

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'
CSE 15-19/09/2025

Indicazione autorizzata:

Profilassi di routine degli episodi di sanguinamento in pazienti di età pari o superiore a 12 anni e di peso pari o superiore a 35 kg, con:

- emofilia A severa (deficit congenito di fattore VIII, FVIII < 1%) senza inibitori del fattore VIII oppure
- emofilia B severa (deficit congenito di fattore IX, FIX < 1%) senza inibitori del fattore IX

Indicazione da ammettere alla rimborsabilità e oggetto della valutazione innovatività: *cfr Indicazione autorizzata*

CRITERI PER IL RICONOSCIMENTO DELL'INNOVATIVITÀ TERAPEUTICA		
Bisogno Terapeutico		
Massimo	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia.	☐
Importante	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica valutata sulla base di esiti clinici non rilevanti o non validati per la patologia in oggetto e/o con un profilo di sicurezza insoddisfacente.	☐
Moderato	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica limitata valutata sulla base di esiti clinici rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	☐
Minore	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica importante, valutata sulla base di esiti clinici rilevanti, e con un profilo di sicurezza soddisfacente	☒
Assente	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	☐

L'emofilia A è una malattia rara, congenita ed ereditaria, causata dal deficit di una proteina chiave nella cascata della coagulazione del sangue, il fattore VIII (FVIII). La carenza del fattore, indispensabile a garantire un normale processo coagulativo, comporta maggior tendenza alle emorragie. La patologia si presenta quasi esclusivamente negli individui di sesso maschile, con un'incidenza di 1 caso ogni 5.000 maschi, a trasmissione recessiva X linked. Come l'emofilia A, l'emofilia B è un raro disturbo emorragico ereditario caratterizzato da un'aumentata tendenza al sanguinamento a causa di un deficit parziale o completo del fattore IX (FIX) della coagulazione del sangue, a trasmissione autosomica recessiva X-linked, con un'incidenza di 1 caso ogni 20.000 maschi. L'emofilia A è clinicamente indistinguibile dall'emofilia B e la severità clinica è correlata principalmente al livello di attività residua del fattore carente. Entrambe possono presentarsi con un deficit lieve, moderato o severo dell'attività del fattore per cui, in relazione al livello endogeno residuo di FVIII o IX rispettivamente, è possibile distinguere la gravità della malattia (WFH 2019; WFH 2020) in lieve (fattore >5% e <40%), moderata (fattore tra 1% e 5%) e grave (fattore <1%). Gli eventi emorragici possono verificarsi spontaneamente oppure in seguito a trauma, ferite

anche lievi o interventi chirurgici. Attualmente, il trattamento principale dell'emofilia consiste nella terapia sostitutiva con il fattore carente, che si basa sulla somministrazione endovenosa di concentrati di fattore in profilassi o on-demand in caso di emorragia acuta. La terapia di profilassi è l'approccio gestionale principale, soprattutto per i pazienti affetti da emofilia severa, in quanto riduce la frequenza degli eventi di sanguinamento articolare e riduce sostanzialmente la frequenza dell'artropatia rispetto al trattamento on-demand, previene le micro-emorragie croniche nelle articolazioni, l'emartrosi clinicamente evidente e il tasso di sanguinamento annuale. I regimi posologici della terapia di profilassi vanno individualizzati e personalizzati sulla base del fenotipo del paziente e di diversi fattori quali la frequenza dei sanguinamenti e le complicanze, come lo sviluppo di inibitori del fattore IX e la disponibilità dell'accesso venoso. Negli anni si sono fatti notevoli passi avanti per il trattamento dell'emofilia ed oggi giorno sono disponibili fattori di origine plasmatica e di origine ricombinante a breve (SHL) ed estesa emivita (EHL) che hanno migliorato gli outcome clinici nonché la qualità della vita dei pazienti. Tali farmaci hanno impatto importante su esiti clinici riconosciuti come clinicamente rilevanti e un profilo di sicurezza favorevole per cui il bisogno terapeutico è da considerarsi in parte coperto. In passato, livelli minimi di fattore (trough level) di 1-2 UI/dl (1-2%) erano considerati un obiettivo adeguato. Tuttavia, è sempre più riconosciuto che tali livelli siano insufficienti ad assicurare una adeguata prevenzione dei sanguinamenti, in particolare quelli articolari, e le più recenti linee guida raccomandano di raggiungere trough level più elevati (3%-5%). La profilassi con concentrati di fattori a emivita più estesa consente di raggiungere livelli di fattore esogeno più alti attraverso intervalli infusionali meno frequenti. Una porzione di pazienti emofilici sottoposti a trattamento con fattori VIII o IX esogeni può sviluppare anticorpi neutralizzanti o inibitori dello specifico fattore infuso rendendo inefficace tale trattamento, nel 30% dei casi di emofilia A e nel 3% dei casi di emofilia B. La gestione terapeutica del paziente con inibitori prevede il trattamento dell'episodio emorragico acuto, la prevenzione dell'emorragia e l'induzione dell'immunosoppressione. Emicizumab somministrato sc, approvato e rimborsato per l'emofilia A con inibitori, è stato esteso anche ai pazienti con emofilia severa senza inibitori e moderata fenotipicamente severa senza inibitori. Infine, valoctogene roxaparvovec è rimborsato limitatamente ai pazienti con emofilia A severa senza inibitori. Nell'insieme, tali alternative terapeutiche hanno un impatto importante su esiti clinici riconosciuti come clinicamente rilevanti e un profilo di sicurezza favorevole per cui il bisogno terapeutico nell'indicazione di approvazione in domanda è da considerarsi **minore**.

Vantaggio Terapeutico Aggiunto		
Massimo	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto alle migliori opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.	☐
Importante	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata su esiti clinicamente rilevanti in termini di capacità di ridurre il rischio di complicazioni letali o potenzialmente letali o migliore rapporto beneficio/rischio rispetto alle opzioni terapeutiche disponibili 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 clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita relativamente alle dimensioni della capacità di movimento e di cura della persona derivante da un prolungamento dell'intervallo libero dalla malattia o da un rallentamento della progressione della malattia.	☐
Moderato	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata ma di entità moderata o limitata ad alcune sottopopolazioni di pazienti o registrata 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 una migliore efficacia clinica e profilo beneficio/rischio più favorevole rispetto ad eventuali opzioni terapeutiche disponibili.	☐
Minore	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata, sebbene sulla base di dati ancora immaturi o caratterizzati da un periodo di osservazione troppo breve, con una dimensione dell'effetto non clinicamente rilevante oppure registrata esclusivamente attraverso <i>endpoint</i> secondari.	☒
Assente	Nessuna maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto ad altre opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco non è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.	☐
Non valutabile	Le evidenze di efficacia e sicurezza sono inappropriate o insufficienti a dimostrare un vantaggio terapeutico aggiunto rispetto alle alternative terapeutiche disponibili nell'indicazione oggetto di valutazione.	☐

Il programma di sviluppo clinico per l'indicazione in domanda comprende uno studio clinico e la sua fase di estensione ancora in corso. Lo studio BASIS multicentrico, crossover, in aperto, è stato condotto con lo scopo di valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di marstacimab in individui di sesso maschile, di almeno 12 anni di età, affetti da emofilia A o B severa (livello di attività di fattore VIII < 1%), di cui sono disponibili solo i dati relativi alla coorte senza inibitori documentati. Complessivamente, tra i 128 partecipanti senza inibitori 101 (78,9%) avevano l'emofilia A e 27 (21,1%) l'emofilia B. Dei 128 pazienti 108 (84,4%) erano adulti (=18 a <75 anni), di cui 35 in trattamento on demand e 73 in profilassi, 86 affetti da emofilia A e 22 da emofilia B. I restanti 20 (15,6%) erano adolescenti (=12 a <18 anni) di cui 2 in trattamento on demand e 18 in profilassi, 15 affetti da emofilia A e 5 da emofilia B. Lo studio è consistito di una fase osservazionale di 6 mesi, nel corso della quale i pazienti sono stati in trattamento con fattori ricombinanti in profilassi (dati di efficacia analizzati su 83 pazienti) o on demand (dati di efficacia analizzati su 33 pazienti), e di una successiva fase nella quale i pazienti sono stati

sottoposti a trattamento di profilassi con marstacimab per 12 mesi alla dose di carico di 300 mg sc, seguita da 150 mg sc una volta a settimana. Tale dose poteva essere aumentata a 300 mg a discrezione del clinico sperimentatore se la risposta clinica fosse stata ritenuta inadeguata. Lo studio ha dimostrato la non-inferiorità e la superiorità ($p = 0.0376$) di marstacimab rispetto allo standard of care, come misurato dagli ABR dei sanguinamenti trattati rispettivamente di 5,08 (IC 95%: 3,40-6,77) e 7,85 (IC 95%: 5,09-10,61), con una differenza stimata di ABR di -2,77 (IC 95%: -5,37 a -0,16) e una riduzione percentuale del 35,2% (IC 95%: 5,6-55,6). L'efficacia di marstacimab è risultata generalmente coerente in diversi sottogruppi, tranne che in quelli dei pazienti con emofilia B ($n=18$) e dei pazienti adolescenti ($n=17$), nei quali il margine superiore del limite prestabilito di non inferiorità di 2,5 è stato superato. Seppure la dimensione del campione all'interno di questi sottogruppi sia ridotta e lo studio non abbia il potere statistico di trarre conclusioni definitive in merito ai sottogruppi, l'incremento della dose nei pazienti affetti da emofilia B ha comportato un successivo miglioramento dei dati descrittivi relativi all'ABR. Nello specifico delle modifiche della posologia, in 11 partecipanti (5 con emofilia A e 6 con emofilia B) è stata aumentata la dose di marstacimab da 150 mg a 300 mg sc una volta a settimana, tra il giorno 176 e 316, per una durata mediana del trattamento per queste dosi rispettivamente di 251,0 e 108,0 giorni, e ABR medi osservati di 14,03 prima dell'aumento della dose e 3,42 al momento o dopo l'aumento della dose, rispettivamente. Quando i dati sono stati analizzati in base al tipo di emofilia, nei 18 pazienti con emofilia B l'ABR dei sanguinamenti trattati è incrementato da 3,26 del periodo di osservazione con standard of care a 4,71 nel periodo di profilassi con marstacimab (differenza stimata, 1,35; IC 95%, -1,44 a 4,13). Dei 18 pazienti con emofilia B, 6 hanno avuto un incremento di dose a 300 mg determinando una riduzione del tasso di sanguinamenti trattati a 3,88 per tutta la popolazione con emofilia B. Alla data cutoff dell'analisi ad interim del 10 marzo 2023 dello studio di estensione, l'ABR stimato complessivo (87 soggetti totali) dei sanguinamenti trattati è stato di 2,79 (IC 95% 1,90-4,09) mentre è stato pari a 2,27 (IC 95% 1,40-3,67) nella sola coorte di 58 pazienti su 87 totali trattati con profilassi durante il periodo di osservazione. Nella successiva analisi al 9 ottobre 2023 dei dati provenienti dalla fase di estensione, nei pazienti con emofilia B (17 su 75 totali), l'ABR medio dei sanguinamenti trattati si è ulteriormente ridotto a 2,24 (IC 95%, 0,88-5,74) rispetto al precedente di 3,88. Per l'emofilia A l'ABR è stato di 2,92 (IC 95% 1,98-4,30) rispetto al precedente di 4,95. Quando i dati sono stati analizzati in base all'età si è osservato che il sottogruppo di adolescenti con emofilia B ($n=4$) ha mostrato una significativa variabilità dei sanguinamenti durante il trattamento con marstacimab, con 2 pazienti che non hanno avuto sanguinamenti trattati e 2 pazienti che hanno presentato ABR di 19,48 e 11,01 prevalentemente a seguito di sanguinamenti traumatici. In merito agli endpoint secondari, coerentemente con i risultati per l'endpoint primario, la profilassi con marstacimab è risultata statisticamente non inferiore, ma non superiore, rispetto alla profilassi standard del periodo osservazionale per i sanguinamenti articolari, spontanei e nelle articolazioni bersaglio e per i sanguinamenti totali (trattati e non trattati). L'analisi post-hoc non ha dimostrato tuttavia una differenza statisticamente significativa dei sanguinamenti trattati in base alla gravità del fenotipo emorragico, inteso sia come numero di articolazioni bersaglio (1, 2 o ≥ 3) che come tasso di sanguinamenti (<5 , ≥ 5 e <10 , ≥ 10 e <20 , ≥ 20) nella fase osservazionale. Marstacimab è risultato non inferiore allo standard of care anche relativamente agli indici di salute articolare (HJHS) e agli score sulla qualità della vita legati alla salute. Nella coorte on demand di 33 pazienti, rispetto alla fase osservazionale la profilassi con marstacimab ha ridotto l'ABR del 91,6%, da 38,00 (CI 95%, 31,03-46,54) a 3,18 (CI 95%, 2,09-4,85) dimostrandone la superiorità in tutti i sottogruppi (età, tipo di emofilia, etnia e regione geografica) e per tutti i principali endpoint secondari di efficacia. In merito alla sicurezza, l'incidenza totale di eventi avversi emergenti dal trattamento durante i 6 mesi di osservazione in cui è stata somministrato lo standard of care è stata del 22,0% rispetto al 74,7% durante i 12 mesi di profilassi con marstacimab. In generale marstacimab ha mostrato un profilo di sicurezza accettabile. Comunque, seppur nel breve tempo di follow-up non si siano verificati eventi trombotici e/o embolici né si siano riscontrati anticorpi neutralizzanti persistenti, tuttavia, non è possibile escluderne a lungo termine. Complessivamente la fase di estensione, seppur nella limitata numerosità campionaria e per il breve follow-up di ulteriori 16 mesi, ha

confermato i dati di sicurezza ed efficacia. Tuttavia, EMA ha imposto un PASS per stabilire con certezza l'effetto del farmaco sullo sviluppo di ADA, sul possibile verificarsi di eventi tromboembolici e sulle reazioni del sito d'iniezione. Tra i limiti degli studi il disegno non randomizzato, in aperto, non controllato con comparatore attivo, il limitato follow-up nonché il limitato numero di pazienti reclutati, in particolar modo tra gli adolescenti e tra i pazienti con emofilia B, rispetto agli studi sulla terapia sostitutiva realizzati in questo contesto clinico. Si osserva, inoltre, che nella fase osservazionale di profilassi sono confluiti pazienti con caratteristiche cliniche diverse, con comorbidità diverse nonché sottoposti a trattamenti di profilassi differenti in quanto a livelli di FVIII o FIX raggiunti al trough level, a emivita e a farmacocinetica, determinanti che impattano sul loro effetto clinico. In aggiunta, l'utilizzo di emicizumab è stato proibito dal protocollo di studio nonostante ad oggi rappresenti una opzione terapeutica nell'emofilia A severa senza inibitori. Non essendo disponibili studi clinici di confronto diretto e alla luce dei limiti del disegno, non è possibile definire chiaramente un vantaggio terapeutico aggiunto in termini clinici di marstacimab rispetto ai comparatori già rimborsati per la profilassi. Alla luce delle evidenze disponibili e per quanto sopra esposto il valore terapeutico aggiunto del farmaco viene considerato **minore**.

Qualità delle Prove			
Alta	☐	Moderata	☐
Bassa	☒	Molto bassa	☐
<i>L'analisi della qualità delle evidenze scientifiche a supporto della richiesta di innovatività di marstacimab per l'indicazione in domanda è stata condotta valutando lo studio BASIS (NCT03938792) attraverso il metodo GRADE. Tra i limiti di questo studio vanno menzionati la bassa numerosità campionaria soprattutto per l'emofilia B e la popolazione adolescente, il disegno osservazionale, in aperto e senza un braccio di controllo. Tali caratteristiche sono solo parzialmente giustificate dalla rarità della patologia. Per quanto sopra esposto la qualità delle prove viene considerata bassa.</i>			
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'			
Riconoscimento dell'innovatività: <i>Nel setting clinico dell'emofilia A (deficit congenito del fattore VIII), alla luce del fabbisogno terapeutico minore, del valore terapeutico aggiunto minore e della qualità delle prove bassa degli studi registrativi, al medicinale non viene riconosciuto il requisito di innovatività.</i>			

Hypmavzi (marstacimab) dovrebbe essere utilizzato rispetto a profilassi di routine nel trattamwnto dell'emofilia A severa (deficit congenito di fattore VIII, FVIII<1%) e nella emofilia B severa (deficit congenito di fattore IX, FIX<1%) in pazienti di età uguale o superiore di 12 anni e di peso pari o superiore a 35 kg senza inibitori del fattore VIII o inibitori del fattore IX?

Bibliografia: Dossier; EPAR; Studio BASIS (NCT03938792).

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto			
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Marstacimab (12 mesi)	Basale/profilassi di routine (6 mesi)	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Qualità dell'evidenza	Importanza
Tasso annualizzato di emorragie trattate (ABR) - CONFRONTO PRIMA/DOPO in pazienti di età ≥12 anni o peso corporeo ≥35 Kg che hanno ricevuto la profilassi di routine con fattori ricombinanti nei 6 mesi prima dell'arruolamento e sottoposti a profilassi con mastarcimab per 12 mesi.												
1	studio osservazionali ^a	importante ^a	importante	importante	importante	nessuno	N=83 ABR medio=3.08 (95% CI: 3.08-6.67)	N=83 ABR medio=7.85 (95% CI: 5.09-10.61)	Differenza -2.77 (95% CI: da -5.37 a -0.16) P<0.037 %RR 35,2% (IC 95%: 5,6-55,6)	-	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Tasso annualizzato di sanguinamenti articolari (JB) - CONFRONTO PRIMA/DOPO in pazienti di età ≥12 anni o peso corporeo ≥35 Kg che hanno ricevuto la profilassi di routine con fattori ricombinanti nei 6 mesi prima dell'arruolamento e sottoposti a profilassi con mastarcimab per 12 mesi.												
1	studio osservazionali ^a	importante ^a	importante	importante	importante	nessuno	N=83 ABR medio=4.13 (95% CI: 2.59-5,67))	N=83 ABR medio=5.66 (95% CI: 3,33-7,98)	Differenza -1.53 (IC 95%: -3,70 a 0,64) P=0,1680 ns	-	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Tasso annualizzato di sanguinamenti spontanei (SB) - CONFRONTO PRIMA/DOPO in pazienti di età ≥12 anni o peso corporeo ≥35 Kg che hanno ricevuto la profilassi di routine con fattori ricombinanti nei 6 mesi prima dell'arruolamento e sottoposti a profilassi con mastarcimab per 12 mesi.												
1	studio osservazionali ^a	importante ^a	importante	importante	importante	nessuno	N=83 ABR medio=5,86 (95% CI: 3,54-8,19)	N=83 ABR medio=3,78 (95% CI: 2,25-5,31)	Differenza -2,09 (IC 95%: -4,23 a 0,06) P=0,0566 ns	-	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Tasso annualizzato di sanguinamenti articolazioni bersaglio (TJB) - CONFRONTO PRIMA/DOPO in pazienti di età ≥12 anni o peso corporeo ≥35 Kg che hanno ricevuto la profilassi di routine con fattori ricombinanti nei 6 mesi prima dell'arruolamento e sottoposti a profilassi con mastarcimab per 12 mesi.												
1	studio osservazionali ^a	importante ^a	importante	importante	importante	nessuno	N=83 ABR medio=3,36 (95% CI: 1,59-5,14)	N=83 ABR medio=2,51 (95% CI: 1,25-3,76)	Differenza -0,86 (IC 95%: -2,41 a 0,70) P=0,2811 ns	-	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Tasso annualizzato di sanguinamenti totali trattati e non (TB) - CONFRONTO PRIMA/DOPO in pazienti di età ≥12 anni o peso corporeo ≥35 Kg che hanno ricevuto la profilassi di routine con fattori ricombinanti nei 6 mesi prima dell'arruolamento e sottoposti a profilassi con mastarcimab per 12 mesi.												
1	studio osservazionali ^a	importante ^a	importante	importante	importante	nessuno	N=83 ABR medio=8,84 (95% CI: 5,97-11,72)	N=83 ABR medio=5,97 (95% CI: 4,13-7,81)	Differenza -2,87 (IC 95%: -5,61 a -0,12; P=0,0406)	-	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Tasso annualizzato di emorragie trattate (ABR) - CONFRONTO PRIMA/DOPO in pazienti di età ≥12 anni o peso corporeo ≥35 Kg che hanno ricevuto il trattamento on demand con fattori ricombinanti nei 6 mesi prima dell'arruolamento e sottoposti a profilassi con mastarcimab per 12 mesi.												
1	studio osservazionali ^a	importante ^a	importante	importante	importante	nessuno	N=33 ABR medio=3.18 (CI 95%, 2.09-4.85)	N=33 ABR medio=38.00 (CI 95%, 31.03-46.54)	ABR ratio 0.084 (0.059, 0.119) P<0.0001	-	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

Spiegazioni: a. Il disegno in aperto dello studio, l'assenza di un braccio di controllo e la non randomizzazione introducono bias di osservazione. ABR: annual bleeding rate; JB: Joint Bleeds; SB: spontaneous bleeds; TJB: target joint bleeds; TB: total bleeds. **CI:** Confidence interval; **RR:** Rate ratio.

HYMPAVZI_19625_GRADE_V01_