

## VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

**Medicinale:** Hemlibra (emicizumab)

**Indicazione:** Hemlibra è indicato per la profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A con inibitori del fattore VIII e può essere usato in tutte le fasce d'età.

BISOGNO TERAPEUTICO		
<b>MASSIMO</b>	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
<b>IMPORTANTE</b>	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
<b>MODERATO</b>	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
<b>SCARSO</b>	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
<b>ASSENTE</b>	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><i>Commento: L'emofilia A è una malattia rara e la presenza di inibitori del fattore VIII è una condizione che interessa un sottogruppo di pazienti molto limitato (la Ditta stima 170 pts in Italia eleggibili al trattamento). Attualmente esistono alternative terapeutiche che producono impatto su esiti clinicamente rilevanti (ITI, profilassi con BPAs), tuttavia tale impatto è da considerarsi limitato e non del tutto soddisfacente.</i></p>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
<b>MASSIMO</b>	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
<b>IMPORTANTE</b>	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 clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
<b>MODERATO</b>	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.	O
<b>SCARSO</b>	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
<b>ASSENTE</b>	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche	O

	disponibili.	
<p><b>Commento:</b> L'effetto della profilassi con emicizumab nella riduzione del tasso di sanguinamento è risultato statisticamente significativo in tutti i confronti effettuati: 1) randomizzato head to head vs. non profilassi; 2) confronto prima/dopo intra-paziente vs. profilassi con BPAs; 3) confronto prima/dopo intra-paziente vs. trattamento episodico con BPAs. Sebbene le evidenze di efficacia di Hemlibra rispetto alle attuali alternative terapeutiche si limitino ad un unico confronto head to head randomizzato vs. nessuna profilassi, mentre il confronto con la profilassi con BPAs è di tipo osservazionale secondo un disegno prima/dopo, soggetto a possibile rischio di fattori confondenti noti e non noti e manchino del tutto dati di confronto vs. protocolli di induzione di immunotolleranza (ITI), in tutti i suddetti confronti l'effect-size è risultato ampio ed è stato dimostrato su esiti clinicamente rilevanti (ABR: tasso annualizzato di sanguinamenti trattati).</p> <p>Il valore terapeutico aggiunto di Hemlibra (emicizumab) è da considerarsi inoltre importante in termini di qualità della vita e di compliance dei pazienti rispetto alle alternative terapeutiche attualmente disponibili, soprattutto per i vantaggi offerti da scheda e via di somministrazione. Infatti la posologia e la modalità di somministrazione di emicizumab (una sola somministrazione sottocute alla settimana) rispetto alle alternative terapeutiche (somministrazioni endovenose giornaliere/ogni due giorni con problematiche di accesso venoso e necessità di CVAD), appaiono particolarmente vantaggiose per garantire l'aderenza al trattamento dei pazienti e migliorare la loro qualità di vita.</p> <p>Il profilo di sicurezza del farmaco è attualmente oggetto di approfondimento in uno studio PASS per quanto riguarda gli eventi tromboembolici, la microangiopatia trombotica e reazioni al sito di iniezione. Sono inoltre in corso di approfondimento al PRAC gli eventi di tipo fatale osservati nel corso di programmi di uso compassionevole, tutti intervenuti in pazienti trattati anche con dosi di APCC uguali o superiori a 100 U/kg.</p> <p>É stato infine riportato un caso di paziente pediatrico che ha sviluppato anticorpi neutralizzanti anti-emicizumab gettando ulteriori dubbi sul profilo di immunogenicità e sicurezza di Hemlibra.</p> <p>Nel complesso, nonostante le limitazioni ed i dubbi sopra evidenziati, si riconosce al farmaco un valore terapeutico aggiunto importante.</p>		
<b>QUALITA' DELLE PROVE (Vedi tabelle allegate GRADE)</b>		
<b>ALTA</b>		<b>O</b>
<b>MODERATA</b>		<b>O</b>
<b>BASSA</b>		<b>X</b>
<b>MOLTO BASSA</b>		<b>O</b>
<p><b>Commento:</b> La qualità delle prove appare limitata per l'assenza di un confronto randomizzato con la profilassi BPAs (confronto prima/dopo) e per la mancanza di dati verso protocolli ITI.</p>		
<b>GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'</b>		
<p><b>Riconoscimento dell'innovatività:</b></p> <p>Al farmaco sono stati attribuiti: un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto importante ed una qualità delle prove bassa. Trattandosi di una condizione clinica rara al farmaco viene riconosciuta l'innovatività.</p>		

**Domanda:** Profilassi emicizumab rispetto a profilassi con BPAs/nessuna profilassi per Emofilia A con inibitori

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	profilassi emicizumab	nessuna profilassi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Tasso annualizzato di sanguinamenti trattati (ABR) – CONFRONTO RANDOMIZZATO PROFILASSI EMICIZUMAB VS. NESSUNA PROFILASSI												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	13/35 (37.1%)	17/18 (94.4%)	<b>RR 0.130</b> (0.057 a 0.277)	<b>822 meno per 1.000</b> (da 683 meno a 891 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Tasso annualizzato di sanguinamenti trattati (ABR) - CONFRONTO PRIMA/DOPO PROFILASSI EMICIZUMAB VS. NESSUNA PROFILASSI												
2	studi osservazionali	molto serio <sup>b</sup>	non importante	non importante	non importante	associazione molto forte tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	7/24 (29.2%)	21/24 (87.5%)	<b>RR 0.080</b> (0.055 a 0.198)	<b>805 meno per 1.000</b> (da 702 meno a 827 meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Tasso annualizzato di sanguinamenti trattati (ABR) - CONFRONTO PRIMA/DOPO PROFILASSI EMICIZUMAB VS. PROFILASSI CON BPAs												
3	studi osservazionali	molto serio <sup>b</sup>	non importante	non importante	non importante	forte associazione tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	7/24 (29.2%)	21/24 (87.5%)	<b>RR 0.210</b> (0.089 a 0.486)	<b>691 meno per 1.000</b> (da 450 meno a 797 meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

#### Explanations

- Si rileva assenza di un confronto randomizzato head to head vs. profilassi con fattori bypassanti (BPAs). Inoltre sono completamente assenti dati di confronto vs. protocolli di induzione di immunotolleranza (ITI)
- Si evidenzia assenza di randomizzazione (lack of allocation concealment) con conseguente rischio di confounding correlato a effetti non direttamente attribuibili al medicinale (es. cambiamento stili di vita, stagionali, etc).