

Emofilia A: l'evoluzione terapeutica che cambia i paradigmi di cura e la presa in carico dei pazienti



Anno di pubblicazione

Volume 1 - Marzo 2025

Editor-in-chief

Achille Caputi

Editor-in-chief

Pierluigi Navarra

Direttore Responsabile

Stefano Del Missier

Direttore Progetti Istituzionali

Marcello Portesi

Segreteria di Redazione

Ivana Marcon

Editore



info@altis-ops.it

www.altis-ops.it

Con il contributo non condizionante di **Sobi Italia**

Indice

-
- 4. **Introduzione**
 - 4. **Emofilia A**
 - 5. **Trattamento dell'Emofilia A**
 - 6. Evoluzione degli obiettivi terapeutici in Emofilia A
 - 7. **Efanesoctocog Alfa**
 - 8. Requisiti per farmaci orfani
 - 9. **Considerazioni sul valore complessivo di Efanesoctocog Alfa**
 - 9. **Conclusioni**
 - 10. **Bibliografia**

Introduzione

In un contesto in cui, in termini di politiche sanitarie, la visione predominante su cui convergono gli attori del Sistema Salute è indirizzata verso un modello che pone al centro il cittadino (il cui benessere, in linea con l'approccio One Health, deve essere preservato tanto quanto la dimensione ambientale e il mondo animale), emerge la necessità di garantire una risposta assistenziale appropriata anche alle persone con patologia rara. Pertanto, è necessario che l'impegno delle istituzioni vada verso un paradigma di governance che faciliti l'equità di accesso a processi di diagnosi precoce e presa in carico ottimale nonché percorsi terapeutici basati su soluzioni innovative, così da migliorare la qualità di vita delle persone con malattia rara e, parallelamente, ridurre sia i costi diretti che quelli indiretti

legati alla gestione di patologie ad elevata complessità assistenziale. Per far sì che ciò avvenga, risulta fondamentale sfruttare al meglio le opportunità che scaturiscono dall'innovazione, intesa come generatore di Health Equity. A tal riguardo, basandosi su metodi di ricerca innovativi e processi di valorizzazione dei dati sanitari, è necessario sviluppare nuovi modelli organizzativi, che comprendano una partecipazione attiva multi-livello delle istituzioni (centrali e territoriali), delle rappresentanze advocacy (pazienti e cittadini), del mondo scientifico-accademico (società scientifiche e università) e delle professioni sanitarie (clinici e operatori sanitari), che rispondano appieno alle esigenze della comunità delle persone con malattia rara, così da contribuire alla sostenibilità del Sistema Paese tutto.

Emofilia A

L'emofilia A è una coagulopatia ereditaria rara a carattere autosomico recessivo, causata da una mutazione a carico del gene F8 localizzato sul braccio lungo del cromosoma X che determina una riduzione dei livelli endogeni di fattore VIII (FVIII) con conseguente compromissione del processo coagulativo^[1]. La trasmissione X-linked spiega il perché l'emofilia A si manifesti quasi esclusivamente in soggetti di sesso maschile. I maschi, infatti, avendo un solo cromosoma X, presentano una sola copia (allele) del gene codificante il fattore VIII. Pertanto, se un maschio eredita un allele mutato manifesterà la patologia. I soggetti di sesso femminile, invece, possiedono due cromosomi X, uno di origine materna e uno di origine paterna; quindi, la mutazione presente su uno dei due cromosomi può essere compensata dall'altro, di conseguenza i livelli del valore VIII risultano nella norma. Una femmina con un allele mutato e un allele normale è detta eterozigote o portatrice^[2]. Generalmente, la madre di un soggetto affetto da emofilia A risulta portatrice del gene mutato, ma nel 30% dei casi la mutazione insorge "de novo" in pazienti senza storia familiare di emofilia (casi di emofilia sporadica)^[1]. L'incidenza dell'emofilia A è pari a 1 caso su 5.000 di sesso maschile, con una prevalenza stimata dalla *World Federation of Hemophilia* (WFH) global survey di circa 209 mila^[3]. In Italia la prevalenza dell'emofilia A è pari a circa 4.100 persone. Dal punto di vista fisiopatologico, la deficienza del fattore VIII determina un'alterazione del processo di coagulazione. Il FVIII, infatti, è una glicoproteina rilasciata in circolo dalle reti vascolari degli endoteli, glo-

merulari e tubolari, e dalle cellule sinusoidali del fegato, essa svolge un'importante funzione durante il processo coagulativo operando insieme al fattore IXa, di cui è cofattore, nell'attivazione del fattore X che, a sua volta con il suo cofattore (fattore Va), attiva la trombina. Quest'ultima induce la formazione di fibrina dal fibrinogeno e infine, con la polimerizzazione della fibrina per effetto della presenza di legami crociati con il fattore XIII, formando il coagulo di sangue. Quando il fattore VIII è carente o disfunzionale la cascata coagulativa non può essere correttamente attivata, rendendo così inefficace il processo di formazione del coagulo^[4]. L'emofilia si presenta, quindi, con sanguinamenti spontanei o dopo un trauma minore. Le sedi maggiormente colpite dai sanguinamenti spontanei sono le articolazioni e i muscoli, ma i sanguinamenti possono insorgere anche a livello intracranico o mucosale, spesso in maniera subclinica, non associati a dolore ma con un elevato tasso di mortalità^[5].

Storicamente, il livello di attività residua del fattore VIII è stato utilizzato per classificare la severità della malattia in:

- Lieve: attività del FVIII >5% e <40%;
- Moderata: attività del FVIII compresa tra 1% e il 5%;
- Grave: attività del FVIII <1%.

L'incremento della conoscenza della patologia ha evidenziato come non esista una correlazione univoca tra livelli di attività residua e manifestazione clinica, dal momento che possono esistere anche situazioni che presentano un fenotipo emorra-

gico marcato nonostante i livelli di FVIII siano nel range dell'emofilia considerata moderata. In generale, tuttavia, per tutte le persone affette da emofilia A è tipico il sanguinamento associato a trauma o intervento chirurgico minore (e.g. intervento di odontoiatria), laddove il sanguinamento spontaneo si presenta nella quasi totalità dei casi con malattia grave e almeno in un paziente ogni 4 (25%) affetto da emofilia moderata^[5]. Come anticipato, i sanguinamenti si verificano più frequentemente a carico delle articolazioni, con un'incidenza di emorragie articolari spontanee che aumenta, in genere, con l'età, con un picco del 60% entro i 65 anni. Le articolazioni più comunemente colpite, sia negli adulti che nei bambini, sono caviglie, ginocchia e gomiti^[6]. I sanguinamenti a carico dell'apparato muscoloscheletrico, ripetuti o non adeguatamente trattati possono danneggiare progressivamente le articolazioni e determinare lo sviluppo dapprima di sinovite e successivamente di artropatia emofilica, complicanza progressiva altamente invalidante caratterizzata da dolore cronico, artropatia muscolare e – nelle fasi più avanzate – deformità articolare cronica e compromissione funzionale^[7, 8]. Quasi la metà dei bambini con emofilia

grave presenta un'emorragia muscolare o un ematoma già all'età di 6-8 mesi, all'aumentare dell'attività fisica con i primi gattonamenti.

Come anticipato, le emorragie non sono sempre di origine traumatica, ma possono insorgere anche spontaneamente. L'emorragia muscolare spontanea si verifica generalmente nella parte inferiore delle gambe, nei glutei, nel muscolo ileopsoas e negli avambracci^[9, 10]. Le persone affette da emofilia possono inoltre presentare sanguinamento addominale occulto con o senza trauma e possono essere coinvolti organi come fegato, milza e reni. I sintomi tipici della presentazione sono dolore addominale, specialmente nell'area epatica o splenica, distensione addominale con difesa o rigidità, melena, ematemesi, ematochezia, dolorabilità all'angolo costovertebrale, spasmi della vescica, dolorabilità sovrapubica o ematuria. Allo stesso modo, le persone affette dalla patologia possono avere sanguinamenti toracici spontanei o traumatici, che possono presentarsi con dolore al petto, mancanza di respiro, emottisi e, in caso di sanguinamento nella gola, possono avere compromissione delle vie aeree^[11].

Trattamento dell'Emofilia A

Sono due i paradigmi di trattamento attualmente utilizzati, con obiettivi terapeutici differenti: “*on demand*”, il cui obiettivo è quello di ottenere un'emostasi rapida e aggressiva, preferibilmente entro due ore dall'insorgenza dei sintomi, e “*profilassi*”, il cui obiettivo è quello di prevenire i sanguinamenti e le relative complicanze, soprattutto articolari, con conseguente riduzione della necessità di interventi chirurgici correttivi alle articolazioni. Quest'ultimo approccio rappresenta lo standard of care per le persone affette da emofilia grave o con fenotipi emorragici marcati. Chiaramente, l'efficacia della terapia profilattica nel lungo periodo è tanto maggiore quanto più precocemente viene avviata. Si parla infatti di terapia primaria se instaurata in assenza di artropatia, prima del secondo evento emorragico articolare e ad una età inferiore a 3 anni di vita; secondaria se la terapia è avviata prima dell'insorgenza di artropatia e dopo il secondo o ulteriori episodi di sanguinamento articolare; terziaria se invece inizia dopo l'insorgenza di problematiche articolari^[5].

Il fatto che ad oggi l'approccio profilattico alla patologia sia considerato uno *standard of care* identifica in maniera chiara un cambiamento nell'obiettivo terapeutico da parte di clinici e pazienti, derivante dalla disponibilità di trattamenti sempre più all'avanguardia.

Ritornando indietro nella storia clinica della patologia, quando l'unico trattamento disponibile era costituito da trasfusioni

di sangue intero in presenza di emorragie, l'obiettivo della terapia era quello di gestire la crisi emorragica, a fronte di un'aspettativa di vita molto ridotta dalla malattia.

Si dovette attendere fino al 1964 – quando Judith Pool dimostrò che scongelando il plasma si otteneva un prodotto ricco di FVIII – per poter effettivamente ridurre la mortalità delle persone affette da emofilia A, nonostante i limiti inerenti alla disponibilità dei donatori e alla somministrazione e conservazione del prodotto che poteva avvenire solo in ambito ospedaliero. Da questo momento in poi, l'obiettivo terapeutico, e quindi lo sforzo farmacologico, ha potuto virare dalla sopravvivenza alla gestione della patologia fuori dall'ospedale.

Con l'avvento di tecnologie utili a separare il fattore VIII o IX da grandi pool di plasma dei donatori, si è giunti alla produzione di plasma concentrati di FVIII, ottenuti tramite liofilizzazione. Ciò ha consentito la somministrazione domiciliare della terapia sostitutiva con notevole miglioramento della qualità di vita delle persone affette da emofilia^[6]. Negli anni '70 e '80, però, a causa della somministrazione di emoderivati non sottoposti a metodiche di inattivazione virale, migliaia di persone affette da emofilia in tutto il mondo sono risultate infette dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e dell'epatite C (HCV), che aveva contaminato i concentrati di fattori di coagulazione^[12]. L'obiettivo terapeutico si è spostato quindi, nuovamente, cercando una maggiore sicurezza nei trattamenti.

E così, ecco svilupparsi tecniche di inattivazione virale che, associate all'adozione di metodi volti ad individuare eventuali contaminazioni virali nel sangue di donatori, hanno migliorato la sicurezza dei plasma-derivati^[16]. A ciò si è aggiunta, successivamente, la possibilità di utilizzare fattori ricombinanti prodotti con la tecnologia del DNA ricombinante^[17]. I primi FVII ricombinanti (rFVIII) per il trattamento dell'emofilia A sono stati autorizzati in commercio nel 1992 e sono comunemente noti come standard half-life (SHL) a causa della loro emivita, pari a quella del FVIII endogeno (8-12 ore). Questa caratteristica cinetica rappresenta il principale limite di questi prodotti, rendendo necessarie somministrazioni frequenti^[18] e spingendo la comunità clinica e farmacologica verso un nuovo obiettivo: ridurre la frequenza della somministrazione per poter garantire una migliore protezione delle persone con emofilia A.

Così, con l'avvento di prodotti rFVIII di seconda generazione, chiamati Extended Half-Life (EHL), caratterizzati da un'emivita più estesa di 1,4-1,6 volte rispetto ai primi (14-19 ore), si rende fattibile la possibilità per le persone di un approccio reale di profilassi e non più di un trattamento *on demand*. Questo approccio porta con sé un nuovo orizzonte per i clinici che è la protezione articolare.

Nella realtà dei fatti, però, nessuna modifica apportata ai rFVIII EHL, come la fusione con il frammento neonatale Fc o la pegilazione, pur determinando una riduzione del 30-35% della frequenza di infusioni e una riduzione significativa del numero di sanguinamenti all'anno rispetto al trattamento *on demand* [20,21], era in grado di garantire una protezione costante dai sanguinamenti. La loro efficacia resta comunque molto variabile tra le persone che li ricevono e limitata

nel tempo a causa dell'effetto-tetto dovuto all'interazione con il fattore di Von Willebrand (VWF) [22]. Nel plasma, infatti, VWF e FVIII circolano normalmente come un complesso non covalente e ciascuno ha una funzione critica nel mantenimento dell'emostasi. L'interazione tra VWF e FVIII svolge un ruolo cruciale nella funzione, nell'immunogenicità e nella clearance del FVIII, con VWF che essenzialmente funge da chaperone per il FVIII. Il VWF, infatti, stabilizza il fattore VIII e lo protegge dall'azione della proteina C attiva, una proteina che tende ad attaccare e degradare il fattore VIII circolante nel plasma; trasporta, inoltre, il fattore VIII presso i punti in cui si è venuta a creare una lesione, e protegge il fattore VIII dall'attacco di eventuali inibitori. Poiché FVIII-VWF circola come un complesso proteico, la valutazione di come i singoli costituenti vengano rimossi dalla circolazione è complessa. Studi su esseri umani e animali hanno dimostrato che l'emivita di FVIII è ridotta di circa sei volte in assenza di VWF, mentre l'emivita di VWF non è influenzata dalla presenza di FVIII. Ciò è compatibile con la visione secondo cui la maggior parte delle molecole di FVIII vengono eliminate mentre sono complessate con VWF e suggerisce inoltre che VWF protegge FVIII da una clearance prematura. È interessante, infine, notare come la clearance del VWF vari significativamente tra gli individui. Ciò non è vero solo quando si valuta la sopravvivenza del VWF endogeno dopo il trattamento con desmopressina (intervallo, 4-26 ore), ma anche dopo l'infusione di concentrati di VWF esogeni (intervallo, 4-157 ore) [23]. Considerando, quindi, che la clearance dei FVIII è regolata in larga misura dall'interazione con il VWF, la emivita, anche nel caso degli rFVIII EHL, è strettamente connessa con quella del VWF (15 ore) e quindi non può essere superiore alle 15-19 ore [24].

EVOLUZIONE DEGLI OBIETTIVI TERAPEUTICI IN EMOFILIA A

1. *Ottenere un'emostasi rapida e aggressiva;*
2. *Aumentare la sopravvivenza;*
3. *Gestire la patologia fuori dall'ospedale;*
4. *Aumentare la sicurezza nei trattamenti;*
5. *Ridurre la frequenza di somministrazione;*
6. *Aumentare la protezione articolare;*
7. *Ridurre la variabilità individuale e mantenere un'emostasi normalizzata il più a lungo possibile.*

Stante questa situazione, si è quindi provato a sviluppare delle terapie alternative, dai non-fattori, come anticorpi monoclonali che non presentano correlazioni strutturali né sequenziali con il FVIII [26,27], fino alla terapia genica.

Tra i non-fattori, il primo approvato è emicizumab, anticorpo monoclonale umanizzato bispecifico, che lega a ponte il FIX attivato e il FX, allo scopo di ripristinare la funzione del FVIII attivato mancante, necessaria per un'efficace emostasi [25]. Tuttavia, questa strategia non è efficace nel controllo degli episodi emorragici acuti, siano essi spontanei o traumatici, per i quali è necessaria la somministrazione complementare di FVIII [5]. Di contro, la terapia genica è ancora agli albori, presentando grandi margini di incertezza in merito all'efficacia a lungo termine e alla possibilità di ritrattamento successivo. Nonostante, quindi, fossero stati compiuti numerosi progres-

si nell'ambito dei trattamenti per l'emofilia, non si era ancora raggiunto l'obiettivo sperato di una protezione costante senza andare a discapito della qualità della vita delle persone che ne sono affette.

Con questo obiettivo, è ripresa la ricerca farmacologica di una terapia che coniugasse una protezione prolungata con una terapia sicura e, contestualmente, con un impatto ridotto sulla vita della persona affetta da emofilia, soprattutto in relazione al numero di somministrazioni settimanali. Si è quindi dato origine a una nuova classe di rFVIII, chiamati High-Sustained FVIII (HSF), in grado di disaccoppiarsi dal VWF endogeno, così da garantire contestualmente sia un aumento dell'emivita che un'efficacia standardizzata per tutte le persone con emofilia. Il capostipite di questa nuova classe di farmaci è efanesoctocog alfa (rFVIII-Fc-vWF-XTEN).

Efanesoctocog Alfa

Efanesoctocog alfa è una proteina di fusione completamente ricombinante composta da una singola molecola di rFVIII fusa con Fc dimerico, un dominio D'D3 di VWF (dominio di legame del fattore VIII) e due polipeptidi XTEN per aumentare l'emivita dell'attività del fattore VIII^[29, 30]. L'aggiunta del dominio D'D, legandosi ai domini C1 e C2 del Fattore VIII, previene il legame al vWF endogeno che mantiene però intatte le caratteristiche stabilizzanti, prevenendone la rapida degradazione^[29, 30]. L'emivita del fattore ricombinante VIII è poi ulteriormente potenziata dalla fusione al dominio Fc dell'immunoglobulina G1 (IgG1) e dai due polipeptidi XTEN^[30]. Lo studio di EXTEN-A di fase I/IIa a dose singola ha evidenziato che efanesoctocog alfa possiede un'emivita del fattore VIII da tre a quattro volte più lungo (sino a 34 ore) rispetto a quello ottenibile con il solo ricombinante e una biodisponibilità (intesa come area sotto la curva concentrazione-tempo-AUC) fino a 7 volte più alta dopo la somministrazione endovenosa di una dose di farmaco^[31]. Dagli studi registrativi, XTEND-1 negli adulti e negli adolescenti e XTEND-Kids nei bambini, che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di efanesoctocog alfa, è emerso che efanesoctocog alfa fornisce a bambini, adolescenti e adulti livelli di attività del fattore VIII da normali a quasi normali (superiori al 40%) con una sola somministrazione settimanale, raggiungendo livelli di *trough* del 15% negli adulti e negli adolescenti al 7° giorno^[32,33]. I risultati dei due studi hanno, inoltre, evidenziato come la profilassi con efanesoctocog alfa una volta alla settimana fornisca una significativa protezione dalle emorragie (tasso annuo di sanguinamenti medio

<1 con fino all'88% dei pazienti liberi da emorragie spontanee) nelle persone con emofilia A grave di qualsiasi età con un sostanziale miglioramento della salute delle articolazioni, della salute fisica, del dolore e della qualità di vita complessiva^[32,33]. In aggiunta, durante il periodo di studio, non è stato rilevato lo sviluppo di inibitori del fattore VIII e la maggior parte degli eventi avversi insorti sono stati non gravi. L'impiego quindi di efanesoctocog alfa determina una protezione dalle emorragie significativamente migliore rispetto alla profilassi con fattore VIII esistente. Uno studio, infatti, in cui sono stati indirettamente confrontati gli esiti emorragici tra efanesoctocog alfa e terapie sostitutive del FVIII a emivita SHL ed EHL in adolescenti e adulti con emofilia A grave senza inibitori, ha mostrato che la profilassi con efanesoctocog alfa una volta alla settimana è in grado di fornire una migliore prevenzione delle emorragie rispetto a SHL ed EHL^[34].

Un analogo confronto con emicizumab ha concluso che la profilassi con efanesoctocog alfa rispetto a quella con emicizumab è associata a tassi significativamente inferiori di emorragie articolari trattate e di sanguinamento articolare, nonché a un miglioramento della salute delle articolazioni rispetto alle persone con emofilia A grave^[35]. Sulla scorta del beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle terapie esistenti, efanesoctocog alfa è l'unico trattamento cronico per l'emofilia A ad aver ottenuto la designazione di farmaco orfano.

Efanesoctocog alfa, pertanto, promette di essere una terapia sostitutiva del fattore VIII, valida e altamente sostenibile per

pazienti di tutte le età e di qualsiasi gravità della malattia e con un impatto positivo sulla loro qualità di vita. I colloqui conclusivi effettuati ai pazienti arruolati nello studio XTEND-1 hanno, difatti, confermato come la profilassi con efanesoctocog

alfa abbia determinato miglioramenti significativi e rilevanti per le persone affette da emofilia nel funzionamento fisico e nel dolore, riducendo contemporaneamente l'onere del trattamento con un regime di dosaggio una volta alla settimana^[36].

REQUISITI PER FARMACI ORFANI

- *I farmaci orfani sono medicinali utilizzati per la diagnosi, la prevenzione e il trattamento delle malattie rare. In Europa una malattia è considerata rara quando colpisce non più di 5 persone ogni 10.000 abitanti.*
- *Le prime norme relative ai farmaci orfani sono state introdotte negli Stati Uniti nel 1983, con l'emanazione dell'Orphan Drug Act, con cui per la prima volta si è presa coscienza della necessità di formulare una legge in materia. Nel 1999 l'Unione Europea adotta il Regolamento CE 141/2000 e successivamente il Regolamento CE 847/2000.*
- *Mediante questi Regolamenti sono stati definiti i criteri e la procedura per la designazione di farmaco orfano, l'assegnazione di tale qualifica da parte del Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) della European Medicines Agency - EMA, l'attribuzione degli incentivi e, infine, la procedura di approvazione.*

I farmaci orfani nell'Unione Europea devono rispondere ai seguenti criteri:

1. *Devono essere indicati per una patologia che mette in pericolo la vita o debilitante in modo cronico;*
2. *Devono essere indicati per una condizione clinica rara, definita da una prevalenza di non più di 5 soggetti ogni 10 mila individui, calcolata a livello della Unione Europea;*
3. *Non devono essere disponibili trattamenti validi o, se sono già disponibili dei trattamenti, il nuovo farmaco deve rappresentare un beneficio clinico significativo.*

<https://www.aifa.gov.it/farmaci-orfani>

Considerazioni sul valore complessivo di Efanesoctocog Alfa

L'emofilia A è una patologia cronica con notevole impatto in ambito sociale, psicologico ed economico. La necessità di dover ricorrere ad un trattamento cronico per tutta la vita rappresenta un ulteriore importante *burden* che impatta notevolmente sulla qualità di vita (QoL) delle persone con emofilia. Ad oggi, grazie ai traguardi raggiunti in ambito farmacologico, è stato possibile far evolvere l'obiettivo terapeutico dalla sopravvivenza (ad oggi sovrapponibile tra la popolazione affetta e non affetta da emofilia A) alla sicurezza e alla riduzione del *burden* per le persone con emofilia, con la commercializzazione di rFVIII EHL e di terapie alternative. Questo ha permesso ai soggetti emofilici di condurre una vita quasi normale, con diminuzione delle assenze da scuola o lavoro e con un miglioramento della socialità^[13,14,15]. Oggi, il bisogno del paziente, e conseguentemente l'obiettivo per la clinica, è quello di avere una protezione costante e una normalizzazione dei livelli di FVIII, per consentire alle persone affette da emofilia A di raggiungere l'*health equity*. In questo, efanesoctocog alfa, il primo rFVIII che, con una singola somministrazione settimanale, ha dimostrato di mantenere in tutti i pazienti livelli normalizzati di FVIII (>40%) fino a 4 giorni e superiori al 15% per il resto

della settimana, rappresenta quindi una nuova e importante opzione nella terapia sostitutiva del FVIII. Questo sviluppo offre alle persone con emofilia una gestione della condizione più simile a quella della popolazione generale. Infatti, l'efficacia del trattamento, accompagnata da un impatto ridotto, consentiranno una migliore qualità della vita a tutto tondo, inclusa una riduzione (fino all'assenza) di dolore, nonché una maggiore integrazione socio-professionale. Pertanto, nella valutazione del valore terapeutico di un trattamento per una patologia cronica invalidante come l'emofilia A, non si può prescindere da una valutazione di un *outcome* composito che includa la parte clinica in esteso, ma anche la qualità della vita intesa come gestione del dolore e componente sociale. Alla luce delle evidenze attualmente disponibili efanesoctocog alfa si dimostra una valida ed efficace opzione di trattamento non solo per la provata capacità di ridurre il rischio emorragico nelle persone con emofilia, ma anche in quanto apporta un netto miglioramento alla loro qualità di vita, arrivando a ridurre in maniera rilevante i livelli di dolore percepiti, favorendo così una virtuosa integrazione sul piano socio-professionale.

Conclusioni

In un contesto globale in cui i sistemi sanitari faticano a trovare un proprio equilibrio, le questioni legate ai diritti dei pazienti con patologia rara devono comunque avere una risposta soddisfacente. L'emofilia A è una patologia rara ad andamento cronico con importanti ricadute sulla qualità di vita delle persone che ne sono affette. In tali ambiti, la valutazione del valore terapeutico di un trattamento non dovrebbe prescindere dal considerare come ulteriore *endpoint* di efficacia anche il miglioramento della qualità di vita. Infatti, il concetto attuale di salute non è più incentrato esclusivamente sull'assenza della malattia, ma riguarda l'individuo nella sua unità, anche per quanto riguarda l'integrazione della persona nel proprio contesto socio-culturale di riferimento. In linea con tale assunto, appare chiaro che anche il concetto di bisogno terapeutico si è evoluto in rapporto ai notevoli progressi terapeutici. Pertanto, un trattamento efficace dell'emofilia A deve non solo garantire una riduzione significativa del rischio emorragico, ma anche impattare notevolmente su questi aspetti della malattia che compromettono la qualità di vita delle persone che ne sono affette. In tale contesto, efanesoctocog alfa è in grado di garantire una protezione efficace e prolungata sul rischio emorragi-

co e al contempo ridurre il *burden* della malattia, grazie alla mono somministrazione settimanale. In aggiunta, l'efficacia nella prevenzione degli episodi emorragici impatta positivamente anche sulla riduzione delle complicanze ad essi associate che compromettono l'autonomia e la socialità dei soggetti con emofilia A. In conclusione, risulta che, ad oggi, efanesoctocog alfa sia l'unico farmaco per il trattamento cronico ad aver ottenuto designazione orfana per l'emofilia A con vantaggio significativo rispetto alle alternative terapeutiche. Inoltre, efanesoctocog alfa fa parte della nuova classe dei farmaci High sustained FVIII, dimostrando così di poter fornire livelli di attività del fattore normali o quasi normali (oltre il 40%) per la maggior parte della settimana, riducendo anche i sanguinamenti spontanei nelle stesse, che possono causare danni alle articolazioni e dolore cronico, influenzando potenzialmente. Per i motivi sopra descritti, quindi, efanesoctocog alfa rappresenta un'importante opzione terapeutica ad alta sostenibilità ed efficacia, che può far sperare alle persone con emofilia di riprendere in mano la propria vita senza pregiudizi e di raggiungere una condizione in cui la loro patologia non metta più a repentaglio i loro diritti.

Bibliografia

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A; Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013 Jan;19(1):e1-47.
2. Centers for Disease Control and Prevention. What is Hemophilia? Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/facts.html>. Updated June 3, 2019. Accessed February 18, 2020.
3. [World Federation of Hemophilia Report on the annual global survey 2022 [Internet] [cited 2023 Nov 17]. Available from: https://elearning.wfh.org/resource/report-on-the-annual-global-survey-2022/?_ga=2.124802511.411207514.1700221550-1896469034.1700221550&_gl=1*eq7qya*_ga*MTg5NjQ2OTAzNC4xNzAwMjIxNTUw*_ga_7974KH9LH5*MTcwMDIyMTU1MC4xLjEuMTcwMDIyMjI0OC4wLjAuMA (2022)
4. Zimmerman B, Valentino LA. Hemophilia: in review. *Pediatr Rev*. 2013 Jul;34(7):289-94; quiz 295.
5. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046. Epub 2020 Aug 3. Erratum in: *Haemophilia*. 2021 Jul;27(4):699.
6. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*. 2016 Jul 9;388(10040):187-97.
7. Valentino, L. A. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010, 8,9: 1895-1902.
8. Luck Jv Jr, Silva M, Rodriguez-Merchan EC, Ghalambor N, Zahiri CA, Finn RS. Hemophilic arthropathy. *J Am Acad Orthop Surg*. 2004 Jul-Aug;12(4):234-45
9. Carcao, Manuel D. The diagnosis and management of congenital hemophilia. In: *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Thieme Medical Publishers, 2012. p. 727-734.
10. Van Den Berg, H. M.; DE GROOT, P. H. G.; FISCHER, K. Phenotypic heterogeneity in severe hemophilia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2007, 5: 151-156.
11. Mehta P, Reddivari AKR. Hemophilia. [Updated 2023 Jun 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551607/>
12. Aledort L, Mannucci PM, Schramm W, Tarantino M. Factor VIII replacement is still the standard of care in haemophilia A. *Blood Transfus*. 2019 Nov;17(6):479-486.
13. Thornburg CD, Duncan NA. Treatment adherence in hemophilia. *Patient Prefer Adherence*. 2017 Sep 27; 11:1677-1686.
14. Zanon E, Tagliaferri A, Pasca S, Ettorre CP, Notarangelo LD, Biasioli C, Aru AB, Milan M, Linari S, Rocino A, Gagliano F, Di Minno G, Gamba G, Santoro RC, Schinco P, Marietta M, Seuser A, von Mackensen S. Physical activity improved by adherence to prophylaxis in an Italian population of children, adolescents and adults with severe haemophilia A: the SHAPE Study. *Blood Transfus*. 2020 Mar;18(2):152-158.
15. Mannucci PM, Hemophilia: treatment options on the twenty-first century. *J Thromb Haemost* 2005, 1:1349-1355.
16. Mannucci PM, Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. *Haemophilia* 2008, 14(Suppl. 3):10-18.
17. White GC, McMillan CW, Kingdon HS, Shoemaker CB: Use of recombinant antihemophilic factor in the treatment of two patients with classic hemophilia. *N Engl J Med* 1989, 320:166-170
18. Franchini M, Mannucci PM. Inhibitors of propagation of coagulation (factors VIII, IX and XI): a review of current therapeutic practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Oct;72(4):553-62.
19. Peyvandi F, Garagiola I, Seregini S. Future of coagulation factor replacement therapy. *J Thromb Haemost*. 2013; Suppl 1:84-98.
20. Peyvandi F, Garagiola I, Biguzzi E. Advances in the treatment of bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2016; 14:2095-2106.
21. Oldenburg J, Kulkarni R, Srivastava A. Improved joint health in subjects with severe haemophilia A treated prophylactically with recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Haemophilia*. 2018;24:77-84.
22. Konkle BA, Shapiro AD, Quon DV, Staber JM, Kulkarni R, Ragni MV, Chhabra ES, Poloskey S, Rice K, Katragadda S, Fruebis J, Benson CC. BIVV001 Fusion Protein as Factor VIII Replacement Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med*.

- 2020 Sep 10;383(11):1018-1027.
23. Pipe SW, Montgomery RR, Pratt KP, Lenting PJ, Lillicrap D. Life in the shadow of a dominant partner: the FVIII-VWF association and its clinical implications for hemophilia A. *Blood*. 2016 Oct 20;128(16):2007-2016.
 24. Keam SJ. Efanesoctocog Alfa: First Approval. *Drugs*. 2023 May;83(7):633-638.
 25. Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, Fukazawa N, Yoneyama K, Yoshida H, Nogami K. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2044-53.
 26. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377:809-18.
 27. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_en.pdf
 28. Mannucci PM. Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica*. 2020 Mar;105(3):545-553. doi: 10.3324/haematol.2019.232132. Epub 2020 Feb 14.
 29. Seth Chhabra E, Liu T, Kulman J, Patarroyo-White S, Yang B, Lu Q, Drager D, Moore N, Liu J, Holthaus AM, Sommer JM, Ismail A, Rabinovich D, Liu Z, van der Flier A, Goodman A, Furcht C, Tie M, Carlage T, Mauldin R, Dobrowsky TM, Liu Z, Mercury O, Zhu L, Mei B, Schellenberger V, Jiang H, Pierce GF, Salas J, Peters R. BIVV001, a new class of factor VIII replacement for hemophilia A that is independent of von Willebrand factor in primates and mice. *Blood*. 2020 Apr 23;135(17):1484-1496.
 30. Bioverativ Therapeutics Inc. Efanesoctocog alfa [antihemophilic factor (recombinant), Fc-VWF-XTEN fusion protein-ehtl]: US prescribing information. 2023.
 31. Konkle BA, Shapiro AD, Quon DV, Staber JM, Kulkarni R, Ragni MV, Chhabra ES, Poloskey S, Rice K, Katragadda S, Fruebis J, Benson CC. BIVV001 Fusion Protein as Factor VIII Replacement Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2020 Sep 10;383(11):1018-1027.
 32. von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, Susen S, Konkle BA, Oldenburg J, Martino D, Klamroth R, Weyand AC, Jimenez-Yuste V, Nogami K, Poloskey S, Winding B, Willemze A, Knobe K; XTEND-1 Trial Group. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Patients with Severe Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2023 Jan 26;388(4):310-318.
 33. Malec L, Peyvandi F, Chan AKC, Königs C, Zulfikar B, Yuan H, Simpson M, Álvarez Román MT, Carcao M, Staber JM, Dunn AL, Chou SC, d'Oiron R, Albisetti M, Demissie M, Santagostino E, Yarramaneni A, Wong N, Abad-Franch L, Gunawardena S, Fijnvandraat K; XTEND-Kids Trial Group. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Children with Severe Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2024 Jul 18;391(3):235-246.
 34. Klamroth R, Kragh N, Arnaud A, Guyot P, Wilson A, Wojciechowski P, Wdowiak M, Margas W, Bystrická L, Tositto A. Efanesoctocog Alfa versus Standard and Extended Half-Life Factor VIII Prophylaxis in Adolescent and Adult Patients with Haemophilia A without Inhibitors. *Adv Ther*. 2024 Nov 22
 35. Álvarez Román MT, Kragh N, Guyot P, Wilson A, Wojciechowski P, Margas W, Wdowiak M, Santagostino E, Arnaud A. Efanesoctocog Alfa Versus Emicizumab in Adolescent and Adult Patients With Haemophilia A Without Inhibitors. *Adv Ther*. 2024 Nov 22.
 36. DiBenedetti D, Neme D, Pan-Petes B, Willemze A, Wynn T, Kragh N, Wilson A. Patient Experience With Efanesoctocog Alfa for Severe Hemophilia A: Results From the XTEND-1 Phase 3 Clinical Study Exit Interviews. *Clin Ther*. 2024 Dec;46(12):1016-1023.

