



LETTER TO
THE EDITOR

Kovaltry® nel trattamento dell'emofilia A: aspetti clinici ed economici nei trial clinici registrativi

Use of Kovaltry® in patients with Hemophilia A: clinical and economical aspects from the pivotal clinical trials

Lucia Sara D'Angiolella^{1,2}, Angelo Claudio Molinari³, Paolo Angelo Cortesi^{1,2}, Antonio Coppola⁴, Lorenzo Giovanni Mantovani¹

¹ Centro di Studio e Ricerca sulla Sanità Pubblica (CESP), Università degli studi Milano-Bicocca, Monza

² Fondazione CHARTA, Milano

³ Dipartimento di Ricerca Trasazionale e Medicina di Laboratorio – Unità Operativa Semplice Emostasi e Trombosi Ospedale Pediatrico G. Gaslini, Genova

⁴ Centro di Riferimento Regionale per le Emocoagulopatie, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli

KEYWORDS

Hemophilia A; Recombinant factor VIII; Kovaltry

EMOFILIA A E TRATTAMENTI DISPONIBILI

L'emofilia A è una malattia genetica caratterizzata da deficit di Fattore VIII della coagulazione, con un grave impatto sia dal punto di vista clinico, sia dal punto di vista della qualità della vita dei pazienti [1-3]. I pazienti affetti da emofilia, con frequenza e gravità proporzionali all'entità del difetto coagulativo, presentano episodi di sanguinamento, spontanei e post-traumatici, in particolare a livello di articolazioni (emartri) e muscoli (ematomi) [4]. Negli ultimi anni si è verificato un continuo miglioramento nel trattamento dei pazienti affetti da emofilia, grazie alla disponibilità di concentrati di FVIII ricombinante (rFVIII), caratterizzati da elevata sicurezza ed efficacia, e alla diffusione di regimi di trattamento continuativo mirati a prevenire le emorragie (profilassi), che hanno chiaramente dimostrato una associazione con un migliore outcome clinico, in termini di stato articolare e di qualità della vita, rispetto al trattamento eseguito dopo un sanguinamento, il trattamento a domanda (OD) [2,5]. Tuttavia, nonostante i grandi progressi ottenuti, la protezione offerta dalla profilassi non è ancora ottimale [6].

Dal punto di vista economico, il costo del trattamento del paziente emofilico è principalmente associato alla terapia farmacologica [7-9]. Il trattamento in profilassi comporta una spesa sensibilmente maggiore rispetto a quello OD, con un costo stimato in Italia che si aggira tra € 180.000-200.000 per paziente-anno [9].

Per ottimizzare la gestione farmacologica dei pazienti emofilici con le risorse disponibili è fondamentale valutare i diversi prodotti di rFVIII, dal punto di vista dell'efficacia, della sicurezza e dei dosaggi utilizzati. Negli ultimi anni sono stati studiati nuovi rFVIII caratterizzati da un miglioramento del processo produttivo e della sicurezza e/o dalla possibilità di trattamento con diversi schemi di dosaggio. Tra i nuovi rFVIII sviluppati è presente Kovaltry® (Bayer Pharma AG, octocog-alfa), un rFVIII a catena intera, formulato con saccarosio, con miglioramento delle caratteristiche di glicosilazione e sottoposto a nanofiltrazione con filtro da 20 nm [10,11]. Per confermare l'efficacia di Kovaltry® in profilassi è stata effettuata un'analisi dei trial clinici registrativi negli adulti (≥ 12 anni), mettendo a confronto i risultati con quelli di studi analoghi condotti sui nuovi rFVIII disponibili in Italia: Elocta® (Biogen Idec Li-

Corresponding author

Paolo Angelo Cortesi
paolo.cortesi@unimib.it

Disclosure

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

mitted, efmoctocog-alfa) [12], NovoEight® (Novo Nordisk A/S, turoctocog-alfa) [13-15], e Nuwiq® (Octapharma AB, simoctocog-alfa) [16].

POPOLAZIONE STUDIATA

L'efficacia e la sicurezza di Kovaltry® negli adulti è stata valutata attraverso un programma di sviluppo clinico che comprendeva 2 studi internazionali (Leopold I e Leopold II) [10,11], condotti su oltre 120 adulti trattati in profilassi (età media di circa 30 anni). Gli studi hanno coinvolto una popolazione di pazienti con caratteristiche cliniche espressione di una condizione articolare compromessa e, pertanto, di difficile gestione terapeutica [10,11]. Si rilevava, infatti, un'elevata prevalenza di pazienti con *target joint*, (articolazioni con particolare frequenza di ematriti: 71% Leopold I e 89,9% Leopold II); inoltre nello studio Leopold II [10], i soggetti arruolati non avevano ricevuto profilassi regolare per più di 6 mesi consecutivi negli ultimi 5

anni e presentavano nei 12 mesi prima dello studio un elevato tasso annualizzato di sanguinamento (*Annualised Bleed Rate* – ABR) pari a 38,4 e 45,6 nei pazienti assegnati a un regime di profilassi 2 volte e 3 volte a settimana, rispettivamente.

Nei trial clinici registrativi degli altri 3 prodotti valutati, solo lo studio con Elocta® [12] riportava la prevalenza di *target joint* tra i pazienti assegnati ai diversi regimi di trattamento, che era pari al 61,8% nel gruppo che ha ricevuto profilassi individualizzata; nello studio su Nuwiq® [16] si riportava, invece, quale indice dello stato articolare dei pazienti arruolati, un punteggio medio dell'*Haemophilia Joint Health Score* pari a 34,6. In questi studi i soggetti assegnati al trattamento in profilassi presentavano, nei 12 mesi precedenti, un ABR medio di 20,7 per Nuwiq® e un ABR mediano di 6,0 per Elocta®; inoltre, la prevalenza di soggetti arruolati già in trattamento con regime di profilassi era elevata rispetto ai trial di Kovaltry® e compresa tra 60,3% (NovoEight®) e 73,8% (Elocta®) [12,16].

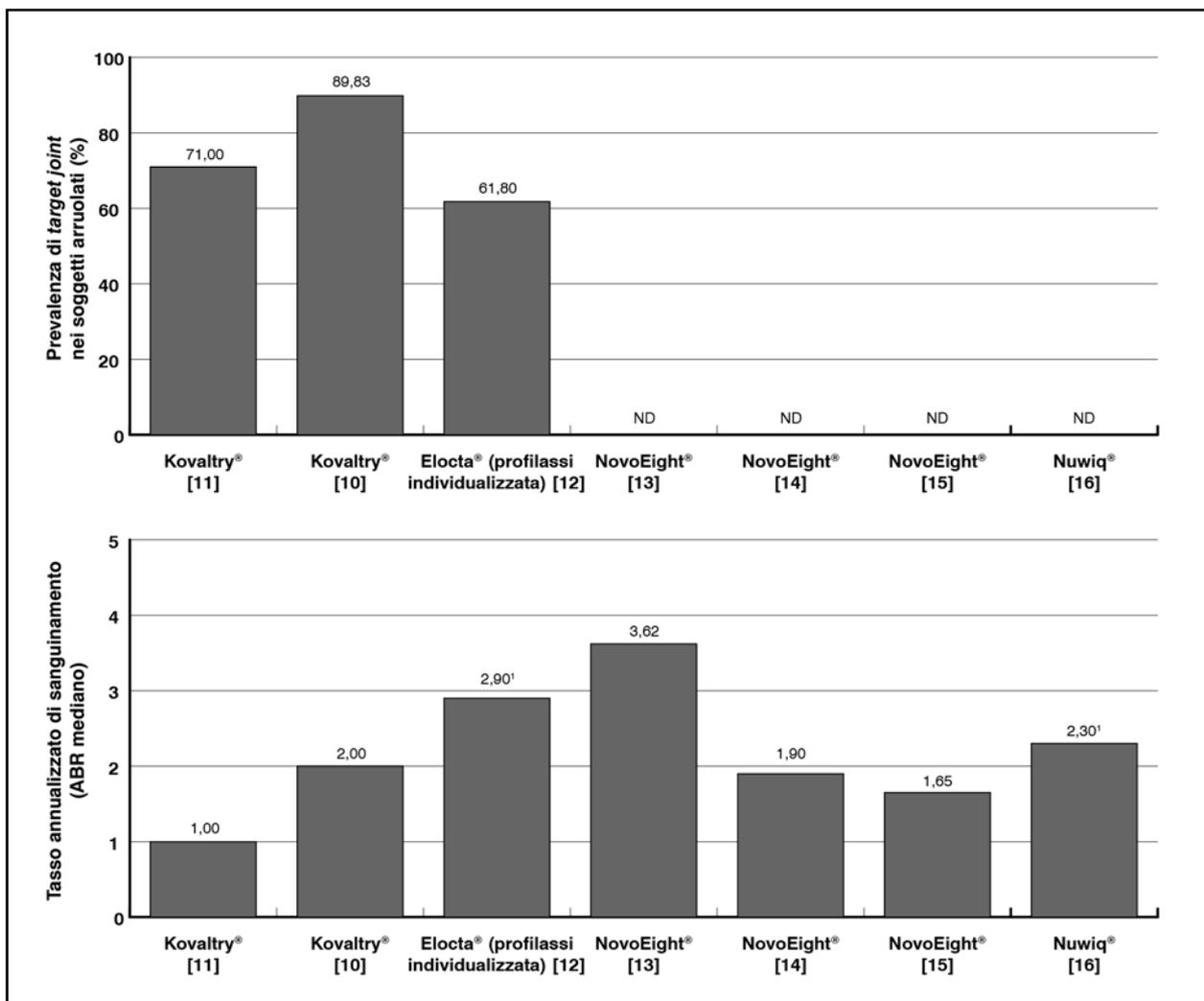


Figura 1. Target joint presenti nelle popolazioni arruolate negli studi clinici e relativi ABR ottenuti nei trattamenti in profilassi valutati [10-16]

¹ ABR stimato attraverso modello binomiale negativo

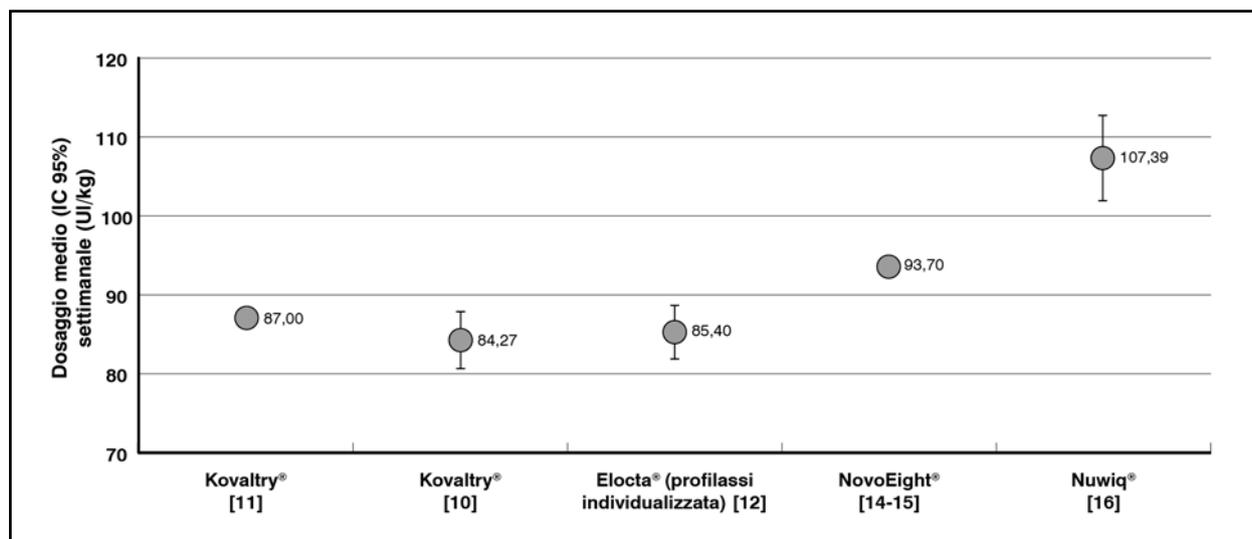


Figura 2. Dosaggi medi settimanali riportati dai diversi prodotti quando usati in regime di profilassi negli studi registrativi [10-16]

EFFICACIA

L'efficacia di Kovaltry® è stata valutata osservando i soggetti arruolati per un tempo di 12 mesi e utilizzando come endpoint primario l'ABR [10,11]. Kovaltry® era l'unico prodotto valutato attraverso uno studio clinico randomizzato (OD vs profilassi con regimi di dosaggio 2 o 3 volte a settimana nel Leopold II [10]) e, come NovoEight® [13-15], con un follow-up di almeno 12 mesi dei soggetti arruolati. Gli studi di Elocta® e Nuwiq® presentavano, invece, un follow-up più breve (mediana di 7,4 mesi e media di 5,92 mesi, rispettivamente) [12,16]. In tutti i trial l'ABR era utilizzato come endpoint d'efficacia, come raccomandato dall'*European Haemophilia Therapy Standardization Strategy Board* [17].

Dagli studi valutati Kovaltry®, Elocta® e Nuwiq® [10-12,16] mostravano un'efficacia maggiore del 90% nella riduzione dei sanguinamenti nei pazienti in profilassi rispetto a un trattamento OD. Kovaltry® riportava un ABR mediano di 2,0 nella popolazione trattata con uno dei due regimi di profilassi nel Leopold II [10] mentre l'ABR mediano era di 1,0 nello studio Leopold I [11]. Risultati sostanzialmente simili erano riportati anche negli studi degli altri prodotti (Figura 1). Negli studi di Elocta® e Nuwiq®, l'endpoint primario (ABR) era stimato attraverso un modello binomiale negativo che correggeva per la sovradisersione dei dati e che considerava nell'analisi il diverso tempo d'osservazione in regime di profilassi dei soggetti trattati [12,16].

DOSAGGIO

Data l'importanza dell'impatto economico legato all'utilizzo del rFVIII, è stata fatta una valutazione dei dosaggi settimanali utilizzati

per ottenere l'efficacia sopra riportata. I due studi su Kovaltry® hanno riportato un dosaggio medio settimanale simile e inferiore a 90 IU/kg a settimana; più precisamente nel Leopold I il dosaggio è stato di 87,0 IU/kg e nel Leopold II di 84,3 IU/kg [10,11] (Figura 2). Gli altri studi hanno riportato dosaggi simili e in alcuni casi maggiori; in particolare, per Elocta® nella profilassi personalizzata si registrava un dosaggio settimanale medio di 85,4 IU/kg [12], per NovoEight® di 93,7 IU/kg [14,15] e per Nuwiq® di 107,4 IU/kg [16].

CONCLUSIONI

L'efficacia, la sicurezza e il dosaggio di Kovaltry® nel trattamento di profilassi sono stati valutati attraverso un programma robusto e completo di sviluppo clinico, che includeva l'unico trial clinico randomizzato (Leopold II) e della durata di 1 anno [10,11].

Considerando tutti i trial, si evidenzia come i pazienti arruolati rappresentino popolazioni eterogenee, differenti per caratteristiche cliniche quali la prevalenza di pazienti con un pregresso trattamento di profilassi all'arruolamento e con *target joint*. Tali differenze possono riflettere, nel complesso, una diversa gravità clinica e, pertanto, incidere nell'impatto che la profilassi può avere nella popolazione studiata. Nel caso di Kovaltry®, in particolare, si evidenzia una maggiore prevalenza di *target joint* (90% nel Leopold II) e una elevata tendenza al sanguinamento (ABR medio ~40 nel periodo precedente allo studio) nella popolazione studiata.

Pertanto, pur considerando l'eterogeneità dei metodi utilizzati per stimare l'ABR e dei parametri adoperati per riportarne la variabilità, che rende difficile il confronto diretto tra i prodotti considerati, il trattamento con

Kovaltry® si è dimostrato di pari efficacia, nonostante la popolazione studiata fosse “più critica” rispetto agli altri studi analizzati. In tale contesto, si può sottolineare come l'efficacia in termini di protezione (ABR) sia ottenuta da Kovaltry® con dosaggi mai superiori, in qualche caso anche inferiori, rispetto agli altri prodotti valutati, comportando, pertanto, un possibile risparmio per il Servizio Sanitario Nazionale. Kovaltry® è un rFVIII che si presenta quale valida opzione di trattamento in profilassi nei soggetti con Emofilia A. I risultati di queste analisi, che si basano su dati di trial clinici registrativi, attendono la conferma nella comune pratica clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Barr RD, Saleh M, Furlong W, et al. Health status and health-related quality of life associated with hemophilia. *Am J Hematol* 2002; 71: 152-60; <https://doi.org/10.1002/ajh.10191>
2. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011; 9: 700-10; <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04214.x>
3. Gringeri A, Leissing C, Cortesi PA, et al. Health-related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor complex concentrate: results from the Pro-FEIBA study. *Haemophilia* 2013; 19: 736-43; <https://doi.org/10.1111/hae.12178>
4. Valentino LA, Hakobyan N, Enockson, et al. Exploring the biological basis of haemophilic joint disease: experimental studies. *Haemophilia* 2012; 18: 310-8; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02669.x>
5. Noone D, O'Mahony B, van Dijk JP, et al. A survey of the outcome of prophylaxis, on-demand treatment or combined treatment in 18-35-year old men with severe haemophilia in six countries. *Haemophilia* 2013; 19: 44-50; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02934.x>
6. Ar MC, Baslar Z, Soysal T. Personalized prophylaxis in people with hemophilia A: challenges and achievements. *Expert Rev Hematol* 2016; 9: 1203-8; <https://doi.org/10.1080/17474086.2016.1252670>
7. Kodra Y, Cavazza M, Schieppati A, et al. The social burden and quality of life of patients with haemophilia in Italy. *Blood Transfus* 2014; 12 Suppl 3: s567-75; <https://doi.org/10.2450/2014.0042-14s>
8. Rocino A, Cortesi PA, Scalone L, et al.; European Haemophilia Therapy Strategy Board (EHTSB). Immune tolerance induction in patients with haemophilia a and inhibitors: effectiveness and cost analysis in an European Cohort (The ITER Study). *Haemophilia* 2016; 22: 96-102; <https://doi.org/10.1111/hae.12780>
9. Abbonizio F, Giampaolo A, Coppola A, et al.; Italian Association of Haemophilia Centres. Therapeutic management and costs of severe haemophilia A patients with inhibitors in Italy. *Haemophilia* 2014; 20: e243-50; <https://doi.org/10.1111/hae.12456>
10. 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; <https://doi.org/10.1111/jth.12828>
11. Saxena K, Lalezari S, Oldenburg J, et al. Efficacy and Safety of BAY 81-8973, a full length recombinant factor VIII: results from the LEOPOLD I. *Haemophilia* 2016; 22: 706-12; <https://doi.org/10.1111/hae.12952>
12. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 2014; 123: 317-25; <https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-529974>
13. Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian™1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. *Haemophilia* 2013; 19: 691-7; <https://doi.org/10.1111/hae.12159>
14. Ozelo M, Misgav M, Abdul Karim F, et al. Long-term patterns of safety and efficacy of bleeding prophylaxis with turoctocog alfa (NovoEight®) in previously treated patients with severe haemophilia A: interim results of the guardian™2 extension trial. *Hemophilia* 2015; 21: e436-9; <https://doi.org/10.1111/hae.12737>
15. Lentz SR, Cerqueira M, Janic D, et al. Interim results from a large multinational extension trial (guardian™2) using turoctocog alfa for prophylaxis and treatment of bleeding in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2016; 22: e445-9; <https://doi.org/10.1111/hae.12990>
16. Tiede A, Oldenburg J, Lissitchkov T, et al. Prophylaxis vs. on-demand treatment with Nuwiq® (Human-cl rhFVIII) in adults with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2016; 22: 374-80; <https://doi.org/10.1111/hae.12859>
17. Hermans C, Klamroth R, Richards M, et al. Outcome measures in European patients with haemophilia: Survey of implementation in routine clinical practice, perception of relevance and recommendations by European treaters in the EHTSB. *Haemophilia* 2016 [Epub ahead of print]; <https://doi.org/10.1111/hae.13085>