

### **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI FATTORE DI VON WILLEBRAND UMANO B02BD (WILFACTIN®)**

**Presentata da** Dott. R. Mura Resp. S.C. Oncoematologia Pediatrica e Patologia della Coagulazione P.O. Microcitemico ASL 8.

**In data** febbraio 2012

**Per le seguenti motivazioni:**

*“Sicurezza superiore, efficacia dimostrata nel trattamento degli episodi di sanguinamento e nella prevenzione in corso di intervento chirurgico, rischi di trombosi gestibili rispetto ai concentrati contenenti fattore VIII e FvW: infatti nei pazienti trattati con tali concentrati, la somministrazione di FVIII esogeno può indurre livelli di fattore VIII sopra fisiologici che possono esporre i pazienti al rischio di tromboembolismo venoso”.*

#### **1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

La malattia di Von Willebrand è causata da un deficit o una alterazione di una proteina solubile del sangue, chiamata Fattore di Von Willebrand, dal nome del suo scopritore, Erik A. vonWillebrand, che descrisse la sindrome nel 1926, studiando la sintomatologia emorragica cui era affetta una famiglia proveniente dalle isole Åland, in Svezia. Questa proteina interagisce con le piastrine, permettendone la loro normale funzionalità e funge da trasporto e protezione per un fattore della coagulazione, il Fattore VIII. Caratteristica della sindrome da lui scoperta era la presenza di sanguinamenti muco-cutanei, un tempo di sanguinamento prolungato in presenza di una conta piastrinica normale e test coagulativi nella norma. Von Willebrand poté quindi distinguerla dalla emofilia e dalla tromboastenia di Glanzmann e la definì “pseudoemofilia ereditaria”. Sono stati necessari quasi 50 anni di studi e ricerche prima di poter purificare dal plasma la proteina addetta a queste funzioni, chiamata in suo onore “Fattore von Willebrand”.

Il morbo di von Willebrand è la più frequente patologia coagulativa ereditaria, interessando indifferentemente sia uomini che donne, con una prevalenza di circa un paziente ogni 100 abitanti. Esistono varie forme di questa patologia, da forme molto lievi, (le più frequenti) a più severe, estremamente più rare (c.a.1,5/milione di abitanti), che vengono classificate sia basandosi su indagini di laboratorio, che sulla loro espressione clinica.

La malattia di von Willebrand (vWD) è caratterizzata da sanguinamenti a livello delle mucose dovuti ad una riduzione della quantità o della attività del fattore di von Willebrand (vWF): tale fattore è una proteina codificata da un gene localizzato sul cromosoma 12 e gioca un ruolo fondamentale nella coagulazione del sangue.

Il fattore vWF è una proteina multimerica, prodotta dalle cellule endoteliali e dai megacariociti, che media l'adesione delle piastrine all'endotelio laddove danneggiato, permettendo quindi la formazione del trombo piastrinico. Il fattore di vW si comporta da ponte, legando da un lato il recettore glicoproteico piastrinico Ib e il complesso IIb/IIIa e dall'altro il collagene sottoendoteliali.

La normale adesione piastrinica dipende dai *multimeri più grandi* di vWF. Se c'è una riduzione dei multimeri grandi, più funzionali, il paziente potrebbe avere sanguinamenti nonostante un dosaggio ottimale del fattore.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Il vWF lega inoltre il fattore VIII circolante (il responsabile, quando deficitario, dell'emofilia A), proteggendolo e aumentandone l'emivita.

La malattia di von Willebrand è molto eterogenea e ne sono state già descritte più di 20 *varianti* (teoricamente potrebbero essercene molte di più, considerando che ogni monomero del vWF è costituito da oltre 2000 aminoacidi). A seconda del tipo di mutazione le conseguenze possono essere molto diverse: ciò spiega perché si possa passare da casi di emorragie severe a quadri completamente asintomatici. La gravità della malattia dipende insomma dalla quantità e qualità del fattore von Willebrand (e del fattore VIII). Attualmente la vWD è classificata in 3 tipi principali.

**TIPO 1)** E' il più frequente (75-80% dei pazienti, trasmissione autosomica dominante) ed è caratterizzato da una riduzione della quantità di un fattore di vW strutturalmente normale. Generalmente vi è anche una lieve riduzione dei livelli del fattore VIII.

**TIPO 2,** sottotipo:

- **A)** 10-15% casi. In questo caso il fattore è ridotto perché la sua struttura è anomala, rendendolo più suscettibile alla proteolisi.
- **B)** 5% dei casi. Caratterizzato da una anomalia a livello del sito di legame per il recettore piastrinico IB per cui il fattore di vW si lega spontaneamente alle piastrine provocando aggregati inutili, che vengono prontamente rimossi (provocando riduzione del fattore di vW e trombocitopenia).
- **M)** E' raro ed è dovuto a una mutazione del sito di legame al recettore IB, ma in un'altra sede rispetto al tipo 2B.
- **N)** E' raro (trasmissione autosomica recessiva) e caratterizzato da una mutazione a livello dell'estremità amino-terminale del monomero maturo di vWF: tale mutazione provoca una ridotta affinità nei confronti del fattore VIII, la cui emivita è di conseguenza ridotta. Questa variante può quindi essere confusa con l'emofilia A, anche perché i sintomi sono gli stessi, derivando da una riduzione del fattore VIII (emartri e sanguinamenti nei tessuti molli).

**TIPO 3)** E' una forma rara (trasmissione autosomica recessiva) e grave, caratterizzata da una ridottissima sintesi di vWF da parte delle cellule endoteliali.

**PSEUDO vWD)** In questo caso è alterato il recettore piastrinico Ib, che presenta maggiore affinità per il vWF. Si tratta di un quadro simile al tipo 2B.

### 2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Le forme più frequenti non richiedono una terapia, se non in particolari condizioni, ad esempio prima di un intervento chirurgico o di una estrazione dentale. Nel genere femminile, durante il periodo fertile, è necessario spesso prescrivere una terapia d'ausilio per i problemi legati al ciclo, o in vista di un parto.

I presidi terapeutici per questa patologia sono numerosi, e variano a seconda del tipo, della espressione clinica e del momento fisiologico del paziente, possono essere distinti in: Inibitori della fibrinolisi (acido tranexamico, acido mefenamico, acido epsilon-aminocaproico), Desmopressina, Plasmaderivati, Estroprogestinici, Ricombinanti del FVIII associato a Ricombinante del vWf, Ricombinante del solo vWf.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

La maggior parte dei pazienti con moderata sintomatologia (tipo 1 e 2) possono essere trattati con la Desmopressina, che provoca un rilascio di fattore di vW e VIII dai depositi. Il suo effetto dura da 6 a 22 ore, è necessario somministrarla a distanza di 8-12 ore per le prime 3 dosi e poi a distanza di 48 ore. Nei casi più gravi o quando è necessaria una profilassi (prima o dopo un intervento chirurgico o un trauma), si può ricorrere ai concentrati di fattore von Willebrand/fattore VIII.

### 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

E' classificato in fascia C/OSP1 per sfavorevole rapporto costo beneficio.

#### Indicazioni

Prevenzione e trattamento dell'emorragia o del sanguinamento chirurgico nella malattia di Von Willebrand (VWD) quando il solo trattamento con desmopressina (DDAVP) sia inefficace o controindicato.

Non deve essere usato nel trattamento dell'emofilia A.

#### Somministrazione

Prima dose 40-80 UI/kg, in associazione con una dose di fattore VIII da 20 a 40 UI/kg, subito prima dell'intervento

#### Controindicazioni

Insufficienza epatica grave

Somministrazione sottocutanea: la dose settimanale può essere somministrata in un'unica iniezione settimanale o suddivisa in tre somministrazioni alla settimana.

Somministrazione endovenosa: i pazienti che risultano stabili con un regime posologico suddiviso in tre somministrazioni settimanali, possono passare a somministrazione bisettimanale.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Efficacia e sicurezza del fattore di von Willebrand (vWF) sono stata valutate principalmente attraverso l'unione di due protocolli, confrontabili, condotti prospetticamente in 5 centri europei e in 12 centri francesi.

Sono stati arruolati 50 pazienti con malattia di von Willebrand (vWD) clinicamente grave, di cui 5 pazienti con vWD di tipo I, 27 con tipo 2 e 18 con tipo 3, sono stati trattati con vWF concentrato per un totale di 139 episodi di sanguinamento spontaneo e 108 procedure chirurgiche o invasive. Efficacia e sicurezza sono state valutate in diverse situazioni cliniche:

1. trattamento degli episodi di sanguinamento spontaneo (gestito a casa o che richiede ospedalizzazione);
2. prevenzione del sanguinamento durante procedure chirurgiche o invasive programmate o non programmate;
3. profilassi a breve termine in situazioni di aumentato rischio di sanguinamento;
4. profilassi secondaria a lungo termine in pazienti con frequenti ricorrenti episodi di sanguinamento.

La scelta dei dosaggi si è basata su precedenti studi di farmacocinetica.

#### *Trattamento degli episodi di sanguinamento spontaneo*

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

I pazienti ricevevano (vWF) alla dose iniziale di 50 IU/kg nello studio francese e 60 IU/kg nello studio europeo, a seconda della corrente pratica dei clinici partecipanti allo studio. In pazienti con gravi episodi di sanguinamento o con livelli di fattore VIII (FVIII) inferiori a 20 IU/dL è stata somministrata una dose di fattore VIII concentrato (30-40 IU/kg). L'efficacia del trattamento era valutata attraverso una scala soggettiva a 4 livelli: eccellente, buono, moderato, zero. L'efficacia del vWF concentrato è risultata eccellente o buona nella gran parte dei casi e non sono stati riportati casi di scarsa efficacia.

### *Prevenzione del sanguinamento durante procedure chirurgiche o invasive programmate o non programmate*

I pazienti ricevevano un'ora prima dell'intervento vWF alla dose iniziale di 50 IU/kg o iniziale di 60 IU/kg. In ogni caso, per i pazienti con livelli di FVIII al baseline sotto 60 IU/dL, il regime di trattamento differiva a seconda del tipo di intervento/procedura o se lo stesso era programmato o meno. L'efficacia clinica era valutata attraverso i seguenti parametri: perdita di sangue durante l'intervento, necessità di trasfusione e consumo di prodotto, misurati attraverso una scala soggettiva su 4 livelli: eccellente (sanguinamento simile a quello di un individuo normale), buono (sanguinamento eccessivo leggero), moderato (sanguinamento eccessivo moderato), nessuno (grave sanguinamento) e documentata attraverso saggi di laboratorio.

L'acido tranexamico era spesso usato come terapia adiuvante per tutti i tipi di procedure chirurgiche o invasive.

Per le procedure di chirurgia d'elezione o invasiva per le quali vWF era la sola terapia, una dose di concentrato era richiesta 12 o 24 ore prima della infusione preprocedurale in solo la metà dei casi. Per le rimanenti procedure, i livelli di FVIII al baseline erano giudicati sufficienti. L'alto tasso di successo nelle procedure elettive suggeriscono che l'uso di FVIII esogeno non era obbligatorio come l'aumento secondario del fattore VIII endogeno che aiuta a mantenere i livelli di emostasi nel periodo postoperatorio.

### *Profilassi a breve termine in situazioni di aumentato rischio di sanguinamento*

I pazienti con precedente storia di sanguinamento durante situazioni professionali o di tempo libero erano trattati con una dose singola di 50/60 IU/kg almeno 24 ore prima dell'esposizione a situazioni associate con rischio di sanguinamento. L'efficacia era definita come assenza di sanguinamento.

Il numero di infusioni profilattiche di 2-3 per settimana e questi regimi, guidati dal pattern di sanguinamento di ciascun paziente, ha reso favorevoli i risultati per la prevenzione degli episodi di sanguinamento. Questo modello di trattamento è necessario in una piccola porzione di pazienti con particolarmente gravi e frequenti sanguinamenti.

### *Profilassi secondaria a lungo termine in pazienti con frequenti ricorrenti episodi di sanguinamento*

La profilassi secondaria a lungo termine era attuata per prevenire sanguinamenti spontanei muscolo scheletrici o mucosali in pazienti con una storia di questa tipologia di sanguinamenti. 4 pazienti sono stati trattati con 50/60 IU/kg due o tre volte alla settimana. L'efficacia era valutata attraverso la riduzione del numero di sanguinamenti. Considerando le quattro situazioni cliniche i risultati sono stati eccellenti o buoni nell'89% degli episodi e solo nel 38% dei casi è stato necessario somministrare una dose concomitante di FVIII.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

La sicurezza è stata valutata attraverso esami clinici e di laboratorio, inclusi i marker sierologici per epatite A, B e C, HIV 1 e 2, parvovirus B19. Sono stati condotti anche screening per anticorpi anti vWF e anti FVIII in pazienti con vWD di tipo 3. L'incidenza di effetti avversi è stata molto bassa, è capitata nel 4% dei pazienti e tutti gli eventi riportati erano lievi. Gli anticorpi circolanti erano rari, ma sono stati descritti in pazienti multi trasfusi con vWD di tipo 3. Non sono stati riportati inibitori nei 18 pazienti di tipo 3 monitorati.

### 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Non sono disponibili studi di confronto con altri farmaci usati nel morbo di von Willebrand.

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

I pazienti con malattia di von Willebrand hanno una produzione intatta di fattore VIII, pertanto è inutile e talvolta rischioso in particolari soggetti (rischio di tromboembolie) somministrare un'eccessiva quantità di fattore VIII insieme al fattore di von Willebrand. Wilfactin, che contiene vWF concentrato e altamente purificato con solo piccolissime quantità di fattore VIII, è stato infatti sviluppato esclusivamente per trattare i pazienti con morbo di von Willebrand e non deve essere usato nel trattamento dell'emofilia.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Wilfactin è stato classificato dall'AIFA in fascia C/OSP1 per sfavorevole rapporto costo beneficio

PRODOTTO	Principio attivo	Prezzo al pubblico	Classe	
WILFACTIN - 1000UI+FL 10ML	Fattore di von Willebrand	1798,50	C	OSP1
ALPHANATE - INF 1F 500UI+F 5ML	Fattore VIII umano / Fattore di von Willebrand	392,87	A	PT/PHT
ALPHANATE - INF 1F 250UI+F 5ML		193,72	A	PT/PHT
ALPHANATE - INF 1F 1000UI+F 10ML		771,74	A	PT/PHT
ALPHANATE - INF 1F 1500UI+SIR+AD		1157,79	A	PT/PHT
ALPHANATE - INF 1F 1000UI+SIR+AD		771,74	A	PT/PHT
ALPHANATE - INF 1F 1500UI+F 10ML		1157,79	A	PT/PHT
HAEMATE P - FL 500UI+FL10ML+SET		391,11	A	PT/PHT
HAEMATE P - FL 1000UI+FL15ML+SET		768,07	A	PT/PHT
TALATE - 1000UI+FL 10ML+SIR C/AG		682,91	A	PT/PHT
WILATE - FL 900+800UI+FL10ML+SIR		614,62	A	PT/PHT
MINIRIN/DDAVP - INIET 10F 4MCG/M	Desmopressina	47,81	A	

Fonte Dati TERAP - WEBMEDICA maggio 2012.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
- ☐ proposta di inserimento **non accolta**
- ☒ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

*Esclusivamente per pazienti con malattia di von Willebrand di fase III che necessitano di profilassi continuativa*

### MOTIVAZIONI

I pazienti con malattia di von Willebrand hanno una produzione intatta di fattore VIII, pertanto è inutile, e talvolta rischioso, in particolari soggetti (rischio di tromboembolie) somministrare un'eccessiva quantità di fattore VIII insieme al fattore di von Willebrand, soprattutto quando la somministrazione è ripetuta e continuata nel tempo come i pazienti gravi (tipo III) trattati in profilassi.

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
2. Mannucci P.M. et al. – Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy – Blood Transfus 2009; 7: 117-126;
3. Borel-Derlon A. – Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin®): a prospective study of 50 patients – Journal of Thrombosis and Haemostasis, 5: 1115-1124;
4. Mannucci P.M. - Venous thromboembolism in Von Willebrand Disease – Thromb Haemost 2002; 88: 378-9;
5. Hubbard A.R. et al. – Standardisation of von Willebrand factor in therapeutic concentrates: calibration of the 1<sup>st</sup> International Standard for von Willebrand Factor Concentrate (00/514) – Thromb Haemost 2002; 88: 380-6;
6. Mazurier C. et al. – In vitro study of a triple-secured von Willebrand factor concentrate – Vox Sanguinis (2004) 86, 100-104;
7. Goudemand J. et al. – Clinical management of patients with von Willebrand's disease with a VHP vWF concentrate: the French experience – Haemophilia (1998), 4 (3), 48-52;
8. REGIONE TOSCANA - Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti ospedalizzati;
9. CEVEAS - Prevenzione del tromboembolismo (TEV) in pazienti non chirurgici (2009);
10. Smith MP et al. - Continuous infusion therapy with very high purity von Willebrand factor concentrate in patients with severe von Willebrand disease - Blood Coag Fibrinol 1997; 8: 6-12;
11. Goudemand J. et al. - Clinical management of patients with von Willebrand's disease with a VHP vWF concentrate: the French experience. Haemophilia 1998; 4 (suppl 3): 48-52;
12. Carter NJ, Scott LJ. Human plasma von Willebrand factor/factor VIII complex (Haemate® P/Humate-P®): in von Willebrand disease and haemophilia A. Drugs 2007; 67: 1513-19;