di sanguinamenti trattati (ABR, endpoint primario) in tutti i confronti effettuati. Nel confronto vs. nessuna profilassi l'effect-size è risultato molto ampio sia in termini di rischio relativo (RR 0,04, IC95% 0,02 a 0,08 per il regime QW e RR 0,03, IC95% 0,02 a 0,08 per il regime Q2W) che di riduzione del rischio assoluto (36,7 eventi evitati per paziente-anno per il regime QW e 36,9 eventi evitati per paziente-anno per il regime Q2W). Mentre nel confronto prima/dopo vs profilassi con FVIII l'effect-size appare più modesto (RR 0.32; IC95% 0,20 a 0,51) soprattutto in termini di riduzione del rischio assoluto (ARR= 3,3 eventi evitati per paziente-anno). La differenza di effetto fra i due regimi di profilassi risulta anche più ridotta se si considera soltanto il sottogruppo di pazienti (66%) che è risultato aderente alla profilassi con Fattore VIII (che hanno ricevuto almeno l'80% delle dosi) nella coorte di controllo dello studio osservazionale NIS/BH29768 (ARR= 2,8 eventi evitati per paziente-anno). Rimane incerta la correlazione fra una riduzione di 2/3 eventi di sanguinamento per paziente-anno e un vantaggio clinicamente rilevante in termini di sopravvivenza, ospedalizzazione, qualità di vita e disabilità nel lungo periodo (con particolare riferimento alla progressione dell'artropatia emofilica debilitante).

Si evidenzia che per quanto riguarda l'endpoint secondario Haem-A-QoL (punteggio di valutazione della qualità della vita correlata alla malattia) non è stata dimostrata alcuna differenza statisticamente significativa della profilassi con Hemlibra rispetto alla non profilassi.

Si fa presente, inoltre, che per quanto riguarda il regime a somministrazione mensile Q4W (6mg/Kg ogni 4 settimane) e per la popolazione pediatrica (<12 anni) l'incertezza risulta ancora maggiore in quanto i dati, limitati e immaturi, non derivano dallo studio pivotal HAVEN3, ma da studi di estrapolazione ancora in corso (HAVEN 4 e HOHOEMI).

Per le suddette motivazioni, il valore terapeutico aggiunto della profilassi con Hemlibra è da considerarsi moderato rispetto alla profilassi con FVIII, che rappresenta il reale comparatore di Hemlibra nella pratica clinica.

Per le suddette motivazioni, il valore terapeutico aggiunto della profilassi con Hemlibra rispetto alla profilassi con FVIII, che rappresenta il reale comparatore nella pratica clinica, è da considerarsi moderato. Parere espresso a maggioranza con la posizione divergente di un componente, di seguito riportato: *“Emicizumab nelle forme di Emofilia A senza inibitori riduce rispetto profilassi con fattore VIII, i sanguinamenti da 4,8 a 1,5/pz/anno. Il valore terapeutico aggiunto, anche tenendo in debito conto i limiti metodologici del confronto intraindividuale, rimane importante e tale da classificare come innovativo il farmaco, considerando anche la via e frequenza di somministrazione ed il profilo complessivo attuale di sicurezza.”*

QUALITA' DELLE PROVE

(Vedi tabelle allegate GRADEpro: <https://gradepro.org/>)

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O

Commento: per quanto riguarda il confronto profilassi Hemlibra vs. nessuna profilassi, la qualità delle prove appare molto limitata per la mancanza di mascheramento (lack of blinding), con conseguente possibile rischio di *performance bias* (da parte del Paziente, relativamente alla valutazione dei test di qualità di vita e alla declinazione di eventuali reazioni avverse). Altro aspetto rilevante è l'assenza di confronto randomizzato in parallelo vs. profilassi con FVIII, attuale gold standard nella pratica clinica, con conseguenti problemi di *“indirectness of evidence”*. Inoltre il periodo di osservazione di 24 settimane dell'unico studio pivotal HAVEN 3 appare di durata limitata per stimare il tasso annuale di sanguinamenti trattati, nonché l'efficacia e sicurezza a lungo termine del farmaco, con particolare riguardo all'effetto sulla progressione di artropatia emofilica debilitante e sviluppo di disabilità significativa nei pazienti con emofilia A grave senza inibitori. A tal proposito si evidenzia che nelle Linee Guida AICE 2017 è riportato testualmente quanto segue *“Il numero di episodi emorragici occorsi in un anno di trattamento dovrebbe essere puntualmente determinato e non calcolato sulla base del numero di episodi osservati in un arco temporale inferiore. Conseguentemente, è sconsigliato l'adozione di un parametro quale l'annualised bleeding rate, mentre è consigliata l'adozione dell'annual bleeding rate quale parametro di efficacia del trattamento.”*

Per quanto riguarda il confronto profilassi Hemlibra vs. profilassi con Fattore VIII, l'incertezza riguardo la qualità delle prove deriva dalla mancanza di randomizzazione, con conseguente rischio di effetti relativi a fattori confondenti noti e non noti tempo-dipendenti (es. cambiamenti stili di vita, setting maggiormente controllato, stagionalità, etc.).

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Considerato il bisogno terapeutico moderato, il valore terapeutico aggiunto moderato rispetto alla profilassi con FVIII, nonché la qualità delle prove bassa, la CTS riconosce all'indicazione l'innovatività condizionata.

Autore/i:

Data:

Domanda: Profilassi con emicizumab rispetto a nessuna profilassi/profilassi con FVIII per emofilia A grave (FVIII<1%) senza inibitori

Setting:

Bibliografia:

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	profilassi con emicizumab	nessuna profilassi/profilassi con FVIII	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Tasso annualizzato di sanguinamenti trattati (ABR) - STUDIO HAVEN 3 - CONFRONTO PRIMA/DOPO PROFILASSI EMICIZUMAB 1,5mg/Kg/settimana (QW) vs PROFILASSI FVIII (follow up: 24 settimane)

1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno			RR 0.32 (0.20 a 0.51)	0 meno per 1.000 (da 0 meno a 0 meno)	 BASSA	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--	--	--------------------------	--	--	---------

Tasso annualizzato di sanguinamenti trattati (ABR) - STUDIO HAVEN 3 - CONFRONTO RANDOMIZZATO PROFILASSI EMICIZUMAB 1,5mg/Kg/settimana (QW) vs NESSUNA PROFILASSI (follow up: 24 settimane)

1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno			RR 0.04 (0.02 a 0.08)	0 meno per 1.000 (da 0 meno a 0 meno)	 MODERATA	IMPORTANTE
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	--	--	--------------------------	--	---	------------

Tasso annualizzato di sanguinamenti trattati (ABR) - STUDIO HAVEN 3 - CONFRONTO RANDOMIZZATO PROFILASSI EMICIZUMAB 3 mg/kg/2 settimane (Q2W) vs NESSUNA PROFILASSI (follow up: 24 settimane)

1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno			RR 0.03 (0.02 a 0.07)	0 meno per 1.000 (da 0 meno a 0 meno)	 MODERATA	IMPORTANTE
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	--	--	--------------------------	--	---	------------

Haem-A-QoL Physical Health Score - Studio Haven 3- CONFRONTO RANDOMIZZATO PROFILASSI EMICIZUMAB 1,5mg/kg/settimana (QW) vs. NESSUNA PROFILASSI (follow up: 24 settimane)

1 ¹	studi randomizzati	serio ^b	non importante	serio ^a	non importante	nessuno			-	MD 5.91 points maggiore (1.72 inferiore a 13.55 maggiore)	 BASSA	IMPORTANTE
----------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	--	--	---	--	--	------------

Haem-A-QoL Physical Health Score - Studio Haven 3- CONFRONTO RANDOMIZZATO PROFILASSI EMICIZUMAB 3mg/kg/settimana (Q2W) vs. NESSUNA PROFILASSI (follow up: 24 settimane)

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	profilassi con emicizumab	nessuna profilassi/profilassi con FVIII	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ¹	studi randomizzati	serio ^b	non importante	serio ^a	non importante	nessuno			-	MD 8.56 points maggiore (0.77 maggiore a 16.35 maggiore)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

Explanations

a. si rileva assenza di confronto randomizzato head to head vs. profilassi con FVIII, considerato gold standard nell'attuale pratica clinica

b. si evidenzia assenza di mascheramento con conseguente rischio di bias dovuta a potenziale diversa valutazione del punteggio sulla qualità della vita (detection bias) nel gruppo in profilassi con emicizumab rispetto al controllo

References

1. al., Mahalangu,J,et. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. NEJM 2018; 30 August 2018.