

M&D

MONOGRAPHY

TERAPIE *EXTENDED HALF LIFE*: CAMBIO
DI PROSPETTIVE DI CURA PER I PAZIENTI
CON EMOFILIA A CONGENITA



TERAPIE *EXTENDED HALF LIFE*: CAMBIO DI PROSPETTIVE DI CURA PER I PAZIENTI CON EMOFILIA A CONGENITA

AUTHORS' NAMES AND AFFILIATIONS

Chiara Biasoli,

Responsabile Centro Emofilia Romagna,
Dirigente Medico di Medicina
Trasfusionale AUSL Romagna, Cesena

Alessandro Brega,

Segretario Regionale SIFO Regione Liguria,
Dirigente Farmacista S.C. Farmaceutica Territoriale
Azienda Socio-Sanitaria Ligure n. 4

Arturo Cavaliere,

Presidente della Società Italiana
di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi
Farmaceutici delle Aziende Sanitarie - SIFO

Adriano Cristinziano,

Direttore UOC Farmacia Ospedaliera,
Azienda Ospedaliera Ospedale Dei Colli Ospedale
"V. Monaldi", Napoli

Giovanni Di Minno,

Direttore Dipartimento Medicina Clinica e Chirurgia,
Università Federico II Napoli; Direttore Centro
di Coordinamento Regionale Emo-coagulopatie

Lorenzo Pradelli,

Co-founder & Scientific Director AdRes Health
Economics and Outcomes Research

TERAPIE *EXTENDED HALF LIFE*: CAMBIO DI PROSPETTIVE DI CURA PER I PAZIENTI CON EMOFILIA A CONGENITA

INDEX

PREFAZIONE	4
ABSTRACT	5
EMOFILIA A CONGENITA: ASPETTI CLINICI	6
TERAPIA E PROFILASSI FARMACOLOGICA NELLA CURA DELL'EMOFILIA A CONGENITA	7
TERAPIE <i>EXTENDED HALF LIFE</i> : CAMBIO DI PROSPETTIVE DI CURA PER I PAZIENTI CON EMOFILIA A CONGENITA	8
TERAPIE <i>EXTENDED HALF LIFE</i> PER L'EMOFILIA A CONGENITA: ASPETTI DI FARMACOECONOMIA	9
CONCLUSIONI	10
BIBLIOGRAFIA	11

PREFAZIONE

A cura del Dott. Arturo Cavaliere, Presidente della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie - SIFO

I progressi nel trattamento dell'emofilia A congenita hanno portato a miglioramenti significativi in termini di qualità di vita dei pazienti, tali da garantire un'aspettativa di vita paragonabile a quella di un soggetto maschio non emofilico. Tra i notevoli miglioramenti ottenuti, la disponibilità di fattori ad emivita prolungata ha inciso profondamente sulla storia naturale della patologia modificandone verosimilmente anche il possibile futuro.

Negli ultimi anni, grazie a tali fattori è stato possibile osservare un significativo miglioramento degli outcome clinici. Il miglior profilo farmacocinetico offre al paziente la possibilità di sottoporsi ad un minor numero di infusioni settimanali garantendo allo stesso tempo efficacia e sicurezza nei confronti di episodi emorragici. Queste peculiarità incidono sull'aderenza alla terapia mi-

gliorando radicalmente la vita del paziente.

Nel trattamento dell'emofilia A congenita è necessaria una ottimizzazione delle terapie farmacologiche. L'opportunità rappresentata dai fattori ad emivita prolungata, ci permette di ricorrere ad un approccio "globale" al paziente inteso come, non solo "diagnosi e trattamento" ma anche conquista di obiettivi oggi raggiungibili, quali una migliore qualità della vita del paziente e il suo benessere psico fisico.

Pertanto, l'integrazione delle diverse professionalità è la chiave di volta per migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria e, allo stesso tempo, i livelli di vita e i bisogni dei pazienti emofilici attraverso la chiarezza, la condivisione degli obiettivi e la collaborazione di tutte le competenze in gioco.

In tal senso, il ruolo del farmacista ospedaliero rappresenta il raccordo tra le diverse figure specializzate e coinvolte nella gestione del paziente emofilico. La sua figura, in continua evoluzione, è

caratterizzata da un costante dialogo con il clinico, il paziente e la direzione strategica e tale peculiarità risulta essere un'opportunità essenziale per assicurare a tutti i pazienti un corretto accesso alle cure.

L'emergenza sanitaria che attualmente viviamo ha evidenziato in modo chiaro la necessità di potenziare costantemente le forze nel Sistema Salute. Risulta fondamentale, dunque, orientarsi concretamente nella sfera delle malattie rare, e quindi anche dell'emofilia A congenita, valorizzando e fortificando la connessione tra le diverse figure che ruotano intorno al cittadino – paziente.

Questa pubblicazione si propone di mettere a disposizione dati rappresentativi della realtà quotidiana vissuta dal paziente emofilico e informazioni scientificamente valide che offrono al lettore nuovi obiettivi e percorsi volti ad una migliore gestione del paziente con emofilia A congenita.

ABSTRACT

La recente disponibilità di terapie farmacologiche *extended half life* (EHL) per il trattamento dell'emofilia A congenita, che contemplano **un'emivita prolungata fino a 1,4 - 1,5 volte rispetto alle terapie ad emivita standard**, ha cambiato lo scenario sia di chi cura che di chi viene curato per questa patologia.

L'emofilia A congenita è una malattia a trasmissione genica, associata ad una coagulazione insufficiente del sangue che espone chi ne è affetto al rischio di sanguinamenti incontrollati, soprattutto a livello articolare e muscolare, con conseguente tumefazione, dolore ed incapacità funzionale.

Il deficit della coagulazione è provocato dalla carenza del Fattore VIII della coagulazione, target della terapia farmacologica attuale.

Il trattamento dell'emofilia A congenita consiste nell'infusione per via endovenosa del Fattore VIII mancante e può avvenire al bisogno (*on demand*), quando il paziente presenta un sanguinamento, oppure secondo un regime di profilassi

volto a prevenire l'insorgenza di emorragie e di conseguenza le complicanze tipiche della malattia.

Nel paziente con la forma grave, la profilassi è considerata il *gold standard* con l'obiettivo di azzerare i sanguinamenti e preservare le articolazioni, permettendo al paziente uno stile di vita normale.

Il trattamento convenzionale dell'emofilia A congenita, basato sull'utilizzo di farmaci contenenti il Fattore VIII a emivita standard, prevede una frequenza di somministrazioni di almeno 3 infusioni a settimana, modalità che inficia molto la qualità di vita del paziente e conseguentemente la sua aderenza alla terapia.

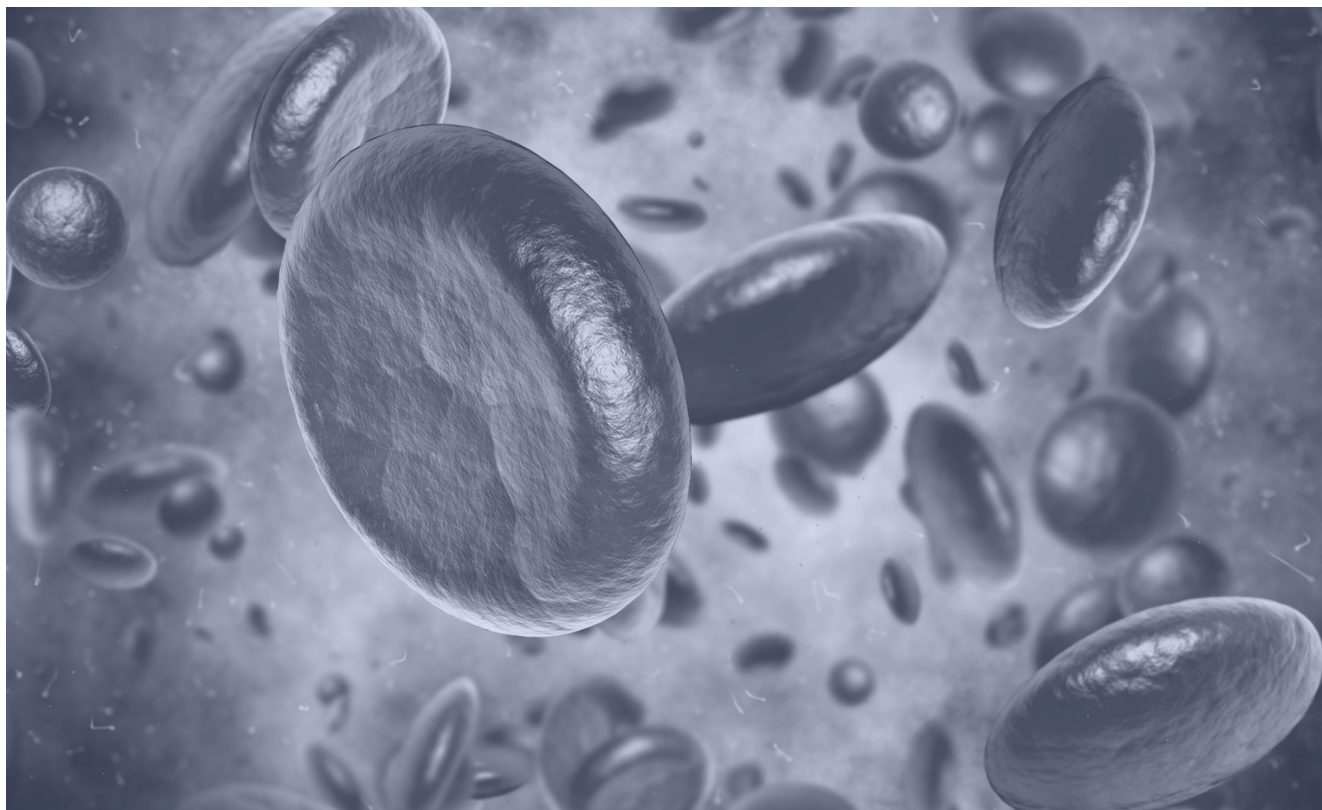
L'ingresso delle terapie EHL nel panorama terapeutico, la cui scelta deve essere lasciata al clinico, basandosi su criteri di efficacia e sicurezza, ha consentito un cambio di prospettiva della cura dei pazienti con emofilia A congenita.

Il loro migliore profilo farmacocine-

tico, infatti, consente di eseguire un minor numero di infusioni settimanali, migliorando significativamente la qualità di vita dei pazienti e l'aderenza terapeutica garantendo, allo stesso tempo, maggiore o uguale efficacia nella profilassi degli eventi emorragici.

L'utilizzo delle EHL per la cura dell'emofilia A congenita, quando integrato correttamente **nel *patient journey* del paziente**, si traduce in **un beneficio ad ampio raggio, per i pazienti, per i caregivers, e per tutti gli operatori sanitari** che ne hanno la presa in carico (infermieri, medici e farmacisti ospedalieri), **garantendone così una migliore sostenibilità per il Sistema Sanitario Regionale e Nazionale.**

In quest'ottica la figura del farmacista ospedaliero risulta centrale per la gestione del paziente. La comunicazione tra clinico e farmacista ospedaliero, infatti, è essenziale al fine di identificare la strategia più opportuna che garantisca il miglior approccio terapeutico.



EMOFILIA A CONGENITA: CENNI CLINICI

L'emofilia A congenita è un disturbo ereditario della coagulazione del sangue, legato al cromosoma X e alla carenza del fattore VIII, caratterizzato da un'alterazione del processo della coagulazione che espone chi ne è affetto al rischio di sanguinamenti incontrollati¹.

I sanguinamenti si protraggono per un lungo periodo di tempo e gli episodi emorragici ripetuti possono causare una compromissione significativa, soprattutto a livello articolare e muscolare. Le articolazioni, in particolare, rappresentano una sede elettiva delle emorragie (emartri) nel paziente emofilico².

Secondo il Rapporto ISTISAN 20/14³, dal punto di vista epidemiologico, in Italia, i pazienti con emofilia A sono 4.109, di questi il 43,8% è rappresentato da individui con forma A grave (N=1.801), il 13,6% con la forma A moderata (N=558)

e il 42,6% con la forma A lieve (N=1.750). I pazienti affetti da emofilia A grave solitamente vengono diagnosticati entro il primo anno di vita.

La gravità dell'emofilia A congenita è determinata dal grado di carenza del fattore VIII: minori quantità di fattore circolante correlano con una maggiore gravità degli eventi. Più grave è il deficit di fattore VIII, più grave è la tendenza emorragica del paziente e generalmente tali valori sono determinati dal tipo di mutazione genetica ereditata.

Si possono classificare tre forme della patologia, lieve, moderata e grave a seconda della gravità emorragica⁴.

L'emofilia compromette la capacità di coagulazione del sangue, processo necessario per fermare l'emorragia.

Nei pazienti con emofilia A grave, oltre il 90% dei sanguinamenti si verifica a carico delle articolazioni, soprattutto caviglie, ginocchia e gomiti, e si manifestano con tumefazione, dolore ed impotenza funzionale⁵.

Nella vita del paziente emofilico è spesso presente il dolore, presente come una costante indeterminata. Quando ha luogo il sanguinamento interarticolare si manifesta con dolore acuto. Con il progredire dell'artropatia emofilica il dolore diventa cronico.

Complessivamente il peso della malattia contempla diverse componenti, fisiche, psico-sociali ed economiche, che incidono a carico del paziente, dei caregiver e del sistema sociosanitario (Figura 1, Figura 2).

FIGURA 1 • IL PESO DELLA MALATTIA



PAZIENTI

ASPETTI FISICI

Sanguinamenti frequenti, dolore, rigidità agli arti²

ASPETTI EMOTIVI

ADULTI: depressione
senso di isolamento⁶
ADOLESCENTI: frustrazione, rabbia,
senso di isolamento vs i coetanei⁷

ASPETTI SOCIALI

1 su 2 sceglie attività sportive
o ricreative a rischio emorragico intermedio⁸



CAREGIVER

ASPETTI EMOTIVI

Senso di impotenza ansia e atteggiamento di protezione per il figlio (malato)⁹

ASPETTI SOCIALI

Peggioramento della qualità della vita e delle relazioni interpersonali, minor tempo per se stessi⁹

FIGURA 2 • ASPETTI FINANZIARI



TERAPIA E PROFILASSI FARMACOLOGICA NELLA CURA DELL'EMOFILIA A CONGENITA

Il trattamento del paziente emofilico si fonda sull'infusione per via endovenosa del fattore della coagulazione carente (terapia sostitutiva), generalmente praticata dallo stesso paziente (autoinfusione) o dai suoi familiari in regime di trattamento domiciliare¹².

L'infusione del Fattore VIII può avvenire al bisogno (*on demand*), quando il paziente presenta un sanguinamento, oppure secondo un regime di profilassi volto a prevenire l'insorgenza di emorragie e di conseguenza le complicanze tipiche della malattia.

Si possono considerare diversi regimi di profilassi: la profilassi primaria, iniziata dopo il primo emartro e comunque entro i due anni di vita; la profilassi secondaria, iniziata dopo il primo emartro ma anche dopo i due anni di vita e infine la profilassi terziaria che si applica agli adulti e agli anziani.

Gli studi clinici randomizzati e di *Real World* hanno dimostrato che la profilassi previene il sanguinamento articolare ed il deterioramento dello stato articolare^{13,14}.

Nel paziente con la forma grave, la profilassi è considerata il *gold standard* con l'obiettivo di azzerare i sanguinamenti e preservare le articolazioni, permettendo al paziente uno stile di vita normale¹⁵.

Con l'utilizzo di prodotti a vita media standard, la profilassi è stata utilizzata per decenni come *gold standard* di trattamento dell'emofilia A; tuttavia, è solo negli ultimi 10 anni che sono stati pubblicati dati solidi a sostegno dell'uso della profilassi come terapia preventiva che determina risultati significativamente migliori rispetto al trattamento *on demand*.

Oggi, si propone che la profilassi possa essere più efficace se si utilizzano una dose ed un intervallo di dosag-

gio personalizzati, a seconda dell'obiettivo clinico del trattamento, del fenotipo emorragico, delle attività quotidiane del paziente e della possibilità di accesso venoso.

Il regime di profilassi vs quello *on-demand* comporta ulteriori vantaggi quali la ridotta ospedalizzazione, il ridotto assenteismo da scuola e lavoro, maggiore partecipazione alle attività sociali e, nel complesso, una migliore qualità della vita^{16,17}.

Lo sviluppo di inibitori contro il FVIII costituisce la più seria complicanza della terapia dell'emofilia. La loro presenza rende parzialmente o del tutto inefficace la somministrazione dei concentrati di FVIII che rappresentano il cardine per la cura degli eventi emorragici.

L'incidenza cumulativa dello sviluppo di inibitori è stimata attorno al 33% per l'emofilia A¹⁸.

TERAPIE *EXTENDED HALF LIFE*: CAMBIO DI PROSPETTIVE DI CURA PER I PAZIENTI CON EMOFILIA A CONGENITA

In regime di profilassi il trattamento convenzionale dell'emofilia A congenita, basato sull'utilizzo di farmaci contenenti il Fattore VIII a emivita standard, prevede un'elevata frequenza di somministrazioni settimanali, a giorni alterni, e l'utilizzo di accessi venosi centrali¹⁹, di difficile gestione in ambito domiciliare. Tutto ciò compromette la qualità di vita dei pazienti, l'aderenza alla terapia e quindi i risultati attesi dalla profilassi (**Figura 3**)²⁰.

L'utilizzo di nuove tecnologie ha permesso di ottenere un aumento della vita media delle molecole, portando alla sintesi di fattori sostitutivi EHL.

Per aumentare l'emivita plasmatica dei farmaci attualmente disponibili, sono state utilizzate due tecnologie in particolare: la tecnologia Fc-fusion e la PEGilazione, che è la coniugazione della proteina FVIII con polietilenglicole (PEG)²¹.

Grazie al miglior profilo farmacocinetico, tali fattori sostitutivi, EHL, permettono di eseguire un minor numero di infusioni settimanali, senza l'utilizzo di un accesso venoso centrale²², garantendo, a fronte di una migliore aderenza al trattamento²³, efficacia e sicurezza nella prevenzione di eventi emorragici (**Figura 4**).

FIGURA 3 • CARENZE PROFILASSI CON TERAPIE AD EMIVITA STANDARD²⁰

ACCESSO VENOSO STABILE

Un catetere venoso centrale, spesso necessario per somministrare la profilassi nei giovani pazienti, è soggetto a infezioni e trombosi (si verificano in 1/5 dei casi con conseguente scarsa *compliance*)

FATTORI AD EMIVITA STANDARD

Necessità di 3-4 somministrazioni settimanali del fattore carente per via endovenosa

ADOLESCENZA (OSTACOLI AFFRONTATI)

Durante il passaggio all'adolescenza c'è un rischio maggiore di non adesione alla profilassi con conseguente elevato rischio di sanguinamento (vale anche per terapie EHL)

OSTACOLI AFFRONTATI QUOTIDIANAMENTE PAZIENTI

Educazione all'autofusione; apprendimento di complesse procedure di autogestione (gestione del sanguinamento, comunicazione con chi fornisce assistenza sanitaria), capacità di gestione (ottimizzazione dell'uso di moderni strumenti di comunicazione es. promemoria digitale). Vale anche per EHL, terapie non sostitutive

FORMAZIONE DI INIBITORI

Lo sviluppo di inibitori durante i primi 50 giorni di esposizione al Fattore VIII in pazienti precedentemente non trattati è la più comune e grave complicanza nei pazienti con emofilia A che ricevono profilassi con prodotti ad emivita standard

OSTACOLI AL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CHE SVILUPPANO INIBITORI

Immune Tolerance Induction (ITI), *gold standard* per eliminare la presenza degli inibitori, ha successo in circa i 2/3 dei casi, richiede tempo, è costoso ed è associato ad episodi emorragici che possono essere trattati con agenti bypassanti. Agenti bypassanti, la cui efficacia è minore rispetto al FVIII, presentano un'elevata variabilità di risposta interindividuale e non sono disponibili metodi di laboratorio validati per monitorare la loro efficacia e sicurezza.

FIGURA 4 • rFVIII AD EMIVITA STANDARD VS rFVIII AD EMIVITA PROLUNGATA



8-12h

rFVIII AD EMIVITA STANDARD¹⁹

- ✓ Infusioni a giorni alterni
- ✓ Accessi venosi centrali¹⁹
- ✓ Aderenza al trattamento non ottimale¹⁹
- ✓ Infusioni dispendiose in termini di tempo¹⁹

VS



14-19h

rFVIII AD EMIVITA PROLUNGATA²¹

- ✓ Ridotto numero di infusioni settimanali¹²
- ✓ Ridotto fabbisogno di accessi venosi²²
- ✓ Migliore aderenza al trattamento²³
- ✓ Livelli *through* elevati²⁴

Il fattore sostitutivo EHL permette inoltre livelli di *through* (livelli ematici di farmaco appena prima di una nuova infusione) più elevati di quelli osservati con farmaci ad emivita standard, consentendo quindi una maggiore protezione dai sanguinamenti (meno episodi di sanguinamento), una frequenza di infusione ridotta (per migliorare l'aderenza dei pazienti al trattamento ed evitare/ridurre la necessità di cateteri venosi centrali nei bambini), e un consumo totale di FVIII inferiore a quello osservato con prodotti ad emivita standard.

Eliminare il rischio di sanguinamento è l'obiettivo della profilassi personalizzata nei pazienti emofilici, e i dati di farmacocinetica suggeriscono di preferire prodotti EHL.

Dal punto di vista farmacocinetico, la variabilità intra-individuale rende ogni paziente unico nella risposta al fattore VIII, anche per prodotti EHL. È quindi necessario utilizzare una strategia personalizzata, tenendo anche conto dell'andamento farmacocinetico dei trattamenti, in modo tale da avere chiara la scelta

del dosaggio e dei tempi d'infusione.

La capacità di misurare i livelli di FVIII nel plasma facilita la personalizzazione della profilassi in base alle priorità di stile di vita concordate con il paziente²⁵.

La profilassi e l'uso di trattamenti ad emivita prolungata sono un'importante arma terapeutica da prendere in considerazione, nel tentativo di migliorare non solo la qualità ma l'aspettativa di vita dei pazienti.

Avere a disposizione trattamenti che permettano di mantenere i livelli minimi di fattore VIII più elevati e, allo stesso tempo, di ridurre il numero di infusioni, risulta essere di grande aiuto per la gestione dei pazienti.

La nascita di queste nuove prospettive terapeutiche sottolinea l'importanza della gestione integrata tra specialista e farmacista ospedaliero nella gestione dell'emofilia A congenita.

La comunicazione tra clinico e farmacista ospedaliero, in tal senso, è essenziale al fine di identificare la strategia più opportuna per garantire la giusta terapia

al paziente. Da anni il ruolo del farmacista ospedaliero è soggetto ad una continua evoluzione, che lo pone come figura cardine tra lo specialista, il paziente e la direzione sanitaria. Il farmacista ospedaliero, oltre ad aver instaurato un rapporto diretto con il paziente, ha piena coscienza dei temi sanitari, di qualità ma anche economici e di valutazione comparativa economica. I dati di erogazione disponibili in farmacia, ad esempio, rappresentano un valido strumento di verifica dell'effettiva aderenza di un paziente alla terapia. Tale informazione non sempre è a disposizione del clinico ma rappresenta un dato fondamentale da tenere presente al fine di un'adeguata ed efficace gestione del paziente.

Fondamentale è il contributo del farmacista ospedaliero e dei servizi farmaceutici territoriali per garantire appropriatezza, monitoraggio delle terapie e sostenibilità delle innovazioni con l'obiettivo ultimo di generare valore per il sistema complessivo.

TERAPIE EXTENDED HALF LIFE PER L'EMOFILIA A CONGENITA: ASPETTI DI FARMACOECONOMIA

L'emofilia A congenita è una malattia rara il cui impatto sulla spesa complessiva sanitaria è inferiore allo 0,3%. Nel 2014, in Italia, è stato stimato che la spesa per i pazienti trattati con lo sviluppo di inibitori contro il FVIII **era 5 volte più alta** rispetto a quella dei pazienti trattati con terapie senza.

In letteratura, le valutazioni economiche sono abbastanza numerose e fanno affidamento su una serie di possibili fonti di informazione su cui basare le scelte: trial clinici controllati, studi clinici non controllati, casistica clinica, linee guida e modelli per la simulazione di aspetti fisiopatologici, farmacologici e farmaco-economici. La maggior parte delle valutazioni economiche pubblicate ricorrono ai modelli di simulazione.

Nel 2020 è stato pubblicato un modello di simulazione farmaco-economica sulla costo-efficacia delle terapie EHL rispet-

to a quelle a emivita standard²⁶, che confronta gli esiti clinici ed economici, nell'intero arco di una vita del paziente, che inizia già dal primo anno di vita un trattamento (prodotto o ad emivita prolungata o prodotto ad emivita standard).

I risultati di tale studio mostrano un consumo minore di FVIII complessivo con l'utilizzo di terapie ad emivita prolungata, mediamente inferiore di 1/5 rispetto all'utilizzo di trattamenti ad emivita standard.

L'efficacia è risultata migliore in termini di sanguinamenti, con un minor rischio di artropatia emofilica, fattore che guida il vantaggio in termini di qualità di vita complessiva, per la quale si è registrato un vantaggio pari a 0.4 QALY (*Quality Adjusted Life Years*, misura di utilità che corrisponde ad un anno di vita aggiustato per la sua qualità) guadagnati con la terapia ad emivita prolungata rispetto a

quella standard (circa 4 mesi di vita di salute ottimale).

Il vero obiettivo della profilassi è che il paziente non sanguini e, quindi, il così detto sanguinamento zero. La pratica clinica mostra che un numero variabile di pazienti (approssimativamente intorno al 40%)²⁷ trattati con trattamenti EHL, oltre i risultati precedentemente descritti, raggiunge un livello di "sanguinamento zero" che ci si aspetta si traduca, tra le altre cose, in un paziente adulto del futuro che, come complicanza, non avrà un'artropatia emofilica.

Dal punto di vista dei costi, tale risultato, incide, ad esempio, sul costo indiretto della protesizzazione che attualmente è previsto per quasi tutti i pazienti con età superiore ai 40-50 anni.

L'obiettivo è che il paziente sia a target. Se ciò avviene è verosimile che in futuro non sanguini. Se ciò avviene, in

futuro, non presenterà problemi articolari o necessiterà di interventi per protesi. In tal senso, il ragionamento verte anche su una possibile diminuzione di unità di fattore VIII acquistate. Diminuire le unità consumate porta ad un risparmio. Il costo maggiore ad unità, infatti, si traduce in un consumo minore di unità con conseguente risparmio complessivo.

Con le terapie standard è prevista una spesa annua per paziente di circa 220.000 euro.

Portare un paziente al livello di “sanguinamenti zero”, invece, significa cambiare

completamente la sua vita, riducendo al tempo stesso la disabilità, gli interventi chirurgici e la spesa complessiva prevista per la sua gestione.

L'emofilia è una malattia che richiede un approccio integrato multidisciplinare e una gestione del paziente a trecentosessantagradi. Dal punto di vista tecnico è necessario ragionare attentamente sul binomio della continuità ospedale-territorio. Il servizio di continuità assistenziale deve essere organizzato attraverso un team multidisciplinare in grado di garantire un approccio completo alle necessità del paziente.

Il percorso migliore che dovrebbe essere seguito, per ottenere una efficiente gestione del paziente emofilico e quindi anche un'ottimale sostenibilità di spese per il Sistema Sanitario Nazionale, richiede un **cambio di passo che preveda la definizione chiara dell'obiettivo, e quindi, l'applicazione di PDTA regionali e nazionali aggiornati con le più recenti evidenze cliniche e farmaco economiche, al fine di seguire il paziente lungo tutto il suo percorso, massimizzando il beneficio clinico e la costo-efficacia dei diversi interventi di salute.**

CONCLUSIONI

I trattamenti farmacologici EHL rappresentano per la cura dell'emofilia A congenita un vantaggio in termini di efficacia, aderenza e miglioramento della qualità di vita del paziente. La possibilità di ridurre il numero di infusioni endovenose rispetto all'utilizzo delle terapie ad emivita standard migliora profondamente la vita del paziente e la sua aderenza alla terapia. Nella pratica clinica è stato osservato che la somministrazione cronica di un trattamento a emivita prolungata migliora il dolore articolare con conseguente riduzione del danno a carico delle articolazioni e quindi di inabilità.

L'emofilia A congenita è una patologia per cui il paziente necessita di terapie personalizzate. È fondamentale consentire allo specialista di misurarsi con i diversi approcci farmaceutici al fine di individuare la miglior terapia personalizzata. In tal senso risulta fondamentale considerare sempre l'andamento farma-

cocinetico dei trattamenti al fine di avere chiara la scelta dei tempi di infusione. I fabbisogni di trattamento non sono uguali per tutti e ogni paziente è diverso dall'altro. Lo stesso fattore VIII utilizzato in pazienti diversi, infatti, presenta una diversa emivita.

Le terapie personalizzate con fattori EHL garantiscono un livello minimo costante di fattore VIII circolante, necessario all'ottenimento di migliori outcome clinici. La terapia, dunque, deve essere aggiustata in maniera appropriata alle necessità del singolo paziente sia su base farmacocinetica che sulla base di quelle che sono le esigenze di vita.

È necessario un cambio di passo nei modelli di valutazione. Lo scopo delle valutazioni, nell'emofilia, non deve essere una riduzione dei sanguinamenti ma piuttosto il raggiungimento del così detto “sanguinamento zero”.

I nuovi studi clinici e la pratica clinica,

dimostrano che un numero variabile di pazienti trattati cronicamente con terapie EHL, raggiunge un livello di “sanguinamento zero”. Portare un paziente a zero sanguinamenti significa cambiare la sua vita riducendo al tempo stesso la disabilità, gli interventi chirurgici e la spesa complessiva prevista per la sua gestione.

In tal senso, è auspicabile fare scelte economiche consapevoli del reale impatto della patologia sul budget sanitario e del risparmio effettivo complessivo e a lungo termine. Una profilassi efficace con trattamenti più efficaci ridurrebbe ulteriormente l'impatto sui costi indiretti.

Fondamentale è il contributo del farmacista ospedaliero e dei servizi farmaceutici territoriali per garantire appropriatezza, monitoraggio delle terapie e sostenibilità delle innovazioni con l'obiettivo ultimo di generare valore per il sistema complessivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Hazendonk H, et al. *Blood Reviews* 2018; 32:265-271
2. Srivastava A, et al. "WFH Guidelines-Guidelines for the management of haemophilia". *Haemophilia* 2013;19:c1-c47
3. Rapporto ISTISAN 20/14. Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite. Rapporto 2018
4. White et al. *Thromb Haemost.* 2001; 85:560
5. Simpson ML, Valentino LA. *Expert Rev Hematol* 2012;5(4):459-468.
6. Cassis F. Psychosocial care for people with Hemophilia. *Treatment of Hemophilia* 2007; 44:1-16. Editore World Federation of Hemophilia
7. Potì S, et al. *Journal of Adolescence and Youth* 2018;23:133-144
8. Witkop M, et al. *Am J Hematol* 2015;90: S3-S10
9. Khair K. *J Haem Pract* 2016;3(2): doi:10.17225/jhp00075
10. Chen S, et al. *Am J Manag Care* 2016;22: S126-S133
11. Von Mackensen S, et al. *Haemophilia* 2019;25:424-432
12. Principi di trattamento e aggiornamento delle raccomandazioni per la terapia sostitutiva dell'emofilia A e B. Associazione Italiana Centri Emofilia. Aggiornamento 2018
13. 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
14. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, et al.; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011; 9: 700-10
15. Samuelson Bannow B, Recht M, Negrier C, et al. Factor VIII: long-established role in haemophilia A and emerging evidence beyond haemostasis. *Blood Rev* 2019; 35:
16. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Med* 1994; 236: 391-9. 15
17. Oladapo AO, Epstein JD, Williams E, et al. Health-related quality of life assessment in haemophilia patients on prophylaxis therapy: a systematic review of results from prospective clinical trials. *Haemophilia* 2015; 21: e344-58
18. A. Schep, S.J., *Blood Reviews* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.02.003>
19. Mahlangu J, et al. *Haemophilia* 2018; 24:348-358
20. Di Minno A, Spadarella G, Esposito S, Mathew P, Di Minno G, Mannucci PM. *Blood Rev.* 2021 Nov; 50:100849. doi: 10.1016/j.blre.2021.100849. Epub 2021 May 7. PMID: 34024681
21. Witkop M, et al. *Am J Hematol* 2015;90: S3-S10
22. Lambert T, et al. *Ther Adv Hematol* 2018; 9:295-308
23. Thornburg C, et al. *Patient Preference and Adherence* 2017; 11:1677-1686
24. Mancuso ME, et al. *J Clin Med* 2017;6:39;doi:10.3390/jcm6040039
25. Iorio A. Using pharmacokinetics to individualize hemophilia therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 2017: 595-604
26. Bullement A, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Recombinant Factor VIII Fc-Fusion Protein (rFVIII-Fc) for the Treatment of Severe Hemophilia A in Italy Incorporating Real-World Dosing and Joint Health Data. *Pharmacoecon Open.* 2020;4(1):133-142
27. Mannucci PM, et al. *Haemophilia.* 2021. PMID: 33955638 Review.



 **Copyright © 2020 by MAPCOM Consulting Srl**
Corso Magenta, 81 - 20123 Milano (MI) - Tel. +39 02 49518300

Direttore Responsabile
Pamela Scarlata