

## **Emofilia ieri e oggi: come è cambiata la vita delle persone**

**Fino a vent' anni fa, condurre una vita normale era impensabile per chi soffre di emofilia. Oggi, nonostante alcune difficoltà, il traguardo è più vicino.**

### **Che cos'è l'emofilia**

L'emofilia è una malattia ereditaria dovuta ad un difetto nella coagulazione del sangue. Nello specifico, l'emofilia è causata dalla mancanza dei fattori VIII (**emofilia A**) o IX (**emofilia B**) della coagulazione e nel **75%** dei casi è familiare. La carenza dei fattori VIII o IX porta come conseguenza che anche la più piccola ferita, sia esterna che interna, non possa rimarginarsi, dando luogo ad emorragie. I **sintomi** del tipo A e B sono molto simili, e solo conoscendo la storia familiare e tramite l'analisi genetica, il medico può differenziare questi due tipi di emofilia. Questa differenza è però importante ai fini della terapia, perché determinerà quale dei fattori bisognerà eventualmente somministrare alla persona affetta.

### **La malattia Reale**

L'emofilia è anche nota come Royal Disease (malattia regale) per aver colpito, nei secoli, diversi membri delle case reali europee. La Regina Vittoria che regnò dal 1837 al 1901 era una portatrice sana di emofilia B. Il suo ottavo figlio, Leopoldo era affetto da emofilia B e morì per emorragia cerebrale all'età di 31 anni. Le figlie, Alice e Beatrice, erano, invece, a loro volta portatrici sane e trasmisero la malattia alle famiglie reali di Russia, Prussia e Spagna. In particolare Alexandra, figlia di Alice, andò in moglie a Nicola II, Zar di Russia della dinastia dei Romanov, e dal loro matrimonio nacque Alexei, affetto da emofilia B. Il suo stato di salute e i continui episodi di sanguinamento furono la ragione della sempre più determinante influenza del monaco Rasputin sulla dinastia. Alexei, e le immagini che lo ritraggono, rappresentano probabilmente l'aspetto meglio conosciuto e documentato della Royal disease. I discendenti dell'attuale famiglia regnante britannica, invece, sono sfuggiti alla malattia in quanto Edoardo VII e tutta la sua progenie non ereditarono il gene difettoso.

### **Trasmissione**

Entrambe le emofilie A e B colpiscono principalmente **solo i maschi**, mentre le femmine possono essere **portatrici sane**. E' molto raro che ne soffra una donna, accade solo nelle figlie nate da un paziente emofilico e da una portatrice della mutazione. Non esistono maschi portatori sani. I figli (maschi) di uomini malati sono sani (se la madre non è portatrice) e le figlie saranno tutte portatrici. Nelle famiglie in cui siano presenti casi di emofilia è possibile sottoporre le donne all'analisi del DNA, che si effettua da un normale prelievo di sangue. E' anche possibile effettuare la diagnosi prenatale nelle coppie a rischio.

In **circa 1 caso su 3** di emofilia A possono nascere figli emofilici anche da **genitori perfettamente sani e non portatori**. In questi casi l'alterazione genica si è verificata al momento della formazione degli spermatozoi o degli ovuli. Se gli esami indicano chiaramente che nessuno dei genitori è portatore, le possibilità di avere un altro figlio malato è molto bassa.

### **Quanti sono gli emofilici in Italia**

In Italia l'emofilia colpisce circa **5mila** pazienti (4.879), di cui **4mila di tipo A** e **quasi mille (859) di tipo B**. Sono i dati del Registro nazionale delle Coagulopatie Congenite 2015 dell'Istituto Superiore di Sanità, diffusi in anteprima da OMAR.

## **Emofilia ieri: dal rischio di HIV alla garanzia di sicurezza**

Negli anni Ottanta, c'è stato un elevato rischio di contrarre infezioni da Hiv ed epatite B e C, legate alle trasfusioni. Tra il 1970 e il 1990 circa 120mila persone si sono ammalate di Aids ed epatite B e C e 4.500 sono morte. Il sangue infetto in circolazione tra gli anni Settanta e Novanta ha fatto molte vittime, contagiando soprattutto emofilici e talassemici che hanno bisogno costante di trasfusioni, ma anche pazienti trasfusi, per esempio, dopo un intervento chirurgico. Questo dramma ha contribuito a creare un sentimento di diffidenza e chiusura della comunità emofilica nei confronti delle nuove terapie. Il lavoro che è stato condotto negli anni successivi, dagli anni Novanta a oggi è stato di colmare questo 'gap' di sicurezza, puntando nelle terapie soprattutto alla sicurezza e alla protezione nelle infusioni.

## **Emofilia oggi: meno infusioni, più protezione e più libertà**

Grazie alla profilassi e alle nuove terapie, le persone che soffrono di emofilia oggi riescono ad affrontare con più serenità la quotidianità. I nuovi farmaci vengono degradati più lentamente e mantengono quindi più a lungo i livelli di fattore della coagulazione necessari ad evitare emorragie: ciò permette di ridurre il numero delle infusioni endovenose, passando dalle due-tre settimanali fino a una ogni cinque giorni nell'emofilia A e fino a ogni 10 giorni nella B. Questo significa evitare, rispetto al passato, oltre 100 iniezioni all'anno. Ovviamente, la terapia va decisa caso per caso, insieme allo specialista. Ma in linea generale, si può affermare che esiste una **vecchia generazione** di emofilici, la cui aspettativa e qualità della vita è stata molto limitata dalla malattia, e una **nuova generazione** di emofilici che, una volta scelta la migliore terapia insieme al proprio medico, può fare sport, viaggiare e condurre una vita del tutto simile ai non emofilici.

## **Emofilia B e nuove terapie**

L'emofilia B si verifica in circa 1 maschio su 25.000 nuovi nati, mentre per le femmine la condizione è ancora meno frequente. La Federazione Mondiale Emofilia (World Federation of Haemophilia) stima che attualmente, a livello globale, siano circa 28.000 gli individui con diagnosi di emofilia B. Le persone che soffrono di questa patologia sono esposti ad episodi emorragici che, oltre a causare dolore e danno articolare irreversibile, possono avere anche conseguenze fatali. L'infusione a scopo profilattico di fattore IX può temporaneamente fornire il fattore di coagulazione mancante, che è necessario a controllare i sanguinamenti e a prevenire nuovi eventi emorragici. Da quest'anno è disponibile in Italia una nuova terapia eftrenonacog alfa, con fattore di coagulazione ricombinante sviluppata per l'emofilia B fondendo il fattore IX alla porzione Fc dell'immunoglobulina G di sottoclasse 1 (IgG1), una proteina comunemente presente nel corpo umano. Tutto ciò consente al farmaco di sfruttare un processo naturale per prolungare la durata d'azione della terapia. Mentre la tecnologia di fusione Fc è ormai utilizzata a scopi medici da più di 15 anni, Sobi e Bioverativ sono le prime aziende ad aver applicato questa tecnica al trattamento dell'emofilia.



**TABLES FROM NATIONAL REGISTRY OF CONGENITAL COAGULOPATHIES. REPORT 2015**

**Table 1. Total patients analysed in the Registry (2015)**

<b>Patients</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>
Alive	7.294	3.716	<b>11.010</b>
Deceased	702	73	<b>775</b>

**Table 2. Total patients with Congenital Coagulopathies (2015)**

<b>Bleeding disorders</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>
Severe Hemophilia A	1.835	3	<b>1.838</b>
Moderate Hemophilia A	550	2	<b>552</b>
Mild Hemophilia A	1.605	25	<b>1.630</b>
<b>Total Hemophilia A</b>	<b>3.990</b>	<b>30</b>	<b>4.020</b>
Severe Hemophilia B	310	1	<b>311</b>
Moderate Hemophilia B	182	2	<b>184</b>
Mild Hemophilia B	356	8	<b>364</b>
<b>Total Hemophilia B</b>	<b>848</b>	<b>11</b>	<b>859</b>
von Willebrand disease type 1	958	1.349	<b>2.307</b>
von Willebrand disease type 2	285	336	<b>621</b>
von Willebrand disease type 3	51	68	<b>119</b>
<b>Total von Willebrand disease</b>	<b>1.294</b>	<b>1.753</b>	<b>3.047</b>
Carrier Hemophilia A	-	523	<b>523</b>
Carrier Hemophilia B	-	167	<b>167</b>
Disorders of other clotting factors	972	984	<b>1.956</b>
Platelet disorders	105	148	<b>253</b>
Acquired Hemophilia A	41	50	<b>91</b>
Acquired von Willebrand disease	7	9	<b>16</b>
Other	37	41	<b>78</b>
<b>Total</b>	<b>7.294</b>	<b>3.716</b>	<b>11.010</b>

**Table 3. Patients with congenital disorders of other clotting factors (2015)**

<b>Bleeding disorders</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>
Dysfibrinogenemia	39	43	<b>82</b>
Ipfibrinogenemia	30	43	<b>73</b>
FII	12	10	<b>22</b>
FV	75	88	<b>163</b>
FV + FVIII	19	18	<b>37</b>
FVII	438	365	<b>803</b>
FX	54	55	<b>109</b>
FXI	207	267	<b>474</b>
FXII	70	63	<b>133</b>
FXIII	28	29	<b>57</b>
Fletcher's factor	-	3	<b>3</b>
<b>Total</b>	<b>972</b>	<b>984</b>	<b>1.956</b>

**Table 4. Total patients recorded with inhibitor history (2015)**

<b>Bleeding disorders</b>	<b>Patients recorded with inhibitor</b>	<b>High responder</b>	<b>Low responder</b>	<b>Not indicated</b>
Severe Hemophilia A	<b>345</b>	230	62	53
Moderate Hemophilia A	<b>20</b>	6	8	6
Mild Hemophilia A	<b>15</b>	6	6	3
Severe Hemophilia B	<b>13</b>	6	1	6
von Willebrand disease type 3	<b>3</b>	-	1	2

**Table 5. Patients with HIV and HCV infections (2015)**

<b>Bleeding disorders</b>	<b>Total patients</b>	<b>HIV+</b>	<b>HIV+/HCV+</b>	<b>HCV+</b>
Hemophilia A	4.020	<b>18</b>	<b>171</b>	<b>1.043</b>
Hemophilia B	859	<b>14</b>	<b>38</b>	<b>144</b>
von Willebrand disease	3.047	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>103</b>
Carrier Hemophilia A	523	-	<b>1</b>	<b>11</b>
Carrier Hemophilia B	167	-	<b>1</b>	<b>1</b>
Disorders of other clotting factors	1.956	<b>3</b>	-	<b>55</b>
Platelet disorders	253	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>12</b>
Acquired Hemophilia A	91	-	-	<b>1</b>
Acquired von Willebrand disease	16	-	-	-
Other	78	-	-	<b>3</b>
<b>Total</b>	<b>11.010</b>	<b>41</b>	<b>216</b>	<b>1.373</b>

## **Emofilia, che cos'è**

L'emofilia è una malattia rara di origine genetica che comporta problemi più o meno gravi legati alla coagulazione del sangue e si manifesta solo nei maschi mentre le donne possono essere portatrici sane. Questo perché si tratta di una condizione emorragica che si eredita attraverso il cromosoma X (x-linked) ed è caratterizzata dalla carenza di uno specifico fattore della coagulazione. Sarebbe tuttavia più corretto parlare di 'emofilie' - al plurale - poiché ne esistono principalmente due forme - Emofilia A ed Emofilia B: la prima è dovuta alla carenza di Fattore Otto (VIII) mentre l'Emofilia B alla carenza di Fattore Nove (IX). La prevalenza è 1 caso ogni 10.000 per l'Emofilia A, che è dunque il tipo più diffuso, e 1 caso ogni 30.000 per l'Emofilia B. Le manifestazioni sono simili ed in entrambe i casi e più che dal tipo dipendono dalla gravità della malattia che viene determinata in base alla gravità della carenza di attività del fattore coagulante.

Se il valore dell'attività del fattore coagulante è minore all'1% si parla di emofilia grave, se la percentuale di attività è tra 1 e 5 si parla di emofilia moderata e se invece è tra il 5% e il 40% si parla di emofilia lieve, tanto per il tipo A che per il tipo B.

In genere le persone affette da emofilia oltre alle problematiche tipiche dello stato emorragico presentano anche altre complicanze correlate alla malattia. Nei soggetti che hanno una emofilia grave ad esempio, che provoca con frequenza e anche in assenza di traumi significativi delle emorragie, che spesso si manifestano negli arti (come il gomito, il polso o magari la caviglia), se non adeguatamente trattati fin dall'infanzia possono portare ad artropatia cronica che causa rigidità e deformazione dell'articolazione. Anche se minore in caso di trauma il soggetto emofilico può rischiare anche emorragia cerebrale. Diffuse sono anche le emorragie muscolari, che possono dare gravi difficoltà nel movimento, e ancora emorragie gastro-intestinali (ematemesi, melena, proctorragia), emorragie in cavità (emotorace, emoperitoneo, emopericardio), emorragie dell'oro-faringe, emoftoe, epistassi, ematuria, emorragie oculari, ematomi spinali. Sebbene rare, alcune di esse sono urgenze mediche, che devono essere diagnosticate e trattate precocemente specie se possono mettere in pericolo le funzioni vitali (es: emoftoe, emorragie lingua e collo ecc).

Attualmente nel nostro paese ci sono oltre 50 Centri Emofilia. In alcune regioni, come in Emilia-Romagna, sono organizzati in una rete secondo il modello 'Hub and Spoke' e utilizzano una stessa cartella clinica ambulatoriale 'web-based' che contiene i dati salienti di tutti i pazienti. I malati di emofilia provengono praticamente sempre da famiglie con una familiarità verso la malattia e questo rende più facile la diagnosi nel caso in cui si manifestino emorragie di una certa entità con lenta risoluzione e si riscontrino un allungamento dell'aPTT in corso di esami ematochimici (nella norma invece risultano il tempo di protrombina (PT), il tempo di emorragia e la conta piastrinica). Per arrivare alla diagnosi definitiva si fa il dosaggio dei due fattori coagulanti otto e nove e, attualmente, viene eseguita anche la ricerca della specifica mutazione genica che porta alla malattia, alle donne può fatta la diagnosi di portatrice sana, mentre le tecniche di diagnosi prenatale vanno affinandosi sempre più sia in precisione che in precocità e sicurezza per il feto.

Il trattamento dell'emofilia avviene attraverso la somministrazione del fattore coagulativo carente nel momento dell'insorgere dell'emorragia: più precoce è il trattamento migliore è il risultato. I due principali regimi terapeutici sono: la terapia "on demand" (a domanda) e la profilassi.

La cura dell'emofilia ha avuto grandi sviluppi negli ultimi decenni; nei paesi più evoluti come l'Italia, da anni ossia da quando sono disponibili in commercio i concentrati, viene largamente utilizzata l'autoinfusione domiciliare. L'utilizzo da parte dei pazienti di questi farmaci ad altissimo costo, avviene sotto la guida e il controllo periodico dei centri emofilia.

In molte regioni italiane, dal 1976, il trattamento domiciliare è stato reso possibile grazie a leggi regionali ad hoc che permettono, dopo idoneo corso di formazione, di abilitare i pazienti e/o i loro assistenti ad eseguire la terapia a domicilio senza la presenza del personale sanitario. I Centri Emofilia organizzano periodicamente corsi di autoinfusione domiciliare, rilasciando un patentino di autorizzazione.

Il corso di addestramento, inoltre, permette al paziente e a chi lo assiste di acquisire una maggiore conoscenza della patologia, delle possibilità di terapia e quindi porta ad una migliore collaborazione con i medici per un'ottimale gestione della malattia.

L'autoinfusione fornisce al paziente la possibilità di un trattamento tempestivo degli episodi emorragici (aumentando la possibilità di risolvere prontamente l'emorragia) e consente l'esecuzione a domicilio della profilassi e dell'immunotolleranza.

I pazienti che eseguono l'autoinfusione hanno il dovere di registrare le infusioni praticate (data e ora di infusione, tipo di concentrato, unità infuse, numero dei lotti) e gli episodi emorragici (data, ora di insorgenza dell'emorragia e di risoluzione, giorni persi di lavoro/scuola). Inoltre devono sottoporsi a periodici check-up presso il Centro Emofilia.

## COMUNICATO STAMPA

Roma, 14 Marzo 2017

### **Emofilia B, Alprolix® ottiene il rimborso in Italia**

*Il farmaco di SOBI era stato approvato dall'UE nel maggio 2016. È indicato sia per il trattamento on demand che in regime di profilassi*

Swedish Orphan Biovitrum s.r.l (Sobi™) ha annunciato oggi che **Alprolix® (eftrenonacog alfa)**, un fattore IX umano ricombinante con tecnologia di fusione Fc a emivita prolungata per il **trattamento dell'emofilia B**, è stato **approvato per il rimborso in Italia**. L'approvazione è stata pubblicata nella Gazzetta Ufficiale Italiana con determina n. 196/2017. Alprolix® è al momento l'unica terapia a base di fattore IX ricombinante con tecnologia di fusione Fc approvata per il rimborso in Italia per il trattamento dell'emofilia B.

“L'approvazione per il rimborso di Alprolix® è un traguardo importante per le persone che vivono con l'emofilia B in Italia, che possono ora trarre beneficio da una terapia che può offrire l'opportunità di una protezione prolungata dai sanguinamenti, assieme ad una riduzione delle infusioni”, ha detto **Alessandra Antonello, Direttore Medico di Sobi Italia**.

Alprolix® è indicato sia per il trattamento on demand che per la profilassi in pazienti con emofilia B trattati in precedenza. In regime di profilassi, il dosaggio iniziale raccomandato è di 50 UI/Kg ogni sette giorni o di 100 UI/Kg ogni dieci giorni, con la possibilità di regolare l'intervallo in base alla risposta individuale.

“Sobi si impegna a sviluppare terapie innovative e a renderle disponibili per migliorare la vita dei pazienti affetti da malattie rare”, ha detto **Sergio Lai, General Manager di Sobi Italia**. “Ora il nostro obiettivo principale è assicurare ai pazienti di ogni parte d'Italia un accesso tempestivo e sostenibile a questa nuova opportunità terapeutica”.

Alprolix® è già stato approvato per il trattamento dell'emofilia B negli Stati Uniti nel marzo 2014 e nell'Unione Europea nel maggio 2016.

---

#### **A proposito di Alprolix**

Alprolix® (eftrenonacog alfa) [Fattore di coagulazione IX (Ricombinante), Proteina di Fusione Fc], è una terapia con fattore di coagulazione ricombinante sviluppata per l'emofilia B con l'utilizzo della tecnologia di fusione Fc per prolungarne la circolazione nel corpo. È progettata fondendo il fattore IX alla porzione Fc dell'immunoglobulina G di sottoclasse 1 (IgG1), una proteina comunemente presente nel corpo umano, che consente ad Alprolix® l'utilizzo di un percorso naturale per prolungare il tempo in cui la terapia rimane nel corpo (emivita). Nonostante la tecnologia di fusione Fc sia stata usata per più di 15 anni, Bioverativ e Sobi l'hanno ottimizzata e sono le prime aziende a utilizzarla nel trattamento dell'emofilia. Alprolix® è stato sviluppato usando una linea cellulare in un ambiente libero da additivi animali e umani.

Alprolix® è approvato e commercializzato da Bioverativ per il trattamento dell'emofilia B negli Stati Uniti, in Giappone e in Canada. È approvato anche in Australia, Nuova Zelanda, Brasile e altri Paesi, e Bioverativ detiene i diritti di commercializzazione in queste regioni. È autorizzato anche nell'Unione Europea, in Islanda, Liechtenstein, Norvegia e Svizzera, dove è commercializzato da Sobi.

### **A proposito dell'emofilia B**

L'emofilia B è causata da un'attività sostanzialmente ridotta o assente del fattore IX, che è necessario per la normale coagulazione del sangue.<sup>i</sup> La World Federation of Hemophilia stima che attualmente circa 28.000 persone nel mondo abbiano una diagnosi di emofilia.<sup>ii</sup>

Le persone affette da emofilia B possono soffrire di episodi emorragici alle articolazioni e ai muscoli, che causano dolore, ridotta mobilità e danno articolare irreversibile. Nei casi peggiori, questi episodi emorragici possono causare il sanguinamento di organi ed emorragie che mettono a rischio la vita del paziente. Le infusioni di fattore IX sostituiscono temporaneamente i fattori di coagulazione necessari a risolvere il sanguinamento e, se usate a scopo profilattico, evitano nuovi episodi di sanguinamento.<sup>i</sup>

### **A proposito di Sobi**

Sobi è un'azienda farmaceutica multinazionale dedicata alle malattie rare. La missione di Sobi è sviluppare e distribuire terapie e servizi innovativi per migliorare la vita dei pazienti. Il portfolio di prodotti si concentra principalmente sull'emofilia, l'infiammazione e le malattie genetiche. Sobi commercializza anche un portfolio di prodotti e farmaci per le malattie rare in Europa, Medio Oriente, Nord Africa e Russia per aziende partner. Sobi è pioniera nelle biotecnologie, con capacità riconosciute a livello mondiale nella biochimica delle proteine e nella produzione di farmaci biologici. Nel 2016, Sobi ha registrato un fatturato totale di 5,2 miliardi di Corone Svedesi (608 milioni di dollari) e ha circa 760 dipendenti. Il titolo (STO: SOBI) è quotato al Nasdaq di Stoccolma. Ulteriori informazioni sono disponibili sul sito [www.sobi.com](http://www.sobi.com).

### **A proposito della collaborazione fra Bioverativ e Sobi**

Bioverativ e Sobi collaborano allo sviluppo e commercializzazione di Alprolix® e ELOCTATE/Elocta®. Bioverativ detiene i diritti sullo sviluppo finale e la commercializzazione in Nord America e in tutte le altre regioni del mondo ad esclusione del territorio Sobi, e ha la responsabilità per lo sviluppo di ELOCTATE e Alprolix®. Sobi detiene i diritti sullo sviluppo finale e la commercializzazione nel territorio Sobi (essenzialmente Europa, Nord Africa, Russia e la maggior parte dei mercati del Medio Oriente).

Bioverativ è stato creato come uno spin-off del settore emofilia di Biogen e si è separato ufficialmente da Biogen il 1 Febbraio 2017. Bioverativ è una società indipendente quotata in borsa, con sede centrale a Waltham, Massachusetts, USA. Per un periodo di tempo transitorio, in attesa che Bioverativ ricevesse le licenze per ELOCTATE e ALPROLIX®, le due aziende Bioverativ e Biogen collaboreranno ai prodotti.

### **Per ulteriori informazioni è possibile contattare:**

Sergio Lai, General Manager Italy, Greece & Malta  
T: +39 0521 19111  
E: [sergio.lai@sobi.com](mailto:sergio.lai@sobi.com)

Nassia Manias, Communications Director, Haemophilia  
T: +46 8 697 2000  
E: [nassia.maniassobi.com](mailto:nassia.maniassobi.com)

<sup>i</sup> World Federation of Hemophilia. About Bleeding Disorders – Frequently Asked Questions. Available at: [http://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=637#Difference\\_A\\_B](http://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=637#Difference_A_B). Accessed on: January, 13, 2017.

<sup>ii</sup> World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2013. Available at: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1591.pdf>. Accessed on: January 13, 2017.

## COMUNICATO STAMPA

Roma, 23 Marzo 2017

### **Publicati i risultati a lungo termine provenienti dallo studio di estensione sulla sicurezza ed efficacia di Alprolix® per il trattamento dell'emofilia B**

*Raggiunto, in regime di profilassi, un intervallo di somministrazione mediano di 13,7 giorni nell'86% degli adulti e adolescenti arruolati nel gruppo di trattamento personalizzato*

*Sicurezza a lungo termine e mantenimento del basso tasso di sanguinamento annuale emersi da quello che è il più lungo studio mai condotto su una terapia ad emivita prolungata per l'emofilia B*

Stoccolma (SVEZIA) e Waltham (Mass. - USA) 23 Marzo 2017 - Swedish Orphan Biovitrum AB (Sobi™) e Bioverativ Inc. hanno annunciato che nel numero di marzo 2017 della rivista *Thrombosis and Haemostasis* è stata pubblicata l'analisi *ad interim* dei dati dello **studio di estensione B-YOND**, in cui il farmaco **Alprolix® (eftrenonacog alfa)**, fattore IX umano ricombinante con tecnologia di fusione Fc ad emivita prolungata, è stato valutato in soggetti con **emofilia B** grave già trattati in precedenza. Alprolix®, che ha ottenuto il [rimborso](#) con pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della determina n. 196/2017, è commercializzato in Italia dal 15 marzo 2017. I risultati della sperimentazione confermano la sicurezza e l'efficacia a lungo termine del trattamento in profilassi con Alprolix® per un periodo di più di tre anni in adulti e adolescenti e di più di un anno e mezzo in bambini al di sotto dei 12 anni d'età. Nello studio, l'endpoint primario di sicurezza era valutare lo sviluppo di inibitori, anticorpi neutralizzanti che possono interferire con l'attività della terapia. Nessun paziente trattato con Alprolix® ha manifestato la comparsa di inibitori.

"I risultati *ad interim* dello studio B-YOND confermano il profilo di sicurezza di Alprolix®, e dimostrano che adulti, adolescenti e soggetti in età pediatrica hanno mantenuto bassi tassi di sanguinamento annuale con la somministrazione profilattica di Alprolix® ogni 1-2 settimane", ha dichiarato John Pasi, MD, PhD, principale sperimentatore dello studio e Professore di Emostasi e Trombosi al Royal London Hospital (Barts and the London School of Medicine and Dentistry). "Questi risultati provengono dal più lungo studio mai effettuato su una terapia ad emivita prolungata per l'emofilia B, e forniscono ai medici di tutto il mondo importanti approfondimenti e informazioni circa il trattamento di questa malattia".

B-YOND è un studio di estensione ancora in corso, in aperto e non randomizzato. I pazienti precedentemente trattati che hanno completato gli studi di fase III B-LONG e Kids B-LONG potevano essere arruolati in uno dei tre gruppi di trattamento di B-YOND, basati, rispettivamente, su profilassi settimanale, individuale o modificata. Un ulteriore braccio di trattamento al bisogno è aperto solo ai partecipanti adulti e adolescenti. Al momento dell'estrapolazione dei dati *ad interim*, risultavano arruolati 116 soggetti di sesso maschile (93 da B-LONG e 23 da Kids B-LONG).

"I risultati convalidano il profilo di sicurezza ed efficacia a lungo termine di Alprolix® e mostrano che la maggior parte dei partecipanti è stata in grado di mantenere un'adeguata protezione mediante somministrazioni di

farmaco settimanali o ad intervalli ancora più lunghi", ha spiegato Maha Radhakrishnan, MD, vice presidente senior del settore medico a Bioverativ.

Nel gruppo di trattamento con profilassi personalizzata, i dati ricavati mostrano che su 30 soggetti adolescenti o adulti, 26 (86,7%) hanno raggiunto un intervallo tra due somministrazioni successive maggiore di una settimana, con un intervallo mediano di 13,7 giorni. Per il 57,7% di questi partecipanti (15/26), il tempo intercorso tra le infusioni è risultato di 14 giorni o più. I pazienti pediatrici, aventi età compresa tra 6 e meno di 12 anni, hanno conseguito un intervallo mediano di somministrazioni di 10 giorni.

"Insieme a Bioverativ, rimaniamo concentrati sull'avanzamento della ricerca per poter comprendere meglio i potenziali benefici di Alprolix® per le persone affette da emofilia B", ha dichiarato Krassimir Mitchev, MD, PhD, vice presidente e capo dell'area medica emofilia di Sobi.

### **Le nuove evidenze scientifiche rafforzano ulteriormente i dati di sicurezza ed efficacia di Alprolix®**

In base ai dati ricavati dallo studio B-YOND, il tasso annualizzato di sanguinamento (ABR) mediano è stato di 2,3 per gli adulti e adolescenti nei gruppi di profilassi settimanale e personalizzata, e di 2,4 per quelli del gruppo di profilassi modificata. L'ABR mediano dei partecipanti del gruppo di trattamento al bisogno o in caso di episodi di sanguinamento, è stato di 11,3.

Per i bambini al di sotto dei 6 anni (n=9), l'ABR mediano nel gruppo di profilassi settimanale è stato pari a zero. Per i bambini tra i 6 e i 12 anni, l'ABR mediano è risultato simile nel gruppo di profilassi settimanale (2,7; n=10) e personalizzata (2,4; n=5). Tra i partecipanti arruolati nella coorte di età compresa tra 6 e meno di 12 anni, l'unico presente nel gruppo di profilassi modificata ha avuto un ABR di 3,1.

Nello studio B-YOND, Alprolix® è stato ben tollerato e gli eventi avversi (AE) riscontrati sono stati quelli tipici della popolazione con emofilia B. Gli AE più comuni sono stati cefalea (n=14, 12,1%) e raffreddore (n=13, 11,2%). La maggior parte degli AE non è stata correlata alla terapia con Alprolix®. Un totale di 39 eventi avversi gravi (SAE) è stato riportato in 23 partecipanti (19,8%) trattati con Alprolix®. Tutti gli eventi avversi gravi sono stati valutati dai ricercatori come estranei alla terapia, ad eccezione di un caso di colica renale in un paziente della coorte adolescenti/adulti, con pregressa anamnesi di coliche da coagulo; l'episodio si è risolto senza la necessità di sospendere il trattamento. I dati dello studio non riportano alcuna segnalazione di gravi reazioni allergiche o anafilattiche associate ad Alprolix®, di eventi trombotici vascolari o di decessi.

La pubblicazione completa è disponibile all'indirizzo <https://th.schattauer.de>.

### **Lo studio B-YOND**

Nello studio B-YOND sono stati finora arruolati 116 maschi precedentemente trattati, di cui 93 (81%) che hanno completato lo studio B-LONG e 23 (100%) che hanno terminato lo studio Kids B-LONG. L'endpoint primario di sicurezza è di valutare lo sviluppo di inibitori. Tra gli endpoint secondari è incluso il numero annualizzato di episodi di sanguinamento per ogni paziente (tra cui il tasso di emorragie articolari spontanee), il conteggio dei giorni di esposizione ad Alprolix®, sempre per ogni paziente, la stima del

consumo di farmaco (totale di UI/kg per soggetto all'anno) e la valutazione della risposta dei pazienti al trattamento in caso di episodi emorragici.

Dall'inizio dello studio B-LONG all'estrapolazione dei dati *ad interim* dello studio B-YOND, i pazienti adulti o adolescenti avevano raggiunto, in media, 39,5 mesi di trattamento cumulativo con Alprolix® e 162 giorni di esposizione al farmaco. Inoltre, dall'inizio dello studio Kids B-LONG al momento della raccolta dei dati, i pazienti pediatrici avevano raggiunto, sempre in media, 21,9 mesi di terapia cumulativa con Alprolix® e 94 giorni di esposizione al farmaco.

### **A proposito di Alprolix®**

Alprolix® (eftrenonacog alfa) [Fattore IX della coagulazione umano ricombinante, proteina di fusione Fc], è una terapia con fattore di coagulazione ricombinante sviluppata per l'emofilia B con l'utilizzo della tecnologia di fusione Fc per prolungarne la permanenza in circolo. È progettata fondendo il fattore IX alla porzione Fc dell'immunoglobulina G di sottoclasse 1 (IgG1), una proteina comunemente presente nel corpo umano, che consente ad Alprolix® l'utilizzo di un percorso naturale per prolungare il tempo in cui la terapia rimane nel corpo (emivita). Nonostante la tecnologia di fusione Fc sia stata usata per più di 15 anni, Bioverativ e Sobi l'hanno ottimizzata e sono le prime aziende a utilizzarla nel trattamento dell'emofilia. Alprolix® è stato sviluppato usando una linea cellulare in un ambiente completamente privo di additivi animali e umani.

Alprolix® è approvato e commercializzato da Bioverativ per il trattamento dell'emofilia B negli Stati Uniti, in Giappone e in Canada. È approvato anche in Australia, Nuova Zelanda, Brasile e altri Paesi, e Bioverativ detiene i diritti di commercializzazione in queste regioni. È autorizzato anche nell'Unione Europea, in Islanda, Liechtenstein, Norvegia e Svizzera, dove è commercializzato da Sobi.

Si noti che l'indicazione per i pazienti non precedentemente trattati non è inclusa nelle informazioni europee [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004142/human\\_med\\_001973.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004142/human_med_001973.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) sul farmaco.

### **A proposito dell'emofilia B**

L'emofilia B è causata da un'attività sostanzialmente ridotta o assente del fattore IX, che è necessario per la normale coagulazione del sangue. La World Federation of Hemophilia stima che attualmente circa 28.000 persone nel mondo abbiano una diagnosi di emofilia.

Le persone affette da emofilia B possono soffrire di episodi emorragici alle articolazioni e ai muscoli, che causano dolore, ridotta mobilità e danno articolare irreversibile. Nei casi peggiori, questi episodi emorragici possono causare il sanguinamento di organi ed emorragie che mettono a rischio la vita del paziente. Le infusioni di fattore IX sostituiscono temporaneamente i fattori di coagulazione necessari a risolvere il sanguinamento e, se usate a scopo profilattico, evitano nuovi episodi di sanguinamento.

### **A proposito di Sobi**

Sobi è un'azienda farmaceutica multinazionale dedicata alle malattie rare. La missione di Sobi è sviluppare e distribuire terapie e servizi innovativi per migliorare la vita dei pazienti. Il portfolio di prodotti si concentra principalmente sull'emofilia, l'infiammazione e le malattie genetiche. Sobi commercializza anche un portfolio

di prodotti e farmaci per le malattie rare in Europa, Medio Oriente, Nord Africa e Russia per aziende partner. Sobi è pioniera nelle biotecnologie, con capacità riconosciute a livello mondiale nella biochimica delle proteine e nella produzione di farmaci biologici. Nel 2016 Sobi ha registrato un fatturato totale di 5,2 miliardi di Corone Svedesi (608 milioni di dollari) e ha circa 760 dipendenti. Il titolo (STO: SOBI) è quotato al Nasdaq di Stoccolma.

Ulteriori informazioni sono disponibili sul sito [www.sobi.com](http://www.sobi.com).

### **A proposito della collaborazione fra Bioverativ e Sobi**

Bioverativ e Sobi collaborano allo sviluppo e commercializzazione di Alprolix® e ELOCTATE/Elocta®. Bioverativ detiene i diritti sullo sviluppo finale e la commercializzazione in Nord America e in tutte le altre regioni del mondo ad esclusione del territorio Sobi, e ha la responsabilità per lo sviluppo di ELOCTATE e Alprolix®. Sobi detiene i diritti sullo sviluppo finale e la commercializzazione nel territorio Sobi (essenzialmente Europa, Nord Africa, Russia e la maggior parte dei mercati del Medio Oriente).

### **A proposito di Bioverativ**

Bioverativ è una società globale di biotecnologie dedicata a trasformare la vita delle persone con emofilia ed altre rare malattie del sangue attraverso la ricerca, lo sviluppo e la commercializzazione di terapie innovative. Lanciata nel 2017 dopo la separazione da Biogen Inc., Bioverativ si fonda su un forte patrimonio di innovazione scientifica e si impegna a lavorare attivamente con la comunità delle malattie ematiche. L'obiettivo di Bioverativ è di fornire ai pazienti i benefici di cui hanno più bisogno, e le terapie per emofilia della società hanno rappresentato, al momento del lancio, i primi maggiori avanzamenti nel trattamento della malattia da più di due decenni.

Per maggiori informazioni, è possibile visitare il sito [www.bioverativ.com](http://www.bioverativ.com) o seguire @bioverativ su Twitter.

Bioverativ è stato creato come uno spin-off del settore emofilia di Biogen e si è separato ufficialmente da Biogen il 1 Febbraio 2017. Bioverativ è una società indipendente quotata in borsa, con sede centrale a Waltham, Massachusetts, USA. Per un periodo di tempo transitorio, in attesa che Bioverativ ricevesse le licenze per ELOCTATE e ALPROLIX®, le due aziende Bioverativ e Biogen collaboreranno ai prodotti.

### **Per ulteriori informazioni è possibile contattare:**

Sergio Lai, General Manager Italy, Greece & Malta  
T: +39 0521 19111  
E: [sergio.lai@sobi.com](mailto:sergio.lai@sobi.com)

Nassia Manias, Communications Director, Haemophilia  
T: +46 8 697 2000  
E: [nassia.maniass@sobi.com](mailto:nassia.maniass@sobi.com)

i World Federation of Hemophilia. About Bleeding Disorders – Frequently Asked Questions. Available at: [http://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=637#Difference\\_A\\_B](http://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=637#Difference_A_B). Accessed on: January, 13, 2017.

ii World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2013. Available at: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1591.pdf>. Accessed on: January 13, 2017.

***La nostra missione è migliorare la qualità della vita delle persone affette da malattie rare***

Sobi è un'azienda farmaceutica multinazionale dedicata alle malattie rare. La nostra missione è sviluppare e distribuire terapie e servizi innovativi per migliorare la vita dei pazienti. Il portfolio di prodotti si concentra principalmente sull'emofilia, l'infiammazione e le malattie genetiche e metaboliche. L'azienda commercializza anche prodotti e farmaci per le malattie rare in Europa, Medio Oriente, Nord Africa e Russia per aziende partner. Sobi è pioniera nelle biotecnologie, con capacità riconosciute a livello mondiale nella biochimica delle proteine e nella produzione di farmaci biologici.

**Le nostre attività comprendono:**

- Trattamento per le sindromi autoinfiammatorie associate alla criopirina (CAPS)
- Terapie per rare malattie metaboliche quali la tirosinemia ereditaria di tipo 1 (HT-1) e i disturbi del ciclo dell'urea
- Sostegno per migliorare l'adesione al trattamento, comprendente programmi per 400 persone affette da HT-1 e le loro famiglie in Europa e negli Stati Uniti d'America

**Sobi aiuta aziende partner a commercializzare terapie per curare altre patologie rare:**

- Circa 40 prodotti specialistici sono disponibili attraverso Sobi per i pazienti con importanti esigenze mediche
- I trattamenti coprono aree quali l'ematologia, l'oncologia, l'ortopedia e la medicina d'urgenza

**La presenza internazionale e italiana di Sobi:**

- 35 anni di esperienza nello sviluppo di farmaci biotecnologici
- Sede principale a Stoccolma, Svezia
- Circa 760 dipendenti in 24 Paesi che mettono in comunicazione i pazienti con malattie rare di tutto il mondo e strutture all'avanguardia per la chimica delle proteine e la loro produzione
- Partnership per la distribuzione in Australia, Asia e America Latina
- Filiali in Europa, America Settentrionale, Medio Oriente, Africa Settentrionale e Russia
- Sede italiana dal 2008 a Parma

**Sobi è pioniera nelle malattie rare.** Da oltre 50 anni, ci occupiamo di innovazione e ricerca nei trattamenti per l'emofilia. Il nostro obiettivo è offrire alle persone che soffrono di emofilia strumenti in grado di aiutarle a vivere la vita che vogliono. Visita il sito: [www.sobihaemophilia.com](http://www.sobihaemophilia.com)

**Sobi lavora in collaborazione con la comunità emofilica.** L'impegno di Sobi va oltre la semplice fornitura di prodotti farmaceutici e si protende verso l'ascolto delle persone affette da emofilia, sostenendo iniziative che offrono l'aiuto a loro necessario:

- Collabora con World Federation of Hemophilia (WFH) per garantire una fornitura umanitaria consistente per il trattamento dell'emofilia nei paesi in via di sviluppo
- Sostiene il Consorzio Europeo dell'Emofilia (EHC) per favorire l'accesso ai trattamenti in tutta Europa
- Supporta i programmi di sostegno alla comunità emofilica in Italia, collaborando con FedEmo e Fondazione Paracelso per sostenere i progetti FedEmo Sport e Barriera Zero.

**L'impegno di Sobi per garantire l'accesso alle terapie.** Siamo convinti che garantire l'accesso alle terapie sia una responsabilità sociale. Nel mondo, circa il 75% delle persone con emofilia non riceve un trattamento continuativo. Sobi e Bioverativ si sono impegnate a donare, in un periodo di dieci anni, un miliardo di unità internazionali (UI) di fattore di coagulazione ai programmi umanitari e di sostegno nei paesi in via di sviluppo. Per i primi cinque anni, 500 milioni di UI saranno destinate al progetto umanitario di WFH. Questo consentirà a migliaia di persone affette da emofilia di accedere alle terapie nei prossimi anni.

Per maggiori informazioni: [www.sobi-italia.it](http://www.sobi-italia.it); Twitter: @Sobi\_Italia