



LETTER TO
THE EDITOR

Kovaltry® nel trattamento sostitutivo per i pazienti con emofilia A

Kovaltry® for the replacement therapy in patients with Hemophilia A

Daniela Paola Roggeri¹, Alessio Colombo², Alessandro Roggeri¹

¹ ProCure Solutions, Nembro (BG)

² Bayer S.p.a., Milano

KEYWORDS

Hemophilia A; Recombinant factor VIII; Replacement therapy

L'EMOFILIA A

L'emofilia, patologia rara a trasmissione genetica correlata al cromosoma X di tipo recessivo, fa parte delle malattie congenite della coagulazione del sangue caratterizzate dalla carenza di una delle proteine coinvolte nella cascata della coagulazione. In particolare si riscontra nei soggetti affetti da emofilia A un'alterazione del gene F8 codificante la proteina del Fattore VIII (FVIII), che risulta di conseguenza carente o con difetti funzionali.

La presentazione clinica dell'emofilia A è caratterizzata da emorragie spontanee o traumatiche, con particolare interessamento dei muscoli e delle articolazioni (in particolare ginocchio, caviglia e gomito); in caso di mancato o inadeguato trattamento, ematomi ricorrenti a carico della stessa articolazione possono provocare un processo degenerativo dei tessuti articolari (artropatia emofilica) che, nel tempo, risulta in deformità e impotenza funzionale dell'articolazione. Inoltre, nel caso le emorragie si verificano a livello intracranico oppure interessino gli organi interni, possono mettere a rischio la vita del soggetto emofilico.

La patologia viene classificata in forme lievi, moderate e gravi, in funzione della percentuale di attività del FVIII residuo in circolo. Nell'emofilia A grave i livelli di FVIII sono praticamente indosabili (<1%).

Dal punto di vista epidemiologico in Italia il Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite [1] conferma sostanzialmente le rile-

vazioni della *World Federation of Hemophilia* riportando una prevalenza della malattia di 6,2/100.000 abitanti; nel 2013, dei 3.751 soggetti con emofilia A registrati, 1.752 risultavano affetti dalla forma grave.

L'emofilia, per la quale ad oggi non esiste una cura, ha un impatto significativo sulla qualità della vita dei pazienti (scuola, lavoro, vita privata). Ad oggi, infatti, il trattamento per i pazienti affetti da emofilia A è costituito dalla somministrazione endovenosa del fattore carente o mancante (il FVIII), come riportato sia dalla linee guida internazionali (*World Federation of Hemophilia*) [2] che dalle linee guida italiane (Associazione Italiana Centri Emofilia) [3]. L'infusione di FVIII permette di trattare un'emorragia in atto attraverso una temporanea correzione della carenza del FVIII (terapia *on demand*) o, se effettuata con regolarità e a lungo termine (profilassi), consente una riduzione della tendenza al sanguinamento e delle conseguenze negative che le emorragie hanno sullo stato articolare, mantenendo dei livelli di fattore in circolo tali da evitare il sanguinamento spontaneo [2,3]. Tale somministrazione, che in tempi passati avveniva in regime ospedaliero, attualmente viene effettuata in regime domiciliare dopo adeguato *training* del paziente o dei *caregiver*, con conseguente impatto positivo sulla qualità di vita dei pazienti stessi e delle loro famiglie [4].

La profilassi è l'approccio attualmente riconosciuto come il trattamento più adatto per la prevenzione delle complicanze ar-

Corresponding author

Daniela Paola Roggeri
daniela_roggeri@
procuresolutions.it

Disclosure

This paper was financially supported by Bayer S.p.a.

ticolari, da instaurare precocemente nei bambini con emofilia A grave; i benefici di tale regime terapeutico sono stati dimostrati anche nei pazienti adolescenti e adulti. La profilassi richiede usualmente somministrazioni di fattore tre volte a settimana o a giorni alterni, anche se la frequenza di somministrazione può variare a seconda del tipo di farmaco utilizzato e della risposta del singolo paziente a quel farmaco (farmacocinetica).

Negli ultimi anni le terapie disponibili sono migliorate in sicurezza con l'utilizzo di concentrati plasmatici, prodotti attraverso tecniche di purificazione sempre più sofisticate e sottoposti a metodiche di inattivazione virale, fino ai fattori ottenuti con la tecnologia da DNA ricombinante, privi di qualunque proteina di origine umana e animale.

I PRODOTTI RICOMBINANTI PER IL TRATTAMENTO DELL'EMOFILIA A

Il nuovo farmaco Kovaltry® (octocog alfa *full-length* a catena intera non modificata, siringa pre-riempita e *vial adapter*), è una proteina glicosilata formulata con saccarosio, ed è il primo prodotto a base di fattore VIII ricombinante a catena intera sottoposto a nanofiltrazione con filtro da 20 nm. L'aggiunta di questa metodica al processo produttivo rappresenta un'ulteriore garanzia di sicurezza, risultando in grado di rimuovere anche potenziali virus non capsulati, agenti patogeni non ancora noti e aggregati proteici, riducendo così il rischio di trasmissione patogena. Nessuna proteina di origine umana o animale è presente nelle fasi di fermentazione, purificazione o formulazione del processo produttivo di Kovaltry®, pertanto nessuna proteina esogena può essere presente nel prodotto finale.

L'efficacia e la sicurezza di Kovaltry® sono state valutate nell'ampio programma di sviluppo clinico LEOPOLD [5-7], costituito da tre studi internazionali condotti su oltre 200 tra bambini, adolescenti e adulti affetti da emofilia A. Dalla valutazione dei singoli studi e dall'analisi aggregata dei dati degli studi LEOPOLD I e II, che avevano come endpoint primario il tasso annualizzato di sanguinamento (ABR), è emersa l'efficacia clinica della profilassi con Kovaltry® e la sua superiorità rispetto al trattamento *on demand*.

In particolare, l'utilizzo in profilassi di Kovaltry® ha dimostrato una diminuzione dell'ABR di circa il 97% rispetto al trattamento *on demand* (2 vs 60 sanguinamenti/paziente/anno; $p < 0,0001$) consentendo

di ridurre, in prospettiva, la progressione dell'artropatia emofilica.

Gli studi LEOPOLD I e LEOPOLD II hanno altresì dimostrato che Kovaltry® permette di ottenere una prevenzione efficace dei sanguinamenti sia con 3 somministrazioni alla settimana (3x), sia con 2 somministrazioni alla settimana (2x), riducendo nel caso del regime 2x anche il consumo per paziente di FVIII. Nello studio LEOPOLD I infatti, su un totale di 62 pazienti, 18 (29%) hanno ricevuto il regime di profilassi con somministrazione 2 volte alla settimana (2x), mentre nello studio LEOPOLD II, su 59 pazienti, 28 (47%) hanno ricevuto tale regime di profilassi ridotto.

Inoltre, circa un terzo dei pazienti in profilassi con Kovaltry® non ha riportato sanguinamenti durante il periodo di osservazione degli studi. Nello studio LEOPOLD Kids Parte A, circa la metà dei pazienti non ha avuto sanguinamenti per l'intero periodo di osservazione dello studio, durato oltre un anno.

I prodotti ricombinanti per il trattamento dell'emofilia A ad oggi rimborsati in Italia sono Advate®, Helixate Nexgen®, Kogenate Bayer®, Recombinate® (octocog alfa), Refacto AF® (morococog alfa), NovoEight® (turocog alfa) e Nuwiq® (simocog alfa). Per ciascuno di questi farmaci la scheda tecnica raccomanda un dosaggio di 20-40 UI/kg ogni 2/3 giorni [8-14]. In alternativa NovoEight® (turocog), è raccomandato ad un dosaggio di 20-40 UI/kg ogni due giorni oppure di 20-50 UI/kg 3 volte alla settimana [13].

Il nuovo farmaco Kovaltry®, prevede un dosaggio (come da scheda tecnica approvata – RCP [15]) di 20-40 UI/kg con una frequenza di somministrazione ridotta a 2 o 3 volte alla settimana, il che può consentire un numero di somministrazioni su base annua ed un dosaggio complessivo di farmaco assunto per paziente inferiore rispetto ai trattamenti attualmente in commercio (Tabella I).

In termini di numero di somministrazioni/anno per paziente, i valori minimi, medi e massimi deducibili dalle schede tecniche, sono riportati in Figura 1.

CONCLUSIONI

L'utilizzo di Kovaltry® come raccomandato in scheda tecnica (20-40 UI/kg 2-3 volte a settimana), consentendo di ridurre il numero di somministrazioni/anno, può determinare una riduzione fino al 15% del consumo di Unità Internazionali di farmaco rispetto ai prodotti attualmente disponibili. Rispetto a NovoEight®, la riduzione del consumo di UI con Kovaltry® può aumentare fino al

Farmaco	Posologia ¹	Dosaggio (UI/kg) ¹		Somministrazioni annue (n.) ²		Consumo annuo (UI/kg)	
		Min	Max	Min	Max	Min	Max
Kovaltry® (octocog alfa)	20-40 UI/kg 2-3 volte a settimana	20	40	104	156	2.080	6.240
Advate® (octocog alfa)	20-40 UI/kg ogni 2/3 giorni	20	40	122	183	2.433	7.300
Kogenate Bayer® (octocog alfa)	20-40 UI/kg ogni 2/3 giorni	20	40	122	183	2.433	7.300
Helixate Nexgen® (octocog alfa)	20-40 UI/kg ogni 2/3 giorni	20	40	122	183	2.433	7.300
Recombinate® (octocog alfa)	20-40 UI/kg ogni 2/3 giorni	20	40	122	183	2.433	7.300
Refacto AF® (morococog)	20-40 UI/kg ogni 2/3 giorni	20	40	122	183	2.433	7.300
Nuwiq® (simococog)	20-40 UI/kg ogni 2/3 giorni	20	40	122	183	2.433	7.300
NovoEight® (turocog)	20-40 UI/kg ogni 2 giorni	20	40	183	183	3.650	7.300
	20-50 UI/kg 3 volte a settimana	20	50	156	156	3.120	7.800

Tabella 1. Consumo medio annuo per paziente delle terapie disponibili

¹ Da RCP [8-15]

² Il numero di somministrazioni annue è stato arrotondato all'intero più vicino

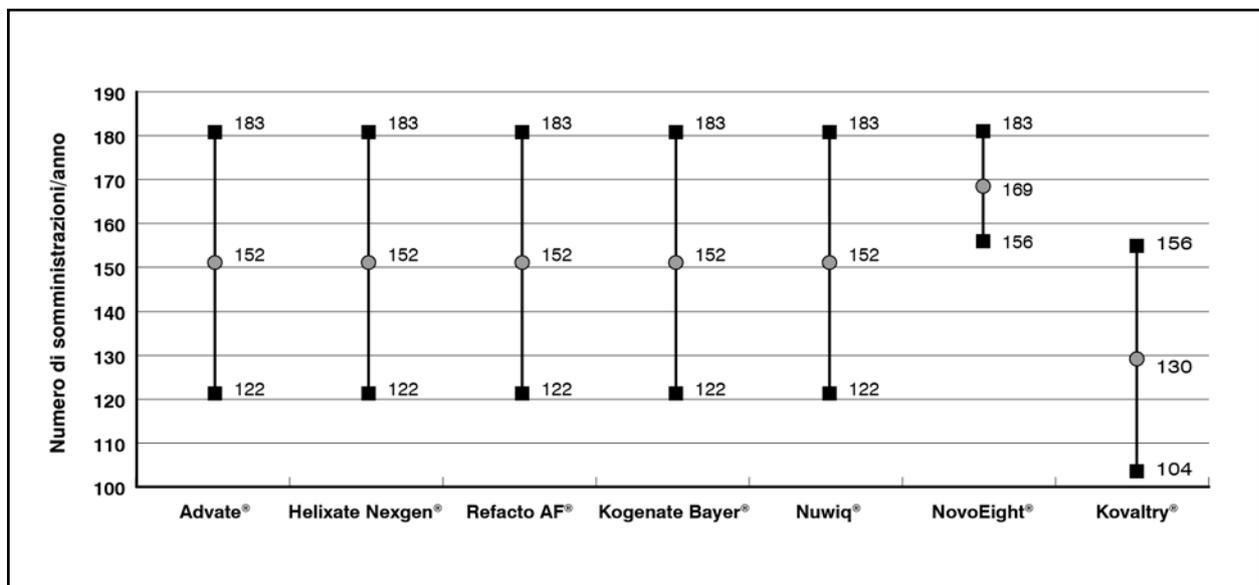


Figura 1. Numero medio, minimo e massimo di somministrazioni/anno per specialità

33%. Tale minor consumo si può verificare considerando entrambe le frequenze di somministrazione previste per Kovaltry® (2 o 3 volte a settimana), ed è ottenibile grazie alla potenziale riduzione nella frequenza di iniezioni a parità di dosaggio raccomandato per singola somministrazione. Il potenziale beneficio in termini di minor consumo con Kovaltry® potrà in futuro essere valutato in condizioni *real life* nella pratica clinica corrente.

Il programma di sviluppo clinico LEOPOLD ha dimostrato con uno studio randomizzato (LEOPOLD II) [5] l'efficacia e la sicurezza di Kovaltry® impiegato in regime di profilassi sia a bassa dose (somministrato 2 volte/settimana), sia a dosaggio standard (somministrato 3 volte/settimana), evidenziando la

possibilità di un dosaggio flessibile e di una riduzione della frequenza delle infusioni rispetto a quanto raccomandato per i prodotti attualmente disponibili. Un approccio che riduca il numero di somministrazioni/anno senza alcun aumento del dosaggio come quello proposto per Kovaltry® può determinare un miglioramento della qualità di vita del paziente, oltre che indurre potenziali risparmi per il SSN per un minor consumo di FVIII e portare a ridotti costi legati ad un minor rischio di emorragie intercorrenti e relative complicanze, grazie alla facilitazione dell'aderenza alla terapia. L'impatto di questi vantaggi nella pratica clinica potrà essere valutato con l'utilizzo di Kovaltry® in più ampie ed eterogenee popolazioni di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Istituto Superiore di Sanità. Registro Nazionale Coagulopatie Congenite. Rapporto 2013. F. Abbonizio, A. Giampaolo, R. Arcieri, H. J. Hassan e Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) 2015, iii, 72 p. Rapporti ISTISAN 15/14
2. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the clinical investigation of recombinant and 4 human plasma-derived factor VIII products. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev. 1. 21 maggio 2015
3. Rocino A, Coppola A, Franchini M, et al. Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. *Blood Transfusion* 2014; 12: 575-98; <http://dx.doi.org/10.2450/2014.0223-14>
4. Strawczynski H, Stachewitsch A, Morgenstern G, et al. Delivery of care to hemophilic children: home care versus hospitalization. *Pediatrics* 1975; 51: 986-91
5. Kavakli K, Yang R, Rusen L, et al. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). *J Thromb Haemost* 2015; 13: 360-9; <http://dx.doi.org/10.1111/jth.12828>
6. Saxena K, Lalezari S, Oldenburg J, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of BAY 81-8973, a full-length plasma-protein-free recombinant factor VIII product: results from the LEOPOLD trial. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 928
7. Ljung R, Kenet G, Mancuso ME, Kaleva V, Rusen L, Tseneklidou-Stoeter D., Michaels L.A., Shah A, Hong W, BAY 81-8973 safety and efficacy for prophylaxis and treatment of bleeds in previously treated children with severe hemophilia A: results of the LEOPOLD Kids Trial. *Haemophilia* 2016; 22: 354-60; <http://dx.doi.org/10.1111/hae.12866>
8. Advate® – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
9. Helixate Nexgen® – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
10. Kogenate Bayer® – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
11. Recombinate® – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
12. Refacto AF® – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
13. NovoEight® – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
14. Nuwiq® – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
15. Kovaltry® – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto