

**L'Health Technology Assessment come strumento
value-based per la valutazione delle tecnologie sanitarie:**

HTA ELOCTA 2.0

**VALUTAZIONE DI HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT DI
EFMOROCTOCOG ALFA (ELOCTA) PER IL TRATTAMENTO
DEI PAZIENTI AFFETTI DA EMOFILIA A**

Publicazione realizzata con il contributo incondizionato di SOBI (Swedish Orphan Biovitrum)

AUTORI

Giovanna Elisa Calabrò^{1,2}, Roberto Ricciardi¹, Nicola Nicolotti³, Fabrizio Bert⁴, Filippo Rumi⁵, Pietro Panei⁶, Dario Sacchini^{7,8}, Americo Cicchetti⁵

¹ VIHTALI - Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation Spin-Off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

² Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

³ Direzione Sanitaria Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia

⁴ Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino, Torino, Italia

⁵ Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS), Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

⁶ Già Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

⁷ Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia

⁸ Sezione di Bioetica e Medical Humanities, Dipartimento di Sicurezza e Bioetica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

INTRODUZIONE AL REPORT

L'HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT COME STRUMENTO VALUE-BASED PER LA VALUTAZIONE DELLE TECNOLOGIE SANITARIE

La valutazione delle tecnologie sanitarie (**Health Technology Assessment - HTA**) è un processo multidisciplinare che sintetizza le informazioni sulle questioni cliniche, economiche, sociali ed etiche connesse all'uso di una tecnologia sanitaria, in modo sistematico, trasparente, imparziale e solido. Il suo obiettivo è contribuire all'individuazione di politiche sanitarie sicure, efficaci, incentrate sui pazienti e mirate a conseguire il miglior valore (1).

La valutazione delle tecnologie sanitarie può prendere in considerazione diversi aspetti (domini), che possono essere sia clinici (problema di salute e uso attuale della tecnologia, caratteristiche tecniche, sicurezza, efficacia clinica) sia non clinici (costi ed efficacia economica, analisi etica, aspetti organizzativi, aspetti sociali, aspetti legali) (2).

Il processo di HTA si basa su evidenze scientifiche considerate per specifiche tipologie di intervento sanitario su determinate popolazioni target di pazienti, confrontando gli esiti e i risultati con quelli di altre tecnologie sanitarie o con lo standard di cura corrente. Le tecnologie oggetto di valutazione possono essere farmaci, dispositivi medici, vaccini, procedure e, più in generale, tutti i sistemi sviluppati per risolvere un problema di salute e migliorare la qualità della vita dei pazienti (2).

L'HTA ha, quindi, un ruolo chiave nel fornire le informazioni *evidence based* necessarie affinché i *decision maker* prendano le giuste decisioni al fine di promuovere un sistema sanitario equo, efficiente e di alta qualità (3). Inoltre, l'HTA si configura come strumento di *governance*, in quanto consente di guidare in maniera razionale i sistemi sanitari. Il governo dell'innovazione in sanità, infatti, deve basarsi sulla conoscenza delle potenzialità, i vantaggi e gli svantaggi dell'utilizzo delle diverse tecnologie, al fine di poter valutare il beneficio effettivo derivante dal loro impiego (4). L'HTA ha, quindi, un ruolo chiave nella promozione di un approccio basato sulle evidenze per l'ottimizzazione delle tecnologie, al fine di migliorare la sicurezza, la qualità e l'uso appropriato delle risorse in Sanità. In un contesto come quello attuale, infatti, al fine di coniugare sostenibilità e accesso all'innovazione secondo la prospettiva della *Value Based Health Care* (VBHC), appare indispensabile introdurre, diffondere ed implementare strumenti *evidence-based*, orientati alla razionalizzazione delle risorse disponibili, secondo logiche di equità sociale ed efficienza allocativa (5). L'HTA, quindi, rappresenta uno strumento centrale nelle scelte di

politica sanitaria al fine di supportare decisioni sicure ed efficaci, orientate al bene dei pazienti e volte ad acquisire il massimo valore. Per affrontare le sfide attuali del nostro Servizio Sanitario Nazionale (SSN) occorre, infatti, riorganizzare il sistema tenendo in considerazione le esigenze di tutti gli stakeholder e ponendo al centro il “valore”. Nel 2019 l'*Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health* (EXPH) istituito dalla Commissione Europea, ha approvato un importante documento dal titolo “*Opinion on Defining value in Value-Based Healthcare*” (6). Il gruppo di esperti ha proposto il modello di "quadruple value", aggiungendo una quarta dimensione del valore: il valore sociale o *societal value*. L'EXPH propone l'assistenza sanitaria basata sul valore come un concetto completo fondato su quattro *value-pillars*: un'assistenza adeguata per raggiungere gli obiettivi personali dei pazienti (*valore personale*), il conseguimento di migliori risultati possibili con le risorse disponibili (*valore tecnico*), un'equa distribuzione delle risorse tra tutti i gruppi di pazienti (*valore allocativo*) e il contributo dell'assistenza sanitaria alla partecipazione e alla connessione sociale (*valore sociale*).

Oggi la principale sfida del SSN è rispondere efficacemente al crescente bisogno di salute della popolazione attraverso l'allocazione efficiente di risorse sanitarie sempre più limitate e la creazione di valore sia per il singolo sia per la comunità. Questa sfida si manifesta in molteplici scenari, ivi compreso quello delle Malattie Rare (MR) come l'Emofilia, malattia genetica caratterizzata da emorragie spontanee o sanguinamento prolungato dovuti al deficit del fattore VIII o IX della coagulazione, la cui gravità dei segni clinici dipende dall'entità del deficit del fattore della coagulazione (7).

L'emofilia A rappresenta la forma più comune di emofilia (80%) ed è caratterizzata da emorragie spontanee o prolungate da deficit del fattore VIII della coagulazione (FVIII). La prevalenza è stimata in circa 1:6.000 maschi (8).

Il trattamento di questa patologia prevede la somministrazione per via endovenosa del fattore VIII della coagulazione per la prevenzione ed il trattamento delle emorragie. Tale terapia può essere somministrata *on demand* (al bisogno), in occasione di un sanguinamento clinicamente evidente oppure può essere somministrata come profilassi. La complicanza più frequente della terapia sostitutiva è lo sviluppo di anticorpi inibitori contro il fattore della coagulazione somministrato, che rendono inefficace la terapia (7).

La scelta della strategia terapeutica viene fatta sulla base della gravità della patologia e pertanto i pazienti con una forma grave di malattia (FVIII < 1%) sono generalmente sottoposti ad un trattamento di profilassi a lungo termine. Se non trattata, l'emofilia grave è di solito fatale durante l'infanzia o l'adolescenza (8).

L'approccio terapeutico dell'emofilia A è migliorato enormemente negli ultimi anni, offrendo ai pazienti un soddisfacente controllo dei sintomi e l'immissione in commercio delle proteine ricombinanti, tra le quali Efmoroctocog alfa, ha segnato una nuova era nella gestione del paziente emofilico. Efmoroctocog alfa, primo fattore VIII ricombinante a emivita prolungata, ottenuto mediante tecnologia Fc (rFVIII(Fc)₂), è indicato per la profilassi e il trattamento delle emorragie in pazienti con emofilia A di tutte le età. Autorizzato in Italia nel 2016, rappresenta il primo trattamento con una protezione prolungata contro gli episodi emorragici, con infusioni endovenose profilattiche praticate ogni 3-5 giorni. Per la sua emivita prolungata, è potenzialmente in grado di garantire una maggior flessibilità d'uso e, pertanto, la possibilità di migliorare il trattamento: maggior protezione dagli episodi emorragici, senza aumentare il consumo di fattore, e minor impatto della terapia grazie alla riduzione del numero di infusioni endovenose (7, 9).

L'Emofilia impone un onere socio-economico importante per i pazienti affetti e per la società. I passi avanti fatti dalla ricerca hanno migliorato la nostra conoscenza su questa malattia, garantendo, oggi, una migliore gestione terapeutica della stessa. Tuttavia ancora permangono importanti criticità nella gestione del paziente affetto da emofilia, per cui risulta essere fondamentale e necessario migliorarne la diagnosi e il trattamento, ottimizzarne l'assistenza sanitaria e valutare pienamente l'impatto e il beneficio dei diversi approcci di gestione, in rapporto alla severità del quadro clinico presentato nonché del reale bisogno di salute del paziente che ne è affetto (7).

Al fine di fornire evidenze sulla sostenibilità relativa all'introduzione di efmoroctocog alfa nel contesto italiano, nel 2019 è stato pubblicato un rapporto di HTA su questa tecnologia sanitaria (7). Questo rapporto rappresenta una delle poche valutazioni di HTA sviluppate nel campo delle Malattie Rare nel nostro Paese. Il report ha valutato le implicazioni cliniche, organizzative, economiche ed etiche dell'introduzione di efmoroctocog alfa nel SSN italiano, evidenziando che Elocta, nell'ambito delle diverse strategie per la gestione dell'emofilia A, profilassi o *on-demand*, rappresenta l'alternativa più costo-efficace nonché un buon investimento in salute, generando, nella maggior parte dei casi, dei risparmi (7). Tuttavia, negli ultimi due anni sono state prodotte ulteriori evidenze scientifiche su Elocta e nuovi comparatori sono oggi presenti nello scenario terapeutico dell'Emofilia A. Pertanto, in un contesto come quello attuale, al fine di coniugare sostenibilità e accesso all'innovazione secondo la prospettiva della *Value Based Health Care*, appare indispensabile introdurre, diffondere ed implementare strumenti *evidence-based* come l'HTA nonché promuovere il *reassessment* delle tecnologie sanitarie al fine di razionalizzare le risorse disponibili secondo logiche di efficienza allocativa.

Sulla base delle premesse descritte, il presente report si pone come obiettivo principale quello di effettuare una nuova valutazione del farmaco Efmoroctocog alfa al fine di analizzarne le principali

implicazioni sanitarie, economiche, organizzative, etiche e sociali. Tale valutazione, focalizzata al contesto di cura italiano, affronta le seguenti tematiche:

- burden clinico-epidemiologico dell'Emofilia A;
- strategie terapeutiche e farmaci attualmente disponibili per il trattamento dell'Emofilia A;
- Efmoroctocog alfa (Elocta): caratteristiche della tecnologia, dati di efficacia e sicurezza;
- valutazione economica dell'introduzione di Elocta nel contesto di cura italiano;
- gestione del paziente affetto da Emofilia in Italia: attuale organizzazione dei centri di riferimento per l'Emofilia e Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA);
- analisi etica e sociale di Efmoroctocog alfa nella terapia sostitutiva in pazienti con Emofilia A.

Il report si chiude, infine, con gli elementi chiave per il processo decisionale che sintetizzano quanto descritto nel report. L'elaborazione di questo Report è avvenuta, secondo la metodologia HTA, attraverso la creazione di un gruppo di lavoro multidisciplinare che ha identificato, analizzato e, successivamente, sintetizzato tutte le informazioni disponibili sull'argomento. Sono state, quindi, eseguite revisioni della letteratura scientifica esistente e le evidenze sono state selezionate secondo criteri di inclusione precostituiti, organizzate sulla base dei domini HTA seguendo il Core Model® dell'*European Network per l'Health Technology Assessment* (EuNetHTA) (10).

Coerentemente con l'approccio dell'HTA, la stesura del presente report ha previsto, inoltre, la definizione e l'attivazione di un tavolo multidisciplinare di esperti per discutere e approfondire le tematiche legate alla tecnologia sanitaria oggetto di valutazione HTA. Questa attività ha rappresentato una fase di *appraisal*, in cui i risultati della ricerca effettuata per l'elaborazione del report sono stati sottoposti all'attenzione di un *expert panel* che ha fornito indicazioni utili a rifinire e sistematizzare i risultati dello studio e delle evidenze prodotte.

Il full report HTA Elocta 2.0 sarà pubblicato prossimamente sui Quaderni dell'Italian Journal of Public Health (<https://www.ijph.it/>).

Bibliografia

1. EUnetHTA HTA definition. Disponibile online: <http://www.eunethta.eu/about-us/faq#t287n73>
2. Ministero della Salute. Il processo di Health Technology Assessment (HTA). Disponibile online: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=5199&area=dispositivi-medici&menu=tecnologie
3. Istituto Superiore di Sanità. Governo clinico, SNLG e HTA. Disponibile online: <https://www.iss.it/governo-clinico-hta>
4. Frønsdal KB, Facey K, Klemp M et al. Health technology assessment to optimize health technology utilization: using implementation initiatives and monitoring processes. *Int J Technol Assess Health Care* 2010; 26(3):309-16).
5. Gray JAM, Optimising the value of interventions for populations. *BMJ* 2012;345: e6192
6. European Commission - DG Health & Food Safety - Directorate Health Systems, medical products and innovation. Expert Panel on effective ways of investigating health systems (EXPH): Opinion on Defining value in value-based healthcare (2019). Disponibile online: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/expert_panel/docs/024_defining-value-vbhc_en.pdf
7. Giovanna Elisa Calabrò, Carlo Favaretti, Nicola Nicolotti, Fabrizio Bert, Maria Benedetta Michelazzo, Jovana Stojanovic, Andrea Tamburrano, Silvia Coretti, Filippo Rumi, Francesco Sacco, Americo Cicchetti, Dario Sacchini. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) di Efmoroctocog Alfa (Elocta) per il trattamento dei pazienti affetti da Emofilia A. *Quaderni IJPH*. Anno: 2019 - Vol: 8 - Num. 3 21
8. Orphanet. Emofilia. Disponibile online: www.orpha.net/
9. Giovanna Elisa Calabrò, Giancarlo Castaman, Giovanni Di Minno, Silvia Coretti, Filippo Rumi, Jovana Stojanovic, Dario Sacchini, Carlo Favaretti, Annarita Tagliaferri, Americo Cicchetti. New opportunities in Haemophilia treatment: Efmoroctocog Alfa for patients with Haemophilia A. *Epidemiology, Biostatistics and Public Health*, 2019, Vol.16, N4
10. Core Model® 3.0. EUnetHTA. www.eunethta.eu