



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

085

DECRETO N. DEL 12 AGO. 2020

OGGETTO: Decreto del Direttore Generale Sanità e Sociale n. 16 del 30.1.2019 - Individuazione dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione del farmaco emicizumab (Hemlibra – Registered), classe di rimborsabilità A, indicato per la profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A con inibitori del fattore VIII. Hemlibra – Registered può essere usato in tutte le fasce d'età -.

Integrazione dell'elenco dei centri e aggiornamento per nuove indicazioni terapeutiche del farmaco emicizumab (Hemlibra – Registered) e recepimento del documento "Emicizumab (Hemlibra) - profilassi emofilia congenita A grave in assenza di inibitori del FVIII".

NOTE PER LA TRASPARENZA: si integra e si aggiorna il proprio decreto n. 16 del 30.1.2019 a seguito della determina AIFA n. 206 del 21.2.2020 che ha autorizzato la rimborsabilità per nuove indicazioni terapeutiche del farmaco emicizumab (Hemlibra – Registered). Si recepisce un documento elaborato dal "Gruppo di lavoro sui farmaci per la cura dell'emofilia".

IL DIRETTORE GENERALE AREA SANITÀ E SOCIALE

- VISTO il proprio decreto n. 16 del 30.1.2019 "Individuazione dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione del farmaco emicizumab (Hemlibra – Registered), classe di rimborsabilità A, indicato per la profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A con inibitori del fattore VIII. Hemlibra – Registered può essere usato in tutte le fasce d'età".
- ESAMINATA la proposta del Coordinamento Regionale per le Malattie Rare, valutata in sede di Commissione Tecnica Regionale Farmaci, di autorizzare alla prescrizione del suddetto farmaco anche la UOSD Malattie trombotiche ed emorragiche dell'Azienda Ospedale-Università Padova;
- DATO ATTO che in sede di CTRF è stato proposto di elaborare un documento di analisi delle informazioni e delle evidenze disponibili sul nuovo trattamento profilattico dell'emofilia A severa senza inibitore a base di emicizumab, mirato a fornire elementi a supporto di medico e paziente nella scelta e gestione del trattamento profilattico, tenuto conto delle opzioni clinico-terapeutiche già disponibili e a garantire un approccio al trattamento condiviso sull'intero territorio regionale;
- ESAMINATO il documento "Emicizumab (Hemlibra) - profilassi emofilia congenita A grave in assenza di inibitori del FVIII", elaborato dal gruppo di lavoro allo scopo istituito e condiviso con le Associazioni di pazienti emofilici della Regione Veneto, come licenziato dalla CTRF nella seduta del 16 luglio 2020;
- VISTA la D.G.R. 14.5.2019, n. 614 <<Approvazione delle schede di dotazione delle strutture ospedaliere e delle strutture sanitarie di cure intermedie delle Aziende Ulss, dell'Azienda Ospedale-Università di Padova, dell'Azienda Ospedale Universitaria Integrata di Verona, dell'Istituto Oncologico Veneto – IRCCS, della Società partecipata a capitale interamente pubblico "Ospedale Riabilitativo di Alta specializzazione" e degli erogatori ospedalieri privati accreditati. L.r. 48/2018 "Piano Socio Sanitario Regionale 2019-2023". Deliberazione n. 22/CR del 13 marzo 2019>>;
- VISTA la D.G.R. n. 763 del 14.5.2015 di recepimento dell'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sul documento "Piano nazionale per le malattie rare (PNMR)" e di

aggiornamento della rete dei Centri Interregionali di Riferimento dell'area vasta, accreditati per le Malattie Rare;

VISTA la D.G.R. n. 1522 del 25.9.2017 <<Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'art. 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502" Attuazione dell'allegato 7 - "Elenco malattie rare esentate dalla partecipazione al costo">>;

VISTA la determina AIFA n. 206 del 21.2.2020 (G.U. n. 71 del 18.3.2020) relativa a *Regime di rimborsabilità e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale per uso umano «Hemlibra»* - per le nuove indicazioni terapeutiche *profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A severa (deficit congenito di fattore VIII, FVIII < 1%) senza inibitori del fattore VIII «Hemlibra» può essere usato in tutte le fasce d'età* - che lo pone in classe di rimborsabilità A-PHT e che ai fini della fornitura, lo assoggetta a prescrizione medica limitativa (RRL), vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti ematologo ed internista (RRL);

VISTA la legge regionale n. 19 del 25.10.2016 - *Istituzione dell'ente di governance della sanità regionale veneta denominato "Azienda per il governo della sanità della Regione del Veneto - Azienda Zero". Disposizioni per la individuazione dei nuovi ambiti territoriali delle Aziende ULSS;*

VISTO il proprio decreto n. 84 del 7.7.2017 "Approvazione dell'atto aziendale dell'Azienda per il governo della sanità della Regione Veneto - Azienda Zero. D.G.R. n. 733 del 29 maggio 2017", nella parte in cui tra le funzioni che la U.O.C. HTA dell'Azienda Zero deve assicurare è indicato il "supporto alla funzione logistica mediante la valutazione ed il supporto nell'implementazione di sistemi informatizzati di prescrizione finalizzati a governare l'appropriatezza e la spesa";

PRESO ATTO del parere del Coordinamento Regionale per le Malattie Rare (di cui alla D.G.R. n. 2169 del 8.8.2008) e dell'attività svolta a supporto della scelta di adozione del presente provvedimento dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci – di cui alla D.G.R. 21.1.2019, n. 36 - come da verbali del 9.4.2020, 14.5.2020 e 16.7.2020;

DATO ATTO che con proprio decreto n. 36 del 9 aprile 2020 "Delega di funzioni al Vicedirettore dell'Area Sanità e Sociale, individuato con Deliberazione di Giunta regionale n. 407 del 31/3/2020, ai sensi dell'art. 9, c. 5 bis, della L.R. 31 dicembre 2012, n. 54 e s.m.i., e precisazioni in ordine all'esercizio di proprie funzioni" si è precisato che *al Vicedirettore dell'Area, ai sensi dell'art. 24, c. 2, della L.R. 54/2012, spettano in quanto tale le generali funzioni vicarie, in caso di assenza o temporaneo impedimento del Direttore Generale dell'Area.*

DECRETA

1. di integrare l'elenco delle Unità Operative di cui al proprio decreto n. 16 del 30.1.2019 relativo ai Centri regionali autorizzati alla prescrizione del farmaco emicizumab (Hemlibra – Registered) indicato per la profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A con inibitori del fattore VIII, con la UOSD Malattie trombotiche ed emorragiche dell'Azienda Ospedale-Università Padova;
2. di aggiornare il suddetto decreto n. 16 del 30.1.2019, autorizzando le Unità Operative di seguito riportate alla prescrizione del farmaco emicizumab (Hemlibra – Registered) anche per le nuove indicazioni terapeutiche di cui alla determina AIFA n. 206 del 21.2.2020;

Azienda ULSS/Ospedaliera	U.O. autorizzata
IRCCS Istituto Oncologico Veneto - Castelfranco	UOC Oncoematologia
Azienda ULSS 8 Berica	UOC Ematologia (Vicenza)

Azienda Ospedale-Università Padova	UOSD Coagulopatie UOSD Malattie trombotiche ed emorragiche
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona	- UOC Oncoematologia Pediatrica - UOC Medicina TrASFusionale

3. di stabilire che la prescrizione del farmaco emicizumab (Hemlibra – Registered) per la nuova indicazione da parte dei Centri di cui al punto 2, è soggetta alla sola compilazione del Piano Terapeutico attraverso il Registro per le Malattie Rare, istituito con D.G.R. n. 741/2000;
4. di precisare che la prescrizione da parte dei Centri di cui al punto 2 attraverso la compilazione del Registro di monitoraggio AIFA, secondo le modalità definite nel sito www.agenziafarmaco.gov.it/registri/, resta riferita alla sola indicazione terapeutica di cui alla determina AIFA 1846 del 26.11.2018, come da proprio decreto n. 16 del 30.1.2019;
5. di demandare ad Azienda Zero - U.O.C. HTA della Regione del Veneto l'abilitazione del nuovo Centro prescrittore di cui al punto 1, attraverso l'apposito applicativo informatico;
6. di recepire il documento "Emicizumab (Hemlibra) - profilassi emofilia congenita A grave in assenza di inibitori del FVIII", licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci della Regione del Veneto nella seduta del 16.7.2020, **Allegato A**, parte integrante del presente provvedimento;
7. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
8. di comunicare il presente provvedimento ad Azienda Zero, Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate della Regione del Veneto;
9. di pubblicare il presente provvedimento in forma integrale nel Bollettino Ufficiale della Regione.



F. to Dr. Domenico Mantoan

IL VICARIO

IL DIRETTORE
Dott. Claudio Costa



EMICIZUMAB (HEMLIBRA)
Profilassi emofilia congenita A grave in assenza di
inibitori del FVIII

Documento licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 36/2019, nella seduta del
16 luglio 2020



Supporto metodologico

Dott.ssa Chiara Poggiani, UOC HTA – Azienda Zero

Dott.ssa Margherita Andretta, UOC HTA – Azienda Zero

Hanno contribuito alla stesura del presente documento

Dott.ssa Annachiara Giuffrida, Medicina Trasfusionale – AOUI di Verona

Dott. Paolo Radossi, Oncoematologia – IRCSS IOV, Castelfranco Veneto

Dott. Alberto Tosetto, Ematologia – AULSS 8, Vicenza

Prof. Ezio Zanon, Centro Emofilia – AOU Padova

Prof.ssa Paola Facchin, Coordinamento Malattie Rare – Regione Veneto

Dott.ssa Cinzia Minichiello, Coordinamento Malattie rare – Regione Veneto

Dott.ssa Roberta Joppi, Segreteria Commissione Tecnica Regionale Farmaci - Regione Veneto

Il documento è stato inviato alle seguenti associazioni:

- A.E.V. – Associazione Emofilici Veronesi;
- A.B.G.E.C – Associazioni Bambini e Giovani con Emofilia e altre Coagulopatie;
- A.E.C.T.V. - Associazione per l'Emofilia e le Coagulopatie delle Tre Venezie;
- A.V.E.C. - Associazione Veneta per l'Emofilia e le Coagulopatie;
- L.A.G.E.V. - Libera Associazione Genitori ed Emofilici del Veneto

e condiviso nella riunione del 8.7.2020.



EMICIZUMAB (HEMLIBRA) - profilassi emofilia congenita A grave in assenza di inibitori del FVIII
 (Documento redatto dal "Gruppo di lavoro sui farmaci per la cura dell'emofilia")

Il documento analizza le informazioni e le evidenze disponibili sul nuovo trattamento profilattico dell'emofilia A severa senza inibitore a base di emicizumab, nell'intento di: 1) fornire elementi a supporto di medico e paziente nella scelta e gestione individualizzata del trattamento profilattico, tenuto conto delle opzioni clinico-terapeutiche già disponibili, nel rispetto delle specifiche necessità individuali; 2) garantire nel contempo un approccio al trattamento condiviso sull'intero territorio regionale.

SEZIONE 1- INFORMAZIONI GENERALI SUL FARMACO

Indicazione approvata	Profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A severa (deficit congenito di fattore VIII, FVIII < 1%) senza inibitori del fattore VIII. Il farmaco può essere usato in tutte le fasce d'età
Modo di somministrazione	Somministrazione mediante iniezione sottocutanea come segue: <ul style="list-style-type: none"> • <i>dose di carico</i>: 3 mg/kg una volta a settimana per le prime 4 settimane • <i>dose di mantenimento</i>: dalla settimana 5 in poi, una delle seguenti: <ul style="list-style-type: none"> opzione 1: 1,5 mg/kg una volta a settimana opzione 2: 3 mg/kg ogni 2 settimane opzione 3: 6 mg/kg ogni 4 settimane <p>La dose di carico è la stessa, a prescindere dalla dose di mantenimento. La dose di mantenimento deve essere scelta in base alla preferenza di dose del clinico e del paziente/di chi se ne prende cura al fine di incoraggiare l'aderenza</p>
L'efficacia nello studio HAVEN 3 di riferimento	<p>HAVEN 3 è lo studio clinico di riferimento in tale indicazione. E' stato condotto in pazienti adulti e adolescenti, di età ≥ 12, con emofilia congenita A grave senza inibitori del FVIII. Nello studio HAVEN 3, emicizumab ha dimostrato di diminuire, rispetto all'assenza di profilassi, il tasso annualizzato di emorragie (ABR) trattate, <i>endpoint primario</i>, in pazienti provenienti da precedente trattamento <i>on-demand</i> con FVIII. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere emicizumab alle dosi di 1,5 mg/kg/sett (gruppo A) o di 3 mg/kg q2w (gruppo B) o assenza di profilassi (gruppo C). Dopo almeno 24 settimane, nei bracci emicizumab l'ABR per emorragie trattate è stato di 1,5 (gruppo A) e 1,3 (gruppo B) vs 38,3 in assenza di profilassi (gruppo C). La riduzione di ABR trattate nei pazienti in profilassi con emicizumab, vs assenza di profilassi, è risultata statisticamente significativa a ciascun dosaggio ($p < 0,001$ per ciascuna comparazione: A vs C e B vs C). Nei gruppi emicizumab sono state ridotte in modo statisticamente significativo anche l'ABR di emorragie totali, di emartri trattati e di emartri trattati alle articolazioni target.</p> <p>In un terzo gruppo (D), sono stati arruolati, senza essere randomizzati, pazienti, precedentemente in profilassi con FVIII, che hanno ricevuto profilassi con emicizumab (1,5 mg/kg a settimana). In un sottogruppo di pazienti del gruppo D, è stato rilevato che il tasso annualizzato di emorragie con emicizumab in HAVEN 3 era ridotto del 68% ($p < 0,001$) rispetto a quello rilevato durante la precedente profilassi con FVIII somministrata durante un precedente studio non interventistico (tasso emorragie annualizzato: 1,5 vs 4,8).</p> <p>Nello studio HAVEN 3, tutti i pazienti trattati con emicizumab hanno ricevuto anche la dose da carico di 3 mg/kg una volta a settimana per le prime 4 settimane.</p>
HAVEN 4	La lunga emivita del farmaco così come la possibilità di regimi di profilassi con somministrazioni ad intervalli prolungati sono stati comprovati anche dallo studio HAVEN 4, a braccio singolo, che ha valutato l'efficacia della profilassi con emicizumab somministrata ogni quattro settimane, nel mantenere un adeguato controllo dei sanguinamenti, sulla base dei sanguinamenti trattati, in una coorte mista di pazienti con emofilia A grave con e senza inibitore di età ≥ 12 anni



SEZIONE 2- PUNTI DI FORZA, DI DEBOLEZZA E CIO' CHE ANCORA NON CONOSCE DEL NUOVO FARMACO

Si descrivono di seguito punti di forza e di debolezza di emicizumab per l'indicazione alla profilassi nel paziente senza inibitore. I punti di debolezza sono ulteriormente distinti nelle limitazioni oggi note e nei dubbi /incertezze che rimangono rispetto all'impiego del nuovo farmaco nel *setting* terapeutico in esame.

PUNTI DI FORZA DEL NUOVO FARMACO

Opzione di terapia profilattica per l'emofilia A congenita grave con

- struttura e meccanismo d'azione diversi rispetto al FVIII, pertanto non è interessato dall'azione degli inibitori di quest'ultimo
- il vantaggio di una maggiore flessibilità tramite la modalità di somministrazione sottocutanea, rispetto allo standard terapeutico a base di FVIII somministrato per via endovenosa

Scheda e via di somministrazione:

- una più facile via di somministrazione,
- somministrazioni più dilazionate nel tempo rispetto alle infusioni endovenose dei concentrati di FVIII (compresi i *long-acting*)
- somministrazione agevole da parte del paziente (autosomministrazione) e/o della persona che si prende cura del paziente, dopo aver ricevuto l'opportuno addestramento

Aderenza alla terapia e impatto su qualità di vita:

Scheda e via di somministrazione appaiono particolarmente vantaggiose per garantire l'aderenza alla terapia (in particolare in caso di inadeguato accesso venoso, tale da precludere una corretta profilassi con FVIII), e per migliorare la loro qualità di vita

PUNTI DI DEBOLEZZA

Nella pratica clinica

- L'uso autorizzato del farmaco è limitato ai pazienti senza inibitori affetti da emofilia A grave.
- Non è utilizzabile come trattamento del sanguinamento
- La profilassi con emicizumab riduce significativamente ma non annulla il rischio emorragico dei pazienti. Necessità di ricorrere a trattamento sostitutivo con FVIII per gestire emorragie, secondarie a traumi o più raramente spontanee, procedure invasive/chirurgia (valutare di garantire una scorta domiciliare di FVIII)

Monitoraggio tramite esami di laboratorio:

- Emicizumab influenza i risultati di test coagulativi comunemente utilizzati, in particolare quelli basati sul tempo di tromboplastina parziale (aPTT). Durante il trattamento, questi test di coagulazione non sono attendibili: l'errata interpretazione dei risultati può portare all'inadeguato trattamento dei pazienti con episodi emorragici e ciò può potenzialmente risultare in sanguinamenti severi o che mettono in pericolo di vita

Note di sicurezza importanti

- L'utilizzo di emicizumab è stato associato ad un aumentato rischio di sviluppo di eventi di microangiopatia tromboembolica (tma) o trombotica se somministrato in concomitanza con un'alta dose cumulativa di concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC), come evidenziato da analisi aggregate delle reazioni avverse nel corso delle sperimentazioni cliniche su emicizumab
- Cautela nel trattamento dei pazienti che presentano un rischio elevato di TMA o che ricevono medicinali in concomitanza noti per rappresentarne un fattore di rischio, o altre condizioni che possono aumentare il rischio trombotico

CIO' CHE ANCORA NON SAPPIAMO

Efficacia e sicurezza di emicizumab

- nella popolazione pediatrica: non sono disponibili dati nei bambini di età <12 anni negli studi clinici registrativi per l'indicazione in esame
- in studi di confronto diretto con i concentrati di FVIII, sia ad emivita standard che prolungata
- in pazienti giovani precedentemente non trattati (PUPs). Sono necessari studi prospettici specifici che valutino vantaggi e svantaggi di questo approccio: la terapia sottocutanea ad azione prolungata offrirebbe il potenziale per una profilassi precoce nel caso di bambini con emofilia A grave di nuova diagnosi, senza il bisogno di accessi venosi, tuttavia l'esperienza clinica descritta in letteratura si limita a casi episodici



Impatto su esiti nel medio e lungo termine

- non è ancora noto se l'attività di emicizumab offra o meno gli stessi benefici del FVIII sulla salute di ossa e articolazioni nel lungo termine: è noto che FVIII svolge importanti ruoli fisiologici oltre l'emostasi, tra cui in salute cardiovascolare e scheletrica
- non sono disponibili dati di efficacia e di sicurezza a lungo termine di emicizumab a fronte delle garanzie della terapia sostitutiva consolidata con FVIII. In particolare, il profilo di sicurezza del farmaco è oggetto di approfondimento post-marketing per quanto riguarda eventi tromboembolici, microangiopatia trombotica, oltre a tollerabilità (comprese le reazioni al sito di iniezione) e potenziale immunogenicità nel medio e lungo termine

Commento finale

Con Determina dell'AIFA n. 206/2020 (GU n.71 del 18-3-2020) è stata approvata e riconosciuta all'interno del SSN l'estensione di indicazione terapeutica del medicinale emicizumab per la profilassi dell'emofilia A severa senza inibitore. Con il presente documento si è cercato di affrontare i vari aspetti noti e meno noti della nuova terapia profilattica che possono impattare sulle scelte del clinico riguardo alla prescrizione di emicizumab nei pazienti con emofilia A grave senza inibitore, e che richiedono di essere valutati caso per caso, congiuntamente con il paziente, nel rispetto delle specifiche necessità individuali, e tenuto conto di quanto si sa oggi e di quanto resta da sapere sulla nuova terapia profilattica a fronte delle garanzie di una terapia consolidata con i concentrati di FVIII (sia ad emivita standard che prolungata).

SEZIONE 3- Alcuni pareri di Agenzie estere di HTA

Si riportano di seguito i pareri ad oggi disponibili, espressi sul tema da parte di agenzie di HTA di altri Paesi. Sul parere di entrambe le agenzie di Francia e Germania pesano particolarmente i limiti delle evidenze attualmente disponibili.

Tabella. Alcuni pareri di agenzie estere di HTA

Agenzia	Parere
<p>HAS France (Francia) [3]</p>	<p>Tenuto conto di quanto segue:</p> <ul style="list-style-type: none"> • le evidenze nella prevenzione di emorragie in pazienti senza inibitori di età superiore ai 12 anni, rispetto all'assenza di profilassi; • l'assenza di uno studio condotto su bambini con grave emofilia A di età inferiore ai 12 anni senza inibitore, per i quali la profilassi è il trattamento standard; • l'assenza di dimostrazione di un'efficacia superiore a una profilassi da parte del fattore VIII; • il significativo beneficio atteso sulla qualità della vita a causa della riduzione del peso terapeutico della profilassi FVIII; <p>e in considerazione delle necessità mediche parzialmente coperte; il valore clinico aggiunto di emicizumab è minore (ASMR IV*) rispetto ai concentrati FVIII</p> <p>*Il valore clinico (ASMR) può assumere valore I (maggiore) II (importante) III (moderato) IV (minore) V (assente). Nel caso di ASMR IV è prevista una più stringente negoziazione del prezzo.</p>
<p>IQWiG (Germania) [4]</p>	<p>Beneficio aggiunto vs profilassi regolare con FVIII non dimostrato</p>

