

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

CSE 01-05/12/2025

Medicinale: Alhemo (concizumab)**Indicazione autorizzata:** Profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti con:

- emofilia A (deficit congenito del fattore VIII) con inibitori del FVIII e di età pari o superiore a 12 anni.
- emofilia B (deficit congenito del fattore IX) con inibitori del FIX e di età pari o superiore a 12 anni.

Indicazione oggetto della valutazione: profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti con emofilia B (deficit congenito del fattore IX) con inibitori del FIX e di età pari o superiore a 12 anni

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 B è un raro disturbo emorragico ereditario da deficit del fattore IX della coagulazione, a trasmissione X-linked. Gli eventi emorragici possono verificarsi spontaneamente oppure in seguito a trauma, ferite anche lievi o interventi chirurgici. 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. Una porzione di pazienti emofilici sottoposti a profilassi con fattori IX esogeni sviluppa anticorpi neutralizzanti o inibitori dello specifico fattore infuso rendendo inefficace tale trattamento. Per i pazienti con emofilia B, il rischio di sviluppo di inibitori è di circa l'1-5%. Il riconoscimento precoce e la diagnosi accurata degli inibitori sono essenziali per garantire un trattamento appropriato. Circa la metà dei casi viene identificata mediante screening di routine dopo

l'esposizione iniziale ai concentrati di fattore, mentre i casi restanti sono individuati nei pazienti che non rispondono alla terapia sostitutiva o che necessitano di più alti dosaggi. Le linee guida internazionali raccomandano un monitoraggio attento e un regolare screening degli inibitori negli emofilici di nuova diagnosi, con i primi 50 giorni di esposizione identificati come il periodo di maggior rischio. Gli inibitori sono quindi classificati come ad alto titolo (>5 BU/mL) o a basso titolo (<5 BU/mL) a seconda dei livelli plasmatici. Gli inibitori ad alto titolo agiscono saldamente nel neutralizzare i concentrati di fattore infuso, mentre quelli a basso titolo sono più deboli e agiscono più lentamente. Gli inibitori vengono inoltre classificati come ad alto (HR) o basso grado di risposta (LR), in base a quanto fortemente il sistema immunitario del paziente reagisce alla reinfusione di fattore attraverso la risposta anamnestic. Il 60% degli inibitori sono HR e compare nei pazienti mai trattati (previously untreated patient, PUPs) entro i primi 20 - 50 giorni di esposizione. Gli inibitori HR tendono ad essere persistenti e, sebbene i loro livelli possano diminuire od essere non rilevabili dopo un lungo periodo senza sostituzione del fattore, aumentano rapidamente entro 3-5 giorni dalla reinfusione. Gli inibitori LR sono spesso transitori e aumentano più lentamente dopo l'esposizione al fattore reinfuso. In generale, gli inibitori HR hanno un livello anticorpale >5UB, solo raramente sono trattabili e ogni trattamento sostitutivo induce risposta anamnestic. Gli inibitori LR possono essere veri con livelli <5UB anche dopo stimolazione o transitori con livelli < 5UB, e scompaiono continuando il trattamento sostitutivo entro 6 - 12 mesi e possono essere trattati con fattore ricombinante a dosaggio più elevato. L'unico modo per eradicare gli inibitori è la prolungata esposizione a FIX mediante somministrazione frequente e ad alte dosi, inducendo così un'immunotolleranza (ITI). Un ITI di successo sopprime la risposta immunitaria, ripristina la tolleranza al fattore esogeno e consente di avviare o riprendere la profilassi. Nei pazienti che non rispondono all'ITI e in coloro che non ricevono l'ITI, può essere utilizzato in profilassi un agente bypassante che porta alla formazione di trombina ripristinando l'emostasi. Gli agenti bypassanti sono efficaci nel controllo delle emorragie e sono raccomandati dalle linee guida in quanto riducono la frequenza delle emorragie, l'artropatia, la disabilità, la morte e migliorano la qualità della vita. In caso di sanguinamenti intercorrenti che richiedono un trattamento on demand si ricorre a concentrati di fattore ricombinante ad alte dosi nei pazienti con inibitori LR ed al trattamento con agenti bypassanti in quelli con inibitori HR.

*Nell'insieme, tali alternative terapeutiche hanno limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente per cui il bisogno terapeutico nell'indicazione di approvazione in domanda è da considerarsi **moderato**.*

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 endpoint 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 di concizumab comprende uno studio clinico registrativo di fase 3 e la sua estensione. Il trial EXPLORER 7 è uno studio clinico prospettico, multicentrico, in aperto con quattro bracci di trattamento in parallelo disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza della profilassi quotidiana con concizumab somministrata per via sottocutanea in pazienti con emofilia A o B con inibitori. I pazienti sono stati randomizzati alla profilassi con concizumab (braccio 2) o a nessuna profilassi (braccio 1), oppure assegnati a gruppi di trattamento non randomizzati in base al loro regime terapeutico prima dell'ingresso nello studio (bracci 3 e 4). Nei bracci di trattamento randomizzati (bracci 1 e 2), 51 pazienti di cui 27 con emofilia A con inibitori (HAWI) e 24 con emofilia B con inibitori (HBWI), precedentemente trattati on demand, sono stati randomizzati 1:2 a proseguire il trattamento on demand (19 pazienti) o la profilassi con concizumab (33 pazienti). Dopo la fase principale dello studio, i pazienti che non ricevevano profilassi (braccio 1) sono passati al trattamento con concizumab per la fase di estensione. L'endpoint primario di efficacia è stato rappresentato dal numero di episodi di sanguinamento spontanei e traumatici valutati dall'arruolamento alla settimana 24 per il braccio 1 on demand e dall'arruolamento alla settimana 32 per il braccio 2 di profilassi con concizumab. Lo studio ha dimostrato la superiorità della profilassi con concizumab rispetto al trattamento on demand con agenti bypassanti. L'ABR medio stimato è stato di 1,7 (IC

al 95%; 1,01, 2,87) per i pazienti in profilassi con concizumab e di 11,8 (IC al 95%; 7,03, 19,86) per i pazienti on demand. Il rapporto dell'ABR stimato tra i due bracci è stato dello 0,14 (IC al 95%; 0,07, 0,29) ($p < 0,001$), corrispondente a una riduzione dell'86% dell'ABR per i pazienti in profilassi con concizumab rispetto a quello on demand. I risultati degli endpoint secondari sono sostanzialmente coerenti con quelli dell'endpoint principale. Lo studio non ha dimostrato differenze statisticamente significative relative agli score sul dolore corporeo, sulla salute fisica e sul benessere clinico.

Si osserva che solo una percentuale minima di pazienti reclutati e confluiti nei due bracci di randomizzazione era in trattamento di profilassi, nonostante le linee guida WFH nell'emofilia con inibitori raccomandino il trattamento di profilassi con agenti bypassanti o emicizumab (limitatamente all'emofilia A) e il trattamento on demand in caso di sanguinamenti intercorrenti. Pertanto, la scelta di un braccio di confronto di soli pazienti in trattamento on demand risulta insufficiente rispetto alla gestione terapeutica di questa condizione clinica, ed ha inevitabilmente favorito il braccio di trattamento di profilassi con concizumab rispetto al braccio di controllo on demand con agenti bypassanti. Per quanto evidenziato, quindi, la popolazione reclutata non è pienamente rappresentativa della popolazione affetta da emofilia con inibitori e della loro gestione terapeutica, conseguentemente i risultati non sono generalizzabili a tutta la popolazione con inibitori.

I risultati della fase di estensione, di natura descrittiva e disponibili solo fino a 56 settimane, hanno confermato i risultati dell'endpoint primario della fase 3. Quando i dati sono stati analizzati per sottotipo di emofilia la tendenza al sanguinamento è stata paragonabile tra i pazienti con HAwI e HBwI in profilassi con concizumab (bracci 1-4). Comunque, come dai dati supplementari della pubblicazione originale dello studio EXPLORER 7, si evidenzia che, in riferimento ai soli bracci 1 e 2 randomizzati, seppur nei limiti di una analisi descrittiva, il numero di emorragie nel braccio 1 on demand è maggiore per i pazienti HAwI che per i pazienti HBwI, riflettendo un diverso rischio emorragico tra le due sottopopolazioni. Inoltre, la riduzione del rischio di sanguinamenti osservata con la profilassi con concizumab è più contenuta per i pazienti con HBwI che per i pazienti con HAwI, suggerendo che il trattamento possa essere meno efficace sulla popolazione HBwI.

In merito alla sicurezza, lo studio è stato interrotto temporaneamente per il verificarsi di eventi tromboembolici. In totale, nel corso del programma di sviluppo clinico del medicinale, sono stati segnalati cinque eventi tromboembolici (tre pazienti nello studio Explorer 8 e un paziente nello studio Explorer 7). Tutti i pazienti sono stati considerati avere fattori di rischio tromboembolico presenti all'inizio dello studio. Gli eventi tromboembolici osservati erano sia di tipo arterioso e venoso. Tutti gli eventi sono risultati gravi non fatali con causalità valutata dagli investigatori come possibilmente o probabilmente correlati a concizumab. Il trattamento con concizumab è stato interrotto definitivamente per tutti i pazienti secondo il protocollo. Dopo un'analisi approfondita di tutti i dati disponibili, sono state implementate misure di mitigazione del rischio e i protocolli dello studio sono stati aggiornati con algoritmi di ottimizzazione della dose prima che la sospensione clinica fosse revocata e il trattamento con concizumab ripreso. Dalla ripresa degli studi e dall'applicazione delle misure di mitigazione non sono stati registrati ulteriori eventi tromboembolici. Le analisi di sensibilità hanno mostrato che la sospensione del trattamento per il verificarsi di episodi tromboembolici non ha influenzato i risultati osservati.

Nell'intera popolazione trattata con concizumab (bracci 2-4) gli eventi avversi più frequentemente segnalati come possibilmente o probabilmente correlati al trattamento sono stati eritema nel sito di iniezione, artralgia, infezione delle vie respiratorie superiori, aumento del frammento 1+2 della protrombina, del d-dimero e del fibrinogeno. Tutti gli eventi avversi non erano gravi ma di lieve entità e sono stati segnalati come risolti. Dodici eventi avversi in cinque pazienti (infarto renale, ipersensibilità, melena ed ematemesi, aumento del d-dimero del fibrinogeno e aumento del frammento 1+2 della protrombina, quattro eventi di emicrania e due eventi di artralgia) sono stati segnalati come gravi e valutati come possibilmente correlati al prodotto sperimentale dall'investigatore. I decessi osservati sono stati comunque considerati improbabilmente correlati a concizumab. Quattro pazienti trattati con profilassi con concizumab hanno avuto un evento avverso che ha portato alla interruzione permanente del trattamento. Tutti gli eventi avversi sono stati valutati dall'investigatore come probabilmente o possibilmente correlati a concizumab, ad eccezione di un evento fatale di COVID-19 in un paziente.

Si evidenzia che, oltre agli eventi trombotici citati, si sono osservate severe emorragie a volte fatali, anticorpi antifarmaco e, come detto, infezione del tratto respiratorio superiore. A tal proposito, essendo il TFPI implicato anche nella risposta all'infiammazione e alle infezioni, non è chiaro quali siano gli effetti della sua inibizione su tali processi. Pertanto, seppure nel breve periodo di follow-up il rapporto beneficio rischio possa essere ritenuto comunque favorevole, sono in corso ulteriori studi di coorte/registo per confermarne la sicurezza a lungo termine. Alla luce delle evidenze disponibili e per quanto sopra rappresentato il vantaggio 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 concizumab per l'indicazione in domanda è stata condotta valutando lo studio EXPLORER 7 (NCT04083781) attraverso il metodo GRADE. Tra i limiti di questo studio vanno menzionati la bassa numerosità campionaria, il disegno in aperto e senza un braccio di confronto verso il trattamento in profilassi, ma solo verso il trattamento on demand, ancorché disponibile e raccomandato dalle linee guida nel setting clinico studiato. In aggiunta lo studio è mancato di potere statistico per dimostrare l'efficacia del trattamento su outcome riferiti dai pazienti. 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 B (deficit congenito del fattore IX) con inibitori, alla luce del fabbisogno terapeutico moderato, del vantaggio terapeutico aggiunto minore e della qualità delle prove bassa degli studi registrativi, al medicinale non viene riconosciuto il requisito di innovatività.</i>			