



*Regione Campania*

*Il Presidente*

*Commissario ad acta per la prosecuzione del Piano di rientro del settore sanitario  
(Deliberazione Consiglio dei Ministri del 23/04/2010)*

**DECRETO n. 145 del 01.12.2014**

*Oggetto: Recepimento dell' Accordo tra il Governo, le Regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano per malattie emorragiche congenite (MEC). rep. atti n. 66/CSR del 13/03/2013 e dei "Principi di trattamento ed aggiornamento delle raccomandazioni per la terapia sostitutiva delle malattie emorragiche congenite( MEC)"*

**PREMESSO che:**

- a) con delibera del Consiglio dei Ministri in data 24 luglio 2009 si è proceduto alla nomina del Presidente pro - tempore della Regione Campania quale Commissario ad acta per il risanamento del servizio sanitario regionale, a norma dell'articolo 4 del decreto-legge 1° ottobre 2007, n. 159, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 novembre 2007, n. 222;
- b) con delibera del Consiglio dei Ministri in data 23 aprile 2010 si è proceduto alla nomina del nuovo Presidente pro - tempore della Regione Campania quale Commissario ad acta per la prosecuzione del Piano di rientro, secondo i programmi operativi previsti dall'art. 2, comma 88, della legge n.191/2008, tenuto conto delle specifiche prescrizioni ed osservazioni comunicate dal Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali e dal Ministero dell'economia e delle finanze, in occasione della preventiva approvazione dei provvedimenti regionali attuativi degli obiettivi previsti dal Piano di rientro, ovvero in occasione delle riunioni di verifica trimestrale ed annuale con il Comitato per la verifica dei livelli essenziali di assistenza ed il tavolo per la verifica degli adempimenti, di cui agli articoli 9 e 12 dell'intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005, con particolare riferimento a specifici azioni ed interventi, identificati in venti punti;
- c) con deliberazione del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2011, il dott. Mario Morlacco e il dott. Achille Coppola sono stati nominati Sub Commissari con il compito di affiancare il Commissario ad acta nella predisposizione dei provvedimenti da assumere in esecuzione dell'incarico commissariale ai sensi della deliberazione del Consiglio dei Ministri del 29.04.2010 e che, a seguito delle dimissioni del dott. Coppola, tutti i compiti sono stati assegnati al dott. Morlacco con deliberazione del Consiglio dei Ministri del 23 marzo 2012;
- d) con deliberazione del Consiglio dei Ministri del 29 ottobre 2013, il prof. Ettore Cinque è stato nominato sub commissario per l'attuazione del Piano di rientro dai disavanzi con il compito di affiancare il Commissario nella predisposizione dei provvedimenti riferiti ad una serie di acta;

**CONSIDERATO**

- a) che le emocoagulopatie (malattie emorragiche e trombotiche) costituiscono le più frequenti cause di morte e di patologie invalidanti del mondo occidentale e che le procedure di diagnosi, prevenzione e terapia delle emocoagulopatie sono complesse e costose;
- b) che l'emofilia, e in genere le coagulopatie, sono patologie rare a bassa prevalenza, ma a elevata intensità di cure poiché i pazienti, oltre alle problematiche emorragiche, manifestano anche altre complicanze correlate sia alla patologia che alle terapie (artropatia emofilica, sviluppo di inibitore,



*Regione Campania*

*Il Presidente*

*Commissario ad acta per la prosecuzione del Piano di rientro del settore sanitario  
(Deliberazione Consiglio dei Ministri del 23/04/2010)*

epatopatie conseguenti a infezioni da epatite C, infezioni da Human Immunodeficiency Virus, HIV, e patogeni emergenti ).

- c) che la gestione delle coagulopatie richiede un approccio sanitario multidisciplinare e competenze specifiche in coagulazione sia per la diagnosi e terapia specialistica (ematologo, trasfusionista, laboratorista) che per la gestione globale del paziente (pediatra, medico di famiglia, ortopedico, fisiatra, psicologo, odontoiatra, chirurgo, internista ecc.).

#### **DATO ATTO**

- a) che le malattie congenite della coagulazione sono malattie rare, riconosciute come tali dal decreto del Ministero della salute n. 279 del 18.05.2001 *“Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124.”*.
- b) che il DPCM 29.11.2001 *“ Definizione dei livelli essenziali di assistenza”* che prevede un'assistenza specifica per i soggetti affetti da malattie rare.

#### **CONSIDERATO**

- a) che con DGRC n. 5102 del 06.08.1999 e s.m.i. fu previsto il tavolo di Coordinamento tecnico scientifico per le emocoagulopatie ed istituito con decreto del Presidente della Giunta n. 16716 del 24.11.1999;
- b) che tale tavolo ha tra le sue competenze la valutazione della congruità tra la richiesta di spesa e le linee guida nazionali ed internazionali per la diagnosi, prevenzione ed il trattamento delle emocoagulopatie;
- c) che tale tavolo si è riunito nelle sedute del 29.05.2014, del 24.07.2014 e 02.10.2014 e come da verbali agli atti dell'UOD 08, ha espresso parere positivo al recepimento: delle linee guida espresse dall' AICE, l'Associazione Italiana dei Centri Emofilia) e dell' l'Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano sulla definizione dei percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da Malattie Emorragiche Congenite (MEC). Rep. Atti n. 66/CSR del 13/03/2013

#### **RITENUTO**

- a) di dover garantire uniformi livelli di interventi socio-assistenziali sull'intero territorio regionale;
- b) di dover definire programmi preventivi e operativi omogenei;
- c) di dover monitorare gli interventi terapeutici nel settore delle emocoagulopatie al fine di ottimizzare e razionalizzare la spesa relativa;

#### **CONSIDERATO**



*Regione Campania*

*Il Presidente*

*Commissario ad acta per la prosecuzione del Piano di rientro del settore sanitario  
(Deliberazione Consiglio dei Ministri del 23/04/2010)*

- a) che l' AICE, l'Associazione Italiana dei Centri Emofilia, collabora con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per la compilazione e aggiornamento del Registro Nazionale Coagulopatie Congenite. Detiene, inoltre, un database per il censimento e monitoraggio dei pazienti affetti da MEC, Registri per il monitoraggio di aspetti particolari del trattamento (Registro AICE per il Trattamento di Immunotolleranza in emofilici A gravi con inibitori; Registro RENAWI per il trattamento dei pazienti affetti da malattia di von Willebrand) e i database delle mutazioni geniche in emofilici A e B. Centri AICE partecipano, inoltre, al European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS);
- b) che l'Associazione Italiana dei Centri Emofilia ha approvato i "Principi di trattamento ed aggiornamento delle raccomandazioni per la terapia sostitutiva delle malattie emorragiche congenite". ( allegato 1 ) pubblicate su *Blood Transfusion 2014* e disponibili sul sito web: [www.aiceonline.org](http://www.aiceonline.org);
- c) che tali principi di trattamenti terapeutici, condivisi dalla Federazione delle Associazioni dei Pazienti Emofilici ( FEDEMO), rappresentano l'aggiornamento delle raccomandazioni riportate nelle precedenti linee guida terapeutiche tenuto, inoltre, in considerazione le recenti indicazioni formulate dalla Federazione Mondiale dell'Emofilia (WFH) (10), quelle dell'European Association of Hemophilia and Allied Disorders (EAHAD), espresse negli "European Principles of Haemophilia Care" nonché il recente accordo Rep. Atti n. 66/CSR del 13/03/2013 della Conferenza Stato Regioni che ha fornito le indicazioni per definire i percorsi assistenziali atti a rispondere alle specifiche esigenze dei pazienti con MEC e a garantire uniformi livelli assistenziale su tutto il territorio nazionale;
- d) che tali linee guida si allegano al presente provvedimento e ne fanno parte integrante e sostanziale;
- e) che l'Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano Rep. Atti n. 66/CSR del 13/03/2013 definisce in generale percorsi di assistenza per le persone affette da Malattie Emorragiche Congenite (MEC) e dà mandato alle regioni per la definizione e la pianificazione;

#### **RITENUTO**

necessario di recepire integralmente e di fare proprie, così come sono riportate sul suddetto sito web, i "Principi di trattamento ed aggiornamento delle raccomandazioni per la terapia sostitutiva delle malattie emorragiche congenite" ( allegato 1 ), che fanno parte integrante e sostanziale del presente atto al fine di : garantire uniformi livelli di interventi socio-assistenziali sull'intero territorio regionale, di ottimizzare e razionalizzare la spesa relativa, di definire programmi preventivi e operativi omogenei, di implementare l'appropriatezza degli interventi terapeutici, di uniformare e monitorare gli interventi terapeutici nel settore delle emocoagulopatie ;

#### **RITENUTO**

necessario recepire l'Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano sulla definizione dei percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da Malattie Emorragiche Congenite (MEC). Rep. Atti n. 66/CSR del 13/03/2013;



*Regione Campania*  
*Il Presidente*

*Commissario ad acta per la prosecuzione del Piano di rientro del settore sanitario  
(Deliberazione Consiglio dei Ministri del 23/04/2010)*

**RITENUTO**

necessario sulla base del suddetto Accordo:

- I. definire nel dettaglio regionale, il percorso assistenziale per le persone affette da MEC, al fine di garantire qualità, sicurezza ed efficienza nell'erogazione dei LEA, con riferimento alla formulazione della diagnosi, comprese l'informazione e l'eventuale definizione diagnostica dei familiari del paziente; il processo di cura, che può includere diversi trattamenti tra cui anche la prescrizione e la somministrazione dei concentrati di fattore della coagulazione; la gestione delle emergenze emorragiche; la prevenzione e il trattamento delle complicanze dirette ed indirette della patologia.
- II. definire un approccio integrato al percorso assistenziale per la diagnosi e terapia dei pazienti affetti da MEC;
- III. attuare un modello assistenziale per la gestione delle emergenze emorragiche;
- IV. predisporre specifiche iniziative per rendere effettivo il trattamento domiciliare delle MEC;
- V. consolidare la raccolta dati e l'attività di sorveglianza attiva delle MEC a livello regionale, in collegamento con il Registro nazionale malattie rare presso l'ISS ( istituto superiore di sanità) secondo le modalità già definite dall'Accordo stato regioni del 10 maggio 2007;
- VI. promuovere iniziative volte a garantire la disponibilità di competenze professionali idonee alla gestione clinica dei pazienti affetti da MEC;
- VII. definire i collegamenti tra la rete dei presidi accreditati di diagnosi e cura delle MEC già individuati ai sensi del DM 279/2001 e le altre strutture regionali ed interregionali coinvolte nel percorso assistenziale del paziente;
- VIII. a verificare il funzionamento della rete di assistenza alle persone con MEC in base allo stato attuale delle evidenze scientifiche ed ai principi di massima appropriatezza, intesa come garanzia di efficacia, sicurezza ed economicità. Raccomandando fortemente azioni di controllo dell'appropriatezza prescrittiva e dell'adeguato utilizzo di prodotti ricombinanti e plasmaderivati

**VISTA** la normativa vigente in materia

Per quanto espresso in premessa che qui si intende integralmente riportato.

**DECRETA**

- 1) di recepire integralmente e di fare proprie, così come sono riportate sul suddetto sito web [www.aiceonline.org](http://www.aiceonline.org), i "Principi di trattamento ed aggiornamento delle raccomandazioni per la terapia sostitutiva delle malattie emorragiche congenite" ( allegato 1 ), che fanno parte integrante e sostanziale del presente atto al fine di garantire uniformi livelli di interventi socio-assistenziali sull'intero territorio regionale, di ottimizzare e razionalizzare la spesa relativa, di



*Regione Campania*

*Il Presidente*

*Commissario ad acta per la prosecuzione del Piano di rientro del settore sanitario  
(Deliberazione Consiglio dei Ministri del 23/04/2010)*

definire programmi preventivi e operativi omogenei, di implementare l'appropriatezza degli interventi terapeutici, di uniformare e monitorare gli interventi terapeutici nel settore delle emocoagulopatie ;

- 2) di recepire l'Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano sulla definizione dei percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da Malattie Emorragiche Congenite (MEC). Rep. Atti n. 66/CSR del 13/03/2013;
- 3) di incaricare la Direzione generale Tutela della Salute e Coordinamento del SSR a porre in essere le necessarie iniziative e procedure programmatiche sulla base del suddetto Accordo per :
  - I. definire nel dettaglio regionale, il percorso assistenziale per le persone affette da MEC, al fine di garantire qualità, sicurezza ed efficienza nell'erogazione dei LEA, con riferimento alla formulazione della diagnosi, comprese l'informazione e l'eventuale definizione diagnostica dei familiari del paziente; il processo di cura, che può includere diversi trattamenti tra cui anche la prescrizione e la somministrazione dei concentrati di fattore della coagulazione; la gestione delle emergenze emorragiche; la prevenzione e il trattamento delle complicanze dirette ed indirette della patologia;
  - II. definire un approccio integrato al percorso assistenziale per la diagnosi e terapia dei pazienti affetti da MEC;
  - III. attuare un modello assistenziale per la gestione delle emergenze emorragiche;
  - IV. predisporre specifiche iniziative per rendere effettivo il trattamento domiciliare delle MEC;
  - V. consolidare la raccolta dati e l'attività di sorveglianza attiva delle MEC a livello regionale, in collegamento con il Registro nazionale malattie rare presso l'ISS ( istituto superiore di sanità) secondo le modalità già definite dall'Accordo stato regioni del 10 maggio 2007;
  - VI. promuovere iniziative volte a garantire la disponibilità di competenze professionali idonee alla gestione clinica dei pazienti affetti da MEC;
  - VII. definire i collegamenti tra la rete dei presidi accreditati di diagnosi e cura delle MEC già individuati ai sensi del DM 279/2001 e le altre strutture regionali ed interregionali coinvolte nel percorso assistenziale del paziente;
  - VIII. verificare il funzionamento della rete di assistenza alle persone con MEC in base allo stato attuale delle evidenze scientifiche ed ai principi di massima appropriatezza, intesa come garanzia di efficacia, sicurezza ed economicità. Raccomandando fortemente azioni di controllo



*Regione Campania*

*Il Presidente*

*Commissario ad acta per la prosecuzione del Piano di rientro del settore sanitario  
(Deliberazione Consiglio dei Ministri del 23/04/2010)*

dell'appropriatezza prescrittiva e dell'adeguato utilizzo di prodotti ricombinanti e plasma derivati;

- 4) di attivare il monitoraggio e controllo della spesa regionale relativamente alle terapie utilizzate nelle emocoagulopatie attraverso i dati forniti dai Centri di riferimento regionali ;
- 5) di inviare il presente atto alla Direzione generale Tutela della Salute e Coordinamento del SSR per quanto di competenza per dare esecuzione al presente provvedimento, nonché al B.U.R.C. per la pubblicazione.

Si esprime parere favorevole  
Il Sub Commissario  
Prof. Ettore Cinque

Il Capo Dipartimento della Salute  
e delle Risorse Naturali  
Prof. Ferdinando Romano

Il Direttore Generale della Tutela della Salute e C.S.S.R.  
Dott. Mario Vasco

Il Dirigente UOD Politica del farmaco e dispositivi  
Dott. Nicola D'Alterio

Il Funzionario P.O.  
Dott. Francesco Fiorentino

Il Commissario ad Acta  
Stefano Caldoro



**ASSOCIAZIONE ITALIANA  
DEI CENTRI EMOFILIA**

**Principi di trattamento  
ed aggiornamento  
delle raccomandazioni per  
la terapia sostitutiva delle  
malattie emorragiche congenite**

**editi a cura della Commissione AICE  
approvati dai soci AICE  
nella Assemblea Generale, Padova, 8 ottobre 2013**



Cari Colleghi,

dopo oltre 10 anni dalla prima edizione, l'AICE ha sentito la necessità di aggiornare i principi che dovrebbero regolare i nostri atteggiamenti terapeutici. Innanzitutto, vorrei ringraziare tutti coloro, circa il 80% dei Soci ordinari, che hanno risposto al questionario inviato nel 2013, i cui risultati hanno rappresentato la base per la stesura degli stessi "Principi di trattamento ed aggiornamento delle raccomandazioni per la terapia sostitutiva delle malattie emorragiche congenite". Le opinioni e gli atteggiamenti dei medici italiani che trattano le Coagulopatie congenite sono state ritenute degne di pubblicazione su *Haemophilia*, 2014 Mar, 20 (2): e128-35. Inoltre, un'ampia sintesi di questi "Principi" è stata pubblicata sulla rivista ufficiale dell'AICE: *Blood Transfusion* 2014; 12: 575-98.

La Commissione AICE istituita ad hoc, autorevolmente coordinata da Angiola Rocino, di cui hanno fatto parte Antonio Coppola, Massimo Franchini, Elena Santagostino ed Ezio Zanon ha svolto un pesante e pregevole lavoro e si è avvalsa anche della collaborazione di Giancarlo Castaman e di Cristina Santoro. I suggerimenti e le osservazioni di FedEmo e di Paracelso sono stati in gran parte accettati e implementati.

Oltre alla descrizione delle procedure consigliate e alle caratteristiche di tutti i farmaci a nostra disposizione per la terapia delle Malattie Emorragiche Congenite (MEC), abbiamo ritenuto estremamente importante proporre un modello di Consenso Informato per la scelta del farmaco, composto secondo la normativa corrente da una Informativa per il paziente e dal Modulo per le firme degli attori, medico e paziente o suo legale rappresentante. L'AICE, infatti, intende valorizzare al massimo il ruolo del paziente nella scelta del concentrato da usare per la terapia delle MEC, in completa autonomia ma secondo le informazioni fornite dal medico in piena scienza e coscienza.

Stiamo vivendo un momento estremamente critico per l'assistenza e la terapia delle MEC. Infatti, mentre da un lato si stanno affacciando all'orizzonte nuovi concentrati con promettenti nuove caratteristiche, dall'altra si assiste a una riduzione delle risorse umane ed economiche a disposizione dei Centri Emofilia del nostro Paese. Accorpamenti delle Unità operative e tagli lineari stanno mettendo a dura prova la specificità della assistenza ai pazienti affetti da MEC.

L'AICE confida che questo manuale possa essere utilizzato non solo per la formazione dei giovani medici che si avvicinano al mondo dell'emofilia, assicurando un ricambio generazionale di cui si sente un estremo bisogno, ma anche per incrementare l'appropriatezza e l'efficacia della terapia sostitutiva per la profilassi delle manifestazioni emorragiche delle MEC.

Massimo Morfini  
Presidente AICE, triennio 2011-2014





| INDICE                                                                                                          | PAG.      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Introduzione</b>                                                                                          | <b>3</b>  |
| 1.1 Sintesi dei principi di trattamento e delle raccomandazioni per la terapia sostitutiva dei pazienti con MEC | 4         |
| <b>2. Prodotti per la terapia sostitutiva delle MEC</b>                                                         | <b>19</b> |
| 2.1 Prodotti da plasma fresco                                                                                   | 19        |
| 2.2 Concentrati di Fattore VIII                                                                                 | 20        |
| 2.3 Concentrati di Fattore IX                                                                                   | 22        |
| 2.4 Concentrati plasmatici del complesso protrombinico                                                          | 22        |
| 2.5 Concentrati per il trattamento degli emofilici con inibitore                                                | 23        |
| 2.6 Concentrati di fattori della coagulazione per il trattamento di MEC rare                                    | 23        |
| 2.7 Prodotti per promuovere la riparazione tissutale                                                            | 24        |
| <b>3. Modalità di distribuzione dei concentrati</b>                                                             | <b>26</b> |
| <b>4. Sicurezza dei concentrati per la terapia sostitutiva delle MEC</b>                                        | <b>27</b> |
| 4.1 Sicurezza infettiva                                                                                         | 27        |
| 4.2 Sviluppo di inibitore                                                                                       | 29        |
| 4.3 Trombogenicità                                                                                              | 31        |
| <b>5. Raccomandazioni per la terapia</b>                                                                        | <b>32</b> |
| 5.1 <b>Raccomandazioni generali</b>                                                                             | <b>32</b> |
| 5.2 <b>Raccomandazioni specifiche</b>                                                                           | <b>34</b> |
| 5.2.1 Emofilia A                                                                                                | 36        |
| 5.2.2 Emofilia A con inibitore                                                                                  | 38        |
| 5.2.3 Emofilia B                                                                                                | 43        |
| 5.2.4 Emofilia B con inibitore                                                                                  | 44        |
| 5.2.5 Emofilia lieve-moderata con inibitore                                                                     | 45        |
| 5.2.6 Malattia di von Willebrand                                                                                | 45        |
| 5.2.7 Deficit di fibrinogeno                                                                                    | 46        |

|        |                                                     |    |
|--------|-----------------------------------------------------|----|
| 5.2.8  | Deficit di Fattore II e X                           | 47 |
| 5.2.9  | Deficit di Fattore V                                | 47 |
| 5.2.10 | Deficit di Fattore VII                              | 48 |
| 5.2.11 | Deficit di Fattore XI                               | 48 |
| 5.2.12 | Deficit di Fattore XIII                             | 49 |
| 5.2.13 | Deficit combinato di Fattore V e Fattore VIII       | 50 |
| 5.2.14 | Deficit combinato dei Fattori vitamina K dipendenti | 50 |
| 6.     | <b>Bibliografia</b>                                 | 53 |
| 7.     | <b>Appendice</b>                                    | 65 |
| 8.     | <b>Modello di “Informazioni per il paziente”</b>    | 77 |

## 1. Introduzione

I pazienti con malattie emorragiche congenite (MEC) afferiscono regolarmente ai Centri Emofilia distribuiti sul territorio nazionale (1). L'esperienza acquisita da tali Centri viene coordinata ed organizzata nell'ambito dell'Associazione Italiana dei Centri Emofilia (AICE). Tale organismo promuove un approccio uniforme alla cura delle sindromi emofiliche, sviluppando strategie terapeutiche consensuali, conducendo attività di ricerca clinica collaborativa e occupandosi degli aspetti organizzativi delle strutture deputate alla cura delle MEC in Italia.

L'AICE collabora con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per la compilazione e aggiornamento del Registro Nazionale Coagulopatie Congenite<sup>1</sup>. Detiene, inoltre, un database per il censimento e monitoraggio dei pazienti affetti da MEC, Registri per il monitoraggio di aspetti particolari del trattamento (Registro AICE per il Trattamento di Immunotolleranza in emofilici A gravi con inibitori; Registro RENAWI per il trattamento dei pazienti affetti da malattia di von Willebrand) e i database delle mutazioni geniche in emofilici A e B. Centri AICE partecipano, inoltre, al European Haemophilia Safety Surveillance (EU-HASS).

Il trattamento del paziente emofilico e, più in generale con MEC, si fonda essenzialmente sull'infusione, per via endovenosa, del fattore della coagulazione carente. L'infusione, che prima era possibile solo in ambito ospedaliero, è oggi praticata dal paziente stesso o dai suoi familiari nell'ambito del cosiddetto trattamento domiciliare (3). Tale modalità consente che il trattamento sia effettuato con la massima tempestività e sia, così, associato ad una maggiore efficacia terapeutica e ad una migliore qualità della vita (4). L'autogestione del trattamento domiciliare implica, tuttavia, che lo stesso paziente (e/o i suoi familiari) sia correttamente addestrato ad adottare decisioni su quando eseguire il trattamento sostitutivo e ad attenersi strettamente ai dosaggi prescritti, sia istruito a riconoscere eventuali effetti collaterali, sia edotto circa le modalità di idonea conservazione del prodotto, sia in grado di effettuarne una corretta preparazione ed infusione e tenga accurata documentazione delle infusioni effettuate. A tale scopo, i Centri Emofilia organizzano periodicamente corsi d'informazione e addestramento, a seguito dei quali i pazienti o loro familiari e i genitori dei pazienti di età pediatrica conseguono l'abilitazione all'infusione domiciliare. Si fanno, inoltre, carico di una periodica revisione e verifica delle competenze relative all'autogestione del trattamento domiciliare di ogni singolo paziente. Tali procedure sono regolamentate da specifiche normative solo in alcune delle Regioni italiane. L'AICE, pertanto, anche in accordo a quanto sancito dal recente accordo della Conferenza Stato Regioni (5), auspica che simili normative siano implementate anche nelle Regioni in cui esse non sono attualmente disponibili.

Nell'ultimo decennio vi sono stati notevoli progressi nel campo della terapia dell'emofilia e, più in generale, delle MEC. L'evoluzione tecnologica dei processi di purificazione ed inattivazione virale ha consentito l'immissione in commercio di nuovi concentrati plasmaderivati (6), mentre i progressi nella produzione di fattore VIII e fattore IX in cellule animali, con tecnologia da DNA ricombinante, ha consentito la progressiva eliminazione di proteine di origine umana ed animale nelle varie fasi del processo di preparazione. Alcuni prodotti ricombinanti sono, quindi, stati sostituiti da prodotti di nuova generazione ed altre molecole innovative sono attualmente in fase di avanzata sperimentazione o in via di registrazione (7).

Alla luce di tali importanti sviluppi, l'AICE ha ritenuto opportuno un aggiornamento delle raccomandazioni precedentemente riportate nelle linee guida terapeutiche (8, 9) tenendo, inoltre, in considerazione le recenti indicazioni formulate dalla Federazione Mondiale dell'Emofilia (WFH) (10), quelle dell'European Association of Hemophilia and Allied Disorders (EAHAD), espresse negli "European Principles of Haemophilia Care" (11) nonché il recente accordo della Conferenza Stato-Regioni che ha fornito le indicazioni per definire i percorsi assistenziali atti a rispondere alle specifiche esigenze dei pazienti con MEC e a garantire uniformi livelli assistenziale su tutto il territorio nazionale (5). A tale scopo, il gruppo di lavoro designato, nell'ambito dell'analisi delle evidenze scientifiche disponibili, ha effettuato revi-

<sup>1</sup> Il più recente aggiornamento di tale registro (2) è disponibile al sito [www.ISS.it](http://www.ISS.it)

sioni sistematiche della letteratura volte, in particolare, a rilevare la qualità delle evidenze disponibili su temi tuttora controversi, come il rischio di sviluppo d'inibitore in emofilici A gravi mai precedentemente trattati (12) e le modalità di attuazione del trattamento d'immunotolleranza in pazienti con inibitore persistente (13). È stata, inoltre, effettuata una survey tra i responsabili dei Centri Emofilia italiani, affiliati all'AICE, cui ha partecipato il 77% (40/52) dei consultati (14). Tale survey è stata condotta mediante la compilazione di un questionario ad hoc (19 quesiti), specificamente disegnato allo scopo di conoscere l'opinione dei clinici circa i più importanti aspetti del trattamento dell'emofilia. Tra questi: la scelta dei prodotti per la terapia sostitutiva in pazienti con differenti caratteristiche, le indicazioni al trattamento di profilassi e a quello di immunotolleranza e le modalità di attuazione di tali regimi terapeutici. La revisione della letteratura e i risultati della survey sono stati utilizzati per la definizione dei "principi" cardine per la gestione e la terapia e dei pazienti affetti da MEC. Tali principi e le relative raccomandazioni sono di seguito riassunte.

### 1.1 Sintesi dei principi di trattamento e delle raccomandazioni per la terapia sostitutiva dei pazienti con MEC

| Aspetti generali               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Riferimento<br>paragrafo |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|                                | <p>I pazienti con malattie emorragiche congenite (MEC) sono seguiti presso Centri specialistici aderenti all'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE). Tali centri provvedono alla diagnosi, al trattamento, al monitoraggio clinico periodico delle MEC e relative complicanze e si fanno carico dell'addestramento del paziente e/o dei suoi familiari al trattamento domiciliare.</p> <p>L'AICE, in sintonia con il recente accordo della Conferenza Stato Regioni, promuove un approccio di assistenza e trattamento delle MEC con criteri uniformi su tutto il territorio nazionale. Realizza progetti di ricerca multicentrica finalizzata su problemi clinici di diagnosi e terapia delle MEC e delle loro complicanze. Collabora con l'Istituto Superiore di Sanità alla compilazione e aggiornamento del Registro Nazionale Coagulopatie Congenite, detiene un database per il censimento e monitoraggio dei pazienti affetti da MEC, Registri per il monitoraggio di aspetti particolari del trattamento e i database delle mutazioni geniche in emofilici A e B. Centri AICE partecipano al European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS).</p> | 1                        |
| <b>Terapia sostitutiva</b>     | Cardine del trattamento delle MEC è la terapia sostitutiva, cioè la somministrazione per via endovenosa di un prodotto contenente il fattore carente per il trattamento o la prevenzione delle emorragie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1, 2                     |
| <b>Trattamento domiciliare</b> | L'AICE raccomanda il trattamento delle MEC in regime domiciliare. Tale regime consente di attuare la terapia sostitutiva con la massima tempestività e si associa ad una maggiore efficacia terapeutica e ad una migliore qualità della vita. I Centri AICE si occupano di addestrare i pazienti e/o i familiari ad una corretta attuazione delle prescrizioni terapeutiche, concedono loro l'abilitazione al trattamento domiciliare e si fanno carico della periodica revisione e verifica delle competenze relative all'autogestione del trattamento domiciliare di                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1                        |

|                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|                                                                | ogni singolo paziente. Poiché specifiche normative circa il trattamento domiciliare non sono disponibili in tutte le Regioni italiane, in ottemperanza a quanto indicato dalle recenti disposizioni della Conferenza Stato Regioni, l'AICE auspica che esse siano uniformemente implementate su tutto il territorio nazionale.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |   |
| <b>Prescrizione dei concentrati per la terapia sostitutiva</b> | La prescrizione dei prodotti per il trattamento domiciliare di routine prevede la stesura di un piano terapeutico, della durata non superiore a 12 mesi, che riporti il fabbisogno del paziente determinato in base al consumo medio precedentemente riscontrato. Piani terapeutici aggiuntivi possono rendersi necessari per il trattamento di episodi emorragici acuti, al di là di quanto previsto per il trattamento di routine. Per i pazienti con bassa frequenza di episodi emorragici (<1 per trimestre), il piano terapeutico deve prevedere il fabbisogno per il trattamento di almeno un episodio emorragico grave (3-4 infusioni a dosaggio ottimale). Tale fabbisogno deve essere assicurato come scorta domiciliare ad ogni paziente. | 3 |

| <b>Raccomandazioni generali per la terapia</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Riferimento<br>paragrafo |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Consenso informato</b>                      | <p>Il consenso informato sottoscritto dal paziente (o genitori/legale rappresentante in caso di minori) e dal medico del Centro Emofilia è d'obbligo per la prescrizione e somministrazione di emocomponenti ed emoderivati e viene raccomandato anche per la somministrazione di prodotti ricombinanti. Tale consenso deve essere custodito nella documentazione clinica del paziente presso il Centro Emofilia. Si raccomanda l'adozione del documento all'uopo predisposto dall'AICE.</p> <p>Circa la scelta del prodotto da utilizzarsi, l'AICE raccomanda l'adozione di ogni misura volta a favorire il diretto coinvolgimento del paziente/legale rappresentante nel processo decisionale e ottenere la consapevole sottoscrizione del consenso informato scritto. Tale scelta deve, in ogni caso, essere conseguenza di un'approfondita discussione con il paziente nel corso della quale devono essere fornite dettagliate informazioni circa i diversi prodotti registrati in Italia.</p> | 5.1.1<br>Appendice 2     |
| <b>Vaccinazioni</b>                            | <p>Tutti i pazienti non immunizzati nei confronti dei virus dell'epatite A e B e che possano necessitare della somministrazione di emoderivati devono essere, tempestivamente, sottoposti a vaccinazione preventiva. E' opportuno, inoltre, eseguire controlli periodici del titolo anticorpale anti-HBs e, se necessario, consigliare la somministrazione di una dose di richiamo.</p> <p>La vaccinazione contro l'epatite B è consigliata ai familiari di pazienti portatori di HBsAg e a coloro che sono coinvolti nel trattamento domiciliare.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 5.1.3                    |
| <b>Concentrati per la terapia sostitutiva</b>  | I prodotti di scelta per la terapia sostitutiva delle MEC sono i concentrati purificati del fattore carente, sottoposti a procedure di inattivazione/esclusione virale. Nei pazienti con MEC per le quali non esista o non sia disponibile/registrato in Italia uno specifico concentrato purificato, si raccomanda l'utilizzo di plasma fresco congelato virus-inattivato, dando la preferenza al prodotto da plasma nazionale.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2,<br>5.1.4              |

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |               |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|                              | Si raccomanda l'utilizzo di prodotti registrati per le indicazioni previste e ai dosaggi indicati, a meno che non esistano chiari vantaggi, documentati in letteratura, a favore di una diversa opzione terapeutica o di una indicazione non registrata, come nel caso dell'induzione di immunotolleranza e di regimi di profilassi con fattore VIIa ricombinante. In tale evenienza è d'obbligo richiedere alle competenti autorità sanitarie regionali l'autorizzazione all'uso off-label. AICE suggerisce, inoltre, l'inserimento dei pazienti in studi prospettici e nei Registri prospettici ad hoc che AICE stessa detiene in collaborazione con l'ISS. | 5.1.2         |
|                              | I pazienti con MEC di grado lieve dovrebbero essere esposti il meno possibile a prodotti biologici (plasmaderivati o ricombinanti) ed essere trattati, preferenzialmente, con farmaci emostatici di sintesi (desmopressina, antifibrinolitici).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 5.1.4         |
|                              | Frequenti cambiamenti del prodotto utilizzato per la terapia sostitutiva devono essere evitati, se non sostenuti da motivazioni solide. Frequenti cambiamenti ostacolano, infatti, il mantenimento di un'accurata farmacovigilanza e possono ridurre l'aderenza del paziente alla terapia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 5.1.4,<br>5.2 |
|                              | Per il trattamento dei pazienti con carenze rare per le quali è importabile un concentrato specifico non registrato in Italia, è opportuno che le farmacie ospedaliere dei presidi sede dei Centri Emofilia abbiano sempre disponibile una scorta, sia pur minima, di tali prodotti da utilizzarsi, in caso di emergenze/urgenze emorragiche, per il trattamento di pazienti già in carico al Centro o di nuova diagnosi.                                                                                                                                                                                                                                     | 2.6           |
| <b>Desmopressina (DDAVP)</b> | La DDAVP, impiegata per via e.v. (diluata in soluzione fisiologica ed infusa in circa 20-30 min) o s.c. alla dose di 0.3 mcg/kg, rappresenta il trattamento di scelta nei pazienti affetti da emofilia A lieve o malattia di von Willebrand (VWD) responsivi a tale farmaco. Il trattamento con DDAVP è, infatti, generalmente efficace, esente da rischi di trasmissione di agenti patogeni e meno costoso rispetto all'uso di concentrati.                                                                                                                                                                                                                  | 5.1.5         |
|                              | Si raccomanda di valutare preventivamente la risposta individuale sia nei pazienti con emofilia A lieve che con VWD, misurando i livelli di FVIII:C (e VWF:RCo nei pazienti con VWD) dopo 1 e 4 ore dalla somministrazione.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |               |
|                              | Si raccomanda un monitoraggio laboratoristico, in caso di somministrazioni ravvicinate, per verificare il mantenimento della risposta terapeutica (tachifilassi), specie negli emofilici A lievi.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |               |
|                              | Si consiglia cautela nell'impiego in bambini di età inferiore a 2 anni, in soggetti anziani ed in pazienti con malattie cardiovascolari.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |               |
|                              | La DDAVP può essere utilizzata per le procedure di villocentesi ed amniocentesi e per la gestione del parto in donne portatrici di emofilia A con bassi livelli di FVIII o affette da VWD che non presentino complicanze ostetriche a rischio trombotico.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |               |
| <b>Acido tranexamico</b>     | L'uso di acido tranexamico (agente antifibrinolitico) è utile ed efficace nel trattamento di emorragie mucose, ferite, in preparazione a interventi odontoiatrici e stomatologici ed in associazione alla DDAVP nei pazienti responsivi a tale ultimo agente.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 5.1.6         |

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                         | <p>L'acido tranexamico, può essere somministrato per via e.v. (15-25 mg/kg x 3/die), per os (25 mg/kg x 3/die) o per collutorio (10 mL di una soluzione al 5% per 2 min x 4/die per 4-7 giorni) in caso di procedure odontostomatologiche.</p> <p>L'uso di questo agente è controindicato in pazienti con malattia tromboembolica o metabolica o con aumentato rischio cardiovascolare. Deve, inoltre, essere evitato in corso di ematuria.</p> <p>Ne è generalmente sconsigliata l'associazione con PCC o APCC mentre può essere impiegato in associazione al FVIIa ricombinante.</p> |  |
| <b>Colla di fibrina</b> | Nei pazienti con MEC la colla di fibrina può essere utilizzata in condizioni di elevato e persistente rischio di sanguinamento per cause locali (sede, estensione della lesione) non facilmente gestibili mediante l'adozione di altre misure di emostasi locale (punti di sutura, compressione, ecc) e/o il trattamento sostitutivo con concentrato del fattore carente.                                                                                                                                                                                                              |  |

|                                   |                          |
|-----------------------------------|--------------------------|
| <b>Raccomandazioni specifiche</b> | Riferimento<br>paragrafo |
|-----------------------------------|--------------------------|

| <b>Scelta del concentrato nell'emofilia A e B</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Considerazioni generali</b>                    | La scelta di concentrati dei fattori della coagulazione per la terapia sostitutiva dell'emofilia A e B deve, prioritariamente, basarsi su una documentata dimostrazione di sicurezza ed efficacia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 5.2 |
|                                                   | Tutti i concentrati di fattore VIII (FVIII) e di fattore IX (FIX) commerciali, attualmente disponibili, sono altamente efficaci.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|                                                   | In mancanza di dati definitivi sulla differente immunogenicità dei diversi prodotti (plasmaderivati vs. ricombinanti e ricombinanti di diversa generazione), si raccomanda di inserire tutti i pazienti, ed in particolare i pazienti mai precedentemente trattati con terapia sostitutiva (PUPs), in programmi di farmacovigilanza attiva, che possono contribuire a produrre maggiori evidenze in questo ambito. Va inoltre considerata la possibilità di arruolare gli stessi pazienti in studi clinici in corso aventi analogo scopo.                                                                                           |     |
|                                                   | Non è dimostrato un significativo rischio di incidenza di nuovi inibitori in emofilici A, precedentemente trattati (PTPs) che cambino prodotto, passando da un concentrato di FVIII plasmaderivato ad uno di origine ricombinante o da un prodotto ricombinante ad un altro. E' comunque sempre opportuna un'attenta sorveglianza di ogni singolo paziente, ogni qual volta un nuovo prodotto viene introdotto in sostituzione di un concentrato precedentemente usato. Va inoltre considerato che nei PTPs, durante l'intera storia infusione, il rischio di sviluppo di inibitori, per quanto basso, non può definirsi mai nullo. | 4.2 |
|                                                   | Quanto alla sicurezza rispetto alla trasmissione di agenti infettivi, si raccomanda l'inserimento di tutti i pazienti in programmi di farmacovigilanza attiva ed, in particolare, nel programma EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance system) supportato dall'EMA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 5.2 |

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                          | Pur considerando che il rischio zero non è attribuibile ad alcun prodotto biologico, la sicurezza virale dei concentrati da DNA ricombinante (mai segnalata la trasmissione di alcun agente infettivo dalla loro immissione in commercio) soddisfa la principale esigenza di sicurezza della terapia sostitutiva espressa dalla stragrande maggioranza dei medici e dei pazienti, in Italia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |     |
| <b>Scelta dei concentrati per la terapia sostitutiva</b> | In ogni caso, l'AICE ritiene che la scelta del concentrato da usare per la terapia sostitutiva debba, prioritariamente, scaturire da un'accurata disamina delle evidenze scientifiche, che il medico del Centro Emofilia ha il dovere di esporre, nei molteplici aspetti tuttora oggetto di controversie, in maniera chiara e fruibile al paziente o ai suoi rappresentanti legali. Nel corso di tale approfondito dialogo devono essere fornite tutte le informazioni utili, affinché il paziente o i suoi legali rappresentanti possa / possano sottoscrivere consapevolmente il consenso informato e contribuire, in maniera attiva e ragionata, alla scelta del prodotto per la propria terapia. | 5.2 |
|                                                          | I concentrati ricombinanti rappresentano i prodotti di scelta per il trattamento dei PUPs, dei pazienti precedentemente minimamente trattati (MTPs) e dei PTPs precedentemente esposti esclusivamente a concentrati ricombinanti.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|                                                          | I concentrati ricombinanti sono i prodotti di scelta per il trattamento dei pazienti HIV-positivi con chiari segni di immunodepressione, in quanto essi potrebbero essere a rischio di infezione di Parvovirus o da potenziali altri agenti patogeni trasmissibili per via ematogena, attualmente non noti.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |
|                                                          | I concentrati ricombinanti rappresentano i prodotti di scelta per i PTPs già precedentemente esposti a concentrati a derivazione plasmatica che non abbiano contratto alcuna infezione da agenti virali trasmissibili per via ematogena e per pazienti infettati da HCV che abbiano eliminato il virus; in alternativa, tali pazienti possono continuare a ricevere trattamento sostitutivo con il prodotto plasmaderivato già in uso, in base alla scelta da condividere con il medico del Centro Emofilia.                                                                                                                                                                                         |     |
|                                                          | I pazienti già precedentemente esposti a concentrati a derivazione plasmatica (PTPs) che presentino infezione persistente da HCV (HCV-RNA positivi) e i pazienti HIV-positivi che non presentino segni di immunodepressione possono continuare a ricevere il trattamento sostitutivo con prodotto plasmaderivato o ricombinante già in uso, in base alla scelta da condividere con il medico del Centro Emofilia.                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |

| <b>Emofilia A</b>            |                                                                                                                                                                                                                       |       |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Trattamento a domanda</b> | La somministrazione del concentrato di FVIII va praticata ad un dosaggio da definire in base al tipo ed alla gravità dell'episodio emorragico (Tabella 7), ogni 12-24 ore sino a completa risoluzione dell'emorragia. | 5.2.1 |

|                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Monitoraggio del trattamento</b>      | In corso di trattamento, è sempre indicato un attento monitoraggio della risposta clinica individuale e dei livelli minimi circolanti di FVIII prima della successiva infusione. Il dosaggio dei livelli plasmatici di FVIII, dopo infusione di concentrato, è spesso necessario al fine di verificare che siano effettivamente raggiunti i livelli attesi, in rapporto alla dose somministrata (recupero <i>in vivo</i> entro i limiti attesi).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |
| <b>Profilassi primaria</b>               | La profilassi primaria, iniziata dopo il primo episodio di emartro e, comunque, entro i 3 anni di età, è raccomandata in tutti i bambini con emofilia grave, quale regime di trattamento ottimale per la prevenzione delle emorragie e delle conseguenti sequele sullo stato articolare.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
|                                          | La profilassi primaria viene generalmente praticata somministrando 25-40 U/Kg di concentrato di FVIII per 3 giorni non consecutivi alla settimana o a giorni alterni.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
|                                          | Per facilitare l'inizio precoce della profilassi, specie in bambini con difficoltà di accesso venoso, può essere considerata l'adozione di regimi a frequenza 'scalare' che prevedono, inizialmente, una sola infusione settimanale; la frequenza delle infusioni viene poi gradualmente aumentata, con il progredire dell'addestramento al trattamento domiciliare, sulla base delle necessità cliniche e della frequenza degli episodi emorragici, monitorando accuratamente la risposta clinica individuale, lo stato articolare e i livelli di FVIII a 48-72 ore di distanza da un'infusione, in modo da mantenere livelli minimi non inferiori a 1-2 UI/dL. Allo scopo di favorire la raccolta di maggiori dati di efficacia a lungo termine di tali regimi, l'AICE suggerisce di riportare i risultati del follow-up clinico dei pazienti nel Database Nazionale AICE e/o in studi clinici prospettici nazionali o di cooperazione internazionale ad hoc disegnati |  |
|                                          | Non è ancora definito se i pazienti in profilassi primaria debbano continuare a ricevere tale regime per tutta la vita o se possano modificare lo schema terapeutico, una volta raggiunta l'età adulta. Non è possibile, pertanto, esprimere alcuna raccomandazione in merito, se non quella di monitorare attentamente la frequenza degli episodi emorragici e le condizioni di funzionalità muscolo-scheletrica del paziente, prima di decidere se modificare o meno lo schema di profilassi, nonché di coinvolgere il paziente nella decisione, tenendo in considerazione il suo stile di vita e le esigenze individuali in termini di necessità lavorative e di partecipazione sociale.                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
| <b>Profilassi secondaria e terziaria</b> | Evidenze crescenti dimostrano i benefici derivanti da regimi di profilassi secondaria e terziaria, in adolescenti ed adulti con l'obiettivo di ridurre la frequenza emorragica, rallentare la progressione dell'artropatia cronica, prevenire la comparsa di articolazioni bersaglio e migliorare la qualità di vita.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
|                                          | L'AICE raccomanda l'introduzione di regimi di profilassi secondaria negli adolescenti non precedentemente trattati con regimi di profilassi primaria, allo scopo di ridurre la frequenza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | degli episodi emorragici e prevenire la comparsa di nuove articolazioni bersaglio in soggetti il cui sistema muscolo-scheletrico è ancora in evoluzione, nonché al fine di migliorare la qualità della vita degli stessi pazienti.                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
|  | Per i pazienti adulti precedentemente trattati a domanda l'AICE suggerisce di individualizzare la scelta del regime di trattamento da utilizzare, introducendo regimi di profilassi terziaria a breve o lungo termine, in relazione alla frequenza emorragica ed al rischio di rapida progressione dell'artropatia con conseguente disabilità ed indicazione ad interventi ortopedici, nonché le necessità del paziente in rapporto allo stile di vita e alle esigenze di ordine lavorativo e di partecipazione sociale. |  |
|  | In ogni caso, per tutti i pazienti di qualsiasi età che utilizzino regimi di profilassi secondaria o terziaria, L'AICE suggerisce di riportare i risultati del follow-up clinico del paziente, di qualità della vita e di consumo di concentrati nel Database Nazionale AICE, onde consentire la raccolta di maggiori dati di efficacia ed utilità a lungo termine.                                                                                                                                                      |  |

| <b>Emofilia A con inibitore</b>               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|                                               | Per le notevoli competenze specialistiche richieste, si raccomanda la presa in carico dei pazienti con emofilia A con inibitore esclusivamente da parte dei Centri Emofilia.                                                                                                                                                                                                             | 5.2.2 |
| <b>Induzione della immunotolleranza (ITI)</b> | L'obiettivo primario del trattamento del paziente con inibitore è rappresentato dall'eradicazione degli alloanticorpi, per prevenire o almeno ridurre l'impatto negativo della persistenza degli inibitori sulla morbilità, soprattutto articolare, e sulla qualità di vita. Ciò è attualmente realizzabile solo attraverso regimi di induzione della immunotolleranza (ITI).            |       |
|                                               | L'eradicazione dell'inibitore mediante ITI è indicata in tutti i pazienti con emofilia A grave ed inibitore ad alta risposta anamnesticca o a bassa risposta anamnesticca ma tale da impedire il trattamento sostitutivo a domanda o di profilassi utilizzando concentrati di FVIII a dosi standard.                                                                                     |       |
|                                               | I bambini con inibitore di recente insorgenza rappresentano i principali candidati all'ITI, poiché il ripristino precoce della possibilità d'instaurare il trattamento sostitutivo con FVIII, ed in particolare di utilizzare regimi di profilassi primaria/secondaria, consente di minimizzare il rischio di emorragie gravi e prevenire la comparsa di significativi danni articolari. |       |
|                                               | L'ITI deve essere intrapresa nei bambini quanto prima possibile, dopo la comparsa di inibitore, non appena il titolo anticorpale si è ridotto a <10 UB/ml. Questa condizione è considerata un fattore prognostico favorevole ai fini del successo dell'ITI, così come un picco storico massimo di inibitore <200 UB/ml.                                                                  |       |
|                                               | Negli adulti con inibitori di vecchia data, nei quali l'ITI è ritenuta a minore probabilità di successo, il ricorso a tale approccio terapeutico è indicato in casi selezionati, in cui si riscontrino gravi o frequenti episodi emorragici con rischio di disabilità/inabilità                                                                                                          |       |

|                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |       |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|                                               | <p>ingravescente per l'instaurarsi di un quadro di grave artropatia cronica degenerativa con un relativo elevato impatto sulla qualità di vita. In particolare, l'ITI può trovare indicazione in pazienti adulti che presentino fattori prognostici favorevoli al raggiungimento del successo completo o parziale al trattamento e deve essere attentamente considerata anche in rapporto alla efficacia del trattamento con agenti bypassanti in regimi a domanda e/o di profilassi degli eventi emorragici.</p> <p>L'indicazione all'ITI nei pazienti adulti con inibitore di vecchia data va considerata anche in relazione al crescente problema della gestione del rischio emorragico correlato a interventi di chirurgia ortopedica e/o alla presenza di comorbidità correlate all'invecchiamento.</p> <p>Per tutti i pazienti che intraprendano un regime di ITI, siano essi in età pediatrica con recente comparsa dell'inibitore o pazienti con inibitore persistente già da tempo, e qualunque sia il prodotto o il regime utilizzato, l'AICE raccomanda l'ottenimento del consenso informato da custodire nella cartella clinica.</p> <p>L'AICE ritiene opportuno che il clinico informi la ASL di appartenenza del paziente, prima di dare effettivo inizio ad un trattamento di ITI, allo scopo di facilitare l'approvvigionamento dei prodotti necessari.</p> |       |
| <b>Dose di FVIII per l'ITI</b>                | <p>Il regime a bassa dose (50 UI/Kg tre volte a settimana) non è più ritenuto indicato per l'ITI, specie nei bambini e nei soggetti con prognosi più favorevole, poiché associato ad una più elevata frequenza emorragica, in corso di ITI, e ad un tempo più prolungato per ottenere la negativizzazione dell'inibitore.</p> <p>Nei pazienti a buona prognosi, oltre ai classici regimi ad alta dose (<math>\geq 200</math> UI/Kg/die), possono essere inizialmente utilizzati regimi con somministrazione giornaliera di FVIII a dose intermedia (<math>\geq 100</math> UI/Kg/die). In caso di riscontro, nel corso del trattamento di ITI con tali regimi, di un picco d'inibitore <math>&gt;200</math> UB/ml (fattore prognostico sfavorevole ai fini del raggiungimento del successo dell'ITI) o di frequenti episodi emorragici intercorrenti, la dose giornaliera di FVIII può essere incrementata a <math>\geq 200</math> UI/Kg/die.</p> <p>Nei pazienti con fattori prognostici negativi sono da preferirsi regimi ad alta dose di FVIII (<math>\geq 200</math> UI/Kg/die) poiché associati a maggiore efficacia, sia in termini di eradicazione dell'inibitore che di tempo necessario al raggiungimento di tale obiettivo.</p>                                                                                                                                   | 5.2.2 |
| <b>Tipo di concentrato di FVIII per l'ITI</b> | In mancanza di chiare evidenze riguardo a differenze significative di successo dell'ITI con i diversi tipi di concentrato di FVIII, l'AICE anche alla luce di quanto recentemente indicato dall'EMA <sup>2</sup> , non ritiene di                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |       |

<sup>2</sup> Vedi Ref. 101 Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP). Reflection paper on Immune Tolerance Induction in haemophilia A patients with inhibitors. EMA/CHMP/BPWP/153137/2011 (21 march 2013).

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |       |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|                          | <p>esprimere alcuna raccomandazione circa l'uso di prodotti di origine ricombinante o a derivazione plasmatica, relativamente ai pazienti adulti. In questi casi, la scelta del concentrato deve scaturire da un'approfondita discussione con il paziente, specificamente informato dei dati disponibili in letteratura circa l'efficacia dei differenti prodotti.</p> <p>Per i pazienti in cui l'ITI venga programmata precocemente rispetto alla comparsa dell'inibitore, essendo essi, generalmente, bambini trattati con FVIII ricombinante, è indicato l'uso dello stesso prodotto che il paziente stava utilizzando al momento della comparsa dell'inibitore o, comunque, di un prodotto ricombinante con analoghe caratteristiche.</p> <p>Per tutti i pazienti che intraprendono un regime di ITI, siano essi in età pediatrica con recente comparsa dell'inibitore o pazienti con inibitore persistente già da tempo, l'AICE raccomanda l'inserimento in studi clinici in corso, nonché nel Registro AICE per il Trattamento di Immunotolleranza in emofilici con inibitori, allo scopo di raccogliere ulteriori dati che contribuiscano a chiarire i numerosi aspetti ancora oggetto di dibattito e controversie.</p> |       |
| <b>Gestione dell'ITI</b> | L'ITI deve essere condotta in maniera ininterrotta e a regime immodificato fino al raggiungimento dei criteri di successo completo o risposta parziale. Successivamente, la dose di FVIII e la frequenza delle infusioni vanno progressivamente ridotte, fino ad instaurare un regime di profilassi (opzione raccomandata nei bambini) o di trattamento a domanda. L'ITI dovrebbe essere protratta per almeno 9 mesi, prima di dichiararne il fallimento, e fino ad un massimo di 3 anni, nel caso si osservi una riduzione del titolo dell'inibitore senza raggiungere la completa eradicazione dell'inibitore.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |       |
|                          | In caso di fallimento o successo incompleto ad un primo regime di ITI, la scelta di intraprendere un secondo tentativo va considerata, particolarmente, in caso di pazienti con fenotipo emorragico grave, che presentano articolazioni bersaglio e/o risposta emostatica non ottimale al trattamento con agenti bypassanti. Tra le opzioni disponibili, da valutare accuratamente con il paziente o i suoi genitori, vi è l'incremento della dose di FVIII, in caso sia stato usato un regime a dose bassa o intermedia e/o lo switch a prodotto plasmaderivato ricco in VWF, se il prodotto utilizzato in prima linea era un prodotto ricombinante. In alcuni casi selezionati può essere considerata l'associazione con agenti immunosoppressori e/o immunomodulanti.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |       |
| <b>Agenti bypassanti</b> | La scelta dell'agente bypassante (APCC o rFVIIa) per il trattamento delle emorragie nei pazienti con inibitore ad alta risposta anamnestic si basa sulla risposta clinica individuale, oltre che su considerazioni riguardanti i diversi regimi terapeutici, la loro praticabilità a domicilio e la conseguente adesione al trattamento. Valgono, inoltre, le stesse considerazioni relative alla scelta tra prodotti ricombinanti e plasmaderivati già riportate per i pazienti che non presentino inibitore, a meno che non sia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 5.2.2 |

|                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |       |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|                                                | <p>chiaramente documentata l'inefficacia terapeutica dell'uno o dell'altro prodotto.</p> <p>Anche per l'uso degli agenti bypassanti si raccomanda l'ottenimento del consenso informato del paziente/legale rappresentate, dopo chiara ed ampia discussione dei rischi e benefici associati all'uso di ciascuno dei due prodotti in rapporto alla loro sicurezza e possibile variabile efficacia in differenti condizioni cliniche e per differenti episodi emorragici.</p> <p>Nei pazienti candidati all'ITI, in particolare se tale trattamento viene pianificato precocemente rispetto alla comparsa dell'inibitore, è da preferirsi l'impiego di rFVIIa (a meno che tale farmaco non risulti clinicamente inefficace) allo scopo di evitare il rischio di risposta anamnestica (descritto per l'APCC a causa della presenza di tracce di FVIII) e favorire, così, l'inizio dell'ITI in presenza di bassi titoli di inibitore.</p> <p>Nei pazienti con elevata frequenza emorragica, specie in articolazioni bersaglio con elevato rischio di rapida progressione in artropatia cronica invalidante, o che manifestino eventi emorragici gravi e di difficile gestione, sulla scorta delle crescenti evidenze disponibili in letteratura, è indicato l'uso di regimi di profilassi con agenti bypassanti a dosi e frequenza di somministrazione da definirsi in relazione alla risposta clinica individuale. Va, tuttavia, considerato che il concentrato APCC è registrato per l'uso in regime di profilassi, mentre tale indicazione non è disponibile per il rFVIIa. Nondimeno, l'AICE ritiene che le evidenze disponibili in letteratura siano sufficienti per considerare l'uso del rFVIIa in regime di profilassi, particolarmente in bambini candidati all'ITI, poiché l'uso di APCC può, in alcuni casi (30% circa), evocare risposte anamnestiche che potrebbero ritardare l'inizio dell'ITI. Tuttavia, in caso di utilizzo del rFVIIa in regime di profilassi, l'AICE raccomanda l'ottenimento dell'autorizzazione all'uso off-label e l'arruolamento del paziente in studi clinici in corso e nel Registro AICE circa l'uso degli agenti bypassanti in regime di profilassi o a domanda in pazienti con inibitore.</p> |       |
|                                                | <p>In caso di episodi emorragici di difficile gestione, non dominabili mediante l'uso dell'uno o dell'altro agente bypassante, può essere considerata l'associazione di entrambi gli agenti in regimi di terapia sequenziale o combinata. Tale associazione è, comunque, da considerarsi come trattamento di salvataggio da utilizzare esclusivamente in ambito ospedaliero ed attuando un attento monitoraggio clinico-laboratoristico.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |       |
| <b>Emofilia A moderata-lieve con inibitore</b> | <p>Il rischio di inibitore negli emofilici A moderati e lievi cresce con l'aumentare del numero di esposizioni a concentrati di FVIII. Il test di determinazione della presenza d'inibitore va, pertanto, accuratamente monitorato anche in questi pazienti, poiché la comparsa di inibitore può manifestarsi in qualsiasi epoca della vita.</p> <p>Poiché alcune mutazioni geniche sembrano essere associate ad un rischio più elevato di insorgenza di inibitore, la caratterizzazione</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 5.2.5 |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | della mutazione è consigliata in ogni paziente con emofilia A lieve/moderata, in modo da identificare i pazienti con mutazioni teoricamente a maggior rischio.                                                                                    |  |
|  | L'uso della DDAVP deve essere incoraggiato nei pazienti con emofilia A lieve responsivi a tale agente, in modo da minimizzare il numero di esposizioni ai concentrati di FVIII.                                                                   |  |
|  | Il monitoraggio dell'inibitore, eseguito periodicamente nei pazienti trattati con concentrati di FVIII, va effettuato in particolare dopo situazioni cliniche che richiedono un trattamento intensivo.                                            |  |
|  | Anche per i pazienti affetti da emofilia A lieve o moderata che sviluppino inibitore, viste le notevoli competenze specialistiche richieste dalla loro gestione, se ne raccomanda la presa in carico esclusivamente da parte dei Centri Emofilia. |  |
|  | La possibilità di adottare protocolli di ITI va considerata in pazienti con sintomatologia emorragica frequente e grave.                                                                                                                          |  |

| <b>Emofilia B</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |       |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|                                          | I concentrati purificati di FIX rappresentano il trattamento di scelta.                                                                                                                                                                                                                                                           | 5.2.3 |
| <b>Trattamento a domanda</b>             | La somministrazione del concentrato di FIX deve essere praticata a dosaggio e durata da definirsi in base al tipo ed alla gravità dell'episodio emorragico (Tabella 7).                                                                                                                                                           |       |
| <b>Profilassi primaria</b>               | La profilassi primaria può essere, generalmente, praticata somministrando 40 U/Kg di concentrato di FIX per 2 giorni non consecutivi alla settimana.                                                                                                                                                                              |       |
|                                          | E' indicato eseguire, periodicamente, un monitoraggio della risposta clinica individuale effettuando la determinazione dei livelli di FIX circolante a distanza di almeno 72 ore dalla precedente infusione. Ciò consente di adeguare il dosaggio in modo che i livelli minimi di FIX circolante non siano inferiori a 1-2 UI/dL. |       |
|                                          | Per la modulazione di regimi di profilassi primaria in pazienti che abbiano raggiunto la completa maturità del sistema muscolo-scheletrico, si ritengono valide le stesse raccomandazioni formulate per gli emofilici A.                                                                                                          |       |
| <b>Profilassi secondaria e terziaria</b> | Per le indicazioni a regimi di profilassi secondaria e terziaria in adolescenti e adulti con emofilia B, si ritengono valide le stesse raccomandazioni fornite per i pazienti con emofilia A.                                                                                                                                     |       |

| <b>Emofilia B con inibitore</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |       |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|                                 | Lo sviluppo di inibitori anti-FIX è generalmente associato ad ampie delezioni del gene <i>F9</i> . Allo scopo di identificare i pazienti a rischio di sviluppo di inibitore è, pertanto, raccomandata l'identificazione della mutazione genica causa della malattia in tutti i pazienti di nuova diagnosi. Tale identificazione dovrebbe essere eseguita il più precocemente possibile e, idealmente, prima che si renda necessario istituire il trattamento sostitutivo. | 5.2.4 |
|                                 | Per il rischio di sviluppo di gravi reazioni allergiche, in corso di                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | <p>trattamento con FIX, che possono verificarsi in pazienti con inibitore, è raccomandato effettuare le prime 10-20 infusioni di concentrato in ambiente ospedaliero. Inoltre, per le notevoli competenze specialistiche richieste dalla gestione dei pazienti affetti da emofilia B con inibitore, particolarmente se si verificano gravi reazioni allergiche e/o anafilattiche, si raccomanda la presa in carico dei pazienti esclusivamente da parte dei Centri Emofilia.</p> <p>Per la possibilità di gravi reazioni allergiche in seguito a riesposizione al FIX, l'ITI non è routinariamente utilizzata nei pazienti con inibitore anti-FIX. L'AICE non ritiene, pertanto, di poter esprimere alcuna raccomandazione circa l'istituzione di regimi di ITI in emofilici B con inibitore. Nei casi in cui questa venga intrapresa, è suggerito un attento monitoraggio dei pazienti con frequenti determinazioni della proteinuria, allo scopo di diagnosticare precocemente l'insorgenza di un'eventuale sindrome nefrosica.</p> |  |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

| <b>Malattia di von Willebrand</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |       |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|                                   | <p>La DDAVP rappresenta il farmaco di prima scelta in tutti i pazienti responsivi ed è da preferirsi all'uso dei concentrati plasmaderivati. Nei casi in cui la DDAVP risultasse inefficace o controindicata, i concentrati plasmatici ricchi in fattore di von Willebrand (VWF) costituiscono la terapia di scelta.</p> <p>L'uso di crioprecipitato va evitato in quanto non virus-inattivato e il contenuto in FVIII e VWF non è standardizzabile.</p> <p>Per i dettagli sui prodotti disponibili e i regimi di trattamento si rimanda alle linee guida specifiche già emanate dall'AICE e dal Gruppo europeo sulla VWD<sup>3</sup>.</p> | 5.2.6 |

| <b>Deficit congeniti rari</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |       |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|                               | <p>Per i dettagli relativi alla gestione e al trattamento dei pazienti con deficit congeniti rari si rimanda a Linee Guida specifiche<sup>4</sup>. In questo documento si forniscono solo alcuni principi generali di terapia. I prodotti di scelta per la terapia sostitutiva sono rappresentati dai concentrati purificati, virus-inattivati del fattore carente. Per i prodotti non registrati in Italia, si sottolinea che essi sono comunque disponibili per importazione diretta, previa autorizzazione da parte dell'AIFA. In alternativa il trattamento di scelta è costituito dal plasma virus-inattivato. In quest'ultimo caso, per il contenuto in fattori della coagulazione standardizzato, il preparato in conto lavorazione del plasma nazionale e, in mancanza, i prodotti commerciali sono da preferirsi al plasma virus-inattivato con metodica "in-house".</p> |       |
| <b>Deficit di fibrinogeno</b> | <p>I concentrati virus-inattivati di fibrinogeno rappresentano il prodotto di scelta. Un unico concentrato è registrato in Italia ma non commercializzato; i concentrati registrati in altri paesi europei</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 5.2.7 |

<sup>3</sup> Vedi ref. 97 e 217.

<sup>4</sup> Vedi ref. 225.

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |        |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|                                      | <p>sono disponibili per importazione diretta, previa autorizzazione di AIFA. In alternativa, il trattamento sostitutivo di scelta è costituito dal plasma virus-inattivato distribuito da Kedrion in conto lavorazione del plasma nazionale, raccolto attraverso la rete dei Servizi Trasfusionali italiani, da donatori volontari abituali e non retribuiti e, in caso questo non fosse disponibile, da preparati di plasma virus-inattivati commerciali.</p> <p>Nei pazienti con afibrinogenemia, il trattamento degli episodi emorragici deve essere effettuato in maniera da incrementare i livelli di fattore carente ad almeno 100 mg/dL (circa 20-30 mg/kg di concentrato) fino ad assicurare un adeguata emostasi. Successivamente i livelli di fibrinogeno devono essere mantenuti a livelli &gt;50 mg/dL fino a risoluzione completa dell'episodio emorragico. In caso di interventi chirurgici, livelli di fibrinogeno di 50-100 mg/dL sono ritenuti, in genere, adeguati.</p> <p>Una profilassi secondaria con somministrazioni mono o bi-settimanali di concentrato va considerata in casi selezionati, allo scopo di prevenire emorragie intracraniche o ematriti ricorrenti.</p> <p>Una profilassi precoce nelle donne con afibrinogenemia durante la gravidanza, mantenendo livelli di 100 mg/dL circa, consente di evitare il rischio di aborto o di distacco della placenta.</p> <p>Nei casi di disfibrinogenemia, le indicazioni terapeutiche (terapia sostitutiva o profilassi anticoagulante) vanno valutate alla luce della storia clinica (eventi emorragici o trombotici) del paziente.</p> |        |
| <b>Deficit di Fattore II (FII)</b>   | Il trattamento sostitutivo si basa sull'uso di PCC da somministrare alla dose di 10-20 UI/Kg e da ripetere secondo necessità. In alternativa, il trattamento sostitutivo di scelta è costituito dal plasma virus-inattivato distribuito da Kedrion in conto lavorazione del plasma nazionale, raccolto attraverso la rete dei Servizi Trasfusionali italiani, da donatori volontari abituali e non retribuiti e, in caso questo non fosse disponibile, da preparati di plasma virus-inattivato commerciali. La dose da somministrare è di 15-20 ml/Kg, ripetibile secondo necessità.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 5.2.8  |
| <b>Deficit di Fattore V (FV)</b>     | In mancanza di un prodotto specifico per la terapia sostitutiva, il trattamento degli episodi emorragici si fonda sull'uso di plasma virus-inattivato. La dose da somministrare è di 15-20 ml/Kg, ripetibile secondo necessità. È consigliato l'uso del prodotto virus-inattivato distribuito da Kedrion in conto lavorazione del plasma nazionale, raccolto attraverso la rete dei Servizi Trasfusionali italiani, da donatori volontari abituali e non retribuiti e, in caso di indisponibilità, di preparati di plasma virus-inattivati commerciali.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 5.2.9  |
| <b>Deficit di Fattore VII (FVII)</b> | I prodotti di scelta sono i concentrati specifici di FVII. Sono disponibili il rFVIIa, da somministrare alla dose di 15-30 mcg/Kg ogni 4-6 ore, ed un concentrato di FVII plasmaderivato, da utilizzare alla dose di 30-40 UI/Kg ogni 12 ore, in maniera da conseguire livelli ritenuti emostaticamente sufficienti di FVII (10-20 UI/dL).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 5.2.10 |

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |        |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|                                    | <p>Circa la scelta tra i due prodotti, si ritengono valide le stesse considerazioni relative alla scelta tra prodotti ricombinanti o plasmaderivati riportate per i pazienti affetti da emofilia A o B.</p> <p>Regimi di profilassi secondaria vanno considerati in pazienti con storia di eventi emorragici maggiori (emorragia cerebrale), ed ematriti recidivanti o che presentino articolazioni bersaglio, allo scopo di prevenire la comparsa di alterazioni muscolo-scheletriche invalidanti.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |        |
| <b>Deficit di Fattore X (FX)</b>   | <p>Il trattamento sostitutivo si basa sull'uso di PCC da somministrare alla dose di 10-20 U/Kg e da ripetere secondo necessità. Un concentrato di FX, contenente, tuttavia, anche FIX, è disponibile per importazione diretta, previa autorizzazione di AIFA. In alternativa, il trattamento sostitutivo di scelta è costituito dal plasma virus-inattivato distribuito da Kedrion in conto lavorazione del plasma nazionale, raccolto attraverso la rete dei Servizi Trasfusionali italiani, da donatori volontari abituali e non retribuiti e, in caso questo non fosse disponibile, da preparati di plasma virus-inattivati commerciali. La dose da somministrare è di 15-20 ml/Kg, ripetibile secondo necessità.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 5.2.8  |
| <b>Deficit di Fattore XI (FXI)</b> | <p>Uno specifico concentrato di FXI, non registrato in Italia, è disponibile per importazione diretta, previa autorizzazione di AIFA. In alternativa, il trattamento sostitutivo di scelta è costituito dal plasma virus-inattivato distribuito da Kedrion in conto lavorazione del plasma nazionale, raccolto attraverso la rete dei Servizi Trasfusionali italiani, da donatori volontari abituali e non retribuiti e, in caso questo non fosse disponibile, da preparati di plasma virus-inattivati commerciali. La dose da somministrare è di 15-20 ml/Kg, ripetibile secondo necessità.</p> <p>Particolare cautela deve essere osservata nell'utilizzo del concentrato specifico di FXI in pazienti che presentino fattori di rischio trombotico, evitando di raggiungere livelli elevati di FXI dopo infusione.</p> <p>Il trattamento sostitutivo è indicato in pazienti con livelli plasmatici di FXI &lt;5 U/dL. Il rischio emorragico è più difficilmente prevedibile in pazienti con livelli di FXI compresi tra 5 e 50 U/dL. In tali pazienti l'opportunità o meno di instaurare un trattamento sostitutivo di profilassi dovrà essere attentamente valutata sulla base dell'anamnesi per episodi emorragici.</p> <p>In caso di anamnesi negativa per manifestazioni emorragiche gravi o frequenti, è indicato l'uso di acido tranexamico o eventualmente di DDAVP, mentre il trattamento sostitutivo viene limitato a condizioni di necessità. Per l'esecuzione di estrazioni dentarie può essere efficacemente utilizzato l'acido tranexamico in monoterapia (senza ricorso al trattamento sostitutivo) anche in soggetti con livelli di FXI &lt;15 UI/dL.</p> <p>Per il rischio di comparsa di inibitori, a seguito del trattamento sostitutivo con plasma, in pazienti con mutazione omozigote di tipo II (E117stop), descritta anche in Italia, l'AICE raccomanda, l'identificazione della mutazione genica nei pazienti con deficit di</p> | 5.2.11 |

|                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |        |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|                                                            | <p>FXI grave (&lt;1%). I pazienti in cui tale mutazione sia identificata devono essere attentamente monitorati per l'insorgenza di inibitore anti FXI dopo terapia sostitutiva con plasma o con concentrato purificato.</p> <p>Il trattamento degli episodi emorragici nei pazienti che sviluppano inibitore prevede l'uso del rFVIIa, a dosaggi simili a quelli utilizzati in pazienti con deficit di FVII, cui può essere associato l'uso di acido tranexamico.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |        |
| <b>Deficit di Fattore XIII (FXIII)</b>                     | <p>Un concentrato purificato di FXIII, non registrato in Italia, è disponibile per importazione diretta, previa autorizzazione di AIFA. In alternativa, il trattamento sostitutivo di scelta è costituito dal plasma virus-inattivato distribuito da Kedrion in conto lavorazione del plasma nazionale, raccolto attraverso la rete dei Servizi Trasfusionali italiani, da donatori volontari abituali e non retribuiti o, in caso questo non fosse disponibile, da preparati di plasma virus-inattivati commerciali. Il dosaggio consigliato è di 15-20 ml/Kg, ripetibile secondo necessità.</p> <p>Data la lunga emivita del FXIII e il rischio di emorragie spontanee, soprattutto cerebrali, potenzialmente fatali, la profilassi rappresenta il regime di trattamento di prima scelta in pazienti con deficit grave (FXIII &lt;3 UI/dL). Essa va in genere attuata ad intervalli di 3-4 settimane. L'adeguatezza del dosaggio e dell'intervallo infusionale devono essere monitorati misurando il livello di FXIII in modo che i livelli minimi siano mantenuti a &gt; 3UI/dL.</p> <p>Va valutata l'instaurazione di regimi di profilassi in donne in età fertile, poiché tale trattamento consente di evitare il rischio di aborto precoce, pressoché costante in queste donne.</p> | 5.2.12 |
| <b>Deficit combinato di Fattore V e Fattore VIII</b>       | <p>Non esiste un prodotto specifico per la terapia sostitutiva di tale carenza. Il trattamento degli episodi emorragici e nella gestione degli interventi chirurgici consiste nell'utilizzo del plasma virus-inattivato (15-20 ml/kg), al fine di ristabilire i livelli di FV, associato all'uso della DDAVP e/o di concentrato di FVIII.</p> <p>E' consigliato l'uso del prodotto virus-inattivato distribuito da Kedrion in conto lavorazione del plasma nazionale, raccolto attraverso la rete dei Servizi Trasfusionali italiani, da donatori volontari abituali e non retribuiti o, in caso di indisponibilità, da preparati di plasma virus-inattivati commerciali.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 5.2.13 |
| <b>Deficit combinato dei Fattori Vitamina K-dipendenti</b> | <p>La terapia consiste nell'utilizzo dei concentrati di complesso protrombinico a 4 fattori (20-30 UI/kg) in quanto essi contengono anche le proteine anticoagulanti C ed S, o del plasma virus-inattivato in modo da raggiungere livelli dei fattori carenti pari ad almeno 15-20 UI/dL. E' consigliato l'uso del prodotto virus-inattivato distribuito da Kedrion in conto lavorazione del plasma nazionale derivante da donatori volontari abituali e non retribuiti, raccolto attraverso la rete dei Servizi Trasfusionali italiani o, in mancanza, di preparati di plasma virus-inattivati commerciali.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 5.2.14 |

## 2. Prodotti per la terapia sostitutiva delle MEC

Cardine del trattamento delle MEC è la terapia sostitutiva con concentrati del fattore carente. Tuttavia, solo alcune di tali malattie possono giovare del trattamento con prodotti altamente purificati di origine plasmatica o ricombinante. La tabella 1, riportata in appendice, elenca le MEC, ne descrive la frequenza e riporta la tipologia dei prodotti disponibili per il loro trattamento. Per alcuni dei difetti più rari non sono disponibili concentrati altamente purificati mentre, per altri difetti, specifici concentrati non sono, attualmente, registrati in Italia. Ciò ne rende più difficile l'approvvigionamento e ne impedisce l'utilizzo in regime di trattamento domiciliare. Molti pazienti con carenze rare dei fattori della coagulazione vengono, perciò, trattati con plasma fresco congelato o crioprecipitato che non sono sottoposti a procedure d'inattivazione virale. Sono descritte in maggior dettaglio, nei paragrafi che seguono, le caratteristiche dei prodotti aspecifici e dei concentrati specifici per la terapia sostitutiva delle MEC.

### 2.1 Prodotti da plasma fresco

#### 2.1.1. Plasma fresco congelato (PFC)

La preparazione prevede il congelamento rapido del plasma ottenuto da singolo donatore, dopo centrifugazione a freddo del sangue intero o, alternativamente, la raccolta del plasma mediante aferesi, che consente di ottenere 500-650 ml di plasma. Il contenuto in fattori della coagulazione di tale emoderivato non è standardizzabile, poiché la normativa vigente non prevede il dosaggio dei singoli fattori sulle singole unità plasmatiche raccolte (15). In Italia, grazie alla disponibilità di concentrati purificati virus-inattivati e alla loro maggiore maneggevolezza, nonché di plasma virus-inattivato con metodica solvente/detergente, ne è sconsigliato l'uso per la terapia sostitutiva delle MEC.

#### 2.1.2. Crioprecipitato

Preparato dal plasma fresco congelato per scongelamento lento a 4°C per 24 ore. Il precipitato insolubile, così ottenuto, viene poi separato per centrifugazione e conservato congelato. Usualmente, una sacca di crioprecipitato, derivante dal plasma di un unico donatore, contiene circa 80 U di FVIII:C e fattore di von Willebrand (VWF), 200-300 mg di fibrinogeno in un volume di 10-20 ml e quantità significative di fattore XIII (FXIII). Il contenuto in FVIII e VWF non è tuttavia standardizzabile. Il crioprecipitato, inoltre, non è sottoposto ad inattivazione virale. In Italia, grazie alla disponibilità di concentrati virus-inattivati e alla loro maggiore maneggevolezza, ne è sconsigliato l'uso per la terapia sostitutiva delle MEC.

#### 2.1.3. Plasma fresco congelato sottoposto ad inattivazione virale

Il plasma fresco congelato può essere sottoposto ad inattivazione virale utilizzando diverse tecnologie. L'applicazione della metodica di foto-inattivazione virale è attuabile "in house" collegando la sacca di plasma appena ottenuta ad appositi kit le cui caratteristiche sono di seguito riportate.

##### INTERCEPT Blood System (Grifols)

La metodica utilizza il composto fotoattivo amotosalen HCl e l'illuminazione ultravioletta ad onde lunghe (UVA) che consente di ottenere l'inattivazione di parassiti, batteri, virus con e senza involucro lipidico.

##### Theraflex MB-Plasma (MacoPharma)

Sistema di inattivazione virale mediante l'utilizzo di blue di metilene. Tale composto, appartenente al gruppo delle fenotiazine, si lega alla struttura degli acidi nucleici virali provocandone la rottura, e la conseguente interruzione della replicazione virale, in seguito all'esposizione ad un'illuminazione di opportuna lunghezza d'onda (590 nm, MacoTronic B2 Illuminatore).

Grifols fornisce, inoltre, un servizio certificato (MB VIP Grifols) che prevede il ritiro del plasma fresco

congelato da singolo donatore presso i Servizi Trasfusionali e l'applicazione della metodica di foto-inattivazione virale con blue di metilene presso il sito GMP di Grifols in Spagna (Barcellona). La restituzione dell'unità trattata al Servizio Trasfusionale di provenienza avviene entro 15 giorni dal ritiro.

Sono, inoltre, disponibili preparati commerciali sottoposti a inattivazione virale mediante metodica solvente/detergente le cui caratteristiche sono di seguito riportate.

#### **Octaplas® (Octapharma)<sup>5</sup>**

Preparato da pool di plasma costituito in base alla specificità di gruppo ABO, testato mediante penta-NAT e sottoposto a inattivazione virale mediante miscela solvente/detergente (TNBP/Octoxynol). Il prodotto è distribuito in sacche da 200 ml ed è registrato in classe H.

#### **PLASMASAFE® (Kedrion)<sup>6</sup>**

Preparato da pool di plasma assemblato nel rispetto della specificità di gruppo ABO. Il prodotto è sottoposto a cromatografia idrofobica, alcune fasi di filtrazione e inattivazione virale con miscela di solvente/detergente (TNBP/Octoxynol 10). Il prodotto commerciale deriva da unità di plasma importato da Paesi esteri, testate per HBsAg, anti-HIV1/HIV2, anti HCV e mediante Nucleic acid Amplification Testing (NAT) per HCV-RNA, HIV-RNA, HAV-RNA, HBV-DNA e Parvovirus B-19-DNA (penta-NAT). Gli stessi test vengono eseguiti anche sul pool di plasma. Il prodotto è registrato come specialità farmaceutica in classe H ed è disponibile in sacche da 200 ml.

Kedrion distribuisce, inoltre, in Italia prodotto da plasma nazionale ottenuto da donatori periodici volontari e non retribuiti, raccolto attraverso la rete dei Centri Trasfusionali, ceduto dalle Regioni in conto lavorazione. Sia le singole unità plasmatiche che il pool di plasma vengono sottoposti ai test sopra descritti. Il preparato subisce analoghe fasi di lavorazione, rispetto al prodotto commerciale. Kedrion ha già ottenuto AIC ad esclusiva valenza nazionale (041868011) da destinarsi al prodotto da plasma raccolto attraverso la rete dei Servizi Trasfusionali italiani (PLASMAGRADE®), come stabilito dal DM 12/04/2012<sup>7</sup> (16). L'applicazione di questa norma porterà, nel prossimo futuro, a differenziare dal punto di vista formale il prodotto in conto lavorazione di plasma nazionale da quello destinato alla distribuzione commerciale.

## **2.2 Concentrati di Fattore VIII**

Trovano indicazione nel trattamento dell'emofilia A. Sono disponibili concentrati a derivazione plasmatica e concentrati ottenuti mediante tecnologia del DNA ricombinante.

I concentrati a derivazione plasmatica, attualmente registrati in Italia, derivano da plasma controllato mediante Penta-NAT su mini-pools ed eventualmente, in caso di positività, sulle singole unità plasmatiche che concorrono a costituirli. Dopo iniziale separazione dal plasma per crioprecipitazione, il FVIII viene purificato utilizzando diversi metodi (precipitazione, cromatografia a scambio ionico). Successivamente, i preparati vengono sottoposti a procedure di inattivazione virale, quali: pasteurizzazione, calore secco, calore umido, miscele di solvente/detergente. Inoltre, nella preparazione di alcuni prodotti vengono utilizzate metodiche di esclusione virale, quali: ultrafiltrazione o nanofiltrazione. Fatta eccezione per i prodotti sottoposti a pasteurizzazione, tutti i concentrati attualmente disponibili in commercio utilizzano almeno due metodiche di inattivazione/esclusione virale: solvente/detergente e calore secco/umido o nanofiltrazione.

Alcuni prodotti plasmaderivati contengono VWF in quantità variabile ed alcuni di essi sono registrati

<sup>5</sup> AIC 034540017 - ATC B05AA02

<sup>6</sup> AIC 033369012 - ATC B05AA02

<sup>7</sup> "Modalità transitorie per l'immissione in commercio dei medicinali emoderivati prodotti da plasma umano raccolto sul territorio nazionale".

anche per il trattamento di pazienti affetti da malattia di von Willebrand (VWD)<sup>8</sup>.

Si specifica che Kedrion, oltre a commercializzare EMOCLLOT<sup>®</sup> derivante dalla lavorazione di plasma ottenuto mediante aferesi da donatori di altri Paesi (analogamente a quanto avviene per prodotti commercializzati da altre aziende), distribuisce, in Italia, prodotto da plasma nazionale ottenuto da donatori periodici volontari e non retribuiti, raccolto attraverso la rete dei Centri Trasfusionali, ceduto dalle Regioni in conto lavorazione. Il preparato subisce analoghe fasi di lavorazione, rispetto al prodotto commerciale e il pool di lavorazione viene testato, per HBsAg, anti-HIV1/HIV2, anti-HCV e test NAT per HIV, HBV e HCV (tri-NAT). Grazie all'ampia disponibilità del prodotto in conto-lavorazione, la quasi totalità di prodotto distribuito, attualmente, in Italia deriva dalla lavorazione di plasma italiano. Kedrion ha, inoltre, già ottenuto AIC ad esclusiva valenza nazionale (041649017 e 041649029, rispettivamente per le formulazioni da 500 UI e 1000 UI) da destinarsi al prodotto da plasma raccolto attraverso la rete dei Servizi Trasfusionali italiani (KLOTT<sup>®</sup>), come stabilito dal DM 12/04/2012 (16). L'applicazione di tale norma consentirà, nel prossimo futuro, di differenziare, dal punto di vista formale, il prodotto in conto lavorazione di plasma nazionale da quello destinato alla distribuzione commerciale.

I prodotti contenenti fattore VIII ricombinante (rFVIII), ottenuti in colture di linee cellulari stabilizzate di cellule ovariche di criceto cinese (CHO) o di cellule renali di criceto neonato (BHK), vengono purificati mediante metodiche multiple comprendenti, principalmente, la cromatografia per immunoaffinità con anticorpi monoclonali (MoAb) di origine murina e la cromatografia a scambio ionico. Il prodotto finale non contiene VWF e può contenere minime tracce di contaminanti, derivanti dalle cellule e dal mezzo di coltura in cui il FVIII è sintetizzato. I prodotti contenenti la molecola integra del FVIII (full-length, octocog- $\alpha$ ), inizialmente sintetizzati in sistemi di coltura in cui erano presenti proteine di origine umana o animale, contenevano albumina umana anche nella formulazione finale, quale stabilizzante il rFVIII (ricombinanti di prima generazione). Di tali prodotti solo il Recombinate<sup>®</sup> (Baxter), sintetizzato in cellule CHO è ancora disponibile in commercio. Il prodotto contenente rFVIII a molecola integra, sintetizzato in cellule BHK si è, infatti, evoluto in un concentrato di seconda generazione, dal quale è stata eliminata l'albumina nella formulazione finale e la stabilizzazione del rFVIII è ottenuta mediante aggiunta di saccarosio. Anche il concentrato di rFVIII sintetizzato in cellule CHO si è evoluto in un concentrato di terza generazione, per la cui produzione le proteine a derivazione umana o animale sono state eliminate in qualunque fase del processo di preparazione e i MoAb murini, utilizzati per la purificazione mediante cromatografia per immunoaffinità, vengono prodotti in colture cellulari adattate a crescere in un mezzo di coltura privo di proteine di origine umana o animale. Nella formulazione finale è presente trealosio, come stabilizzante il rFVIII. È stato, inoltre, ottenuto un prodotto contenente una molecola di rFVIII modificata, priva del dominio B (morococog- $\alpha$ ), sintetizzata in cellule CHO nel cui mezzo di coltura erano inizialmente presenti proteine di origine animale (ricombinante di seconda generazione) stabilizzata nella, formulazione finale, mediante aggiunta di saccarosio. La più recente formulazione di questo prodotto, attualmente in commercio, contiene rFVIII-deleto del dominio B sintetizzato in colture cellulari prive di proteine di origine umana o animale e purificato mediante metodica nella quale sono stati eliminati MoAb di origine murina, sostituiti da ligandi sintetici. Il preparato è sottoposto a procedura di esclusione virale mediante nanofiltrazione utilizzando filtri con pori di 35 nm. Nella formulazione finale, tale prodotto contiene saccarosio, quale stabilizzante il rFVIII-deleto del dominio B.

Per la descrizione dettagliata delle caratteristiche dei concentrati di FVIII a derivazione plasmatica e ricombinanti si rimanda ai registri internazionali (17, 18) e alla tabella 2 riportata in appendice.

---

<sup>8</sup> Per ulteriori dettagli si rimanda al paragrafo 5.2, alla tabella 2, riportata in appendice e alle Linee Guida italiane per il trattamento della VWD (97)

## 2.3 Concentrati di Fattore IX

I concentrati di FIX trovano indicazione nel trattamento degli emofilici B. Sono disponibili concentrati plasmaderivati e un concentrato ottenuto mediante tecnologia del DNA ricombinante.

I concentrati plasmaderivati derivano da plasma controllato mediante Penta-NAT su mini-pools ed eventualmente, in caso di positività, sulle singole unità plasmatiche che concorrono a costituirli e sono prodotti dal sopranatante del crioprecipitato, sottoposto a successive e ripetute fasi di purificazione utilizzando diversi metodi (precipitazione, adsorbimento, cromatografia a scambio ionico, ultrafiltrazione, immunoaffinità con MoAb di origine murina). L'inattivazione/esclusione virale viene attuata mediante varie metodiche, quali: la pasteurizzazione, il trattamento con solvente/detergente, il calore secco o umido, l'ultrafiltrazione e la nanofiltrazione. Anche per questo tipo di prodotti, fatta eccezione per quelli sottoposti a pasteurizzazione, tutti i concentrati disponibili in commercio utilizzano almeno due metodiche di inattivazione/esclusione virale: solvente/detergente e calore secco/umido o nanofiltrazione.

Kedrion, oltre a commercializzare AIMAFIX<sup>®</sup> derivante dalla lavorazione di plasma ottenuto mediante aferesi da donatori di altri Paesi distribuisce, in Italia, prodotto da plasma nazionale ottenuto da donatori periodici volontari e non retribuiti, ceduto dalle Regioni in conto lavorazione e raccolto attraverso la rete dei Centri Trasfusionali italiani. Il preparato subisce analoghe fasi di lavorazione, rispetto al prodotto commerciale, e il pool di lavorazione viene testato per HBsAg, anti-HIV1/HIV2, anti-HCV e con Tri-NAT. Grazie all'ampia disponibilità del prodotto in conto-lavorazione, la maggior parte di prodotto distribuito in Italia deriva dalla lavorazione del plasma italiano. Kedrion ha, inoltre, già ottenuto AIC ad esclusiva valenza nazionale (041799014, 041799026 e 041799038, rispettivamente per le formulazioni da 200, 500 e 1000 UI) da destinarsi al prodotto da plasma raccolto attraverso la rete dei Servizi Trasfusionali italiani (IXED<sup>®</sup>), come stabilito dal DM 12/04/2012 (16). L'applicazione di questa norma porterà, nel prossimo futuro, a differenziare dal punto di vista formale il prodotto in conto lavorazione di plasma nazionale da quello destinato alla distribuzione commerciale.

Vi è un unico prodotto contenente FIX ricombinante in commercio, BeneFIX<sup>®</sup> (Pfizer). Il gene per il fattore IX umano è inserito in cellule ovariche di criceto cinese coltivate in un mezzo di coltura privo di siero umano o contaminanti di origine animale. Il FIX ricombinante viene purificato mediante successive fasi cromatografiche a scambio ionico e di affinità, senza l'impiego di MoAb o altri ligandi. Il preparato è sottoposto a procedure di esclusione virale mediante ultrafiltrazione/diafiltrazione e nanofiltrazione, mediante filtri con pori di 20 nm. Nella formulazione finale il FIX è stabilizzato mediante aggiunta di saccarosio.

Per la descrizione dettagliata delle caratteristiche relative ai concentrati di FIX si rimanda ai registri internazionali (17, 18) e alla tabella 3 riportata in appendice.

## 2.4 Concentrati plasmatici del complesso protrombinico

I concentrati di complesso protrombinico (PCC) sono prodotti plasmaderivati, ottenuti dal sopranatante del crioprecipitato mediante cromatografia a scambio ionico. Sono disponibili in Italia quattro diversi prodotti commerciali: due cosiddetti a tre fattori, Protromplex TIM 3<sup>®</sup> (Baxter) e UMAN COMPLEX<sup>®</sup> (Kedrion), e due cosiddetti a quattro fattori, Confidex<sup>®</sup> (CSL Behring) e Pronativ<sup>®</sup> (Octapharma). I prodotti a quattro fattori contengono, oltre ai fattori II (FII), IX e X (FX), anche il fattore VII (FVII). Per tutti i prodotti, ad eccezione di Protromplex TIM 3<sup>®</sup>, è inoltre noto il contenuto in proteine anticoagulanti C ed S<sup>9</sup>. Tutti i prodotti commerciali derivano da plasma umano testato con Penta-NAT e utilizzano almeno due metodiche di inattivazione/esclusione virale: solvente/detergente (o solo detergente) e calore secco/umido o nanofiltrazione.

Kedrion distribuisce, inoltre, in Italia, prodotto da plasma nazionale ottenuto da donatori periodici volontari e non retribuiti, ceduto dalle Regioni in conto lavorazione e raccolto attraverso la rete dei Centri

<sup>9</sup> Vedi Tabella 4, riportata in appendice

Trasfusionali italiani. Il preparato subisce analoghe fasi di lavorazione, rispetto al prodotto commerciale, e il pool di lavorazione viene testato per HBsAg, anti-HIV1/HIV2, anti-HCV e con Tri-NAT. Grazie all'ampia disponibilità del prodotto in conto-lavorazione, la maggior parte di prodotto distribuito, attualmente, in Italia deriva dalla lavorazione del plasma italiano. Kedrion ha, inoltre, già ottenuto AIC ad esclusiva valenza nazionale da destinarsi al prodotto da plasma raccolto attraverso la rete dei Servizi Trasfusionali italiani (KEDCOM®), come stabilito dal DM 12/04/2012 (16) la cui applicazione consentirà, nel prossimo futuro, di differenziare, dal punto di vista formale, il prodotto in conto lavorazione di plasma nazionale da quello destinato alla distribuzione commerciale.

Per quanto attiene al loro uso in pazienti affetti da MEC, questi prodotti sono indicati nella terapia sostitutiva dei difetti dei fattori del complesso protrombinico per i quali non esiste (FII) o non è registrato, in Italia, uno specifico concentrato contenente fattore purificato (FX). Sono, inoltre, indicati per il trattamento del difetto congenito combinato dei fattori vitamina K dipendenti. In tali pazienti è, tuttavia, preferibile l'uso dei concentrati a quattro fattori, in quanto essi contengono anche le proteine anticoagulanti C ed S. Per la disponibilità di specifici concentrati purificati, i PCC non devono essere utilizzati per il trattamento di pazienti affetti da emofilia B. In tali ultimi pazienti, infatti, l'ampio uso in passato di PCC, prima dell'introduzione dei concentrati purificati di FIX, è stato associato a complicanze tromboemboliche venose ed arteriose e a coagulazione intravascolare disseminata (CID), specie nel caso di trattamento prolungato o a dosi elevate in soggetti con altri fattori di rischio trombotico (chirurgia, epatopatia, malattie cardiovascolari e metaboliche), attribuite alla presenza di fattori della coagulazione in forma attivata (19). Va comunque considerato che i PCC di più recente introduzione non risultano contenere fattori attivati (20).

Per la descrizione dettagliata delle caratteristiche relative ai PCC si rimanda a registri internazionali (17, 18) e alla tabella 4 riportata in appendice.

## **2.5 Concentrati di agenti bypassanti per il trattamento degli emofilici con inibitore**

I prodotti per il trattamento degli emofilici con inibitori includono due agenti by-passanti dei quali uno a derivazione plasmatica, l'altro ottenuto mediante tecnologia da DNA ricombinante. L'agente bypassante plasmaderivato, FEIBA® (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity, Baxter) viene prodotto dal soprannatante del crioprecipitato sottoposto ad un processo di attivazione controllata e contiene FII, FVII, FIX, FX in forma attivata e di zimogeno e minime tracce di FVIII. Dopo alcune successive fasi di purificazione mediante adsorbimento e filtrazione, cromatografia a scambio ionico, il preparato viene sottoposto a nanofiltrazione e, prima di essere liofilizzato, subisce un trattamento di inattivazione virale al vapore a 60° C per 10 ore e a 80° C per 1 ora.

L'agente bypassante fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa) (NovoSeven®, NovoNordisk), è prodotto in cellule renali di criceto coltivate in mezzo contenente siero bovino. La purificazione avviene mediante cromatografia a scambio ionico e immunoaffinità con MoAb di origine murina. Il preparato è formulato senza aggiunta di albumina umana ed è sottoposto ad inattivazione virale mediante trattamento con detergente (Triton X-100). Il prodotto finito contiene saccarosio, come stabilizzante, e metionina, quale antiossidante.

Per la descrizione dettagliata delle caratteristiche relative agli agenti bypassanti utilizzati per il trattamento dell'emofilia con inibitore si rimanda a registri internazionali (17, 18) e alla tabella 5 riportata in appendice.

## **2.6 Concentrati di fattori della coagulazione per il trattamento di MEC rare**

Le carenze rare dei fattori della coagulazione caratterizzate da sintomatologia emorragica sono riportate in appendice nella tabella 1. L'incidenza di queste MEC è estremamente bassa nella popolazione generale, in particolare nei paesi occidentali. Per tale motivo, l'impegno dell'industria farmaceutica nello sviluppo di concentrati specifici per il trattamento di tali patologie è stato meno intenso e, al momento, solo i prodotti PROVERTINUM® (Baxter) e NovoSeven® (Novo Nordisk) sono registrati ed

utilizzabili per il trattamento sostitutivo di pazienti con deficit congenito ereditario di FVII. La maggior parte dei concentrati purificati per il trattamento delle MEC più rare e, specificamente, i concentrati di fibrinogeno (Haemocomplettan P®<sup>10</sup>, CSL Behring; CLOTTAFAC<sup>®</sup>, LFB), FX (Fattore X P®, CSL Behring), FXI (HEMOLEVEN®, LFB) e FXIII (Fibrogammin P®, CSL Behring)<sup>11</sup> non sono, invece, registrati in Italia. Tuttavia, essi sono disponibili per importazione diretta, previa autorizzazione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), e possono essere utilizzati sotto la responsabilità del medico prescrittore. Come già indicato, il concentrato Confidex® (CSL-Behring), prodotto contenente i fattori vitamina K-dipendenti II, VII, IX e X e le proteine anticoagulanti, C e S ha indicazione registrata all'uso nei pazienti con deficit congenito combinato dei fattori vitamina K-dipendenti<sup>12</sup>. Si segnala, inoltre che un concentrato di FXIII ricombinante (NovoThirteen®, Novo Nordisk A/S) contenente la subunità A del FXIII umano, prodotta in cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*), ha ricevuto l'approvazione dall'European Medicines Agency (EMA) per l'uso in pazienti con deficit di FXIII di età superiore a 6 anni ed è già commercializzato in Canada e in Danimarca. La procedura di registrazione in Italia di tale prodotto è corso di valutazione da parte dell'AIFA<sup>13</sup>.

Come già evidenziato, la necessità di richiedere l'autorizzazione dell'AIFA per l'importazione diretta di molti dei prodotti purificati sopra indicati ne rende difficile il rapido approvvigionamento in casi di emergenza/urgenza. Tuttavia, benché non ancora registrati in Italia, tali concentrati sono da preferirsi al crioprecipitato e al plasma fresco congelato, specie se non virus-inattivato, in quanto offrono maggiori garanzie di sicurezza quanto alla possibilità di trasmissione di agenti infettivi a derivazione ematogena. Inoltre, per ciò che attiene ai concentrati purificati di fibrinogeno, la possibilità di conservazione a temperatura ambiente e, soprattutto, l'esiguo volume di somministrazione ne rende più agevole e rapida la somministrazione, comportando, al tempo stesso, minori rischi di sovraccarico volumico, specie in bambini ed in soggetti anziani. Le stesse considerazioni relativamente al minor volume di somministrazione si applicano ai concentrati purificati dei fattori X, XI, XIII. Per tale motivo, similmente a quanto già avviene per la specialità medicinale Haemocomplettan P®, per la quale AIFA emette periodiche delibere atte a rendere immediatamente disponibile il prodotto in condizioni di emergenza/urgenza, indipendentemente da specifiche richieste, l'AICE ritiene che, privilegiando i concentrati a minor costo, analoga procedura potrebbe essere adottata per altri concentrati di specifici fattori della coagulazione già registrati in altri paesi europei, per i quali non siano disponibili prodotti con simili caratteristiche già registrati in Italia. Ritiene, inoltre, opportuno che le farmacie ospedaliere dei presidi sede dei Centri Emofilia abbiano cura di avere sempre disponibile una minima scorta di tali prodotti da utilizzarsi per i pazienti affetti da carenze rare già in carico al Centro, nonché per i pazienti di nuova diagnosi che avessero necessità di trattamento sostitutivo urgente.

Per la descrizione dettagliata delle caratteristiche dei prodotti per il trattamento di pazienti affetti da MEC derivanti da deficit rari di fattori della coagulazione si rimanda ai registri internazionali (17, 18) e alla tabella 6 riportata in appendice.

## 2.7 Prodotti per promuovere la riparazione tissutale

### Colla di fibrina

La colla di fibrina è un adesivo tissutale utilizzato per favorire l'emostasi e la riparazione di lesioni tissutali. I preparati contengono fibrinogeno, trombina e altri fattori della coagulazione (come il FXIII), oltre a ioni calcio contenuti nella soluzione per ricostituire la trombina. Quest'ultima converte il fibrinogeno in fibrina in un arco di tempo che varia dai 10 ai 60 secondi, in funzione della concentrazione

<sup>10</sup> Tale prodotto è registrato in Italia con la denominazione Riastap® ma non è attualmente in commercio.

<sup>11</sup> Per tale prodotto è in corso la procedura di registrazione da parte di EMA.

<sup>12</sup> Vedi paragrafo 2.4.

<sup>13</sup> Tale prodotto è stato recentemente registrato in Italia con indicazione all'uso per la profilassi a lungo termine delle emorragie in pazienti di età >6 anni, affetti da deficit congenito della subunità A del FXIII.

di soluzione utilizzata. Le applicazioni cliniche comprendono la chirurgia cardiovascolare, toracica, neurochirurgia, addominale, epatica e maxillofaciale. Nei pazienti emofilici e con MEC la colla di fibrina può essere utilizzata in condizioni di elevato e persistente rischio di sanguinamento per cause locali (sede, estensione della lesione), non facilmente gestibili mediante l'adozione di altre misure di emostasi locale (punti di sutura, compressione, ecc) e/o il trattamento sostitutivo con concentrato del fattore carente. Alcuni dei prodotti disponibili in Italia, rientranti nelle categorie ATC B02BC (emostatici locali) o B02BC30 (associazioni di emostatici locali), sono registrati in classe C altri sono registrati in classe H. Le caratteristiche dei prodotti a dispensazione OSP sono di seguito riportate in maggior dettaglio.

#### Beriplast P – Combi set® (CSL Behring, in concessione a Nycomed)

Il preparato ricostituito contiene fibrinogeno (90 mg/ml), FXIII (60 UI/ml), trombina (500 UI/ml) derivati da pool di plasma umano testato con Penta-NAT, aprotinina da polmone bovino (1000 U KI/ml) e calcio cloruro (5.9 mg/ml). Il processo di purificazione dei diversi componenti di origine umana prevede successive fasi di crioprecipitazione, adsorbimento con idrossido di alluminio, filtrazione. L'inattivazione virale viene attuata mediante pasteurizzazione per 10 ore a 60°C. Il prodotto è registrato in classe C con regime di dispensazione OSP. Il prodotto è, quindi, utilizzabile solo in ambito ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile ed è disponibile in confezioni da 0.5, 1 e 3 ml<sup>14</sup>.

#### Tisseel® (Baxter)

Il preparato contiene fibrinogeno (91 mg/ml), FXIII (<10 UI/ml), plasminogeno, trombina (500 UI/ml) derivati da pool di plasma testato con Penta-NAT. Contiene inoltre aprotinina sintetica (3000 U KI<sup>15</sup>/ml) e calcio cloruro 40 µmoli/ml. Il processo di purificazione delle varie componenti prevede successive fasi di precipitazione e filtrazione multiple. L'inattivazione virale viene attuata mediante trattamento con solvente/detergenti (TNBP, Triton X-100, Tween 80) e trattamento al vapore per 10 ore a 60°C e 1 ora a 80°C. Il prodotto è registrato in classe H ed è disponibile in confezioni con un volume totale di prodotto pronto all'uso di 2, 4 e 10 ml<sup>16</sup>.

Si segnala, inoltre, che Kedrion ha avviato la procedura autorizzativa per la distribuzione di un preparato di colla di fibrina derivante dal plasma nazionale ceduto dalle Regioni in conto lavorazione e raccolto attraverso la rete dei Centri Trasfusionali italiani. Tale preparato, contenente trombina e fibrinogeno, ricade nella categoria farmacoterapeutica con ATC B02BC30.

---

<sup>14</sup> AIC, rispettivamente, 035941018, 035941020, 035941032

<sup>15</sup> KI: inattivatore della callicreina

<sup>16</sup> AIC, rispettivamente, 025243179, 025243181, 025243193.

### 3. Modalità di distribuzione dei concentrati

L'uso dei concentrati di fattori della coagulazione per il trattamento in ambito ospedaliero, ambulatoriale e domiciliare è regolamentato dall' "Accordo Interregionale per la compensazione della mobilità sanitaria della Conferenza Stato-Regioni del 22 maggio 2012"<sup>17</sup>, che contiene le norme per la prescrizione e dispensazione di farmaci a costo elevato (21).

La distribuzione di tutti i prodotti plasmaderivati e ricombinanti può essere effettuata direttamente dal Centro Emofilia o dalla Farmacia dell'Ospedale ove ha sede il Centro. Tuttavia, per facilitare il trattamento domiciliare i prodotti sono erogati a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale (classe A p.t.) con duplice via di distribuzione: da parte di strutture pubbliche e di farmacie aperte al pubblico. Fa eccezione NovoSeven® che è a distribuzione ospedaliera (classe H) ma registrato anche per l'uso domiciliare e perciò può essere distribuito dai Centri Emofilia o dai Servizi di Farmacia territoriali delle ASL, sulla base del piano terapeutico rilasciato dal Centro Emofilia.

Per tutti i prodotti in classe A p.t. il Decreto Ministeriale 22.12.2000 stabilisce che la prescrizione da parte del medico di famiglia è consentita solo sulla base della diagnosi e del piano terapeutico (posologia e durata del trattamento) indicati dai Centri specializzati per la diagnosi e cura dell'emofilia ed altre patologie emorragiche ereditarie o dai medici specialisti delle ASL individuati dalle Regioni, senza obbligo di notifica all'ASL. Tale modalità di prescrizione dovrebbe rispondere meglio alle esigenze pratiche di utilizzo a domicilio, pur tenendo in considerazione il costo della terapia e la complessità di gestione del paziente coagulopatico che necessita di competenze specialistiche.

Al fine di uniformare le modalità di prescrizione dei prodotti per la terapia sostitutiva da parte dei Centri Emofilia, l'AICE, tenendo conto della normativa vigente, raccomanda quanto segue:

- **stesura del piano terapeutico previsto per il trattamento domiciliare di routine con una durata non superiore a 12 mesi; la previsione del fabbisogno di ciascun paziente deve fondarsi sul consumo medio precedentemente riscontrato;**
- **per i pazienti emofilici con ridotta frequenza di episodi emorragici (<1 per trimestre) il piano terapeutico deve, comunque, prevedere il fabbisogno necessario al trattamento di almeno un episodio emorragico grave (3-4 infusioni a dosaggio ottimale, calcolato sulla base dell'entità del difetto coagulativo e della risposta individuale alla terapia sostitutiva precedentemente riscontrata nello specifico paziente);**
- **ulteriori piani terapeutici per il trattamento di episodi emorragici acuti possono rendersi necessari in aggiunta a quanto previsto per il trattamento domiciliare di routine; si sottolinea, tuttavia, che tali piani aggiuntivi non sono da considerarsi alternativi o sostitutivi rispetto ai piani di trattamento comprendenti l'usuale terapia domiciliare;**
- **deve essere assicurata al domicilio del paziente una scorta minima di prodotto, corrispondente al trattamento di almeno un episodio emorragico di media gravità (3-4 infusioni a dosaggio ottimale, calcolato sulla base dell'entità del difetto coagulativo e della risposta individuale del paziente alla terapia sostitutiva) in modo da assicurare un tempestivo trattamento in condizioni di difficoltà di approvvigionamento.**

Copia dei piani terapeutici deve essere inviata alla ASL di appartenenza del paziente la quale dovrebbe provvedere, in proprio, alla distribuzione del prodotto prescritto. Copia dello stesso deve, inoltre, essere inviata al medico di famiglia ed essere conservata c/o il Centro Emofilia. Il medico di famiglia deve anche essere informato degli obblighi cui è tenuto il paziente in trattamento domiciliare. In base a quanto previsto dalle leggi regionali per il trattamento domiciliare, il paziente, che abbia conseguito l'idoneità alla terapia domiciliare (auto-infusione o infusione da parte di un familiare) ha, infatti, l'obbligo di documentare ogni dettaglio relativo alle infusioni praticate (motivo del trattamento, dosi impiegate, n. di

<sup>17</sup> Reperibile al sito AICE [www.aiceonline.org](http://www.aiceonline.org)

lotto del prodotto utilizzato). Qualora il paziente o un suo familiare non fosse ancora autorizzato all'autoinfusione/infusione, il medico di famiglia è tenuto a farsi carico del trattamento domiciliare e, nel caso di verificata impossibilità all'autoinfusione, l'ASL di appartenenza deve provvedere all'organizzazione del trattamento domiciliare, mediante l'attivazione dei propri servizi (Assistenza Domiciliare Integrata) o ricorrendo a servizi e strutture esterne.

## 4. Sicurezza dei concentrati per la terapia sostitutiva delle MEC

### 4.1 Sicurezza infettiva

Fino alla metà degli anni '80, l'infusione di grandi quantità di prodotti plasmatici da singolo donatore e/o di concentrati plasma-derivati ottenuti da pool di migliaia di donatori, non sottoposti a trattamento di inattivazione virale ha trasmesso l'infezione da virus epatitici B e C (HBV, HCV) ad oltre il 90% dei pazienti sottoposti a terapia sostitutiva (22, 23) e determinato la diffusione dell'infezione da HIV nel 30% circa degli emofilici A e nel 70% circa degli emofilici B italiani (24). È tuttavia trascorso oltre un quarto di secolo da quando si sono resi disponibili concentrati di FVIII e FIX prodotti con tecnologia da DNA ricombinante, nonché da quando i concentrati di origine plasmatica sono stati resi via via sempre più sicuri dalla trasmissione di virus ematogeni (virus epatitici, HIV). La letteratura scientifica documenta, infatti, che l'utilizzo di prodotti plasmaderivati virus-inattivati non ha comportato, negli ultimi 25 anni, alcun caso di trasmissione di virus epatitici e/o HIV (25-27). Inoltre, l'elevato profilo di sicurezza di tutti i prodotti per la terapia sostitutiva dell'emofilia e delle coagulopatie emorragiche ereditarie è stato, recentemente, confermato nell'ambito del programma di sorveglianza in corso in Europa dal 2008 (European Haemophilia Safety Surveillance System, EUHASS, [www.EUHASS.org](http://www.EUHASS.org)) (28).

Diversi fattori hanno contribuito a migliorare notevolmente la sicurezza virale dei concentrati plasma-derivati. In particolare, una più stringente garanzia di non-infettività del pool di plasma è stata conseguita con lo screening dei donatori, l'adozione della quarantena delle unità plasmatiche e l'applicazione di una tecnica estremamente sensibile, come la NAT. Tutti i prodotti plasmaderivati commerciali, oggi disponibili nel nostro paese, derivano da plasma controllato mediante Penta-NAT (HIV 1-2, HBV, HCV; HAV, Parvovirus B19) su mini-pools ed eventualmente, in caso di positività, sulle singole unità plasmatiche che concorrono a costituirli. Le procedure utilizzate sono riportate in dettaglio nei Plasma Master Files che vengono annualmente verificati dalle autorità regolatorie (29). Tuttavia, come già evidenziato, i concentrati di fattori della coagulazione prodotti da Kedrion in conto-lavorazione del plasma raccolto attraverso la rete dei Centri trasfusionali italiani sono sottoposti a controlli, attuati mediante test sierologici e tri-NAT sulle singole unità plasmatiche e sul pool di lavorazione. Non di meno, è in corso di attuazione la normativa prevista dal D.M. 12 aprile 2012 (16) che prevede l'implementazione, su tutto il territorio nazionale, delle norme EMA circa la disponibilità del Plasma Master File (PMF) da cui derivano tutti i concentrati di fattori della coagulazione. La completa estensione a tutti i Centri trasfusionali italiani della implementazione del PMF è prevista entro il 31 dicembre 2014.

Un ruolo essenziale per la sicurezza virale dei concentrati rivestono le procedure di inattivazione virale divenute parte integrante del processo produttivo. I principali metodi di inattivazione, compatibili con il mantenimento dell'attività biologica dei fattori della coagulazione e pertanto applicabili ai concentrati, sono: il trattamento al calore secco, la pasteurizzazione, il trattamento al vapore ed il trattamento con solventi e detergenti. Riguardo alla sensibilità a tali metodi, si consideri che il virus HIV è assai termolabile mentre i virus epatitici richiedono trattamenti più prolungati con temperature più elevate. I virus privi di involucro lipidico (virus dell'epatite A, Parvovirus B19, Parvovirus 4) non sono, invece, sensibili al trattamento con solventi e detergenti e sono solo parzialmente sensibili agli altri metodi virucidi (30). Negli ultimi anni sono state, perciò, implementate tecniche di ultrafiltrazione e nanofiltrazione che consentono di trattenere, nelle membrane filtranti, anche virus di dimensioni estremamente ridotte. Tali metodiche sono già parte integrante del processo di produzione di diversi concentrati di FIX, di com-

plesso protrombinico e del FVIII ricombinante-deleto del dominio B, ReFacto AF®.

Inoltre, anche nel processo di produzione dei fattori ricombinanti, sono stati inseriti metodi virucidi simili a quelli utilizzati per i concentrati a derivazione plasmatica (solvente/detergente, filtrazione) e sono state progressivamente rimosse proteine umane e animali, potenziale veicolo di infezioni. L'albumina umana è stata dapprima esclusa dalla formulazione finale del prodotto (concentrati ricombinanti di II generazione) e, successivamente, da tutto il processo produttivo. Alcuni studi, infatti, avevano rilevato, mediante metodica PCR, la presenza di particelle virali riferibili al TTV nei concentrati ricombinanti di I generazione che presentavano albumina come stabilizzante del FVIII (31, 32). È stato, poi, messo a punto un processo di produzione che non prevede l'uso di proteine di origine animale in qualsiasi fase del processo produttivo e di purificazione (concentrati ricombinanti di III generazione) ed, in ultimo, è stato omesso l'utilizzo di MoAb di origine murina nella fase di purificazione (FVIII ricombinante, ReFacto AF® e FIX ricombinante, Benefix®)<sup>18</sup>. Tali cambiamenti hanno ulteriormente aumentato la sicurezza virale dei prodotti ricombinanti, per i quali, in oltre 20 anni di utilizzo, non è mai stata riportata alcuna trasmissione di agenti infettivi.

Non vi è quindi alcun dubbio che i prodotti ricombinanti e plasma-derivati, attualmente disponibili, abbiano un elevato profilo di sicurezza infettiva. Tuttavia, come per ogni prodotto biologico, non è possibile garantire una totale assenza di rischio. Per i prodotti plasmaderivati, il rischio è rappresentato soprattutto dai virus privi di involucro lipidico come i Parvovirus, Picornavirus, Circovirus (33, 34). Sono stati, infatti, documentati casi di sieroconversione per il Parvovirus B19 trasmessi da concentrati plasmatici (35). Inoltre, benché, attualmente, la maggior parte dei produttori utilizzino la NAT per escludere la presenza di questo virus, la sieroprevalenza per il Parvovirus B19 continua ad essere due volte maggiore (Odds Ratio, 1.7) nei pazienti emofilici che ricevono concentrati a derivazione plasmatica, rispetto alla popolazione generale di pari età (35). Al contrario, non vi è possibilità di infezione da altri virus che, periodicamente, emergono come responsabili di epidemie localizzate ma a rapida diffusione mondiale, come il Coronavirus responsabile della Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) o il Orthomixovirus H(x)N(x), responsabile della Influenza aviaria, in quanto provvisti di involucro lipidico e, pertanto, sensibili ai metodi virucidi utilizzati nella preparazione dei concentrati.

Anche per i prodotti ricombinanti, nonostante le sofisticate tecnologie impiegate nel processo di produzione e gli accurati controlli cui essi sono sottoposti, non è possibile escludere un rischio, sia pure teorico, di infezione trans-specie. Ciò è dimostrato dalla contaminazione da virus appartenenti alla famiglia dei vesivirus verificatasi nelle colture cellulari impiegate da Genzyme per il processo produttivo di due prodotti ricombinanti (Cerezyme e Fabrazyme) utilizzati, rispettivamente, nella terapia sostitutiva della malattia di Gaucher e Fabry, che ha determinato un notevole rallentamento dei processi di produzione ed una temporanea ridotta disponibilità sul mercato (36).

Infine, da oltre un decennio, l'emergenza della nuova variante della malattia di Creutzfeld-Jacob (vCJD) rilevata, inizialmente, nel Regno Unito è stata attentamente monitorata ed è tuttora oggetto d'indagine per la possibilità di trasmissione per via trasfusionale e attraverso la somministrazione di emoderivati. Vi sono, infatti, evidenze sperimentali che documentano la possibilità di trasmissione di prioni mediante trasfusione di sangue infetto o infusione di estratti tissutali nella pecora (37). Inoltre, la trasfusione è stata identificata come probabile causa di trasmissione di alcuni casi di vCJD in Inghilterra in pazienti che avevano ricevuto sangue non leuco-depleto (38-40) e, nel 2009, è stato riportato il riscontro autopsico della proteina prionica della vCJD, nella milza di un soggetto emofilico (41). La causa di morte non veniva, tuttavia, correlata alla vCJD né, in vita, era stato osservato alcun sintomo suggestivo di tale malattia. La via di trasmissione del prione in questo paziente non è stata, comunque, definitivamente accertata. Tuttavia, considerando il rischio relativo d'infezione attraverso le diverse possibili fonti, i concentrati plasma-derivati venivano ritenuti la più probabile via d'infezione (42). D'altra canto, pur non potendosi trarre conclusioni definitive a causa di un follow-up non sufficientemente lungo, è anche da rilevare che nessuno dei 604 pazienti inglesi esposti ad infezione da prione responsabile della vCJD

<sup>18</sup> Vedi anche paragrafo 2.2.

per aver ricevuto, tra il 1987 e il 1999, lotti di concentrati plasmaderivati in cui erano confluite donazioni da soggetti che hanno successivamente sviluppato la vCJD, ha manifestato segni clinici di malattia dopo una mediana di 15 anni (43). Al contrario, per la forma classica di Creutzfeld-Jacob Disease (CJD), non vi è alcuna evidenza di trasmissione nell'uomo da sangue, plasma o prodotti derivati dal plasma (44, 45), tanto che le linee guida internazionali dei principali organismi regolatori (EMA e FDA) non la considerano associata ad alcun rischio trasfusionale. In ogni caso, ad oggi, il rischio che prioni siano presenti nei prodotti plasma-derivati è considerevolmente ridotto dall'applicazione di severe regole di selezione dei donatori. Infatti, il plasma prelevato da donatori nel Regno Unito non viene utilizzato per la produzione di prodotti plasma-derivati e le persone che hanno soggiornato, anche per breve periodo, in questo Paese vengono, di norma, escluse dalla donazione. Inoltre, studi sperimentali hanno dimostrato la grande efficacia dei processi di frazionamento del plasma e delle successive procedure di purificazione nell'eliminare la potenziale presenza di agenti infettivi, inclusi i prioni umani, per i quali la riduzione del rischio di contaminazione, ottenibile con le metodiche di purificazione attualmente in uso, è stimabile da 100.000 fino a >1.000.000 di volte (46, 47).

In Italia, negli ultimi anni, l'AIFA, ha disposto alcune sospensioni cautelative dalla distribuzione di specifici lotti di prodotti plasma-derivati in cui erano confluite donazioni di soggetti con malattie/sintomi neurologici non chiaramente diagnosticati (48). Tali provvedimenti, del tutto precauzionali, si sono resi necessari per garantire la sicurezza d'uso dei prodotti in questione anche nel sospetto di un rischio infettivo remoto e sono stati revocati una volta accertata l'assenza di tale rischio.

In conclusione, la sicurezza infettiva della terapia sostitutiva delle sindromi emofiliche è oggi assai elevata anche grazie ai programmi di sorveglianza, attualmente in vigore e in continuo aggiornamento. Scopo di tali programmi è identificare e monitorare ogni potenziale rischio infettivo emergente. In particolare, il programma di sorveglianza EUHASS ([www.EUHASS.org](http://www.EUHASS.org)) è stato avviato in Europa dal 2008 ed è mirato al monitoraggio, su larga scala e a lungo termine, degli eventi avversi potenzialmente associati alla terapia delle coagulopatie emorragiche ereditarie (28).

## 4.2 Sviluppo di inibitore

Attualmente, la complicità più grave della terapia dell'emofilia e, in particolare, dell'emofilia A grave, è rappresentata dallo sviluppo di anticorpi diretti contro il fattore della coagulazione esogeno e interferenti con la sua attività (inibitori). Lo sviluppo di inibitori, rendendo inefficace la terapia sostitutiva con concentrati di FVIII, può limitare l'accesso dei pazienti alla terapia standard più efficace, rappresentata dal trattamento di profilassi continua e a lungo termine, e li espone ad un aumentato rischio di morbidità ed invalidità (49-50) con enormi ripercussioni sulla qualità di vita e sulle possibilità di condurre una vita normale. La comparsa di inibitori è, invece, assai più rara negli emofilici B nei quali è spesso associata alla presenza di ampie delezioni del gene del FIX (51). In circa la metà degli emofilici B con inibitore sono state, inoltre, segnalate manifestazioni allergiche gravi, quali anafilassi e/o sindrome nefrosica in corso di immunotolleranza, in associazione al trattamento con prodotti contenenti FIX (52, 53).

Studi prospettici con follow-up prolungato condotti in pazienti non precedentemente sottoposti a terapia sostitutiva (PUPs) e in pazienti già precedentemente trattati (PTPs) hanno consentito di valutare l'incidenza di inibitore negli emofilici A, parametro questo che meglio definisce l'entità del rischio di sviluppo di inibitore (54). Gli inibitori compaiono in circa 1/3 dei PUPs con emofilia A grave, generalmente, entro i primi 10-15 giorni di esposizione. Il rischio di loro comparsa è, invece, notevolmente ridotto nei PTPs, trattati con concentrati di FVIII per più di 50-150 giorni di esposizione (54) ma persiste, sebbene in misura ridotta, anche in età avanzata e non può mai considerarsi nullo nel corso della vita (55). I meccanismi responsabili dell'insorgenza di questa complicità sono, ancora, solo parzialmente conosciuti. Tuttavia, studi condotti in PUPs hanno consentito di identificare diversi fattori di rischio genetici (etnia, mutazioni null nel gene *F8*, genotipo MHC, polimorfismi di geni coinvolti nella risposta immune) e legati alle modalità di trattamento che, nell'insieme, indicano un'origine complessa e multifattoriale (56, 57). Studi sperimentali *in vitro* e nell'animale (58-61), studi clinici di coorte in PUPs (62-67) e

diverse revisioni sistematiche della letteratura (54,68,69), compresa una metanalisi condotta da AICE di 28 studi prospettici che hanno arruolato 1421 pazienti con emofilia A grave (12), non hanno fornito risultati conclusivi circa una possibile differenza nella capacità dei concentrati di FVIII di diversa origine (ricombinante o plasmatica) o tra concentrati ricombinanti nel determinare il rischio di sviluppo di inibitore.

La persistente condizione d'incertezza ha quindi suggerito l'opportunità di condurre uno studio clinico controllato, randomizzato (studio SIPPET, Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers) (70), attualmente in corso, specificamente disegnato allo scopo di valutare se i prodotti di FVIII ricombinanti e plasma-derivati, contenenti VWF, siano egualmente immunogenici. In attesa che i risultati di tale studio forniscano dati di comparazione diretta tra le due classi di concentrati, sono attualmente disponibili dati prospettici, raccolti nell'ambito del programma di sorveglianza EUHASS che, tuttavia, ancora non consentono di trarre conclusioni circa il rischio di comparsa d'inibitore in rapporto al tipo di concentrato utilizzato per la terapia sostitutiva nei PUPs. Nei primi quattro anni di osservazione, non si apprezzano differenze significative a seguito dell'esposizione a concentrati di FVIII plasmaderivati o ricombinanti (71, 72). Tuttavia, i risultati ottenuti necessitano di ulteriore verifica in una più ampia casistica e con un più prolungato periodo di osservazione. I risultati, recentemente pubblicati, dello studio RODIN (73), unico studio prospettico, multicentrico, sinora condotto, volto ad identificare i fattori di rischio coinvolti nello sviluppo d'inibitore in PUPs emofilici A gravi nei primi 75 giorni di esposizione, non hanno evidenziato alcuna differenza tra pazienti trattati con concentrati plasmaderivati e ricombinanti. Né tale studio ha rilevato alcuna influenza derivante dal contenuto in VWF nei concentrati a derivazione plasmatica. Ciò non di meno, lo studio ha evidenziato un rischio di sviluppo d'inibitore 1.6 volte maggiore in PUPs trattati con rFVIII di seconda generazione a molecola intera, rispetto a quelli trattati con rFVIII a molecola intera di terza generazione. Tuttavia, saranno necessarie ulteriori valutazioni a verifica di tale osservazione che, al momento, non sembra essere attribuibile ad alcun meccanismo biologico noto e non è supportata dalle evidenze derivanti dalla sorveglianza europea (72), né dalla più recente delle metanalisi di studi prospettici condotti in PUPs esposti a concentrati di FVIII di diversa origine (12).

Circa lo sviluppo di inibitore in PUPs con emofilia B (44) e affetti da malattia di VWD tipo 3 (74), non vi sono attualmente evidenze scientifiche a supporto di alcuna particolare associazione con il tipo di prodotto utilizzato per la terapia sostitutiva. Per entrambi tali difetti, il maggiore fattore di rischio è rappresentato dal tipo di mutazione genica che condiziona la severità della malattia. Nondimeno, nessuno studio ha, sinora, specificamente indagato quali altri fattori, oltre alla mutazione genica, possono influire sul rischio di sviluppo di inibitori in pazienti affetti da VWD e negli emofilici B. In questi ultimi pazienti, in particolare, l'influenza dei potenziali fattori di rischio viene perciò generalmente mutuata da quanto è noto per gli emofilici A (53).

Quanto allo sviluppo di inibitore in PTPs, EMA, FDA e ISTH (75, 76) considerano tali pazienti la popolazione più idonea per valutare l'immunogenicità di differenti tipi di prodotto. Si ritiene, infatti, che i PTPs, essendo multitrattati, abbiano già acquisito la tolleranza immunologica al FVIII. Diversi studi e revisioni sistematiche della letteratura (54, 77-79) hanno valutato l'incidenza di sviluppo di inibitore *de novo* in PTPs in cui sia stato eseguito uno switch da un prodotto a derivazione plasmatica a prodotti ricombinanti. L'incidenza media rilevata è del 1% circa (54, 77). Tale dato è stato confermato anche da una recente metanalisi nella quale sono state valutate 33 coorti indipendenti, per un totale di 4323 soggetti (79). La stima dell'incidenza d'inibitore in pazienti già lungamente trattati è, infatti, risultata pari a 3 (95% CI 1-4) per 1000 pazienti/anno. Non venivano, inoltre, identificati specifici fattori di rischio, compreso il tipo di concentrato utilizzato (79), come invece riscontrato in una precedente metanalisi (77). Le evidenze ad oggi disponibili non dimostrano, quindi, un significativo rischio di nuovi inibitori in emofilici PTPs che cambiano prodotto passando da un concentrato di FVIII plasmaderivato ad uno di origine ricombinante o da un prodotto ricombinante ad un altro (80-83). Ciò nonostante, è comunque sempre opportuna un'attenta sorveglianza di ogni singolo paziente ogni qual volta un nuovo prodotto venga introdotto nella pratica clinica in sostituzione del concentrato precedentemente usato. Eventi avversi rari potrebbero, infatti, essere sfuggiti all'osservazione nell'ambito delle sperimentazioni cliniche

pre-registrative poiché queste hanno, generalmente, durata definita e coinvolgono un numero limitato di pazienti. Inoltre, l'opportunità di un'attenta sorveglianza per lo sviluppo d'inibitore in PTPs è anche suggerita dal fatto che in questi pazienti permane sempre, nel corso dell'intera storia infusionale un rischio di sviluppo di inibitori che, per quanto basso, non può definirsi nullo (55).

### 4.3 Trombogenicità

L'uso di concentrati di fattori attivati (APCC e rFVIIa) in pazienti con inibitore è stato associato alla comparsa di complicanze trombotiche, in particolare trombosi venosa profonda, embolia polmonare, DIC ed infarto miocardico (84-86). Si ritiene che queste complicanze siano dovute alla stessa presenza di fattori della coagulazione in forma attivata e che l'entità del rischio trombotico sia correlata al dosaggio impiegato, a trattamento prolungato e alla concomitanza di altri fattori di rischio, quali la chirurgia, la prolungata immobilizzazione, l'epatopatia, le malattie cardiovascolari e metaboliche, le infezioni in atto, che aumentano la suscettibilità dei pazienti trattati allo sviluppo di tali complicanze. Per meccanismi analoghi, i PCC utilizzati in passato in emofilici B, prima della disponibilità di concentrati specifici di FIX, erano associati a rischio tromboembolico (19, 87). Come già accennato, nei moderni PCC non si rilevano, invece, fattori attivati (20).

I concentrati di FIX purificato, attualmente disponibili, contengono solo minime tracce di altri fattori della coagulazione. L'uso di questi prodotti non ha dato luogo a manifestazioni trombotiche ed anche gli studi volti a rilevare eventuali segni di attivazione del sistema coagulativo conseguenti all'infusione supportano la sicurezza di questi concentrati (88, 89). Inoltre, una recente revisione sistematica degli studi prospettici pubblicati in letteratura dopo il 1990 non ha evidenziato alcuna complicanza trombotica maggiore arteriosa o venosa in 748 emofilici B trattati con 7 diversi concentrati di FIX, rilevando solo 11 eventi minori (tromboflebiti superficiali), quasi sempre in associazione ad infusione continua e procedure invasive (90).

Casi di trombosi e segni di attivazione del sistema coagulativo sono stati, inoltre, descritti in seguito all'uso di concentrato di FXI sebbene, generalmente, in presenza di altri fattori di rischio (91) nonché in associazione a terapia sostitutiva con fibrinogeno (somministrato come concentrato, o da plasma e crioprecipitato) in pazienti affetti da difetti congeniti del fibrinogeno. Tuttavia è da tenere presente la predisposizione intrinseca di tali patologie al verificarsi di eventi trombotici arteriosi e venosi (92-94). Seppur raramente, trombosi, CID ed infarto del miocardio sono stati anche riportati in emofilici con inibitore a seguito del trattamento con agenti by-passanti. È, infatti, riportata in letteratura, una bassa incidenza di eventi avversi di tipo trombotico sia a seguito del trattamento con rFVIIa ( $3.87 \times 10^5$  infusioni a dosi standard) (95) che dell'utilizzo di APCC ( $8.4 \times 10^5$  infusioni) (96). Ciò non di meno, è consigliabile un monitoraggio dei test di attivazione della coagulazione nei pazienti che ricevono un trattamento intensivo, ad alte dosi e/o prolungato con agenti bypassanti, specie in presenza di fattori di rischio trombotico.

Anche l'infusione ripetuta, ad intervalli ravvicinati, di concentrati di FVIII/VWF in pazienti con VWD per il trattamento di emorragie gravi o in seguito ad interventi chirurgici può comportare un aumentato rischio di tromboembolismo venoso (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare) a causa del raggiungimento di livelli plasmatici di FVIII persistentemente molto elevati, soprattutto in pazienti con fattori di rischio aggiuntivi (età avanzata, terapia estro-progestinica, obesità, neoplasie) (97). Tuttavia, la già citata revisione sistematica degli studi prospettici pubblicati dopo il 1990, accanto a 5 episodi di tromboflebite superficiale, ha evidenziato solo due complicanze tromboemboliche venose documentate in 361 pazienti trattati con 9 differenti prodotti e oltre 8000 infusioni di concentrato (90). In entrambi i casi era riportato un trattamento prolungato per più di 10 giorni, con elevati livelli di FVIII circolante e in concomitanza di interventi chirurgici. Al contrario, non veniva rilevato alcun episodio trombotico arterioso o venoso maggiore, ma solo 2 episodi di tromboflebite superficiale in oltre 4400 emofilici A, trattati con 15 differenti concentrati di FVIII (9 plasmaderivati contenenti VWF e 6 ricombinanti). Queste osservazioni suggeriscono un accurato monitoraggio della terapia sostitutiva attuata nei pazienti con

VWD, che tenga in conto il rapporto tra contenuto in VWF e FVIII:C nei prodotti utilizzati, e una valutazione dell'indicazione alla profilassi antitrombotica in pazienti candidati a chirurgia ad alto rischio e/o con fattori di rischio trombotico concomitante (97).

## 5. Raccomandazioni per la terapia

### 5.1 Raccomandazioni generali

#### 5.1.1. *Consenso informato*

I vantaggi ed i rischi associati alle diverse opzioni terapeutiche devono essere approfonditamente discussi con il paziente e/o i familiari. L'ottenimento del consenso scritto del paziente o dei genitori/legale rappresentante (in caso di minori) è d'obbligo per la somministrazione di emocomponenti ed emoderivati (DM 25.01.2001 art. 12, aggiornato con DM 03.03.2005 art. 11) e deve essere custodito nella documentazione clinica del paziente presso il Centro Emofilia. L'ottenimento del consenso scritto del paziente o dei genitori/legale rappresentante (in caso di minori) è, tuttavia, raccomandato anche per la somministrazione di prodotti ricombinanti. È riportato in appendice un modello di consenso informato che l'AICE raccomanda di adottare, previa autorizzazione da parte dei Comitati Etici di riferimento dei singoli Centri.

#### 5.1.2. *Stato registrativo dei prodotti*

L'utilizzo di prodotti registrati entro le indicazioni previste deve essere preferito all'uso di prodotti non registrati. Prodotti non registrati devono essere impiegati solo nell'ambito di studi clinici. I prodotti devono, inoltre, essere utilizzati per le indicazioni previste e ai dosaggi indicati, a meno che non esistano chiari vantaggi a favore di una diversa opzione terapeutica o dell'indicazione non registrata. Rientra in tale ultima opzione l'uso di tutti i concentrati di FVIII e FIX in regimi di induzione dell'immunotolleranza (ITI) in pazienti emofilici A o B con inibitore persistente, specie se ad alta risposta anamnestic. Nessuno dei concentrati di FVIII/FIX attualmente disponibili, infatti, specifica indicazione all'uso in tali regimi. Ciò nonostante, l'ITI rappresenta il trattamento di prima scelta in tutti i pazienti emofilici con inibitore non trattabili, a domanda o in profilassi, con dosi standard di FVIII/FIX ed è raccomandata dalle linee guida della WFH (10), dagli European Principles of Haemophilia care (11), da gruppi di esperti internazionali (98, 99), nonché dalle linee guida della UK Haemophilia Centre Doctors Organization (100). Inoltre, EMA ha recentemente indicato di riportare nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) le esperienze circa l'uso dei singoli specifici concentrati in regimi di ITI (101) e a tale direttiva le Industrie produttrici si stanno attualmente uniformando. Allo stato attuale, l'AICE ritiene, pertanto, indicato l'uso di tutti i concentrati di FVIII/FIX attualmente registrati allo scopo di indurre l'immunotolleranza in pazienti che abbiano sviluppato un inibitore e siano ad essa candidabili. Si segnala, inoltre, che AIFA ha recentemente approvato l'inserimento di tutti i prodotti contenenti FVIII e FIX, siano essi plasmaderivati o ricombinanti, utilizzati per l'induzione della tolleranza immunologica in emofilici A o B che abbiano sviluppato inibitore nella lista di uso consolidato n.3, 648/96. Quanto alla scelta preferenziale dell'uno o dell'altro concentrato si rimanda a quanto riportato nella sezione 5.2.2. Inoltre, allo scopo di facilitare l'approvvigionamento dei prodotti necessari, è opportuno che il clinico prescrittore, prima di dare effettivo inizio ad un trattamento di ITI, informi la ASL di appartenenza del paziente e che il paziente stesso venga inserito nel Registro AICE per il Trattamento di Immunotolleranza in emofilici con inibitori avente, tra i suoi scopi precisi, l'identificazione del regime che offra maggiori probabilità di successo e configuri, conseguentemente, il miglior rapporto di costo-efficacia e costo-utilità a lungo termine, nonché l'identificazione dei fattori predittivi di successo terapeutico.

Circa l'uso di agenti bypassanti per il trattamento di pazienti con inibitori, è da rilevare che FEIBA® è

registrato per l'uso in regime di profilassi mentre NovoSeven® non presenta tale indicazione. Ciò nonostante, l'AICE ritiene le evidenze disponibili in letteratura e derivanti da studi retrospettivi, prospettici e da un trial randomizzato (102-105) siano sufficienti per considerarne l'uso in profilassi in casi selezionati di pazienti che esibiscono un'elevata frequenza emorragica e/o articolazioni bersaglio ad elevato rischio di rapida progressione in artropatia cronica invalidante e in pazienti candidati a regimi di ITI. Tale indicazione deriva dalla considerazione che l'uso di APCC può comportare, in circa 1/3 dei pazienti, una risposta anamnestica, con aumento dei livelli di inibitore, tale da determinare un ritardo nell'inizio di un regime di ITI. La stessa indicazione è, d'altra parte, condivisa da gruppi di esperti internazionali (98-100, 106) e corrisponde all'orientamento espresso dai direttori dei Centri Emofilia italiani consultati nella recente survey condotta dall'AICE (14). Inoltre, l'uso di NovoSeven® in regimi di profilassi può essere considerato anche in pazienti con ITI in corso o che non abbiano risposto a un tale regime e in cui la profilassi con APCC non risulti indicata o sufficientemente efficace. Nondimeno, l'AICE ritiene che i pazienti che ricevono regimi di profilassi con agenti bypassanti debbano essere inseriti in studi prospettici a lunga durata e in un Registro di sorveglianza prospettica, volto a valutare rischi e benefici, a lungo termine derivanti dall'attuazione di differenti regimi di profilassi in confronto a pazienti trattati a domanda.

### 5.1.3. Vaccinazioni

Tutti i pazienti non immunizzati nei confronti del virus dell'epatite A e B e che possono necessitare della somministrazione di emoderivati devono essere tempestivamente sottoposti a vaccinazione preventiva. Inoltre, è opportuno eseguire controlli periodici del titolo anticorpale anti-HBs e consigliare la somministrazione di una dose di richiamo, se necessario. La vaccinazione contro l'epatite B è consigliata anche ai familiari di pazienti portatori di HBsAg e a coloro che sono coinvolti nel trattamento domiciliare.

### 5.1.4. Concentrati di fattori della coagulazione

I prodotti di scelta per la terapia sostitutiva delle MEC sono i concentrati purificati del fattore carente. Circa la scelta del prodotto da utilizzarsi, l'AICE raccomanda l'adozione di ogni misura volta a favorire il diretto coinvolgimento del paziente/dei suoi legali rappresentanti nel processo decisionale e ottenere la consapevole sottoscrizione del consenso informato scritto<sup>19</sup>. L'AICE ritiene, infatti, che la scelta del prodotto da utilizzarsi per il trattamento di ciascun paziente deve, in ogni caso, essere conseguenza di un'approfondita discussione con il paziente stesso o i suoi legali rappresentanti cui deve/devono essere fornite dettagliate informazioni circa i diversi prodotti registrati in Italia<sup>20</sup>.

Nei pazienti con MEC per le quali non esista o non sia disponibile/registrato in Italia un concentrato specifico, si raccomanda l'utilizzo di prodotti virus-inattivati.

I pazienti con MEC di grado lieve dovrebbero essere esposti il meno possibile a prodotti biologici (plasmaderivati o ricombinanti) ed essere trattati preferenzialmente, ove possibile, con farmaci emostatici di sintesi (desmopressina, antifibrinolitici). Frequenti cambiamenti del prodotto utilizzato per la terapia sostitutiva devono essere evitati se non sostenuti da motivazioni solide in quanto ostacolano il mantenimento di un'accurata farmacovigilanza e possono ridurre l'aderenza del paziente al trattamento (107).

### 5.1.5. Desmopressina (DDAVP, Desamino-8-D-arginina vasopressina)

La DDAVP (Emosint fiale 4mcg/0.5ml, 20 mcg/1ml, Kedrion; Minirin fiale 4mcg/1ml, Ferring) deve essere considerata una valida opzione terapeutica in tutti i pazienti con emofilia A lieve e con VWD responsivi a tale farmaco, in quanto efficace, esente dal rischio di trasmissione di infezioni e meno costosa (108). La dose da impiegarsi è 0.3 mcg/kg per via endovenosa opportunamente diluita in soluzione fi-

<sup>19</sup> Vedi, in proposito, quanto riportato al paragrafo 5.1.1

<sup>20</sup> Vedi, in proposito, quanto anche riportato al paragrafo 5.2.

siologica ed infusa in circa 20-30 min. La stessa dose può essere somministrata per via sottocutanea utilizzando la formulazione concentrata (97, 109). Indipendentemente dalle modalità di somministrazione, si raccomanda di valutare preventivamente la risposta individuale sia nei pazienti con emofilia A lieve che nei pazienti con VWD (97, 110). Nel caso degli emofilici lievi, deve essere effettuato il dosaggio del livello plasmatico di FVIII:C; nel caso dei pazienti con VWD anche quello del VWF (VWF:RCo) almeno dopo 1 e 4 ore dall'inizio della somministrazione. L'efficacia del trattamento è comunque sempre da verificare, mediante analogo monitoraggio laboratoristico, in caso di somministrazioni ripetute (es. chirurgia). Particolarmente negli emofilici lievi può, infatti, verificarsi un fenomeno di tachifilassi (111, 112) che comporta una progressiva riduzione dell'efficacia dopo ripetute somministrazioni. A causa del rischio di ritenzione idrica e iponatriemia, i pazienti devono, inoltre, essere sottoposti a monitoraggio della diuresi e degli elettroliti sierici. Tale complicanza, con conseguente rischio di crisi epilettiche, può infatti essere particolarmente frequente nei bambini di età inferiore a 2 anni (113). È, inoltre, consigliabile cautela nell'impiego di questo farmaco anche in soggetti anziani ed in pazienti con malattie cardiovascolari. In tali pazienti, l'uso di tale farmaco deve essere riservato a casi selezionati e la somministrazione per infusione endovenosa dovrebbe essere effettuata sotto controllo medico, poiché il farmaco può determinare ipotensione e sono stati riportati casi di infarto del miocardio e stroke (114, 115). Al contrario, l'uso della DDAVP durante il primo trimestre di gravidanza non comporta particolari rischi e può consentire l'esecuzione di procedure invasive, quali: villocentesi ed amniocentesi (116). Inoltre, può essere utilizzata per la gestione del parto in donne portatrici di emofilia A con bassi livelli di FVIII o affette da VWD (117, 118) in assenza di patologie ostetriche potenzialmente protrombotiche.

#### *5.1.6. Acido tranexamico*

L'acido tranexamico, aminoacido sintetico derivato della lisina, è un agente antifibrinolitico che si lega competitivamente al plasminogeno bloccandone, reversibilmente, il sito di legame con la fibrina e quindi l'attivazione in plasmina. Questo prodotto è in grado di passare negli spazi extravascolari ed accumularsi nei tessuti. Ciò lo rende particolarmente efficace nelle condizioni emorragiche caratterizzate da iperfibrinolisi locale o in presenza di alte concentrazioni di attivatori del plasminogeno come, tipicamente, si verifica a livello delle mucose (119). Esso è, pertanto, particolarmente utile ed efficace nel trattamento di emorragie mucose, ferite, in preparazione a interventi odontoiatrici ed in associazione alla DDAVP nei pazienti responsivi a tale ultimo agente. La dose raccomandata per l'uso endovenoso è di 10 mg/kg x 3/die mentre, per via orale, la dose è di 25 mg/kg x 3/die (119). Per le procedure odontostomatologiche, comprese le estrazioni dentarie, il farmaco può essere utilizzato per collutorio (10 mL di una soluzione al 5% per 2 min x 4/die per 4-7 giorni) (120, 121). L'uso di acido tranexamico è, tuttavia, controindicato in pazienti con malattia tromboembolica e deve essere assolutamente evitato in corso di ematuria (122, 123). Inoltre, ne è generalmente sconsigliata l'associazione con PCC o APCC mentre può essere impiegato in associazione al FVIIa ricombinante (124). Tuttavia, recenti esperienze, seppur limitate, ne riportano un uso efficace e sicuro in pazienti con inibitori trattati con APCC, sia nel trattamento di episodi emorragici che in occasione di interventi chirurgici (125).

#### *5.1.7. Colla di fibrina*

Questo agente viene impiegato con successo per promuovere l'emostasi locale in pazienti con difetti congeniti o acquisiti della coagulazione (119). Come precedentemente descritto<sup>21</sup>, le applicazioni nei pazienti con MEC comprendono varie condizioni chirurgiche in presenza di emorragie o rischio emorragico non gestibile mediante l'adozione delle comuni pratiche di emostasi locale.

## **5.2 Raccomandazioni specifiche**

La scelta di concentrati dei fattori della coagulazione per la terapia sostitutiva dell'emofilia A e B deve prioritariamente basarsi su una documentata dimostrazione di sicurezza ed efficacia del trattamento.

Tutti i concentrati di FVIII e FIX commerciali attualmente disponibili sono altamente efficaci. Molti studi condotti a partire dagli anni '90 del secolo scorso hanno dimostrato che la maggioranza degli episodi emorragici vengono risolti con una o due dosi di concentrato (127-143). Inoltre, la loro efficacia terapeutica raggiunge e supera il 90% per un tipico episodio emorragico, come l'emartro, a condizione che il trattamento venga istituito con prontezza e, idealmente, entro 2 ore dalla comparsa dei primi sintomi (10). Questi risultati sono stati ottenuti con tutti i prodotti attualmente disponibili, sia plasmatici che ricombinanti. Non sono, tuttavia, disponibili studi di confronto diretto tra prodotti diversi e di differente origine volti a valutare la superiorità di un concentrato rispetto ad un altro in termini di efficacia.

Come già discusso, il rischio d'inibitore, in particolare per i pazienti con emofilia A grave, rimane un problema aperto (12). Nondimeno, una recente survey dell'AICE tra i direttori dei Centri Emofilia italiani (14) ha evidenziato che la maggioranza dei clinici partecipanti (80%) è più preoccupata della sicurezza virale che dell'immunogenicità dei concentrati per la terapia sostitutiva dell'emofilia. Il 95% dei clinici italiani ritiene, infatti, che i prodotti ricombinanti rappresentino l'opzione di scelta nei soggetti non precedentemente esposti a concentrati di FVIII/FIX (PUPs) e il 75% ritiene che essi debbano essere utilizzati anche in pazienti precedentemente trattati, ma indenni da infezioni trasmissibili con il sangue. Fino a quando non saranno disponibili maggiori evidenze cliniche, la raccomandazione dell'AICE è quindi quella di inserire tutti i pazienti, ed in particolare i PUPS, in programmi di farmacovigilanza attiva (28), che possano contribuire a produrre maggiori evidenze su questi aspetti. Va, inoltre, considerata la possibilità di arruolare gli stessi pazienti in studi clinici in corso aventi analogo scopo.

Quanto alla sicurezza circa la trasmissione di agenti infettivi, pur considerando che il rischio zero non è attribuibile ad alcun prodotto biologico, l'AICE ritiene che la sicurezza virale dei concentrati da DNA ricombinante (mai segnalata la trasmissione di alcun agente infettivo dalla loro immissione in commercio) soddisfa la principale esigenza di sicurezza della terapia sostitutiva recentemente espressa dalla stragrande maggioranza dei medici (14) e dei pazienti (144) in Italia. Anche per quanto attiene alla sicurezza rispetto alla trasmissione di agenti infettivi l'AICE raccomanda, tuttavia, l'inserimento di tutti i pazienti in programmi di farmacovigilanza attiva (28, 145). In quest'ottica, si sottolinea che la continuità terapeutica deve essere favorita, essendo essa necessaria per poter esercitare un'adeguata farmacovigilanza dei prodotti impiegati per la terapia sostitutiva (107, 145). Nel contempo, è da considerare che la continuità terapeutica favorisce una maggiore adesione al trattamento, e alle prescrizioni terapeutiche in generale, condizioni queste entrambi essenziali per garantire la maggiore efficacia clinica (107).

Circa la scelta dei concentrati da utilizzare per la terapia sostitutiva, l'AICE ritiene che essa debba, prioritariamente, scaturire da un'accurata disamina delle evidenze scientifiche, che il medico del Centro Emofilia ha il dovere di esporre, nei molteplici aspetti tuttora oggetto di controversie, in maniera chiara e fruibile al paziente o ai suoi rappresentanti legali. Nel corso di questo approfondito dialogo devono essere, pertanto, fornite tutte le informazioni utili, affinché questi possa sottoscrivere un consapevole consenso informato e contribuire, in maniera attiva e ragionata, alla scelta del prodotto per la propria terapia.

Considerato quanto sopra esposto, l'AICE ritiene di confermare le indicazioni già fornite con la precedente edizione delle Linee Guida (9) e di indicare quanto di seguito riassunto:

- **i concentrati ricombinanti rappresentano i prodotti di scelta per il trattamento dei PUPs, dei pazienti precedentemente minimamente trattati (MTPs) e dei PTPs precedentemente esposti esclusivamente a concentrati ricombinanti;**
- **i concentrati ricombinanti sono i prodotti di scelta per il trattamento dei pazienti HIV-positivi con chiari segni di immunodepressione, in quanto essi potrebbero essere a rischio di infezione da Parvovirus o da potenziali altri agenti patogeni trasmissibili per via ematogena, attualmente non noti;**
- **i concentrati ricombinanti rappresentano i prodotti di scelta per i PTPs già precedentemente**

---

<sup>21</sup> Vedi paragrafo 2.6.2

**esposti a concentrati a derivazione plasmatica che non abbiano contratto alcuna infezione da agenti virali trasmissibili per via ematogena e i pazienti infettati da HCV che abbiano eliminato il virus; in alternativa, tali pazienti possono continuare a ricevere trattamento sostitutivo con il prodotto plasmaderivato già in uso, in base alla scelta da condividere con il medico del Centro Emofilia;**

- **i pazienti già precedentemente esposti a concentrati a derivazione plasmatica (PTPs) che presentino infezione persistente da HCV (HCV-RNA positivi) e i pazienti HIV-positivi che non presentino segni di immunodepressione possono continuare a ricevere il trattamento sostitutivo con prodotto plasmaderivato o ricombinante già in uso, in base alla scelta da condividere con il medico del Centro Emofilia.**

In ogni caso, l'AICE raccomanda che tanto per l'insorgenza di complicanze infettive, quanto per lo sviluppo d'inibitore, la sorveglianza debba essere attenta e continua anche per i pazienti pluritrattati ed, in particolare, in caso venga attuato un cambiamento di prodotto.

### *5.2.1. Emofilia A*

Lo sviluppo di inibitori, particolarmente frequente negli emofilici A gravi (30% circa), è attualmente il maggior problema non ancora risolto in relazione alla terapia sostitutiva dell'emofilia. Tutti gli studi ad oggi disponibili indicano un'origine multifattoriale di tale complicanza nella quale sono coinvolti fattori genetici e fattori legati alle modalità di trattamento. Inoltre, non vi sono, attualmente, dati certi a supporto dell'ipotesi che il tipo e l'origine del FVIII utilizzato per la terapia sostitutiva abbiano un'influenza sulla comparsa di inibitori. D'altra parte, anche qualora ciò fosse chiaramente dimostrato, è del tutto improbabile che eventuali misure volte a escludere il/i prodotto/i maggiormente coinvolti possano portare al controllo completo e alla scomparsa di questa complicanza. Non vi sono quindi, al momento, evidenze cliniche sufficienti che consentano di esprimere raccomandazioni circa la scelta di un prodotto di origine plasmatica rispetto ad uno di origine ricombinante, relativamente al rischio di sviluppo di inibitore. Inoltre, il grado di sicurezza raggiunto dai prodotti plasmatici e ricombinanti consente, oggi, scelte condivise tra medico e paziente che tengano conto delle specifiche esigenze individuali e realtà locali, come recentemente espresso dalla Federazione Mondiale dell'Emofilia (10).

Il trattamento sostitutivo praticato "al bisogno" prevede la somministrazione di FVIII al dosaggio stabilito in base al tipo ed alla gravità dell'episodio emorragico (6, 9, 10). La tabella 7, riportata in appendice, riassume le principali indicazioni circa i dosaggi di FVIII da utilizzarsi nel trattamento di differenti tipologie di episodi emorragici acuti. L'infusione è da ripetersi ogni 12-24 ore sino a completa risoluzione dell'emorragia. Nella stessa tabella sono indicati i dosaggi di FVIII da utilizzarsi in preparazione a interventi chirurgici e nel decorso post-operatorio. Tuttavia, tanto nel trattamento di episodi emorragici quanto per la gestione degli interventi chirurgici, è sempre indicato un attento monitoraggio della risposta clinica individuale e dei livelli minimi circolanti di FVIII prima della successiva infusione. Inoltre, il dosaggio dei livelli plasmatici di FVIII dopo infusione di concentrato è spesso necessario, nella pratica clinica, al fine di verificare che siano effettivamente raggiunti i livelli attesi in rapporto alla dose somministrata (recupero in vivo entro i limiti attesi). Tale dosaggio è usualmente effettuato secondo il metodo ad un tempo o, meno frequentemente, con metodo cromogenico utilizzando un plasma standard calibrato rispetto allo standard stabilito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). I diversi metodi sono soggetti ad un'ampia variabilità tra i laboratori. Tuttavia, risultano sufficientemente adeguati per il monitoraggio clinico del trattamento con concentrati di FVIII plasma-derivati o ricombinanti a molecola integra. Al contrario, l'uso di plasma standard nel dosaggio del FVIII plasmatico dopo infusione di FVIII ricombinante depleto del dominio B (ReFacto AF®) fornisce risultati inadeguati, ed è pertanto indicato l'utilizzo dello stesso ReFacto AF® (fornito dalla azienda produttrice) quale standard (146). In alternativa, laddove possibile, può essere indicato l'uso del metodo cromogenico.

L'OMS, la WFH e i Principi di terapia adottati nei paesi della Comunità Europea raccomandano l'impiego della profilassi primaria nei bambini con emofilia grave, sin dai primi anni di vita e con durata

indefinita (10, 11, 147). Tale raccomandazione, che identifica nella profilassi la strategia terapeutica ottimale per la prevenzione delle emorragie e delle conseguenti sequele si fonda su studi osservazionali (148), studi controllati longitudinali (149) ed è ulteriormente supportata dai risultati di due recenti studi randomizzati che hanno confrontato gli effetti a lungo termine dei regimi di profilassi e al bisogno (150, 151). Scopo della profilassi primaria è prevenire la comparsa di episodi di emarto acuto e le conseguenti alterazioni muscolo-scheletriche che incontrovertibilmente, una volta instauratesi, sono causa di invalidità, condizionano l'autonomia del paziente, ne compromettono le capacità lavorative e di normale inserimento sociale e fortemente influiscono sulla qualità della vita. La profilassi primaria deve essere iniziata prima della comparsa di segni clinici o strumentali di compromissione della integrità articolare, dopo che si è verificato un primo episodio di emarto e, comunque, prima del compimento del terzo anno di vita (10) e viene generalmente praticata somministrando 25-40 U/Kg di concentrato di FVIII per 3 giorni non consecutivi alla settimana o a giorni alterni (10). In ogni caso, è raccomandato un attento monitoraggio della risposta clinica individuale, con particolare riferimento allo stato articolare, per adeguare prontamente il regime di profilassi. A tale scopo, è anche da rilevare che anche la determinazione periodica dei livelli di FVIII a distanza di 48-72 ore dalla precedente infusione può guidare la personalizzazione del dosaggio, adeguandolo in maniera che i livelli minimi di FVIII circolante non siano inferiori a 1-2 UI/dL. Tuttavia, per facilitarne l'inizio precoce, specie in bambini con difficoltà di accesso venoso, sono stati suggeriti, negli ultimi anni, schemi di profilassi che prevedono, inizialmente, la somministrazione di una sola infusione settimanale; la frequenza delle infusioni viene poi gradualmente aumentata, con il progredire dell'addestramento al trattamento domiciliare, sulla base delle necessità cliniche e della frequenza degli episodi emorragici (152-154). L'adozione di tali regimi richiede, però, una particolare attenzione al monitoraggio dell'efficacia clinica individuale, con particolare riferimento allo stato articolare, onde adeguare prontamente il regime di profilassi. Allo scopo di favorire la raccolta di maggiori dati di efficacia a lungo termine, l'AICE suggerisce, inoltre, di riportare i risultati del follow-up clinico dei pazienti nel Database Nazionale AICE e/o in studi clinici prospettici nazionali o internazionali ad hoc disegnati.

È ancora controverso, sulla base delle attuali conoscenze, se i pazienti in profilassi primaria precocemente iniziata debbano continuare a riceverla per tutta la vita o se essi possano modificare lo schema terapeutico, una volta raggiunta l'età adulta e conclusosi il normale accrescimento muscolo scheletrico. Una serie di osservazioni cliniche suggeriscono che alcuni pazienti possano interrompere il regolare regime di profilassi o che questo possa essere rimodulato sulla base della frequenza, gravità, tipologia degli episodi emorragici nonché delle necessità del paziente (155-157). In attesa di ulteriori studi che chiariscano meglio rischi e benefici di una rimodulazione dello schema di profilassi in pazienti adulti, l'AICE non ritiene di formulare alcuna raccomandazione in merito, se non quella di monitorare attentamente la frequenza degli episodi emorragici e le condizioni di funzionalità muscolo-scheletrica del paziente, prima di decidere se modificare o meno lo schema di profilassi. Inoltre, anche relativamente ad una tale possibilità, la scelta terapeutica deve scaturire da un'approfondita discussione con il paziente, il cui coinvolgimento diretto nel processo decisionale è di cruciale importanza anche al fine di favorirne l'adesione al trattamento. Fenotipo emorragico, ma anche stile di vita e necessità personali in termini di esigenze lavorative e di partecipazione sociale devono, infatti, essere tenute nella dovuta considerazione. Evidenze scientifiche sempre più numerose dimostrano, inoltre, i benefici che derivano dall'instaurazione di regimi di profilassi secondaria e terziaria in emofilici A gravi adolescenti ed adulti. Scopo principale di entrambi questi regimi di profilassi è rallentare la progressione dell'artropatia cronica e prevenire la comparsa di nuove articolazioni bersaglio. Il raggiungimento di tali obiettivi ed il notevole miglioramento della qualità della vita è dimostrato da studi retrospettivi e osservazionali (158-160) cui si sono recentemente aggiunti i risultati di studi prospettici (161, 162) e ancor più di recente, quelli derivanti dall'analisi ad un anno di uno studio randomizzato (profilassi vs trattamento a domanda) condotto utilizzando un disegno del tutto simile a quello che ha dimostrato l'efficacia della profilassi primaria nei bambini (163). Tali studi hanno evidenziato che i pazienti che ricevono regimi di profilassi secondaria/terziaria presentano una frequenza emorragica significativamente inferiore e che la profilassi è in grado di ridurre il numero di ematri annuali ad un massimo di 1-2 episodi/anno. Mancano al momento eviden-

ze prospettiche sugli outcomes a lungo termine di tali regimi di profilassi secondaria e terziaria, in particolare riguardo ai benefici sulla progressione dell'artropatia cronica e la qualità della vita dei pazienti. Tuttavia, un recente studio prospettico italiano (POTTER) riporta risultati incoraggianti nel corso di un follow-up mediano di 5.4 anni (164). La disponibilità di maggiori evidenze è, tuttavia, di fondamentale importanza al fine di definire meglio i rapporti di costo-utilità in questo ambito. Il trattamento di profilassi comporta, infatti, un maggior consumo di concentrati e un conseguente maggior impiego di risorse economiche ma, a fronte di ciò, è significativamente ridotta la necessità di ricoveri ospedalieri, visite specialistiche, cicli di fisioterapia, giorni di assenteismo scolastico e lavorativo. Inoltre, i benefici sullo stato articolare lasciano intravedere un possibile minor impatto futuro sulle spese di gestione dell'artropatia emofilica, soprattutto per ciò che attiene alla possibile minore necessità di interventi di chirurgia ortopedica ad alto costo. L'AICE non ritiene al momento sufficienti le evidenze disponibili per raccomandare l'uso della profilassi terziaria in tutti i pazienti emofilici adulti, ma ritiene di raccomandare la profilassi secondaria negli adolescenti non precedentemente trattati con regimi di profilassi primaria, per i benefici che la riduzione della frequenza emorragica e la prevenzione che la comparsa di nuove articolazioni bersaglio comportano sul sistema artro-muscolare ancora in evoluzione. Per quanto riguarda i pazienti di età maggiore di 18 anni precedentemente trattati a domanda l'AICE suggerisce, invece, di individualizzare la scelta del regime di trattamento da utilizzare, tenendo conto della frequenza emorragica e valutando attentamente il rischio di rapida progressione dell'artropatia con conseguente disabilità e necessità di ricorso ad interventi ortopedici, nonché delle necessità del paziente anche in rapporto allo stile di vita e alle esigenze di ordine lavorativo e di partecipazione sociale. Questo orientamento è largamente condiviso dai Direttori dei Centri Emofilia che hanno partecipato alla recente Survey AICE (14). In ogni caso, per tutti i pazienti di qualsiasi età che utilizzino regimi di profilassi secondaria o terziaria, L'AICE suggerisce di riportare i risultati del follow-up clinico del paziente, di qualità della vita e di consumo di concentrati nel Database Nazionale AICE, onde consentire la raccolta di maggiori dati di efficacia ed utilità a lungo termine.

### 5.2.2. *Emofilia A con inibitore*

L'approccio terapeutico al paziente con inibitore richiede notevoli competenze specialistiche. Linee Guida nazionali e internazionali (10, 11, 98-100, 165, 166) ne raccomandano, infatti, la presa in carico esclusivamente da parte dei Centri Emofilia.

La descrizione delle possibili strategie di trattamento e le relative modalità di attuazione esulano dagli scopi precisi di questo documento e, d'altra parte, le indicazioni terapeutiche e gestionali nell'approccio ai pazienti che presentano tale complicità sono estesamente riportate in specifiche Linee Guida nazionali ed internazionali (98-100, 165, 166) e nelle recenti Linee Guida emanate dalla WFH (10) cui si rimanda. Nondimeno, si ritiene opportuno indicare alcuni principi che rappresentano la base dell'approccio a tale tipologia di pazienti.

L'obiettivo primario del trattamento del paziente con inibitore è rappresentato dall'eradicazione dell'inibitore. Ciò consente di prevenire o almeno ridurre l'impatto negativo della persistenza degli inibitori sulla morbilità, soprattutto articolare, e sulla qualità di vita (49, 167, 168). L'induzione dell'immunotolleranza (ITI) con la somministrazione di FVIII ad alte dosi e per lunghi periodi di tempo rappresenta, a tutt'oggi, l'unica modalità terapeutica, nota, in grado di raggiungere tale obiettivo, consentendo di eradicare l'inibitore o almeno di ridurre l'attività neutralizzante il FVIII esogeno e di ripristinare l'efficacia alla terapia sostitutiva con concentrati di FVIII (169, 170). L'eradicazione dell'inibitore, mediante ITI, in tutti i pazienti con emofilia A grave ed inibitore ad alta risposta anamnesticca (high responding, HR) è, perciò, raccomandata dalle linee guida della WFH (10), da numerosi gruppi di esperti e linee guida internazionali (98-100, 166) ed è sancita dagli "European Principles of Care" dell'EAHAD (11). Il raggiungimento di tale obiettivo può, inoltre, considerarsi di cruciale importanza anche in pazienti con inibitore a basso titolo e low responding (LR) ma persistente e tale da impedire il trattamento sostitutivo a domanda o di profilassi utilizzando FVIII a dosi standard (98-100).

I bambini con inibitore di recente insorgenza e HR rappresentano i principali candidati al trattamento

di ITI. In questi pazienti i benefici a lungo termine derivanti dal pieno successo dell'ITI consistono, infatti, nella possibilità di ripristinare, il più precocemente possibile, il trattamento con FVIII ed instaurare regimi di profilassi, in grado di minimizzare il rischio di emorragie gravi e prevenire la comparsa di danni articolari, causa di potenziale disabilità, invalidità e compromissione della qualità della vita. Proiettati a lungo termine, tali obiettivi ottenuti nei bambini con recente sviluppo d'inibitore configurano un ottimale rapporto di costo-utilità dell'ITI, alla luce dell'ingente impegno di risorse richiesto da tale regime di trattamento (170). Al contrario, la persistenza dell'inibitore ad alto titolo e HR richiede l'uso di agenti bypassanti per il trattamento a domanda degli episodi emorragici, la cui efficacia terapeutica non è paragonabile a quella del trattamento sostitutivo con concentrati di fattore carente. Per tale motivo, l'ITI rappresenta il trattamento di scelta nella gestione di bambini emofilici con inibitore e deve essere intrapresa quanto prima possibile non appena il titolo anticorpale sia  $<10$  UB. Questo titolo d'inibitore a inizio dell'ITI è, infatti, associato alle maggiori probabilità di successo in tutti i Registri ITI in cui questo parametro è stato valutato (171-174). Negli adulti con inibitori di vecchia data, invece, l'opportunità di ricorrere a regimi di ITI deriva dal riscontro di gravi o frequenti episodi emorragici con rischio di disabilità/inabilità ingravescente per l'instaurarsi di grave artropatia cronica degenerativa (170). In tali pazienti l'ITI viene pertanto intrapresa in casi selezionati e con maggiori chance di eradicare l'inibitore o, almeno, di ridurre il titolo a  $<5$  UB in modo da consentire il ripristino del trattamento sostitutivo con FVIII. Tale criterio di selezione deriva da dati, riportati in letteratura, suggestivi di minori possibilità di successo e, conseguentemente, di un rapporto costo-benefici meno vantaggioso per l'ITI condotta in pazienti con inibitore persistente da molti anni (171, 175). Questi orientamenti sono, d'altronde, emersi anche dai risultati della recente survey condotta dall'AICE (14) che dimostrano come la totalità dei clinici dell'AICE ricorre all'ITI nei bambini, mentre il 30% circa la considera indicata negli adulti con inibitore di vecchia data, solo in presenza di un fenotipo emorragico grave. Tuttavia, è da rilevare che l'età all'inizio del trattamento e l'intervallo tra diagnosi di inibitore e ITI non risultano essere significativi parametri predittivi di successo all'ITI in altri studi (173, 174). Tra questi, il Registro Italiano PROFIT (PROgnostic Factors in Immune Tolerance) che, dal 2005, arruola i pazienti sottoposti ad ITI in 25 Centri AICE che seguono, complessivamente, oltre il 90% dei pazienti italiani con inibitore (174). L'analisi dei dati inseriti in tale Registro, relativi a 107 trattamenti di ITI in 70 bambini con inibitore di recente riscontro e 37 adulti con inibitore persistente da molti anni (176) dimostrano, infatti, che un successo completo o parziale è stato ottenuto nel 63% dei bambini e nel 73% degli adulti, anche se il tempo necessario a raggiungere la negativizzazione del test per inibitore e la completa eradicazione dello stesso risultava essere più lungo negli adulti, rispetto ai bambini (mediana 9 e 12 mesi vs. 6 e 8 mesi, rispettivamente). L'elevata percentuale di successo ottenuta nei pazienti adulti, insieme al crescente problema della gestione del rischio emorragico correlato a interventi di chirurgia ortopedica e/o alla presenza di comorbidità, suggerisce, quindi, la possibilità di ampliare le indicazioni all'ITI ai pazienti adulti con inibitore di vecchia data, specie se essi presentano un'elevata frequenza emorragica e articolazioni bersaglio, hanno già manifestato episodi emorragici molto gravi o vivono crescenti difficoltà nell'esplicare le normali attività quotidiane con evidente compromissione della qualità della vita (177).

Oltre alle problematiche riferite alla selezione dei candidati all'ITI e all'identificazione di coloro che presentano fattori prognostici più favorevoli, permangono molte incertezze circa il regime (dose e tipo di FVIII da utilizzare) e le modalità ottimali di conduzione dell'ITI. Ciò è conseguenza della eterogeneità delle esperienze riportate in letteratura e della esiguità di dati prospettici derivanti da studi randomizzati o controllati. Circa la dose ottimale da utilizzarsi, sono riportati, in letteratura, dati di successo dell'ITI variabili dal 45 ad oltre il 90% ottenuti con regimi di trattamento molto eterogenei (13, 170). Recentemente, inoltre, uno studio internazionale randomizzato di confronto tra l'efficacia di regimi ad alte dosi (200 UI/Kg di FVIII al giorno) e basse dosi (50 UI/Kg di FVIII 3 volte alla settimana) in bambini ritenuti a buona probabilità di successo (picco storico di inibitore  $<200$  BU/ml e titolo all'inizio dell'ITI  $<10$  BU/ml) non ha dimostrato differenze significative nel rate di successo ottenibile con i due schemi di trattamento (178). Tuttavia, i pazienti che ricevevano il regime ad alte dosi presentavano una frequenza di episodi emorragici significativamente minore e raggiungevano in un tempo significativamente più breve la negatività per l'inibitore pur risultando, nel complesso, simile il tempo a raggiungimento della

tolleranza completa (178). Alla luce di questi dati recenti, il regime a basse dosi non viene più ritenuto indicato per l'ITI, specie nei bambini e nei soggetti con prognosi più favorevole (170, 178). Inoltre, è da rilevare che, oltre ai 'classici' regimi ad alte dosi, sono stati ampiamente utilizzati, anche in Italia, schemi di trattamento con dosi giornaliere di FVIII meno elevate (100 UI/kg circa) (174, 176, 179, 180). Pur non essendo disponibili studi di confronto diretto tra regimi ad alta dose e questi ultimi schemi, i risultati ottenuti dimostrano una simile efficacia nei bambini con fattori predittivi di successo più favorevoli (174, 179, 180). Tali schemi consentono, inoltre, di rimodulare la dose giornaliera di FVIII somministrata per l'ITI in caso si riscontri, nel corso del trattamento, un picco d'inibitore >200 UB. Un livello massimo di inibitore in corso di ITI molto elevato rappresenta, infatti, un fattore prognostico negativo ai fini del raggiungimento dell'immunotolleranza nel Registro Nordamericano e nel PROFIT (173, 174). Alla luce dei dati disponibili, nei bambini a buona prognosi può, quindi, essere indicato intraprendere l'ITI con un regime a dose intermedia (100 UI/Kg/die) salvo a incrementare la dose giornaliera, in base ai controlli dei livelli di inibitore, effettuati con frequenza almeno mensile, o in caso di frequenti episodi emorragici intercorrenti. Ciò è anche suggerito dalle linee guida della UKHCDO (100) e può contribuire ad ottimizzare il rapporto di costo-utilità dell'ITI. Va comunque considerato che l'analisi di dati, riportati in letteratura, indica un più elevato rate di successo per i regimi a dosi più elevate, tanto in termini di completa eradicazione dell'inibitore, quanto in termini di un più rapido raggiungimento di tale obiettivo, in particolare nei pazienti con fattori prognostici sfavorevoli (170, 178, 181).

Circa il prodotto da utilizzarsi in corso di ITI, osservazioni *in vitro* e in modelli animali (58-61) e alcuni studi non controllati (182, 183) suggeriscono che l'uso di concentrati con elevato contenuto in VWF, possano aumentare le probabilità di successo dell'ITI, specie in pazienti con fattori prognostici negativi (184-186). Al contrario, studi condotti con l'esclusivo utilizzo di rFVIII hanno fornito risultati simili, sia in termini di percentuali di successo che in termini di tempo necessario a raggiungere l'eradicazione dell'inibitore (180, 187, 188). Inoltre, nei Registri ITI Nordamericano e PROFIT, non sono state rilevate differenze in termini di successo tra i pazienti trattati con concentrati plasmaderivati contenenti VWF e quelli trattati con prodotti ricombinanti o monoclonali. Stante l'attuale condizione di sostanziale incertezza riguardo alla scelta del tipo di prodotto da utilizzare in un regime di ITI, l'AICE non ritiene, quindi, di esprimere alcuna raccomandazione in favore dell'utilizzo di prodotti di origine ricombinante o di quelli di origine plasmatica, relativamente ai pazienti adulti. Per tali pazienti si ritiene, infatti, che la scelta del tipo di prodotto da utilizzarsi debba scaturire da un'approfondita discussione con il paziente, specificamente informato dei dati disponibili in letteratura circa l'efficacia dei differenti prodotti. Al contrario, per i pazienti in cui l'ITI venga programmata precocemente rispetto alla comparsa dell'inibitore, essendo essi, generalmente, bambini trattati con rFVIII, l'AICE, similmente a quanto indicato da più gruppi di esperti internazionali (98-100), ritiene indicato l'uso dello stesso prodotto che il paziente stava utilizzando al momento della comparsa dell'inibitore o, comunque, di un prodotto ricombinante con analoghe caratteristiche.

Un altro argomento, tuttora controverso, nella gestione dell'ITI è rappresentato dalla definizione di successo al trattamento. Nelle indicazioni fornite da più gruppi di esperti il pieno successo del trattamento implica la completa eradicazione dell'inibitore, testimoniata dalla normalizzazione dei parametri di farmacocinetica<sup>22</sup> (98-100,175,183). I dati riportati in letteratura mostrano che il tempo necessario a raggiungere tale obiettivo può essere, tuttavia, estremamente variabile, da alcuni mesi fino ad oltre 3 anni (99, 175). Sulla base delle indicazioni fornite da esperti internazionali, alle quali si rimanda per i dettagli circa le valutazioni ed il monitoraggio della risposta (98-100), l'ITI dovrebbe, quindi, essere protratta per almeno 9 mesi, prima di dichiararne il fallimento, e fino ad un massimo di 3 anni, nel caso si osservi una riduzione del titolo dell'inibitore senza, tuttavia, raggiungere la completa tolleranza immunologica (eradicazione dell'inibitore).

In ogni caso, il trattamento di ITI deve essere condotto in maniera ininterrotta e a regime immodificato fino al raggiungimento dei criteri di successo completo o risposta parziale. Successivamente, la dose di FVIII e la frequenza delle infusioni potranno essere progressivamente ridotte, fino ad instaurare un regime di profilassi (opzione raccomandata nei bambini) o il trattamento a domanda.

In caso di fallimento o successo incompleto ad un primo regime di ITI, la scelta di intraprendere un

secondo tentativo va considerata, particolarmente, in caso di pazienti con fenotipo emorragico grave e che presentino articolazioni bersaglio ad elevato rischio di progressione in artropatia cronica grave e/o in presenza di risposta emostatica non ottimale al trattamento con agenti bypassanti (98). Tra le opzioni suggerite dalle raccomandazioni internazionali (98-100), vi è l'incremento della dose di FVIII, in caso sia stato usato un regime a dose bassa o intermedia e/o lo switch a prodotto plasmaderivato contenente VWF, se il prodotto utilizzato in prima linea era stato un ricombinante o un prodotto altamente purificato e non contenente VWF. Alcune casistiche comprendenti trattamenti di seconda linea dimostrano, infatti, buone percentuali di successo con i concentrati plasmaderivati contenenti VWF (182-186). Non esistono, tuttavia, al momento, studi controllati che confrontino il successo ad ITI di seconda linea utilizzando tale tipo di concentrati o quelli contenenti solo FVIII (ricombinanti o monoclonali). La scelta si basa, perciò, esclusivamente sull'esperienza del clinico di riferimento. In alcuni casi, inoltre, può essere valutata l'associazione con agenti immunosoppressori o immunomodulanti di recente introduzione, come il Rituximab (189, 190). Le varie opzioni terapeutiche di seconda linea vanno, comunque, attentamente discusse con il paziente (o i suoi genitori), effettuando una accurata valutazione dei rapporti rischio-benefici.

Per tutti i pazienti che intraprendono un regime di ITI, siano essi in età pediatrica con recente comparsa dell'inibitore o pazienti con inibitore persistente già da tempo, e qualunque sia il prodotto utilizzato, l'AICE raccomanda l'ottenimento del consenso informato da conservare nella cartella clinica. Come già indicato<sup>23</sup>, l'AICE ritiene parimenti opportuno che il clinico informi la ASL di appartenenza del paziente, prima di dare effettivo inizio ad un trattamento di ITI. Raccomanda, inoltre, l'inserimento del paziente in studi clinici in corso, nonché nel Registro AICE per il Trattamento di Immunotolleranza in emofilici con inibitori, onde consentire la raccolta di ulteriori dati che contribuiscano a chiarire i diversi aspetti ancora oggetto di dibattito e controversie, quali: il regime ottimale di ITI in rapporto a differenti caratteristiche dei pazienti; l'identificazione di fattori prognostici positivi e negativi ai fini del raggiungimento di un pieno successo terapeutico; l'utilità della profilassi con agenti by-passanti allo scopo di prevenire episodi emorragici intercorrenti; l'influenza di infezioni e altri fattori di stimolo del sistema immunitario ai fini del raggiungimento della tolleranza immunitaria; il rischio di recidiva di inibitore, in particolare in rapporto alle modalità terapeutiche attuate dopo il termine del trattamento di ITI; il rapporto costo-benefici dei diversi schemi terapeutici; e, non ultimo, più ampie valutazioni di costo-utilità dell'adozione di regimi di ITI dopo un adeguato follow-up a lungo termine.

Per quanto concerne il trattamento degli episodi emorragici acuti nei pazienti con inibitore, la scelta tra le diverse opzioni terapeutiche si basa su criteri dettati, essenzialmente, dalla valutazione delle caratteristiche dell'inibitore (titolo attuale ed entità della risposta anamnestica) e della sede nonché della gravità dell'emorragia. Il trattamento ottimale è sempre rappresentato, anche nei pazienti con inibitore, dalla terapia sostitutiva con concentrati del fattore carente (98, 165). Nei pazienti con inibitore a basso titolo e che manifestano una bassa risposta anamnestica, con livelli di inibitore che non superano le 5 UB, il trattamento con concentrati di FVIII è ancora possibile, sebbene utilizzando dosi più elevate. Tali dosi devono, inizialmente, essere comprensive del quantitativo necessario per neutralizzare l'inibitore e della dose incrementante, necessaria per raggiungere livelli circolanti di FVIII tali da assicurare un'emostasi efficace. La dose incrementante varia tra 20 e 50 UI/Kg, a seconda della sede e dell'entità del sanguinamento; la dose neutralizzante può essere calcolata sulla base di una formula che tiene conto del titolo

<sup>22</sup> Le raccomandazioni espresse da esperti internazionali (98-100) adottate anche nello studio internazionale ITI (178) indicano, come definizione di successo completo ad ITI: l'assenza di risposta anamnestica dopo riesposizione a FVIII, recupero in vivo >66% dell'atteso, emivita >6 ore. Le recenti linee guida della UKHCDO indicano che il successo dell'ITI comporta il raggiungimento di un'emivita del FVIII >7 ore o un livello residuo di FVIII >1% a distanza di 48 ore da un'infusione di 50 UI FVIII/Kg (100). Per risposta parziale, si intende una condizione di persistente titolo dell'inibitore <5 BU/ml senza che vengano raggiunti i criteri farmacocinetici di successo completo, ma con possibilità di attuare la terapia sostitutiva con FVIII ottenendo un'adeguata risposta clinica al trattamento e senza che si verifichino incrementi del titolo di inibitore durante almeno 6 mesi di trattamento a domanda o 12 mesi di profilassi (99,100).

<sup>23</sup> Vedi Paragrafo 5.1.2.

dell'inibitore e del volume plasmatico<sup>24</sup> (98, 165). Le successive dosi di mantenimento saranno rappresentate da quantitativi di FVIII pari alla dose incrementante e dovranno essere ripetute ogni 4-6-8-12 ore, a seconda di quanto suggerito dalla misurazione dei livelli minimi di FVIII:C determinati prima della successiva infusione e assiduamente, almeno fino a controllo della sintomatologia emorragica. È anche possibile instaurare regimi di infusione continua con una velocità iniziale pari a 4-5 UI/Kg/ora, salvo ad effettuare successivi aggiustamenti, a seconda dei livelli circolanti di FVIII raggiunti.

Nei pazienti con inibitore ad alto titolo (>5 UB) l'unica possibilità di trattamento degli episodi emorragici acuti è, invece, data dall'uso di agenti bypassanti (APCC o rFVIIa). L'efficacia terapeutica di entrambi tali agenti in differenti situazioni cliniche, nel controllo di episodi emorragici acuti e nella prevenzione del sanguinamento chirurgico è ampiamente dimostrata da numerosi trials clinici e dall'estensivo impiego nella comune pratica clinica (191-196). Nondimeno, la risposta emostatica indotta è meno prevedibile rispetto a quella della terapia sostitutiva e, d'altro canto, non sono disponibili test di laboratorio, di facile esecuzione, che consentano di monitorarne l'efficacia terapeutica (197, 198). Uno studio comparativo randomizzato, studio FENOC (199), volto a valutare l'efficacia di FEIBA® e NovoSeven® nel trattamento di episodi di emartro ha, inoltre, dimostrato che i due prodotti non hanno equivalente efficacia in tutti i pazienti e che lo stesso paziente, in diverse situazioni cliniche, può manifestare differenti risposte terapeutiche all'utilizzo dell'uno o dell'altro prodotto. La scelta tra i due agenti bypassanti si basa, pertanto, sulla risposta clinica individuale, oltre che sulla effettiva possibilità di utilizzo a domicilio e la conseguente *compliance* o adesione al trattamento (165, 166). Accanto a questi criteri sono comunque validi, per la scelta tra i due agenti bypassanti, le stesse considerazioni relative alla scelta tra prodotti ricombinanti o plasmaderivati relative al rischio, sia pure remoto, di trasmissione di agenti patogeni già riportate per i pazienti che non presentino inibitore. Si sottolinea, pertanto, che la scelta tra l'uno o l'altro agente bypassante, a meno di documentata inefficacia terapeutica dell'uno o dell'altro prodotto, deve essere improntata a considerare le stesse priorità già indicate per i pazienti che non abbiano sviluppato inibitore<sup>25</sup>. Non è, però, infrequente che i pazienti con inibitore manifestino episodi emorragici di difficile gestione (200) non facilmente dominabili mediante l'uso dell'uno o dell'altro agente bypassante e che possono determinare un maggior rischio di manifestazioni da artropatia cronica severa ed invalidante, con conseguente notevole peggioramento della qualità della vita (167, 168). Queste considerazioni hanno indotto alcuni clinici a sperimentare l'associazione di entrambi gli agenti bypassanti in regimi di terapia sequenziale o combinata (201, 202) ottenendo una efficace risposta al trattamento. Questo approccio va, però, comunque considerato come trattamento di salvataggio da attuarsi esclusivamente in ambito ospedaliero ed attuando un attento monitoraggio clinico-laboratoristico. Le stesse considerazioni sono, inoltre, alla base della sempre maggiore tendenza ad instaurare regimi di profilassi, utilizzando gli agenti bypassanti, nei pazienti con inibitore che esibiscono un fenotipo emorragico severo, specie se manifestano frequenti episodi di emartro con conseguente comparsa di articolazioni bersaglio. Ciò, d'altra parte, corrisponde all'orientamento espresso dai direttori dei Centri Emofilia italiani, consultati nella recente survey condotta dall'AICE, l'84% dei quali considera l'adozione di regimi di profilassi con agenti bypassanti in pazienti con inibitori ed elevata frequenza emorragica (14). Tale orientamento si basa su numerose esperienze che dimostrano l'efficacia di entrambi gli agenti bypassanti in regimi di profilassi secondaria nel ridurre notevolmente la frequenza degli episodi emorragici. Le esperienze accumulate con l'utilizzo di FEIBA® si riferiscono all'uso di regimi eterogenei (203, 204) che, pur dimostrando non trascurabili benefici, non consentono, allo stato attuale, di definire l'efficacia a lungo termine derivante dall'uso di dosi o intervalli di somministrazione differenti. Tuttavia, uno studio crossover, randomizzato, ha fornito evidenze ulteriori che dimostrano l'efficacia di dosi di 85 U/Kg di FEIBA® tre volte alla settimana nel ridurre del 62% il numero degli episodi emorragici totali, del 61% gli episodi di emartro e del 72% gli ematriti in articolazioni bersaglio nel corso di 6 mesi di trattamento (205) con un significativo miglioramento della qualità della vita (206). Inoltre, un secondo

<sup>24</sup> Dose neutralizzante = titolo dell'inibitore x volume plasmatico (in pratica, titolo in UBx 40x Kg)

<sup>25</sup> Vedi paragrafo 5.2

studio randomizzato a gruppi paralleli, recentemente pubblicato, ha confermato una significativa riduzione (72.5%) del numero di episodi emorragici totali tra pazienti trattati per 1 anno a domanda o con un regime di profilassi con FEIBA® alla dose di 85 + 15 U/Kg a giorni alterni che (207). La differenza tra i due gruppi di trattamento era statisticamente significativa tanto per episodi emorragici spontanei ( $P=0.0008$ ) quanto per quelli post-traumatici ( $P=0.0199$ ), compresi quelli a carico delle articolazioni, per i quali i pazienti in profilassi manifestavano una riduzione del 73% con un significativo miglioramento anche di parametri di qualità della vita, come il dolore cronico (207). Analoghe esperienze sono state riportate con l'utilizzo di NovoSeven® sia pure, anche in questo caso, con regimi eterogenei (102, 103). Anche per questo prodotto, uno studio clinico randomizzato di confronto tra due regimi di profilassi secondaria ha dimostrato, l'efficacia di entrambi i regimi nel ridurre significativamente la frequenza degli episodi emorragici (104). In particolare, gli ematriti in articolazioni bersaglio erano ridotti del 43% e del 61%, rispettivamente, utilizzando un regime di profilassi a dose standard (90 µg/Kg/die) o alta (270 µg/Kg/die). Sulla base di tali esperienze la profilassi con agenti bypassanti viene sempre più raccomandata da linee guida e gruppi di esperti (98, 106, 166). Rimangono, tuttavia, da definire i vantaggi di costo-efficacia a lungo termine di tali regimi nel prevenire la comparsa di gravi manifestazioni da artropatia e, in particolare, se essi sono in grado di evitare o dilazionare la necessità di ricorrere a interventi di chirurgia ortopedica ad alto costo. Per tale motivo e allo scopo di raccogliere ulteriori dati di efficacia a lungo termine, l'AICE raccomanda l'inserimento dei pazienti che ricevono regimi di profilassi con agenti bypassanti in studi prospettici a lunga durata e in un Registro di sorveglianza prospettica, volto a valutare rischi e benefici a lungo termine derivanti dall'attuazione di differenti regimi di profilassi in confronto a pazienti trattati a domanda.

In ogni caso, qualunque sia il regime terapeutico utilizzato, per l'uso di entrambi gli agenti bypassanti, l'AICE raccomanda l'ottenimento del consenso informato scritto da conservare nella cartella clinica. Nei pazienti candidati al trattamento di ITI, particolarmente se tale trattamento viene pianificato precocemente, rispetto alla comparsa dell'inibitore, è da preferirsi l'uso di rFVIIa (a meno che tale farmaco non risulti clinicamente inefficace) allo scopo di evitare il rischio di risposta anamnesticca, che può verificarsi a seguito dell'uso di APCC, a causa della presenza in tale prodotto di tracce sia pur minime di FVIII (208). Tale principio si basa sulle raccomandazioni già formulate da linee guida e gruppi di esperti internazionali (10, 98-100, 106, 165, 166) e deriva dal riconoscimento che un basso livello di inibitore ( $<10$  UB) a inizio dell'ITI rappresenta, come già accennato, il più significativo dei fattori predittivi di successo in tutti i Registri in cui questo parametro è stato valutato (172-173). Inoltre, per i pazienti candidati ad ITI che presentano frequenti episodi emorragici o che hanno manifestato emorragie gravi (ad esempio, emorragia intracranica) è consigliato l'uso degli agenti bypassanti in regimi di profilassi prima di intraprendere l'ITI e/o nel corso di tale trattamento (98-100, 106, 166). Ciò riveste particolare importanza per i pazienti con fattori prognostici favorevoli al raggiungimento del successo all'ITI. Tuttavia, in corso di ITI, è consigliato un attento monitoraggio del recupero in vivo del FVIII, una volta raggiunto un decremento dei livelli di inibitore a valori  $<10$  UB, in modo da poter sospendere prontamente la somministrazione dell'agente bypassante (99).

### 5.2.3. Emofilia B

La scelta del concentrato di FIX per la terapia sostitutiva degli emofilici B è sostanzialmente guidata dalle considerazioni riportate nelle "Raccomandazioni generali"<sup>26</sup>. Tutti i concentrati di FIX attualmente disponibili sono altamente efficaci nel trattamento e nella profilassi degli episodi emorragici (138-143). Tuttavia, in caso si utilizzino concentrati a derivazione plasmatica, è da evitare l'impiego di PCC ed è sempre raccomandato l'uso di concentrati di FIX purificato. Questi prodotti, infatti, non comportano un'attivazione del sistema coagulativo (88-89) e sono associati ad un rischio pressochè nullo di complicanze tromboemboliche, anche se sono stati riportati casi di flebite nelle sede d'infusione nell'1%

<sup>26</sup> Vedi paragrafo 5.2

circa dei pazienti inseriti negli studi analizzati in una recente revisione sistematica della letteratura (90). Il trattamento degli episodi emorragici prevede la somministrazione di FIX a dosaggio stabilito in base al tipo ed alla gravità dell'episodio emorragico e sino alla guarigione completa (9, 10). I dosaggi da utilizzarsi nel trattamento di differenti tipologie di episodi emorragici acuti, in preparazione a interventi chirurgici e nel decorso post-operatorio sono indicati nella tabella 7, riportata in appendice. Tuttavia, anche per l'emofilia B come per la A, tanto nel trattamento di episodi emorragici quanto per la gestione degli interventi chirurgici, è sempre indicato un attento monitoraggio della risposta clinica individuale e dei livelli minimi circolanti di FIX prima della successiva infusione. Inoltre, il dosaggio dei livelli plasmatici di FIX dopo infusione di concentrato è spesso necessario, nella pratica clinica, al fine di verificare che siano stati raggiunti i livelli attesi in rapporto alla dose somministrata (recupero in vivo entro i limiti attesi).

La profilassi primaria può essere generalmente praticata somministrando 40 U/Kg di concentrato di FIX per 2 giorni non consecutivi alla settimana (9, 10). È indicato eseguire, periodicamente, un monitoraggio della risposta clinica individuale, effettuando la determinazione dei livelli di FIX circolante a distanza di almeno 72 ore dalla precedente infusione. Ciò consente di personalizzare il dosaggio, adeguandolo in modo che i livelli minimi di FIX circolante non siano inferiori a 1-2 UI/dL. I dati sulla efficacia della profilassi nell'emofilia B sono più scarsi, a causa delle difficoltà nel condurre studi su casistiche sufficientemente numerose, vista la minore prevalenza della patologia. Molte indicazioni sono, perciò, estrapolate dagli studi sugli emofilici A. Tuttavia, allo stato attuale, per le indicazioni all'instaurazione di regimi di profilassi secondaria e terziaria in emofilici B adolescenti ed adulti, l'AICE ritiene valide le stesse indicazioni e raccomandazioni espresse per gli emofilici A<sup>27</sup>. Lo stesso dicasi per la modulazione di regimi di profilassi primaria in pazienti che abbiano raggiunto la completa maturità del sistema muscolo-scheletrico.

#### 5.2.4. Emofilia B con inibitore

L'insorgenza di inibitori si verifica nel 3% circa degli emofilici B gravi (53) e oltre l'80% degli inibitori sono di tipo HR (52). Il loro sviluppo è generalmente associato alla presenza di ampie delezioni del gene *F9* o a mutazioni di tipo *non sense* che comportano l'assenza di antigene FIX (51-53). Queste mutazioni, inoltre, possono associarsi al verificarsi di reazioni allergiche e anafilattiche gravi che si manifestano a seguito del trattamento con qualsiasi tipo di concentrato di FIX e, in genere, in concomitanza con la comparsa dell'inibitore (52, 209). L'eziologia di tali reazioni è tuttora ignota, vista anche la difficoltà ad esplorarne i meccanismi patogenetici in condizioni di emergenza/urgenza. Allo scopo di identificare i pazienti a rischio di sviluppo di inibitore e che possono manifestare gravi reazioni allergiche ed anafilattiche, è pertanto raccomandata l'identificazione della mutazione genica responsabile della malattia, in tutti i pazienti di nuova diagnosi e per i quali la mutazione stessa non sia già nota per essere stata identificata in altri membri affetti della famiglia. L'identificazione della mutazione deve essere effettuata il più precocemente possibile, prima che si renda necessario istituire il trattamento sostitutivo. In pazienti ad alto rischio per la comparsa d'inibitore è, infatti, raccomandato effettuare le prime 10-20 infusioni di concentrato di FIX in ambiente ospedaliero, onde garantire maggiori possibilità di facile accesso a servizi di rianimazione e terapia intensiva (53). Inoltre, per le notevoli competenze specialistiche richieste dalla gestione dei pazienti affetti da emofilia B con inibitore, particolarmente se si verificano gravi reazioni allergiche e/o anafilattiche, si raccomanda la presa in carico dei pazienti esclusivamente da parte dei Centri Emofilia.

Il trattamento di ITI è meno efficace negli emofilici B con inibitore. Nel registro nordamericano solo 5/16 pazienti raggiungevano la tolleranza immunologica con eradicazione dell'inibitore (173). Inoltre, il 65% dei pazienti manifestava eventi avversi nel corso del trattamento, spesso tali da indurre la sospensione (173). Nel Registro dell'ISTH il successo all'ITI veniva raggiunto solo nel 15% dei pazienti

<sup>27</sup> Vedi paragrafo 5.2.1

e il 38% dei pazienti trattati manifestava l'insorgenza di sindrome nefrosica nel corso del trattamento (210). Per tale motivo, gruppi di esperti internazionali non raccomandano l'istituzione di regimi di ITI in emofilici B con inibitore (98-100). Qualora un tentativo venga intrapreso, gli stessi esperti raccomandano un attento monitoraggio dei pazienti e frequenti verifiche della presenza di proteinuria, allo scopo di identificare precocemente la comparsa di sindrome nefrosica (98, 99). Nondimeno, è da segnalare la recente esperienza acquisita in Italia con l'esecuzione di un regime di ITI a basse dosi in 5 degli 8 pazienti italiani con inibitore riportati nel database AICE, 4 dei quali ottenevano una risposta completa con eradicazione dell'inibitore (211). In mancanza di dati derivanti da casistiche più numerose, l'AICE non ritiene di esprimere raccomandazioni circa l'istituzione di regimi di ITI in emofilici B con inibitore ma, qualora questi vengano intrapresi, raccomanda l'adozione delle precauzioni già espresse da gruppi di esperti internazionali.

#### 5.2.5. *Emofilia lieve/moderata con inibitore*

Negli ultimi anni si è andato chiarendo, in maniera solida, che un inibitore anti-FVIII può insorgere in circa 5-10 % dei pazienti con emofilia A lieve/moderata (212). A differenza dell'emofilia A grave, in cui il rischio è massimo entro le prime 20 infusioni, in questi pazienti il rischio è via via crescente coll'aumentare del numero di esposizioni al FVIII e pertanto, non infrequentemente, la comparsa d'inibitore si verifica in età adulta (213-215), spesso a seguito di un trattamento intensivo (214). Lo sviluppo di inibitore va pertanto accuratamente monitorato anche in questi pazienti, in relazione alle esposizioni al concentrato. Inoltre, alcune mutazioni sembrano associarsi ad un più elevato rischio d'insorgenza dell'inibitore (215) e il rischio emorragico può diventare importante in presenza di cross-reattività dell'inibitore con il FVIII nativo residuo del paziente, determinando di fatto la riduzione dei livelli circolanti di FVIII a <1 UI/dL (216). Tuttavia, data la rarità dei casi, non esiste una indicazione solida sulla necessità di intraprendere sistematicamente protocolli di immunotolleranza in questi pazienti, considerato anche che in molti di essi l'inibitore scompare in assenza di nuove riesposizioni al FVIII. Data la peculiarità dell'argomento, l'AICE fornisce, pertanto, le seguenti raccomandazioni di massima:

- **la caratterizzazione della mutazione è consigliabile in ogni paziente con emofilia A lieve/moderata in modo da identificare i pazienti con mutazioni teoricamente a maggior rischio;**
- **l'uso della DDAVP deve essere incoraggiato nei pazienti con emofilia A lieve responsivi a tale trattamento, in modo da minimizzare il numero di esposizioni ai concentrati di FVIII;**
- **il monitoraggio dell'inibitore deve essere eseguito periodicamente nei pazienti trattati con concentrati di FVIII, in particolare in caso di trattamento intensivo.**

Inoltre, anche per i pazienti affetti da emofilia A lieve o moderata che sviluppino inibitore, viste le notevoli competenze specialistiche richieste dalla loro gestione, se ne raccomanda la presa in carico esclusivamente da parte dei Centri Emofilia. In particolare, deve essere valutata la possibilità di adottare protocolli di ITI in pazienti con sintomatologia emorragica frequente, anche se non sono disponibili in letteratura evidenze che consentano di operare una scelta tra le diverse opzioni di regimi da adottare. In ogni caso, qualora un trattamento di ITI venisse intrapreso, AICE raccomanda l'inserimento del paziente nel Registro AICE per il Trattamento di Immunotolleranza in emofilici con inibitori.

A tutt'oggi non esistono descrizioni di insorgenza di inibitore nell'emofilia B lieve. Ciò nonostante, l'AICE ritiene che anche tali pazienti debbano essere attentamente monitorati in caso siano sottoposti a trattamento intensivo e prolungato nel tempo come, per esempio, avviene in caso di interventi chirurgici.

#### 5.2.6. *Malattia di von Willebrand*

Le strategie terapeutiche e le modalità d'impiego delle diverse opzioni terapeutiche disponibili sono estesamente riportate in linee guida specifiche emanate dall'AICE e dal gruppo europeo per la VWD (97, 217). La DDAVP rappresenta il farmaco di prima scelta in tutti i pazienti responsivi a tale tratta-

mento ed è da preferirsi all'uso dei concentrati plasmaderivati (97, 217, 218). L'uso del crioprecipitato deve essere evitato in quanto non virus-inattivato. Inoltre, il contenuto in FVIII e VWF non è standardizzabile ed il prodotto esibisce una scarsa maneggevolezza, rispetto all'uso dei concentrati commerciali. Nei casi in cui la DDAVP risultasse inefficace o controindicata, i concentrati ricchi in VWF costituiscono la terapia di scelta (97, 217). Le caratteristiche dei concentrati registrati in Italia con indicazione all'uso nel trattamento della VWD sono descritte nella tabella 2, riportata in appendice. Va, tuttavia, sottolineato che questi concentrati contengono differenti concentrazioni relative di FVIII e VWF e che tali caratteristiche devono essere tenute in considerazione nella scelta del dosaggio da utilizzare. Livelli inadeguati o eccessivi di FVIII possano, infatti, comportare un'insufficiente risposta terapeutica o, al contrario, un potenziale rischio di eventi tromboembolici. Inoltre, è disponibile per il trattamento dei pazienti affetti da VWD il concentrato WILFACTIN® (LFB), distribuito in Italia da Kedrion, contenente, quasi esclusivamente, VWF purificato. Le caratteristiche di tale prodotto sono descritte nella tabella 6, riportata in appendice. A causa del bassissimo contenuto di FVIII, questo concentrato trova, tuttavia, prevalente indicazione nella profilassi della chirurgia elettiva dei pazienti non responsivi alla DDAVP e nella profilassi a lungo termine, soprattutto in pazienti con livelli basali di FVIII solo lievemente ridotti o normali, mentre non lo si ritiene particolarmente idoneo in caso di necessità di trattamento sostitutivo in condizioni di emergenza/urgenza (217). I concentrati di FVIII ricombinante non contengono VWF e non trovano, pertanto, indicazione all'uso nei pazienti con VWD, salvo nei pazienti con VWD di tipo 3 (5-10% circa) che sviluppino inibitori (74). In caso di emorragia non controllata dai concentrati di FVIII/VWF la trasfusione di concentrati piastrinici può costituire un'opzione terapeutica aggiuntiva (97, 217). Alcuni pazienti con forme severe di VWD (FVIII:C e/o VWF <5 UI/dL) possono manifestare frequenti episodi di ematoma o emorragie spontanee ricorrenti (ad esempio, del tratto gastroenterico). Tali pazienti possono essere candidati all'adozione di regimi di profilassi secondaria a lungo termine. Esperienze in tal senso, benché condotte utilizzando differenti schemi terapeutici, indicano risposte terapeutiche eccellenti o buone nella maggior parte dei pazienti (220-222). Ulteriori studi potranno meglio definire l'impatto di tali regimi sulla qualità della vita dei pazienti e valutarne i rapporti di costo-efficacia e costo-utilità a lungo termine (97, 217).

#### 5.2.7. Deficit di fibrinogeno

I concentrati virus-inattivati di fibrinogeno rappresentano i prodotti di scelta. Pur essendo registrato in Italia il prodotto Riastap®<sup>28</sup>, esso non è, al momento, commercializzabile mentre è disponibile, per importazione diretta, il prodotto Haemocomplettan P® (CSL Behring) per il quale AIFA emette periodiche delibere atte a renderne immediatamente possibile l'uso in condizioni di emergenza/urgenza, indipendentemente da specifiche richieste. Inoltre, è ugualmente possibile l'importazione diretta, previa autorizzazione di AIFA, del prodotto CLOTTAFAC® (LFB). In alternativa, il trattamento sostitutivo di scelta è costituito dal plasma virus-inattivato distribuito da Kedrion in conto lavorazione del plasma nazionale raccolto, attraverso la rete dei Servizi Trasfusionali italiani, da donatori volontari abituali e non retribuiti<sup>29</sup>. In caso questo non fosse disponibile, i preparati di plasma virus-inattivati con metodica solvente/detergente commerciali (PLASMASAFE®, Kedrion; Octaplas®, Octapharma) sono da preferirsi al plasma fresco congelato e al crioprecipitato. AICE non suggerisce, inoltre, l'uso di preparati sottoposti a metodiche di virus-inattivazione "in house" in quanto queste non risultano standardizzabili; né è standardizzabile il contenuto in fibrinogeno, almeno sulla base della attuale normativa vigente (15) poiché questa non prevede il dosaggio del fibrinogeno sulle singole unità plasmatiche raccolte. Il plasma virus-inattivato deve essere somministrato alla dose di 15-20 ml/Kg. Si sottolinea, tuttavia, che l'uso del plasma può associarsi ad un sovraccarico di fluidi soprattutto in caso ci sia bisogno di mantenere normali livelli circolanti di fibrinogeno per più giorni (es. chirurgia).

Nei pazienti affetti da afibrinogenemia, il trattamento degli episodi emorragici deve essere effettuato in maniera da incrementare i livelli di fattore carente ad almeno 100 mg/dL (circa 20-30 mg/kg di concentrato). Tali livelli devono essere mantenuti fino ad assicurare un'adequata emostasi; successivamente, il quantitativo di concentrato da somministrare può essere ridotto mantenendo, comunque, livelli

di fibrinogeno >50 mg/dL fino a risoluzione completa dell'episodio emorragico. In caso di interventi chirurgici, livelli di fibrinogeno di 50-100 mg/dL (circa 20-30 mg/kg di concentrato) sono ritenuti, in genere, adeguati. L'attuazione della profilassi precoce nelle donne con afibrinogenemia durante la gravidanza, mantenendo livelli di 100 mg/dL circa, consente di evitare il rischio di aborto o di distacco della placenta, eventi frequenti in queste donne (223). La profilassi secondaria può trovare, inoltre, razionale impiego in casi selezionati allo scopo di prevenire emorragie intracraniche o ematridi ricorrenti. L'emivita del fibrinogeno, pari a 4 giorni circa, consente l'uso di somministrazioni mono o bi-settimanali (224). Raramente, in questi pazienti, si possono verificare fenomeni trombotici, sia venosi che arteriosi, anche non in corso di terapia sostitutiva, che sono stati ascritti ad una esaltata attività trombinica dovuta al mancato adsorbimento della trombina stessa da parte della fibrina (93, 94). Il trattamento di queste situazioni è estremamente delicato e problematico, richiedendo talora l'uso combinato di concentrato e terapia anticoagulante (225).

In caso di pazienti disfibrinogenemici, data l'estrema variabilità del fenotipo (asintomatico, emorragico, trombotico, emorragico/trombotico) il trattamento sostitutivo deve tenere conto della storia personale e familiare del paziente e si avvale, nelle diverse situazioni cliniche, della terapia sostitutiva con fibrinogeno e della profilassi anti-trombotica con farmaci anticoagulanti (93, 94). Per maggiori dettagli riguardanti il trattamento dei difetti congeniti di fibrinogeno si rimanda alle Linee Guida specifiche (225).

#### 5.2.8. Deficit di Fattore II e Fattore X

Il trattamento sostitutivo si basa sull'uso di PCC da somministrare alla dose di 10-20 U/Kg e da ripetere secondo necessità. Un concentrato di FX (Fattore XP<sup>®</sup>, CSL Behring) contenente, tuttavia, anche FIX, è disponibile per importazione diretta, previa autorizzazione di AIFA. In alternativa, il trattamento sostitutivo di scelta è costituito dal plasma virus-inattivato mediante metodica solvente-detergente, distribuito da Kedrion in conto lavorazione del plasma nazionale che viene raccolto, attraverso la rete dei Servizi Trasfusionali italiani, da donatori volontari abituali e non retribuiti<sup>30</sup>. Qualora, tale prodotto non fosse disponibile, il trattamento di scelta è costituito da preparati di plasma virus-inattivati con metodica solvente-detergente commerciali (PLASMASAFE<sup>®</sup>, Kedrion; Octaplas<sup>®</sup>, Octapharma), i quali sono da preferirsi al plasma fresco congelato e al crioprecipitato. AICE non supporta l'uso di preparati sottoposti a metodiche di virus-inattivazione "in house" in quanto queste non risultano standardizzabili; né è standardizzabile il contenuto in FII e FX, almeno sulla base della normativa attualmente vigente (15), poiché questa non prevede il dosaggio di tali fattori sulle singole unità plasmatiche raccolte. Il plasma virus-inattivato deve essere somministrato alla dose di 15-20 ml/Kg, ripetibile secondo necessità. Per maggiori dettagli riguardanti il trattamento del deficit congenito di Fattore II o di Fattore X si rimanda a Linee Guida specifiche (225). In alcuni casi selezionati, con manifestazioni emorragiche frequenti, può essere considerato l'uso di regimi di profilassi, come indicato dall'esperienza condotta in 7 pazienti con deficit grave di FX, di cui 6 in età pediatrica, in cui l'uso in profilassi di 10-20 UI/Kg di PCC ricco in FX somministrato con frequenza bi o trisettimanale è risultato efficace nel ridurre la frequenza emorragica (226).

#### 5.2.9. Deficit di Fattore V

Non esiste un prodotto specifico per il trattamento sostitutivo dei pazienti affetti da tale carenza. Il trattamento degli episodi emorragici si fonda, pertanto sull'uso di plasma virus-inattivato. Circa la scelta del

<sup>28</sup> AIC 040170019/M, determinazione n. 317/2012 del 6 aprile 2012

<sup>29</sup> In futuro, PLASMAGRADE<sup>®</sup> per il quale Kedrion dispone già, per tale preparato, di specifica AIC destinata alla sola distribuzione sul territorio nazionale; per ulteriori specifiche, vedi paragrafo 2.1.3

<sup>30</sup> In futuro, PLASMAGRADE<sup>®</sup> per il quale Kedrion dispone già di specifica AIC destinata alla sola distribuzione sul territorio nazionale; per ulteriori specifiche, vedi paragrafo 2.1.3.

prodotto da utilizzarsi, AICE indica che esso è rappresentato dal plasma virus-inattivato con metodica solvente/detergente distribuito da Kedrion in conto lavorazione del plasma nazionale raccolto, attraverso la rete dei Servizi Trasfusionali italiani, da donatori volontari abituali e non retribuiti<sup>31</sup> e, in caso di indisponibilità di tale prodotto, da preparati commerciali virus-inattivati (PLASMASAFE®, Kedrion; Octaplas®, Octapharma), Tali prodotti sono da preferirsi al plasma fresco congelato non virus-inattivato. AICE, non supporta l'uso di metodiche di virus-inattivazione "in house" in quanto queste non risultano standardizzabili; né è standardizzabile il contenuto in FV, almeno sulla base della attuale normativa vigente (15), poiché questa non prevede il dosaggio di tale fattore sulle singole unità plasmatiche. La dose di plasma virus-inattivato da somministrare per il trattamento di episodi emorragici acuti è di 15-20 ml/Kg, ripetibile secondo necessità. Per maggiori dettagli riguardanti il trattamento del deficit congenito di FV si rimanda a Linee Guida specifiche (225).

#### 5.2.10. Deficit di Fattore VII

Il rFVIIa (NovoSeven®, Novo Nordisk) è registrato per il trattamento sostitutivo dei pazienti con deficit di FVII. La dose da somministrare è di 15-30 mcg/Kg ogni 4-6 ore. Il concentrato di FVII plasmaderivato (PROVERTINUM®, Baxter) deve essere utilizzato a dosaggio suggerito dalla gravità della carenza e dalla situazione clinica emorragica attuale, considerando che livelli di FVII circolante di 10-20 UI/dL sono ritenuti sufficienti ad assicurare un'emostasi adeguata e possono essere conseguiti e mantenuti somministrando 30-40 U/Kg di concentrato ogni 12 ore (227).

Circa la scelta tra i due prodotti, si ritengono valide le stesse considerazioni relative alla scelta tra prodotti ricombinanti o plasmaderivati relative al rischio, sia pure remoto, di trasmissione di agenti patogeni già riportate nel paragrafo relativo alle "Raccomandazioni Generali"<sup>32</sup> per la terapia sostitutiva. Si ribadisce, in particolare che, come già indicato, la scelta del prodotto per la terapia sostitutiva di ogni singolo paziente deve essere conseguenza di un'approfondita discussione tra medico e paziente/suo legale rappresentante cui devono essere forniti tutti gli elementi utili, affinché egli sia in grado di scegliere il prodotto ottimale per la propria terapia sostitutiva e di sottoscrivere il consenso informato scritto. Tale processo decisionale non può che derivare da una puntuale disamina di tutte le evidenze scientifiche disponibili rese al paziente in maniera facilmente fruibile e in modo da porlo nella condizione di condividere con il medico del Centro Emofilia l'intero processo decisionale.

Circa il trattamento sostitutivo da attuarsi, è da evidenziare che, nonostante la breve emivita del FVII (circa 4 ore), in casi selezionati, la profilassi con rFVIIa o PROVERTINUM®, a giorni alterni e alle stesse dosi indicate per il trattamento sostitutivo a domanda, è risultata efficace nella profilassi secondaria di eventi emorragici maggiori (emorragia cerebrale) ed ematimi recidivanti (228). Inoltre, regimi di profilassi secondaria possono essere indicati in pazienti che presentino articolazioni bersaglio, allo scopo di prevenire la comparsa di alterazioni muscolo-scheletriche invalidanti. Per maggiori dettagli riguardanti il trattamento del deficit congenito di FVII si rimanda a Linee Guida specifiche (225).

#### 5.2.11. Deficit di Fattore XI

Nessuno specifico concentrato di FXI è registrato in Italia. Tuttavia, il concentrato HEMOLEVEN®, (LFB) è disponibile per importazione diretta, previa autorizzazione di AIFA. Particolare cautela deve essere osservata nell'utilizzo di questo concentrato in pazienti che presentino fattori di rischio trombotico, evitando comunque di raggiungere livelli elevati di FXI dopo infusione (91). In alternativa, il trattamento di scelta è costituito dal plasma virus-inattivato prodotto da Kedrion e derivante dalla raccolta di plasma nazionale da donatori volontari abituali e non retribuiti, attraverso la rete dei Centri Trasfusionali italiani, e ceduto dalle Regioni a tale ditta in conto lavorazione<sup>33</sup>. In caso tale prodotto

<sup>31</sup> Vedi nota precedente.

<sup>32</sup> Vedi sezione 5.1

non fosse disponibile il trattamento di scelta è rappresentato da prodotti commerciali virus-inattivati (PLASMASAFE®, Kedrion; Octaplas®, Octapharma). Tali prodotti sono da preferirsi al plasma fresco congelato non virus-inattivato. AICE non supporta l'uso di metodiche di virus-inattivazione "in house" in quanto queste non risultano standardizzabili, né è standardizzabile il contenuto in F XI, almeno sulla base della attuale normativa vigente (15), poiché questa non prevede il dosaggio di tale fattore sulle singole unità plasmatiche.

Il trattamento sostitutivo, da attuarsi come sopra specificato, è indicato in pazienti con livelli plasmatici di FXI <5 U/dL che sono in genere soggetti ad emorragie in seguito a eventi traumatici o interventi chirurgici (223). Recenti studi evidenziano, comunque, che il rischio emorragico può essere differente in rapporto al tipo di intervento chirurgico e alla sua specifica localizzazione anatomica (229). Il rischio emorragico è, inoltre, più difficilmente prevedibile in pazienti con livelli di FXI compresi tra 5 e 50 U/dL. In questi casi, l'anamnesi emorragica può essere utile al fine di orientare la gestione terapeutica verso l'opportunità di instaurare o meno un trattamento sostitutivo preventivo, come dimostrato da casi di gestione in sicurezza del parto in donne asintomatiche con difetto di FXI severo senza ricorrere alla terapia sostitutiva profilattica (230). Al contrario, in caso di anamnesi negativa per manifestazioni emorragiche frequenti, è indicato l'uso di acido tranexamico o eventualmente di DDAVP (231), mentre il trattamento sostitutivo viene limitato a condizioni di necessità. L'acido tranexamico può essere efficacemente utilizzato anche in soggetti con livelli di FXI <15 UI/dL per eseguire estrazioni dentarie senza che si determini la necessità di dover ricorrere alla terapia sostitutiva (232). Per maggiori dettagli riguardanti il trattamento del deficit congenito di FXI si rimanda a Linee Guida specifiche (225).

Si ricorda che, con la sola eccezione dell'emofilia A e B, il difetto severo di FXI è l'unica MEC in cui è stato riscontrato un rischio di comparsa di inibitori in pazienti con mutazione omozigote di tipo II (E117stop) a seguito del trattamento sostitutivo con plasma. Tale mutazione è particolarmente frequente nelle popolazioni di origine ebraica (233), ma è stata descritta anche in pazienti italiani (234). L'AICE raccomanda, pertanto, l'identificazione della mutazione genica in pazienti con deficit di FXI grave (<1%) e ritiene che i pazienti in cui la mutazione E117 stop sia presente in omozigosi debbano essere attentamente monitorati per l'insorgenza di inibitore anti-FXI dopo terapia sostitutiva con plasma. Si segnala, inoltre, che il trattamento degli episodi emorragici nei pazienti che sviluppino inibitore può giovare dell'uso del rFVIIa a dosaggi simili a quanto riportato per il difetto di FVII e che ad esso può essere associato o meno l'uso di acido tranexamico (235).

### 5.2.12. Deficit di Fattore XIII

Il concentrato purificato di FXIII (Fibrogammin P®, CSL Behring) non è registrato in Italia ma può essere disponibile per importazione diretta, previa autorizzazione di AIFA, ed essere utilizzato sotto la diretta responsabilità del medico prescrittore. In alternativa, il trattamento sostitutivo di scelta è costituito dal plasma virus-inattivato con metodica solvente/detergente prodotto da Kedrion e derivante dalla raccolta di plasma nazionale da donatori volontari abituali e non retribuiti, attraverso la rete dei Centri Trasfusionali italiani, e ceduto a tale ditta dalle Regioni in conto lavorazione<sup>34</sup>. In caso tale prodotto non fosse disponibile, il trattamento di scelta è rappresentato dall'uso di prodotti commerciali virus-inattivati (PLASMASAFE®, Kedrion; Octaplas®, Octapharma). Tali prodotti sono da preferirsi al plasma fresco congelato non virus-inattivato. AICE non supporta l'uso di metodiche di virus-inattivazione "in house" in quanto queste non risultano standardizzabili; né è standardizzabile il contenuto in F XIII, almeno sulla base della attuale normativa vigente (15), poiché questa non prevede il dosaggio di tale fattore sulle singole unità plasmatiche. Il dosaggio di plasma virus-inattivato consigliato è di 15-20 ml/Kg.

Si segnala, inoltre, che un concentrato di FXIII ricombinante (NovoThirteen®, Novo Nordisk A/S) con-

<sup>33</sup> In futuro, PLASMAGRADE® per il quale Kedrion dispone già, di specifica AIC destinata alla sola distribuzione sul territorio nazionale; per ulteriori specifiche, vedi paragrafo 2.1.3.

<sup>34</sup> Vedi note precedenti.

tenente la subunità A del FXIII umano, prodotta in cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*), ha ricevuto l'approvazione EMA per l'uso in pazienti di età superiore a 6 anni ed è commercializzato in Canada e in Danimarca. La procedura di registrazione in Italia di tale prodotto è in corso di valutazione da parte dell'AIFA. Si ricorda, inoltre, che come già specificato al paragrafo 2.6, è attualmente in corso procedura di approvazione da EMA per il prodotto a derivazione plasmatica, Fibrogammin P® (CSL Behring). Data la lunga emivita del FXIII e il rischio di emorragie spontanee, soprattutto cerebrali, potenzialmente fatali, la profilassi rappresenta la prima scelta in pazienti con deficit grave (FXIII <3 UI/dL). Essa va in genere attuata ad intervalli di 3-4 settimane e l'adeguatezza del dosaggio e dell'intervallo infusionale devono essere monitorati misurando il livello di FXIII in modo che i livelli minimi siano mantenuti a > 3UI/dL. È inoltre da segnalare l'opportunità di valutare l'instaurazione di regimi di profilassi in donne in età fertile poiché tale trattamento consente di evitare il rischio di aborto precoce, pressoché costante in queste donne (236, 237). Per maggiori dettagli riguardanti il trattamento del deficit congenito di FXIII si rimanda a Linee Guida specifiche (225).

#### 5.2.13. Deficit combinato di FV e FVIII

Tale deficit rappresenta una condizione estremamente rara (circa 200 pazienti descritti in letteratura) caratterizzata da livelli ridotti, ma misurabili (5-20 %) di entrambi i fattori, associata in genere a sanguinamenti di tipo mucoso. In circa 2/3 dei casi le mutazioni responsabili sono localizzate in un gene sito sul cromosoma 18 che codifica per una lectina che lega il mannosio (lectin mannose-binding protein, LMAN1) (238). La causa della malattia risiede, pertanto al di fuori dei geni che codificano per il FV ed il FVIII. Non esiste un prodotto specifico per la terapia sostitutiva di tale carenza. Il trattamento degli episodi emorragici e nella gestione degli interventi chirurgici consiste, pertanto nell'utilizzo del plasma fresco congelato virus-inattivato (15-20 ml/kg) al fine di ristabilire i livelli di FV associato all'uso della desmopressina e/o di concentrato di FVIII (239). Circa la scelta del tipo di plasma fresco congelato virus inattivato, si rimanda a quanto indicato nelle sezioni precedenti ed, in particolare, al paragrafo 5.2.9. Per maggiori dettagli circa il trattamento di tale carenza si rimanda a Linee Guida specifiche (225).

#### 5.2.14. Deficit combinato dei fattori vitamina K dipendenti

Il difetto comprende deficit di FII, FVII, FIX, e FX ma anche delle proteine anticoagulanti C e S. La carenza può variare da <1 a 30 U/dL. Le basi molecolari sono prevalentemente rappresentate da mutazioni missense nel gene della g-glutamilmilcarbossilasi (GGCX) situato sul cromosoma 2, con produzione di enzimi disfunzionali. Le manifestazioni cliniche in caso di deficit grave possono essere già evidenti nel periodo neonatale e comprendere il sanguinamento dal cordone ombelicale o le emorragie intracraniche (240). La sintomatologia emorragica è, tuttavia, in genere lieve e il trattamento si basa sulla somministrazione di vitamina K (240). Solo in caso di eventi emorragici gravi è indicato l'uso di concentrati di complesso protrombinico a 4 fattori (20-30 U/kg) in quanto essi contengono anche le proteine anticoagulanti C ed S. In alternativa, il trattamento sostitutivo di scelta è costituito dal plasma virus-inattivato da somministrarsi a dosaggio adeguato a consentire di raggiungere livelli dei fattori carenti pari ad almeno 15-20 U/dL. Circa la scelta del tipo di prodotto da utilizzarsi, analogamente a quanto indicato nelle sezioni precedenti, si specifica che il prodotto di scelta è rappresentato dal plasma virus-inattivato con metodica solvente/detergente distribuito da Kedrion, derivante dalla raccolta di plasma nazionale da donatori volontari abituali e non retribuiti, attraverso la rete dei Centri Trasfusionali italiani, e ceduto a tale ditta dalle Regioni in conto lavorazione<sup>35</sup>. In caso tale prodotto non fosse disponibile, il trattamento di scelta è rappresentato dall'uso di prodotti commerciali virus-inattivati (PLASMASAFE®, Kedrion;

<sup>35</sup> Tale prodotto è stato recentemente registrato in Italia con indicazione all'uso per la profilassi a lungo termine delle emorragie in pazienti di età >6 anni, affetti da deficit congenito della subunità A del FXIII.

<sup>36</sup> Vedi note precedenti.

Octaplas<sup>®</sup>, Octapharma). Tali prodotti sono da preferirsi al plasma fresco congelato non virus-inattivato. AICE, non supporta l'uso di metodiche di virus-inattivazione "in house" in quanto queste non risultano standardizzabili; né è standardizzabile il contenuto in fattori vitamina K dipendenti, almeno sulla base della attuale normativa vigente (15), poiché questa non prevede il dosaggio di tali fattori sulle singole unità plasmatiche. Per maggiori dettagli circa il trattamento di tale carenza si rimanda a Linee Guida specifiche (225).



## 6. Bibliografia

1. Iorio A, Olioecchio E, Morfini M, Mannucci PM; Association of Italian Hemophilia Centres Directors. Italian Registry of Haemophilia and Allied Disorders. Objectives, methodology and data analysis. *Haemophilia* 2008; 14: 444-53.
2. Abbonizio F, Giampaolo A, Arcieri R, Hassan HJ e Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE), Registro Nazionale Coagulopatie Congenite. Rapporto 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/55).
3. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, et al. Home management of haemophilia. *Haemophilia* 2004;10:118–133.
4. Strawczynski H, Stachewitsch A, Morgenstern G, Shaw ME. Delivery of care to hemophilic children: home care versus hospitalization. *Pediatrics* 1975; 51:986–91.
5. Accordo Stato-Regioni sulla “Definizione dei percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da Malattie Emorragiche Congenite (MEC)”, 13 marzo 2013. GU n.107 del 9-5-2013.
6. Giangrande P. Products used to treat hemophilia: plasma-derived coagulation factor concentrates. In: Christine A. Lee, Erik E. Berntorp & W.Keith Hoots (Hrsg.): *Textbook of Hemophilia*. Blackwell Publishing Ltd. 2005 Oxford UK, 153-158.
7. Peyvandi F, Garagiola I, Seregni S. Future of factor replacement treatment. *J Thromb Haemost* 2013;11(Suppl 1): 84-98.
8. Santagostino E, Mannucci PM. Guidelines on replacement therapy for haemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. *Haemophilia* 2000; 6: 1-10.
9. Santagostino E. Per L'Associazione Italiana dei Centri Emofilia. Linee Guida per la terapia sostitutiva dell'emofilia e dei difetti ereditari della coagulazione. 20.11.2003. <http://www.aiceonline.org>.
10. 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; 19: e1-47.
11. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia*. 2008; 14: 361-74.
12. Franchini M, Coppola A, Rocino A, Santagostino E, Tagliaferri A, Zanon E, Morfini M; on behalf the Italian Association of Hemophilia Centers (AICE) Working Group. Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia A: a 2013 update. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39: 752-66.
13. Coppola A, Franchini M, Rocino A, Santagostino E, Zanon E, Morfini M; the Italian Association of Hemophilia Centers (AICE) Working Group. Immune tolerance induction in hemophilia A with inhibitors: a systematic review and meta analysis of outcomes and treatment regimens. 2014. (in preparazione).
14. Franchini M, Coppola A, Rocino A, Zanon E, Morfini M; the Italian Association of Hemophilia Centers (AICE) Working Group. Perceived challenges and attitudes to regimen and product selection from Italian haemophilia treaters. The 2013 AICE survey. *Haemophilia* 2014; 20: e 128-35.
15. D.M.03/03/2005: “Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti” pubblicato in G.U. Serie Generale, n. 85 del 13 aprile 2005.
16. D.M. 12/04/2012: “Modalità transitorie per l'immissione in commercio dei medicinali emoderivati prodotti dal plasma umano raccolto sul territorio nazionale” pubblicato in G.U. n.147 del 26/06/2012.
17. Brooker M. Registry of clotting factor concentrates. World Federation of Hemophilia, Montreal, QC, Canada, Ninth edition, 2012. <http://www.wfh.org>.
18. Clotting factor products directory. European Haemophilia Safety Surveillance. <http://www.euhass.org>.
19. Scharrer I. The need for highly purified products to treat haemophilia B. *Acta Haematologica* 1995; 94: 2-7.
20. Kalina U, Bickhard H, Schulte S. Biochemical comparison of seven commercially available prothrombin complex concentrates. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1614-22.

21. Accordo Interregionale per la compensazione della mobilità sanitaria della Conferenza Stato-Regioni del 22 maggio 2012.
22. Fletcher ML, Trowell JM, Craske J et al. Non-A, non-B hepatitis after transfusion of factor VIII in unfrequently treated patients. *Br Med J* 1983; 287: 1754-57.
23. Kernoff PBA, Lee CA, Karayanis P, Thomas HC. High risk of non-A, non-B hepatitis after a first exposure to volunteer or commercial clotting factor concentrates: effects of prophylactic immune serum globulin. *Br J Haematol* 1985; 60: 469-79.
24. Gringeri A, Mannucci PM. National survey of human immunodeficiency virus infection in Italian hemophiliacs: 1983-1987. The Medical-Scientific Committee of the Fondazione dell'Emofilia. *Ric Clin Lab* 1988; 18: 275-80).
25. Tabor E. The epidemiology of virus transmission by plasma derivatives: clinical studies verifying the lack of transmission of hepatitis B and C viruses and HIV type 1. *Transfusion* 1999; 39: 1160-8.
26. Mannucci PM. Plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates for the treatment of haemophilia A: plasma-derived is better. *Blood Transfus* 2010; 8: 288-91.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Blood safety monitoring among persons with bleeding disorders-United States, May 1998-June 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 51:1152-4.
28. Makris M, Calizzani G, Fischer K, Gilman EA, Hay CR, Lassila R, Lambert T, Ludlam CA, Mannucci PM. EUHASS: The European Haemophilia Safety Surveillance system. *Thromb Res* 2011; 127 (Suppl 2): S22-5.
29. Council of Europe. Commission Directive 2003/63/EC. Community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal of European Union*, 27 June 2003.
30. Azzi A, Ciappi S, Zakvewska K, Morfini M, Mariani G, Mannucci PM. Human parvovirus B 19 infection in hemophiliacs first infused with two high-purity, virally attenuated, factor VIII concentrates. *Am J Hematol* 1992; 39: 228-30.
31. Azzi A, De Santis R, Morfini M, Zakrzewska K, Musso R, Santagostino E, Castaman G. TT virus contaminates first-generation recombinant factor VIII concentrates. *Blood* 2001; 98: 2571-3.
32. Azzi A, Maggi F, Zakrzewska K, Menconi MC, Di Pietro N, Salotti V, Farina C, Andreoli E, Fiorentino B, Angelini C, Corcioli F, Bendinelli M. Different behavior of erythrovirus B19 and torquetenovirus in response to a single step of albumin purification. *Transfusion* 2006; 46: 1162-7.
33. Ludlam CA, Powderly WG, Bozzette S, Diamond M, Koerper MA, Kulkarni R, Ritchie B, Siegel J, Simmonds P, Stanley S, Tapper ML, von Depka M. Clinical perspectives of emerging pathogens in bleeding disorders. *Lancet* 2006; 367: 252-61.
34. Di Minno G, Canaro M, Ironside JW, Navarro D, Perno CF, Tiede A, Guertler L. Pathogen safety of long-term treatments for bleeding disorders: (un)predictable risks and evolving threats. *Semin Thromb Haemost* 2013; 39: 779-793.
35. Soucie JM, De Staercke C, Monahan PE, Recht M, Chitlur MB, Gruppo R, Hooper WC, Kessler C, Kulkarni R, Manco-Johnson MJ, Powell J, Pyle M, Riske B, Sabio H, Trimble S; US Hemophilia Treatment Center Network. Evidence for the transmission of parvovirus B19 in patients with bleeding disorders treated with plasma-derived factor concentrates in the era of nucleic acid test screening. *Transfusion* 2013; 53: 1217-25.
36. European Medicines Agency (EMA). Press release. Supply shortages of Cerezyme and Fabrazyme - priority access for patients most in need of treatment recommended. 25-6-2009.
37. Hunter N, Houston F. Can prion diseases be transmitted between individuals via blood transfusion: evidence from sheep experiments. *Dev Biol (Basel)* 2002; 108: 93-8.
38. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knights RS et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004; 363: 417-21.
39. Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004; 364: 527-9.
40. Wroe SJ, Pal S, Siddique D et al. Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. *Lancet* 2006; 368: 2061-7.
41. Health Protection Agency. vCJD abnormal prion protein found in a patient with haemophilia at post mortem, Press Statement, 17 February 2009. <http://www.hpa.org.uk>.
42. Peden A, McCardle L, Head MW et al. Variant CJD infection in the spleen of a neurologically asymptomatic UK

adult patient with haemophilia. *Haemophilia* 2010; 16: 296-304.

43. Zaman SM, Hill FG, Palmer B, Millar CM, et al. The risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease among UK patients with bleeding disorders, known to have received potentially contaminated plasma products. *Haemophilia* 2011; 17: 931-7.
44. Hewitt PE, Llewelyn CA, Mackenzie J, Will RG. Creutzfeldt-Jacob disease and blood transfusion: results of the UK transfusion medicine epidemiological review study. *Vox Sang* 2006; 91: 221-30.
45. Dorsey K, Zou S, Schonberger LB et al. Lack of evidence of transfusion transmission of Creutzfeldt-Jacob disease in a US surveillance study. *Transfusion* 2009; 49: 977-84.
46. Brown P, Cervena 'kova' L, McShane LM, Barber P, Rubenstein R, Drohan WN. Further studies of blood infectivity in an experimental model of transmissible spongiform encephalopathy, with an explanation of why blood components do not transmit Creutzfeldt-Jakob disease in humans. *Transfusion* 1999; 39: 1169-78.
47. Brown P. Blood infectivity, processing and screening tests in transmissible spongiform encephalopathy. *Vox Sang* 2005; 89: 63-70.
48. Agenzia Italiana del Farmaco. Comunicato 9.08.2011. <http://www.agenziafarmaco.gov.it>.
49. Morfini M, Haya S, Tagariello G, Pollmann H, Quintana M, Siegmund B, Stieltjes N, Dolan G, Tusell J. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13:606-12.
50. UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1047-54.
51. Belvini D, Salviato R, Radossi P, Pierobon F, Mori P, Castaldo G, Tagariello G; AICE HB Study Group. Molecular genotyping of the Italian cohort of patients with hemophilia B. *Haematologica* 2005; 90: 635-42.
52. Warrier I. Factor IX inhibitor and anaphylaxis. In: Rodriguez-Merchan EC, Lee C, eds. *Inhibitors in patients with haemophilia*. Oxford: Blackwell Science, 2002: 87-91.
53. DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. *Br J Haematol* 2007; 138: 305-15.
54. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9: 418-35.
55. Hay CR, Palmer B, Chalmers E, Liesner R, Maclean R, Rangarajan S, Williams M, Collins PW; United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. *Blood* 2011; 117: 6367-70.
56. Astermark J. Inhibitor development: patient-determined risk factors. *Haemophilia* 2010; 16: 66-70.
57. Astermark J, Altisent C, Batorova A, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia* 2010; 16: 747-66.
58. Gensana M, Altisent C, Aznar JA, Casaña P, Hernández F, Jorquera JI, Magallón M, Massot M, Puig L. Influence of von Willebrand factor on the reactivity of human factor VIII inhibitors with factor VIII. *Haemophilia* 2001; 7: 369-74.
59. Astermark J, Voorberg J, Lenk H, DiMichele D, Shapiro A, Tjønnfjord G, Berntorp E. Impact of inhibitor epitope profile on the neutralizing effect against plasma-derived and recombinant factor VIII concentrates in vitro. *Haemophilia* 2003; 9: 567-72.
60. Delignat S, Dasgupta S, André S, Navarrete AM, Kaveri SV, Bayry J, André MH, Chtourou S, Tellier Z, Lacroix-Desmazes S. Comparison of the immunogenicity of different therapeutic preparations of human factor VIII in the murine model of hemophilia A. *Haematologica* 2007; 92: 1423-6.
61. Dasgupta S, Repessé Y, Bayry J, Navarrete AM, Wootla B, Delignat S, Irinopoulou T, Kamaté C, Saint-Remy JM, Jacquemin M, Lenting PJ, Borel-Derlon A, Kaveri SV, Lacroix-Desmazes S. VWF protects FVIII from endocytosis by dendritic cells and subsequent presentation to immune effectors. *Blood* 2007; 109: 610-2.
62. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Mazzucconi MG, Tagliaferri A, Messina M, Mannucci PM. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *Br J Haematol*. 2005; 130: 422-7.
63. Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V, Vinciguerrat C, Lambert T, Chambost H, Borel-Derlon A, Claeysens

- S, Laurian Y, Calvez T, FVIII-LFB and Recombinant FVIII study groups. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood* 2006; 107: 46-51.
64. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, Escuriola Ettinghausen C, Tedgard U, van den Berg HM for the CANAL Study group. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109: 4693-7.
  65. Chalmers EA, Brown SA, Keeling D, Liesner R, Richards M, Stirling D, Thomas A, Vidler V, Williams MD, Young D, Paediatric Working Party of UKHCDO. Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2007; 13: 149-55.
  66. Strauss T, Lubetsky A, Ravid B, Bashari D, Luboshitz J, Lalezari S, Misgav M, Martinowitz U, Kenet G. Recombinant factor concentrates may increase inhibitor development: a single centre cohort study. *Haemophilia* 2011; 17: 625-9.
  67. Mancuso ME, Mannucci PM, Rocino A, Garagiola I, Tagliaferri A, Santagostino E. Source and purity of factor VIII products as risk factors for inhibitor development in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 781-90.
  68. Iorio A, Halimeh S, Holzhauer S, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1256-65.
  69. Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, Cruciani M. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 81: 82-93.
  70. Mannucci PM, Gringeri A, Peyvandi F, Santagostino E. Factor VIII products and inhibitor development: the SIPPET study (survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers). *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl 5): 65-8.
  71. Makris M, Fischer K, Gilman EA; European Haemophilia Safety Surveillance System (EUHASS). Annual Report 3. June 13, 2012.
  72. Fischer K, Makris M, Calizzani G, et al. European monitoring of inhibitor development in hemophilia A and B. Oral Communication (OC 22.2) XXIV ISTH Congress, Amsterdam 2013.
  73. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeyssens-Donadel S, van Geet C, Kenet G, Mäkipernaa A, Molinari AC, Muntean W, Kobelt R, Rivard 2013G, Santagostino E, Thomas A, van den Berg HM; PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2013; 368: 231-9.
  74. James PD, Lillicrap D, Mannucci PM. Alloantibodies in von Willebrand disease. *Blood*. 2013; 122: 636-40.
  75. European Medicines Agency. Report of expert meeting on FVIII products and inhibitor development. 28 February–2 March 2006. Doc Ref. EMEA/CHMP/BPWP/12835/2006. London, 22 February 2006. Available at [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2009/11/WC500015512.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500015512.pdf).
  76. White GC, DiMichele D, Mertens K et al. Utilization of previously treated patients (PTPs), noninfected patients (NIPs) and previously untreated patients (PUPs) in the evaluation of new factor VIII and factor IX concentrates. Recommendation of the Scientific Subcommittee of Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1999; 81:462.
  77. Aledort LM, Navickis RJ, Wilkes MM. Can B-domain deletion alter the immunogenicity of recombinant factor VIII? A meta-analysis of prospective clinical studies. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 2180-92.
  78. Iorio A, Puccetti P, Makris M. Clotting factor concentrate switching and inhibitor development in hemophilia A. *Blood* 2012; 120: 720-7.
  79. Xi M, Makris M, Marcucci M, Santagostino E, Mannucci P, Iorio A. Inhibitor development in previously treated Haemophilia A patients: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1655-62.
  80. Giles AR, Rivard GE, Teitel J, Walker I. Surveillance for factor VIII inhibitor development in the Canadian Hemophilia A population following the widespread introduction of recombinant factor VIII replacement therapy. *Transfus Sci* 1998; 19: 139-48.
  81. Rubinger M, Lillicrap D, Rivard GE, Teitel J, Carcao M, Hensman C, Walker I; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. A prospective surveillance study of factor VIII inhibitor development in the Canadian haemophilia A population following the switch to a recombinant factor VIII product formulated with sucrose.

Haemophilia 2008;14: 281-6.

82. Rea C, Dunkerley A, Sørensen B, Rangarajan S. Pharmacokinetics, coagulation factor consumption and clinical efficacy in patients being switched from full-length FVIII treatment to B-domain-deleted r-FVIII and back to full-length FVIII. *Haemophilia* 2009; 15: 1237-1242.
83. Bacon CL, Singleton E, Brady B, et al. Low risk of inhibitor formation in haemophilia a patients following en masse switch in treatment to a third generation full length plasma and albumin-free recombinant factor viii product (ADVATE). *Haemophilia* 2011;17: 407-411.
84. Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia* 2002; 8: 83-90.
85. Roberts HR, Monroe DM, 3rd, Hoffman M. Safety profile of recombinant factor VIIa. *Semin Hematol* 2004;41 (Suppl 1):101-8.
86. Aledort LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus FVIII bypassing activity. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1700-1708.
87. Berntorp E. Why prescribe highly purified FVIII and FIX concentrates? *Vox Sang* 1996;70:61-68.
88. Mannucci PM, Bauer KA, Gringeri A, et al. Thrombin generation is not increased in the blood of hemophilia B patients after the infusion of a purified factor IX concentrate. *Blood* 1990; 76: 2540-5.
89. Hampton KK, Preston FE, Lowe GD, Walker ID, Sampson B. Reduced coagulation activation following infusion of a highly purified factor IX concentrate compared to a prothrombin complex concentrate. *Br J Haematol* 1993; 84: 279-84.
90. Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, Di Minno G, Mannucci PM. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia* 2012; 18: e173-87.
91. Smith JK. Factor XI and its management. *Haemophilia* 1996; 2: 128-36.
92. Bornikova L, Peyvandi F, Allen G, Bernstein J, Manco-Johnson MJ. Fibrinogen replacement therapy for congenital fibrinogen deficiency. *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 1687-704.
93. de Moerloose P, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 356-66.
94. de Moerloose P, Casini A, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders: an update. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39: 585-95.
95. Abshire T. Safety update on recombinant factor VIIa in the treatment of congenital and acquired hemophilia. *Semin Hematol* 2008;45 (2 Suppl 1): S3-6.
96. Aledort LM. Factor VIII inhibitor bypassing activity (FEIBA) - addressing safety issues. *Haemophilia* 2008;14: 39-43.
97. Mannucci PM, Franchini M, Castaman G, Federici AB; Italian Association of Hemophilia Centers. Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy. *Blood Transfus* 2009; 7: 117-26.
98. Astermark J, Morado M, Rocino A, van den Berg HM, von Depka M, Gringeri A, Mantovani L, Garrido RP, Schiavoni M, Villar A, Windyga J; EHTSB. Current European practice in immune tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2006; 12: 363-71.
99. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl 1): 1-22.
100. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, Hay CR; UK Haemophilia Centre Doctors. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol* 2013; 160: 153-70.
101. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Reflection paper on Immune Tolerance Induction in haemophilia A patients with inhibitors. EMA/CHMP/BPWP/153137/2011 (21 march 2013).
102. Morfini M, Auerswald G, Kobelt RA, Rivolta GF, Rodriguez-Martorell J, Scaraggi FA, Altisent C, Blatny J, Borel-Derlon A, Rossi V. Prophylactic treatment of haemophilia patients with inhibitors: clinical experience with recombinant factor VIIa in European Haemophilia Centres. *Haemophilia* 2007; 13: 502-7.
103. Young G, Auerswald G, Jimenez-Yuste V, Lambert T, Morfini M, Santagostino E, Blanchette V. PRO-PACT: retrospective observational study on the prophylactic use of recombinant factor VIIa in hemophilia patients with inhibitors. *Thromb Res* 2012; 130: 864-70.

104. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, Serban MA. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1904-13.
105. Hoots WK, Ebbesen LS, Konkle BA, Auerswald GK, Roberts HR, Weatherall J, Ferran JM, Ljung RC; Novoseven (F7HAEM-1505) Investigators. Secondary prophylaxis with recombinant activated factor VII improves health-related quality of life of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2008; 14: 466-75.
106. Young G, Auerswald G, Jimenez-Yuste V, Konkle BA, Lambert T, Morfini M, Santagostino E, Blanchette V. When should prophylaxis therapy in inhibitor patients be considered? *Haemophilia* 2011; 17: e849-57.
107. Mannucci PM, Gringeri A, Santagostino E, Peyvandi F. Factor VIII inhibitor and source of replacement therapy. *Blood Transfus* 2012; 10: 112-3.
108. Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, Capitanio A. 1-Deamino-8-D-Arginine vasopressin: A new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrand's disease. *Lancet* 1977; i: 869-72.
109. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21: 615-9.
110. Seary ME, Feldman D, Carcao MD. DDAVP responsiveness in children with mild or moderate haemophilia A correlates with age, endogenous FVIII:C level and with haemophilic genotype. *Haemophilia* 2012; 18: 50-5.
111. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol* 1992; 82: 87-93.
112. Miesbach W, Krekeler S, Dück O, Llugaliu B, Asmelash G, Schüttrumpf J, Alesci SR, Grossmann R. Clinical assessment of efficacy and safety of DDAVP. *Hamostaseologie* 2010; 30 (Suppl 1): S172-5.
113. Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. *Am J Hematol* 1989; 31:199-202.
114. Bond L, Bevan D. Myocardial infarction in a patient with hemophilia treated with DDAVP. *N Engl J Med* 1988; 318:121.
115. Byrnes JJ, Larcada A, Moake JL. Thrombosis following desmopressin for uremic bleeding. *Am J Hematol* 1988; 28: 63-5.
116. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood* 2005; 105: 3382.
117. Castaman G, Tosi A, Rodeghiero F. Pregnancy and delivery in women with von Willebrand's disease and different von Willebrand factor mutations. *Haematologica* 2010; 95: 963-9.
118. Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, Kadir RA. A Systematic Review: The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia* 2012; 18: 25-33.
119. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998; 339: 245-53.
120. Sindet-Pedersen S, Stenbjerg S. Effect of local antifibrinolytic treatment with tranexamic acid in hemophiliacs undergoing oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1986; 44: 703-7.
121. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, Pattacini C, Pozzoli D, Lorenz C, Del Dot L, Ugolotti G, Dell'aringa C, Gandini G. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005; 11: 504-9.
122. van Itterbeek H, Vermynen J, Verstraete M. High obstruction of urine flow as a complication of the treatment with fibrinolysis inhibitors of haematuria in haemophiliacs. *Acta Haematol* 1968; 39: 237-42.
123. Forbes CD, Prentice CR. Renal disorders in haemophilia A and B. *Scand J Haematol Suppl* 1977; 30 :43-50.
124. Lloyd Jones M, Wight J, Paisley S, Knight C. Control of bleeding in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9: 464-520.
125. Holmström M, Tran HT, Holme PA. Combined treatment with APCC (FEIBA®) and tranexamic acid in patients with haemophilia A with inhibitors and in patients with acquired haemophilia A--a two-centre experience. *Haemophilia* 2012; 18: 544-9.
126. Martinowitz U, Schulman S. Fibrin sealant in surgery of patients with a haemorrhagic diathesis. *Thromb Haemost* 1995; 74: 486-92.
127. Wolf DM, Rokicka-Milewska R, Lopaciuk S, Skotnicki AB, Klukowska A, Laguna P, Windyga J, Kotitschke R, Struff WG. Clinical efficacy, safety and pharmacokinetic properties of the factor VIII concentrate Haemoctin SDH

- in previously treated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2004; 10: 438-48.
128. Mauser-Bunschoten EP, Posthouwer D, Fischer K, van den Berg HM. Safety and efficacy of a plasma-derived monoclonal purified factor VIII concentrate during 10 years of follow-up. *Haemophilia* 2007; 13: 697-700.
  129. Klukowska A, Windyga J, Batorova A. Clinical efficacy of a novel VWF-containing FVIII concentrate, Wilate<sup>®</sup>, in the prophylaxis and treatment of bleeding episodes in previously treated haemophilia A patients. *Thromb Res* 2011; 127: 247-53.
  130. Dmoszynska A, Kuliczowski K, Hellmann A, Trelinski J, Kloczko J, Baglin T, Hay C, O'Shaughnessy D, Zawilska K, Makris M, Shaikh-Zaidi R, Gascoigne E, Dash C. Clinical assessment of Optivate<sup>®</sup>, a high-purity concentrate of factor VIII with von Willebrand factor, in the management of patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2011; 17: 456-62.
  131. Matysiak M, Bobrowska H, Balwierz W, Chybicka A, Kowalczyk JR, Shaikh-Zaidi R, Gillanders K, Dash CH. Clinical experience with Optivate<sup>®</sup>, high-purity factor VIII (FVIII) product with von Willebrand factor (VWF) in young children with haemophilia A. *Haemophilia* 2011; 17: 737-42.
  132. Nemes L, Pollmann H, Becker T. Interim data on long-term efficacy, safety and tolerability of a plasma-derived factor VIII concentrate in 109 patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2012; 18: 496-502.
  133. Bray GL, Gomperts ED, Courter S, Gruppo R, Gordon EM, Manco-Johnson M, Shapiro A, Scheibel E, White G 3rd, Lee M. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. The Recombinate Study Group. *Blood* 1994; 83: 2428-35.
  134. Musso R, Santagostino E, Faradji A, Iorio A, van der Meer J, Ingerslev J, Lambert T, Maas-Enriquez M, Gorina E; KOGENATE Bayer European PMS Study Group. Safety and efficacy of sucrose-formulated full-length recombinant factor VIII: experience in the standard clinical setting. *Thromb Haemost* 2008; 99: 52-8.
  135. Oldenburg J, Goudemand J, Valentino L, Richards M, Luu H, Kriukov A, Gajek H, Spotts G, Ewenstein B. Postauthorization safety surveillance of ADVATE [antihaemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method] demonstrates efficacy, safety and low-risk for immunogenicity in routine clinical practice. *Haemophilia* 2010; 16: 866-77.
  136. Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, Hernández Navarro F, Warrier I, Schroth PC, Spotts G, Ewenstein BM; rAHF-PFM Clinical Study Group. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1319-26.
  137. Lusher JM, Lee CA, Kessler CM, Bedrosian CL; ReFacto Phase 3 Study Group. The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2003; 9: 38-49.
  138. Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, Rup B, Courter SG, Tubridy KL; Recombinant Factor IX Study Group. Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. *Blood* 2001; 98: 3600-6.
  139. Warrier I, Kasper CK, White GC 2nd, Shapiro AD, Bergman GE. Safety of high doses of a monoclonal antibody-purified factor IX concentrate. The Mononine Study Group. *Am J Hematol* 1995; 49: 92-4.
  140. Shapiro AD, Ragni MV, Lusher JM, Culbert S, Koerper MA, Bergman GE, Hannan MM. Safety and efficacy of monoclonal antibody purified factor IX concentrate in previously untreated patients with hemophilia B. *Thromb Haemost* 1996; 75: 30-5.
  141. Lissitchkov T, Matysiak M, Zawilska K, Gercheva L, Antonov A, Montañes M, Paez A. An open clinical study assessing the efficacy and safety of Factor IX Grifols, a high-purity Factor IX concentrate, in patients with severe haemophilia B. *Haemophilia* 2010; 16: 240-6.
  142. Lissitchkov T, Matysiak M, Zawilska K, Laguna P, Gercheva L, Antonov A, Cabrera N, Aznar JA, Woodward MK, Páez A. A clinical study assessing the pharmacokinetics, efficacy and safety of AlphaNine<sup>®</sup>, a high-purity factor IX concentrate, in patients with severe haemophilia B. *Haemophilia* 2011; 17: 590-6.
  143. Serban M, Skotnicki AB, Colovic M, Jinca C, Klukowska A, Laguna P, Wolf DM. Clinical efficacy, safety and pharmacokinetic properties of the plasma-derived factor IX concentrate Haemonine in previously treated patients with severe haemophilia B. *Haemophilia* 2012; 18: 175-81.
  144. Calizzani G, Arcieri R. Clinical and organisational aspects of haemophilia care: the patients' view. *Blood Transfus* 2012; 10: 110-1.
  145. Di Minno G, Canaro M, Ironside JW, Navarro D, Perno CF, Tiede A, Gürtler L. Pathogen safety of long-term treatments for bleeding disorders: still relevant to current practice. *Haematologica*. 2013; 98: 1495-8.

146. Mikaelsson M, Oswaldsson U, Jankowski MA: Measurement of factor VIII activity of B-domain deleted recombinant factor VIII. *Semin Hematol* 2001; 38 (suppl. 4): 13-23.
147. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, Chandy M, Jones P, Lee C, Lusher J, Mannucci P, Peak I, Rickard K, Seremetis S. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ* 1995; 73: 691-701.
148. Nilsson IM, Berntorp E, Loqvist T, Petterson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992; 232: 25-32.
149. Aledort LM, Haschmeyer RH, Petterson H, Orthopaedic Outcome Study Group. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor VIII deficient haemophiliacs. *J Intern Med* 1994; 236: 391-9.
150. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357: 535-44.
151. Gringeri A, Lundin B, Mackensen SV, Mantovani L, Mannucci PM. A Randomized Clinical Trial of Prophylaxis in Children with Hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011; 9: 700-710.
152. Petrini P. How to start prophylaxis. *Haemophilia* 2003; 9 (Suppl 1): 83-5.
153. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada Prophylaxis Study Group. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1228-36.
154. Hilliard P, Zourikian N, Blanchette V, Chan A, Elliott B, Israels SJ, Nilson J, Poon MC, Laferriere N, Van Neste C, Jarock C, Wu J, McLimont M, Feldman B. Musculoskeletal health of subjects with hemophilia A treated with tailored prophylaxis: Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis (CHPS) Study. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 460-6.
155. Fischer K, Van Der Bom JG, Prejs R et al. Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome. *Haemophilia* 2001; 7: 544-50.
156. Richards M, Altisent C, Batorova A, Chambost H, Dolan G, de Moerloose P, Fraga M, Hermans C, Karafoulidou A, Klamroth R, Lassila R, Rothschild C. Should prophylaxis be used in adolescent and adult patients with severe haemophilia? An European survey of practice and outcome data. *Haemophilia* 2007; 13: 473-9.
157. Manco-Johnson MJ, Sanders J, Ewing N, Rodriguez N, Tarantino M, Humphries T; TEEN/TWEN Study Group. Consequences of switching from prophylactic treatment to on-demand treatment in late teens and early adults with severe haemophilia A: the TEEN/TWEN study. *Haemophilia* 2013; 19: 727-35.
158. Schramm W, Royal S, Kroner B, Berntorp E, Giangrande P, Ludlam C, Gringeri A, Berger K, Szucs T; European haemophilia economic study group. Clinical outcomes and resource utilization associated with haemophilia care in Europe. *Haemophilia* 2002; 8: 33-43.
159. Tagliaferri A, Franchini M, Coppola A, Rivolta GF, Santoro C, Rossetti G, Feola G, Zanon E, Dragani A, Iannaccaro P, Radossi P, Mannucci PM. Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs. *Haemophilia* 2008; 14: 945-51.
160. Royal S, Schramm W, Berntorp E, Giangrande P, Gringeri A, Ludlam C, Kroner B, Szucs T; European haemophilia economics study group. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia* 2002; 8: 44-50.
161. Collins P, Faradji A, Morfini M, Enriquez MM, Schwartz L. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 83-9.
162. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, Patrone L, Wong WY; Prophylaxis Study Group. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 359-67.
163. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L, Rusen L, Ghinea M, Uscatescu V, Rescia V, Hong W. Randomized, Controlled, Parallel-Group Trial of Routine Prophylaxis Versus On-Demand Treatment With rFVIII-FS in Adults With Severe Hemophilia A (SPINART). *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1119-27.
164. Tagliaferri A, Rivolta GF, Coppola A, et al. Prophylaxis versus on-demand therapy through economic report (POTTER) study: Preliminary data from the final five-year analysis. *Haemophilia* 2012; 18 (Suppl. 3): 160 (abstract).
165. Gringeri A, Mannucci PM; Italian Association of Haemophilia Centres. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2005; 11: 611-9.

166. Astermark J, Rocino A, Von Depka M, Van Den Berg HM, Gringeri A, Mantovani LG, Morado M, Garrido RP, Schiavoni M, Villar A, Windyga J; EHTSB. Current use of by-passing agents in Europe in the management of acute bleeds in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13: 38-45.
167. Scalone L, Mantovani LG, Mannucci PM, Gringeri A. Quality of life is associated to the orthopaedic status in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia* 2006;12:154-62.
168. Caviglia H, Narayan P, Forsyth A, Giangrande P, Gilbert M, Goddard N, Mulder K, Rahim S. Musculoskeletal problems in persons with inhibitors: how do we treat? *Haemophilia* 2012;18 (Suppl 4): 54-60.
169. Wight J, Paisley S, Knight C. Immune tolerance induction in patients with haemophilia A with inhibitors. A systematic review. *Haemophilia* 2003; 9: 436-63.
170. Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol* 2010; 150: 515-528.
171. Colowick AB, Bohn RL, Avorn J, Ewenstein BM. Immune tolerance induction in hemophilia patients with inhibitors: costly can be cheaper. *Blood* 2000; 96: 1698-1702.
172. Mariani G, Kroner B, for the Immune Tolerance Study Group. Immune tolerance in hemophilia with inhibitors: predictors of success. *Haematologica* 2001; 86: 1186-93.
173. DiMichele D. The North American Immune Tolerance Registry: contributions to the thirty-year experience with immune tolerance therapy. *Haemophilia* 2009; 15: 320-8.
174. Coppola A, Margaglione M, Santagostino E, Rocino A, Grandone E, Mannucci PM, Di Minno G. Factor VIII gene (*F8*) mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction of hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1809-1815.
175. Auerswald M, von Depka Prondzinski M, Ehlen B et al. Treatment patterns and cost-of-illness of severe haemophilia in patients with inhibitors in Germany. *Haemophilia* 2004; 10: 499-508.
176. Coppola A, Mancuso ME, Linari S, et al. Induzione di immunotolleranza in emofilici A con inibitore high-responding: regimi di trattamento e risultati nei bambini e negli adulti. *Blood Transfusion* 2011; 9 (Suppl 6): s54-55.
177. Di Minno G, Coppola A. Management of patients with long-term inhibitors: is immune tolerance an underestimated life-long solution? *Haemophilia* 2013; 19 (Suppl 1): 18-23.
178. Hay CR, Dimichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012; 119: 1335-44.
179. Rocino A, Papa, ML, Salerno E, Capasso F, Miraglia E, de Biasi, R. Immune tolerance induction in haemophilia A patients with high-responding inhibitors to factor VIII: experience at a single institution. *Haemophilia* 2001; 7: 33-38.
180. Rocino A, Santagostino E, Mancuso ME, Mannucci PM. Immune tolerance induction with recombinant factor VIII in hemophilia A patients with high responding inhibitors. *Haematologica* 2006; 91: 558-561.
181. Lenk H. The German registry of immune tolerance treatment in hemophilia – 1999 update. *Haematologica* 2000; 85: 45-7.
182. Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Auerswald G, et al. Immune tolerance induction (ITI) in haemophilia A with inhibitors: the choice of concentrate affecting success. *Haematologica* 2001; 86 (Suppl. 4): 16-20.
183. Auerswald G, Spranger T, Brackmann HH. The role of plasma-derived factor VIII/von Willebrand concentrates in the treatment of hemophilia A patients. *Haematologica* 2003; 88 (Suppl. 9): 21-25.
184. Gringeri A, Musso R, Mazzucconi MG, Piseddu G, Schiavoni M, Pignoloni P, Mannucci PM; RITS-FITNHES Study Group. Immune tolerance induction with a high purity von Willebrand factor/VIII complex concentrate in haemophilia A patients with inhibitors at high risk of a poor response. *Haemophilia*. 2007; 13: 373-9.
185. Grenninger DA, Saint-Remy JM, Jacquemin M, Benhida A, DiMichele DM. The use of factor VIII/von Willebrand factor concentrate for immune tolerance induction in haemophilia A patients with high-titre inhibitors: association of clinical outcome with inhibitor epitope profile. *Haemophilia* 2008;14:295-302.
186. Kurth M, Puetz M, Kouides P, et al. The use of a single von Willebrand factor-containing, plasma-derived FVIII product in hemophilia A immune tolerance induction: the US experience. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 2229-3.
187. Barnes C, Rivard GE, Poon M-C, et al. Canadian multiinstitutional survey of immune tolerance therapy (ITT) – experience with the use of recombinant factor VIII for ITT. *Haemophilia* 2006; 12: 1-6.
188. Rivard GE, Rothschild C, Toll T, Achilles K. Immune tolerance induction in haemophilia A patients with inhibitors

- by treatment with recombinant factor VIII: a retrospective non-interventional study. *Haemophilia* 2013;19:449-55.
189. Collins PW, Mathias M, Hanley J, Keeling D, Keenan R, Laffan M, Perry D, Liesner R; UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Rituximab and immune tolerance in severe hemophilia A: a consecutive national cohort. *J Thromb Haemost* 2009;7: 787-94.
  190. Astermark J. Immune tolerance induction in patients with hemophilia A. *Thromb Res* 2011; 127 (Suppl 1): S6-9.
  191. Negrier C, Gomperts ED, Oldenburg J. The history of FEIBA: a lifetime of success in the treatment of hemophilia complicated by an inhibitor. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl.5): 4-13.
  192. DiMichele D, Negrier C. A retrospective postlicensure survey of FEIBA efficacy and safety. *Haemophilia* 2006; 12:352-62.
  193. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Scaraggi F, Mannucci PM. A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of haemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1-5.
  194. Croom KF, McCormack PL. Recombinant factor VIIa (eptacog alfa): a review of its use in congenital hemophilia with inhibitors, acquired hemophilia, and other congenital bleeding disorders. *BioDrugs* 2008; 22: 121-36.
  195. Jiménez-Yuste V, Rodríguez-Merchan EC, Alvarez MT, Quintana M, Fernandez I, Hernandez-Navarro F. Controversies and challenges in elective orthopedic surgery in patients with hemophilia and inhibitors. *Semin Hematol* 2008; 45 (2 Suppl 1): S64-7.
  196. Franchini M, Coppola A, Tagliaferri A, Lippi G. FEIBA versus NovoSeven in Hemophilia Patients with Inhibitors. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39: 772-8.
  197. Váradi K, Turecek PL, Schwarz HP. Thrombin generation assay and other universal tests for monitoring haemophilia therapy. *Haemophilia* 2004; 10 (Suppl 2): 17-21.
  198. Negrier C, Dargaud Y, Bordet JC. Basic aspects of bypassing agents. *Haemophilia* 2006;12 (Suppl 6): 48-52.
  199. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, Berntorp E; FENOC Study Group. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007; 109: 546-51.
  200. Teitel J, Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, Ewenstein B, Gomperts E, Goudemand J, Gringeri A, Key N, Leissinger C, Monahan P, Young G. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13: 256-63.
  201. Gringeri A, Fischer K, Karafoulidou A, Klamroth R, López-Fernández MF, Mancuso E; European Haemophilia Treatment Standardisation Board (EHTSB). Sequential combined bypassing therapy is safe and effective in the treatment of unresponsive bleeding in adults and children with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2011; 17:630-5.
  202. Ingerslev J, Sørensen B. Parallel use of by-passing agents in haemophilia with inhibitors: a critical review. *Br J Haematol* 2011; 155: 256-62.
  203. Valentino LA. Assessing the benefits of FEIBA prophylaxis in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2010; 16: 263-71.
  204. Escuriola-Ettingshausen CE, Kreuz W. Early long-term FEIBA prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitor after failing immune tolerance induction: A prospective clinical case series. *Haemophilia* 2010; 16: 90-100.
  205. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, Cortesi P, Jo H, Kavakli K, Lassila R, Morfini M, Négrier C, Rocino A, Schramm W, Serban M, Uscatescu MV, Windyga J, Zulfikar B, Mantovani L. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med* 2011; 365: 1684-92.
  206. Gringeri A, Leissinger C, Cortesi PA, Jo H, Fusco F, Riva S, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, Kavakli K, Morfini M, Négrier C, Rocino A, Schramm W, Windyga J, Zulfikar B, Mantovani LG. Health-related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor complex concentrate: results from the Pro-FEIBA study. *Haemophilia* 2013; 19: 736-43.
  207. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N, Grigorian A, Ewenstein B, Wong WY. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* 2014; 20: 65-72.
  208. Gomperts ED. FEIBA safety and tolerability profile. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 5): 14-19.
  209. Warrier I, Ewenstein BM, Koerper MA, Shapiro A, Key N, DiMichele D, Miller RT, Pasi J, Rivard GE, Sommer SS,

- Katz J, Bergmann F, Ljung R, Petrini P, Lusher JM. Factor IX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 23-7.
210. Chitlur M, Warrier I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). *Haemophilia* 2009; 15: 1027-31.
  211. Castaman G, Bonetti E, Messina M, Morfini M, Rocino A, Scaraggi FA, Tagariello G; Italian Association of Hemophilia Centers. Inhibitors in haemophilia B: the Italian experience. *Haemophilia* 2013; 19: 686-90.
  212. D'Oiron R, Pipe SW, Jacquemin M. Mild/moderate haemophilia A: new insights into molecular mechanisms and inhibitor development. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl. 3): 138-46.
  213. Mauser-Bunschoten EP, Den Uijl IEDM, Schutgens REG, Rosendaal G, Fischer K. Risk of inhibitor development in mild haemophilia A increases with age. *Haemophilia* 2012; 18: 263-7.
  214. Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, Astermark J, Brons PP, Castaman G, INSIGHT Study Group. Factor VIII gene (*F8*) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood* 2013; 122:1954-62.
  215. Eckhardt CL, Menke LA, Van Ommen CH et al. Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593-->Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 930-7.
  216. Hay CR, Ludlam CA, Colvin BT et al. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. UK Haemophilia Centre Directors Organisation. *Thromb Haemost* 1998; 79: 762-6.
  217. Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J; European Group on von Willebrand Disease. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica* 2013; 98: 667-74.
  218. Federici AB, Bucciarelli P, Castaman G, Baronciani L, Canciani MT, Mazzucconi MG, Morfini M, Rocino A, Schiavoni M, Olivivecchio E, Iorio A, Mannucci PM. Management of inherited von Willebrand disease in Italy: results from the retrospective study on 1234 patients. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37: 511-21.
  219. Goudemand J, Scharrer I, Berntorp E, et al. Pharmacokinetic studies on Wilfactin, a von Willebrand factor concentrate with a low factor VIII content treated with three virus-inactivation/removal methods. *J Thromb Haemost* 2005; 3:2219-2227.
  220. Berntorp E, Petrini P. Long-term prophylaxis in von Willebrand disease. *Blood Coag Fibrinol* 2005; 16 (Suppl 1): S23-6.
  221. Federici AB. Highly purified VWF/FVIII concentrates in the treatment and prophylaxis of von Willebrand disease. The PRO.WILL study. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl 5): 15-24.
  222. Abshire TC, Federici AB, Alvarez MT, Bowen J, Carcao MD, Cox Gill J, et al. Prophylaxis in severe forms of von Willebrand's disease: results from the von Willebrand disease prophylaxis network (VWD PN). *Haemophilia* 2013; 19: 76-81.
  223. Peyvandi F, Haertel S, Knaub S, Mannucci PM. Incidence of bleeding symptoms in 100 patients with inherited afibrinogenemia or hypofibrinogenemia. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1634-7.
  224. Castaman G, Lunardi M, Rigo L, Mastroeni V, Bonoldi E, Rodeghiero F. Severe spontaneous arterial thrombotic manifestations in patients with inherited hypo- and afibrinogenemia. *Haemophilia* 2009; 15: 533-7.
  225. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, Collins PW, Kitchen S, Dolan G, Mumford AD. The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; 10: 593-628.
  226. Auerswald G. Prophylaxis in rare coagulation disorders-factor X deficiency. *Thromb Res* 2006; 118 (Suppl.1): S29-31.
  227. Cohen LJ, McWilliams NB, Neuberger R, Zinkham W, Bauer K, Gribble TJ, Glowalla MB, Borson R, Phillips MD, Kunschak M. Prophylaxis and therapy with factor VII concentrate (human) immuno, vapor heated in patients with congenital factor VII deficiency: a summary of case reports. *Am J Hematol* 1995; 50: 269-276.
  228. Napolitano M, Giansily-Blaizot M, Dolce A, Schved JF, Auerswald G, Ingerslev J, Bjerre J, Altisent C, Charoenkwan P, Michaels L, Chuansumrit A, Di Minno G, Caliskan U, Mariani G. Prophylaxis in congenital factor VII deficiency: indications, efficacy and safety. Results from the Seven Treatment Evaluation Registry (STER). *Haematologica* 2013; 98: 538-44.
  229. Salomon O, Steinberg DM, Seligshon U. Variable bleeding manifestations characterize different types of surgery in patients with severe factor XI deficiency enabling parsimonious use of replacement therapy. *Haemophilia* 2006;

12: 490-3.

230. Salomon O, Steinberg DM, Tamarin I, Zivelin A, Seligsohn U. Plasma replacement therapy during labor is not mandatory for women with severe factor XI deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16: 37-41.
231. Castaman G, Ruggeri M, Rodeghiero F. Clinical usefulness of desmopressin for prevention of surgical bleeding in patients with symptomatic heterozygous factor XI deficiency. *Br J Haematol* 1996; 94: 168-70.
232. Berliner S, Horowitz I, Martinowitz U, Brenner B, Seligsohn U. Dental surgery in patients with severe factor XI deficiency without plasma replacement. *Blood Coagul Fibrinol* 1992; 3: 465-468.
233. Salomon O, Zivelin A, Livnat T, Dardik R, Loewenthal R, Avishai O, Steinberg DM, Rosove MH, O'Connell N, Lee CA, Seligsohn U. Prevalence, causes, and characterization of factor XI inhibitors in patients with inherited factor XI deficiency. *Blood* 2003; 101: 4783-8.
234. Zadra G, Asselta R, Tenchini ML, Castaman G, Seligsohn U, Mannucci PM, Duga S. Simultaneous genotyping of coagulation factor XI type II and type III mutations by multiplex real-time polymerase chain reaction to determine their prevalence in healthy and factor XI-deficient Italians. *Haematologica* 2008; 93: 715-21.
235. Livnat T, Tamarin I, Mor Y, Winckler H, Horowitz Z, Korianski Y, Bar-Zakay B, Seligsohn U, Salomon O. Recombinant activated factor VII and tranexamic acid are haemostatically effective during major surgery in factor XI-deficient patients with inhibitor antibodies. *Thromb Haemost* 2009; 102: 487-92.
236. Rodeghiero F, Castaman GC, Di Bona E, Ruggeri M, Dini E. Successful pregnancy in a woman with congenital factor XIII deficiency treated with substitutive therapy. Report of a second case. *Blut* 1987; 55: 45 - 48.
237. Sharief LA, Kadir RA. Congenital factor XIII deficiency in women: a systematic review of literature. *Haemophilia* 2013; 19: e349-57.
238. Zheng C, Liu HH, Yuan S, Zhou J, Zhang B. Molecular basis of LMAN1 in coordinating LMAN1-MCFD2 cargo receptor formation and ER-to-Golgi transport of FV/FVIII. *Blood* 2010; 116: 5698-706.
239. Zheng C, Zhang B. Combined Deficiency of Coagulation Factors V and VIII: An Update. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39: 613-20.
240. Napolitano M, Mariani G, Lapecorella M. Hereditary combined deficiency of the vitamin K-dependent clotting factors. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 21.

## 7. Appendice

Tabella 1. Malattie Emorragiche Congenite: incidenza, ereditarietà, prodotti per la terapia sostitutiva.

Tabella 2. Prodotti contenenti Fattore VIII di origine plasmatica o ricombinante attualmente registrati in Italia.

Tabella 3. Prodotti contenenti Fattore IX di origine plasmatica e ricombinante attualmente registrati in Italia.

Tabella 4. Caratteristiche dei concentrati di complesso protrombinico attualmente registrati in Italia.

Tabella 5. Caratteristiche dei prodotti per il trattamento dei pazienti con inibitore registrati in Italia.

Tabella 6. Concentrati purificati di fattori della coagulazione utilizzabili per il trattamento della VWD e di MEC rare.

Tabella 7. Dosaggi raccomandati per il trattamento dell'emofilia A e B.

**Tabella 1: Malattie Emorragiche Congenite: incidenza, ereditarietà, prodotti per la terapia sostitutiva**

| Fattore carente                         | Incidenza nella popolazione generale | Ereditarietà          | Cromosoma              | Prodotti per la terapia sostitutiva              |                       |
|-----------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------|
|                                         |                                      |                       |                        | Plasmaderivati (Pd)                              | Ricombinanti (r)      |
| <b>VWF (Malattia di von Willebrand)</b> | 1:5.000                              | Autosomica dominante* | 12                     | Pd-FVIII/VWF <sup>1</sup><br>Pd-VWF <sup>1</sup> | in sperimentazione    |
| <b>FVIII (Emofilia A)</b>               | 1:10.000#                            | X-linked recessiva    | X                      | Pd-FVIII (più prodotti)                          | rFVIII (più prodotti) |
| <b>FIX (Emofilia B)</b>                 | 1:60.000#                            | X-linked recessiva    | X                      | Pd-FIX (più prodotti)                            | rFIX                  |
| <b>FVII</b>                             | 1:500.000                            | Autosomica recessiva  | 13                     | Pd-FVII                                          | rFVIIa                |
| <b>Fibrinogeno (Afibrinogenemia)</b>    | 1:1.000.000                          | Autosomica recessiva  | 4                      | Pd-FBR <sup>2</sup>                              | ND                    |
| <b>FXI</b>                              | 1:1.000.000                          | Autosomica recessiva  | 4                      | Pd-FXI <sup>2</sup> , PFC <sup>3</sup>           | ND                    |
| <b>FX</b>                               | 1: 1.000.000                         | Autosomica recessiva  | 13                     | Pd-FX <sup>2</sup> , PFC <sup>3</sup>            | ND                    |
| <b>FV</b>                               | 1:1.000.000                          | Autosomica recessiva  | 1                      | PFC                                              | ND                    |
| <b>FV + FVIII</b>                       | 1:1.000.000                          | Autosomica recessiva  | 18 (LMAN1), 2 (MFCD2)  | PFC + DDAVP<br>PFC + PdFVIII                     | rFVIII <sup>4</sup>   |
| <b>FII</b>                              | 1:2.000.000                          | Autosomica recessiva  | 11                     | PCC, PFC <sup>3</sup>                            | ND                    |
| <b>FXIII</b>                            | 1:2.000.000                          | Autosomica recessiva  | 6 (sub. A), 1 (sub. B) | Pd-FXIII <sup>2</sup>                            | rFXIII <sup>5</sup>   |
| <b>Fattori vitamina K dipendenti</b>    | 1:2.000.000                          | Autosomica recessiva  | 2 (GGCX), 16 (VKROC1)  | PCC, PFC                                         | NA                    |

NA: non applicabile; ND: non disponibile; PCC: concentrato di complesso protrombinico; PFC: plasma fresco congelato; # incidenza nei nati maschi; \* Autosomica recessiva per tipo 3 e 2N; <sup>1</sup> nei casi in cui non è utilizzabile la DDAVP (pazienti non responsivi o episodi emorragici/procedure invasive che richiedono trattamento protrotto); <sup>2</sup> Prodotto attualmente non registrato in Italia, disponibile per importazione diretta, previa autorizzazione di AIFA, e utilizzabile sotto la diretta responsabilità del medico prescrittore; <sup>3</sup> Prodotto di seconda scelta in quanto disponibile concentrato purificato del fattore carente; <sup>4</sup> la terapia sostitutiva richiede la contemporanea somministrazione di PFC non essendo disponibile alcun concentrato di FV; <sup>5</sup> approvato da EMA per l'utilizzo in profilassi in pazienti con deficit della subunità A di età > 6 anni.

Tabella 2. Prodotti contenenti Fattore VIII di origine plasmatica o ricombinante attualmente registrati in Italia.

| Denominazione Prodotto (Ditta Produttore)                            | Classe SSN | Metodi di purificazione                                                                    | Metodi di inattivazione virale                                              | Attività specifica (UI/mg proteina) | Commenti                                 | AIC in Italia e confezioni disponibili*                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Prodotti a derivazione plasmatica, ATC B02BD02 e ATC B02BD06*</i> |            |                                                                                            |                                                                             |                                     |                                          |                                                                                                                                               |
| Alphanate* (Grifols)                                                 | A, p.t.    | Precipitazione/ cromatografia di affinità con eparina come ligando                         | Solvente/detergente (TNBP/Tween 80) + calore secco per 72 ore a 80°C        | ~100                                | albumina + VWF + VWF:RCo/ FVIII:C = 1.03 | 033077102 1000 UI ^10 mL solv<br>033077114 1500 UI ^10 mL solv                                                                                |
| Beriate P (CSL Behring)                                              | A, p.t.    | Cromatografia a scambio ionico                                                             | Pasteurizzazione per 10 ore a 60°C                                          | 170                                 | albumina – VWF –                         | 033657014 250 UI+ FL 2.5 mL solv<br>033657026 500 UI + FL 5 mL solv<br>033657038 1000 UI + FL 10 mL solv<br>033657040 2000 UI + FL 10 mL solv |
| EMOCLOT° (Kedron)                                                    | A, p.t.    | Precipitazione con idrossido di alluminio, cromatografia a scambio ionico, filtrazione     | Solvente/detergente (TNBP/Tween 80) + calore secco per 30 min a 100°C       | >80                                 | albumina – VWF +                         | 023564216 500 UI+FL 10 mL solv<br>023564228 1000 UI+FL10 mL solv                                                                              |
| Fanhdi* (Grifols)                                                    | A, p.t.    | Precipitazione cromatografia con eparina come ligando                                      | Solvente/detergente (TNBP/Tween 80) + calore secco per 72 ore a 80°C        | ~100                                | albumina + VWF + VWF:RCo/ FVIII:C = 1.48 | 033866056 500 UI ^10 mL solv<br>033866068 1000 UI ^10 mL solv<br>033866070 1500 UI ^15 mL solv                                                |
| Octanate (Octapharma)                                                | A, p.t.    | Adsorbimento su gel di idrossido di alluminio, cromatografia a scambio ionico, filtrazione | Solvente/detergente (TNBP/Polisorbato 80) + calore secco per 30 min a 100°C | >=100                               | Albumina- VWF+                           | 040112017 250 UI + FL 5 mL solv<br>040112029 500 UI + FL 10 mL solv<br>040112031 1000 UI + FL 10 mL solv                                      |
| Haemate P* (CSL Behring)                                             | A, p.t.    | Precipitazioni multiple                                                                    | Pasteurizzazione 10 ore at 60°C                                             | ~38                                 | albumina + VWF + VWF:RCo FVIII:C = 2.4   | 026600080 500 UI + FL10 mL solv<br>026600078 1000 UI + FL15 mL solv                                                                           |

|                                                               |         |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                  |           |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Haemoclin<br>(Biotest)                                        | A, p.t. | Precipitazione con<br>idrossido di alluminio,<br>cromatografia a scambio<br>anionico                                                                                                                              | Solvente/detergente<br>(TNBP/Tween 80) +<br>calore secco per 30 min a<br>100°C   | 100       | albumina –<br>VWF +                              | 038541013 250 UI + FL 5 mL solv<br>038541025 500 UI + FL 10 mL solv<br>038541037 1000 UI + FL 10 mL solv                                                                                                                                                                        |
| Talate*<br>(Baxter)                                           | A, p.t. | Cromatografia a scambio<br>ionico                                                                                                                                                                                 | Detergente (Polisorbato<br>80) + riscaldamento al<br>vapore per 10 ore a 60°C    | 70        | albumina +<br>VWF +<br>VWF:RCo/<br>FVIII:C = 1.1 | 037148032 1000 UI + FL 10 mL solv                                                                                                                                                                                                                                               |
| Wilate*<br>(Octapharma)                                       | A, p.t. | Precipitazione con<br>idrossido di alluminio,<br>cromatografia a scambio<br>ionico, cromatografia per<br>esclusione                                                                                               | Solvente/detergente<br>(TNBP/Octoxynol) +<br>calore secco per 120 min<br>a 100°C | >100      | albumina –<br>VWF +<br>VWF:RCo/<br>FVIII:C = 1.0 | 039385012 450 UI FVIII+FL 5 mL solv<br>039385024 900 UI FVIII + FL 10 mL solv<br>039385036 500 UI FVIII+ FL 5 mL solv<br>039385048 1000 UI FVIII + FL 10 mL solv                                                                                                                |
| <b>Prodotti da DNA-ricombinante (rFVIII), ATC B02BD02</b>     |         |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                  |           |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Recombinate<br>rAHF (Baxter)<br>Octocog alfa                  | A, p.t. | Immunoaffinità con<br>MoAb di origine murina<br>+ cromatografia a<br>scambio ionico                                                                                                                               | Nessuno                                                                          | >4000     | albumina +<br>VWF –                              | 028687010 250 UI + FL 10 mL solv<br>028687022 500 UI + FL 10 mL solv<br>028687034 1000 UI + FL 10 mL solv                                                                                                                                                                       |
| Kogenate Bayer<br>(Bayer)<br>Octocog alfa                     | A, p.t. | Cromatografia a scambio<br>ionico + cromatografia<br>per immunoaffinità con<br>MoAb di origine murina<br>+ cromatografia con<br>chelante metallico +<br>gel filtrazione e<br>cromatografia a scambio<br>cationico | Solvente/detergente<br>(TNBP/Polisorbato 80)                                     | 2600–6800 | albumina –<br>VWF –                              | 034955043 250 UI ^2,5 mL solv<br>034955056 500 UI ^2, 5 mL solv<br>034955068 1000 UI ^2,5 mL solv<br>034955106 2000UI ^5 mL solv<br>034955120 3000UI ^5 mL solv<br>034955017 250 UI + FL 2,5 mL solv<br>034955029 500 UI + FL 2,5 mL solv<br>034955031 1000 UI + FL 2,5 mL solv |
| Helixate NexGen<br>(CSL Behring) <sup>#</sup><br>Octocog alfa | A, p.t. | Cromatografia a scambio<br>ionico + cromatografia<br>per immunoaffinità con<br>MoAb di origine murina<br>+ cromatografia con<br>chelante metallico +                                                              | Solvente/detergente<br>(TNBP/Polisorbato 80)                                     | 2600–6800 | albumina –<br>VWF –                              | 034956019 250 UI + FL 2.5 mL solv<br>034956021 500 UI + FL 2.5 mL solv<br>034956033 1000 UI + FL 2.5 mL solv<br>034956045 2000 UI + FL 5 mL solv<br>034956058 3000 UI + FL 5 mL solv                                                                                            |

|                                           |         | gel filtrazione e cromatografia a scambio cationico                                                                                                                  |                                                                            |            |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Advate rAHF (Baxter)                      | A, p.t. | Immunoaffinità con MoAb di origine murina <sup>§</sup> + cromatografia a scambio ionico                                                                              | Solvente/detergente (TNBP/Triton X -100/ Polisorbato 80)                   | 4000–10000 | albumina – VWF – | 036160012 250UI+FL 5mL solv<br>036160024 500UI+FL 5mL solv<br>036160036 1000UI+FL 5mL solv<br>036160048 1500UI+ FL 5mL solv<br>036160051 2000UI+FL 5mL solv<br>036160063 3000UI+FL 5mL solv                                                                                                            |
| ReFacto AF<br>ReFacto AF fuseNGO (Pfizer) | A, p.t. | Cromatografia a scambio ionico, cromatografia a interazione idrofobica, cromatografia per esclusione, cromatografia per affinità a ligando sintetico (27 aminoacidi) | Solvente/detergente (TNBP/Triton X-100), nanofiltrazione (filtri da 35 nm) | 7600–13800 | albumina – VWF – | 034421014 250UI + FL 4 mL solv<br>034421026 500UI + FL 4 mL solv<br>034421038 1000UI + FL 4 mL solv<br>034421040 2000UI + FL 4 mL solv<br>034421091 250 UI ^4 mL solv<br>034421065 500 UI ^4 mL solv<br>034421077 1000 UI ^4 mL solv<br>0234421089 2000 UI ^4 mL solv<br>0234421053 3000 UI ^4 mL solv |
| Moroctocog alfa                           |         |                                                                                                                                                                      |                                                                            |            |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

\*Indicazione all'uso per Emofilia A e malattia di von Willebrand; Tutte le confezioni contengono un kit per la ricostituzione e tutto il materiale necessario per effettuare l'infusione; MoAb: anticorpi monoclonali; ^ Prodotto distribuito in confezione contenente siringa preriempita con solvente;

# Ditta concessionaria della distribuzione; x prodotti in colture cellulari adatte a crescere in mezzo di coltura privo di proteine di origine umana o animale;

° Kedrion distribuisce in Italia EMOCLOT prodotto in conto lavorazione da plasma derivato da donatori volontari abituali italiani e testato con Tri-NAT (HCV-RNA, HIV-RNA, HBV-DNA). Commercializza, inoltre, il prodotto derivato da plasma estero, testato con Penta-NAT (HCV-RNA, HIV-RNA, HAV-RNA, HBV-DNA e Parvo-B19 DNA). In virtù dell'eccedenza del prodotto in conto-lavorazione la maggior parte di EMOCLOT deriva dalla lavorazione del plasma italiano.

**Tabella 3. Prodotti contenenti Fattore IX di origine plasmatica e ricombinante attualmente registrati in Italia**

| <b>Denominazione Prodotto (Ditta Produttrice)</b>            | <b>Classe SSN</b> | <b>Metodi di purificazione</b>                                                      | <b>Metodi di inattivazione virale</b>                                                 | <b>Attività specifica (UI/mg proteina)</b> | <b>Commenti</b>                     | <b>AIC in Italia e confezioni disponibili</b>                                                      |
|--------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i><b>Prodotti a derivazione plasmatica, ATC B02BD04</b></i> |                   |                                                                                     |                                                                                       |                                            |                                     |                                                                                                    |
| AIMAFIX (Kedron) <sup>o</sup>                                | A, p.t.           | Cromatografia a scambio ionico, cromatografia per affinità con eparina, filtrazione | Solvente/detergente (TNBP/Tween 80) + calore secco 30 min a 100°C                     | 100                                        | antitrombina eparina no albumina    | 025841077 200 + FL 5 mL solv<br>025841089 500 UI + FL 10 mL solv<br>025841103 1000UI+FL 10mL solv. |
| ALPHANINE (Grifols)                                          | A, p.t.           | Cromatografia a scambio ionico + cromatografia con doppio ligando polisaccaridico   | Solvente/detergente + nanofiltrazione                                                 | >210                                       | eparina no antitrombina no albumina | 029250077 1000 UI ^10 mL<br>029250089 1500UI ^10 mL                                                |
| FIXNOVE (Baxter)                                             | A, p.t.           | Scambio ionico + cromatografia a interazione idrofobica                             | Detergente (Polisorbato 80) + riscaldamento al vapore per 10 ore a 60°C, 1 ora a 80°C | ~100                                       | no antitrombina no eparina          | 038324036 1200UI+FL 10 mL solv                                                                     |
| Haemobionine (Biotest)                                       | A, p.t.           | Scambio ionico + affinità con eparina + cromatografia a interazione idrofobica      | Polisorbato 80/TNBP + nanofiltrazione (filtri da 15 nm)                               | >100                                       | eparina no albumina                 | 039072018 250UI+ FL 5 mL solv<br>039072020 500UI+ FL 5 mL solv<br>039072032 1000UI+ FL 10 mL solv  |
| Octanine (Octapharma)                                        | A, p.t.           | Cromatografia a scambio ionico, cromatografia per                                   | Solvente/detergente + nanofiltrazione                                                 | ≥100                                       | eparina no albumina                 | 040092013 500 UI + FL 5 mL solv<br>040092025 1000 UI + FL 10 mL solv                               |

|                                                         |         | affinità con eparina, ultrafiltrazione/diafiltrazione                           |                                                       |      |             |                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mononine (CSL Behring)                                  | A, p.t. | Cromatografia per immunoaffinità con MoAb di origine murina                     | Sodio tiocianato + ultrafiltrazione (filtri da 35 nm) | >190 | no albumina | 028142026 500UI+FL 5mL solv<br>028142038 1000UI+FL 10mL solv                                                                                                                 |
| <b>Prodotti da DNA-ricombinante (rFIX), ATC B02BD09</b> |         |                                                                                 |                                                       |      |             |                                                                                                                                                                              |
| BeneFIX (Pfizer)                                        | A, p.t. | Cromatografia a scambio ionico; cromatografia per affinità con diversi chelanti | Nanofiltrazione (filtri da 20 nm)                     | >200 | no albumina | 033535042 250 UI + FL 5 mL solv<br>033535055 500 UI + FL 5 mL solv<br>033535067 1000 UI + FL 5 mL solv<br>033535079 2000 UI+ FL 5 mL solv<br>033535081 3000 UI+ FL 5 mL solv |
| Nonacog alfa                                            |         |                                                                                 |                                                       |      |             |                                                                                                                                                                              |

& Tutte le confezioni contengono un kit per la ricostituzione e tutto il materiale necessario per effettuare l’infusione;  
^ Prodotto distribuito in confezione contenente siringa preriempita con solvente;  
MoAb: anticorpi monoclonali.  
° Kedrion distribuisce in Italia AIMAfix prodotto in conto lavorazione da plasma derivato da donatori volontari abituali italiani e testato con Tri-NAT (HCV-RNA, HIV-RNA, HBV-DNA). Commercializza, inoltre, il prodotto derivato da plasma estero, testato con Penta-NAT (HCV-RNA, HIV-RNA, HAV-RNA, HBV-DNA e Parvo-B19 DNA). In virtù dell’eccedenza del prodotto in conto-lavorazione la maggior parte di AIMAfix deriva dalla lavorazione del plasma italiano.

Tabella 4 – Caratteristiche dei concentrati di complesso protrombinico attualmente registrati in Italia (ATC B02BD01)

| Prodotto*<br>(Ditta<br>produttrice)<br>AIC         | Classe<br>SSN | Metodo<br>di<br>purificazione        | Metodi di<br>inattivazione<br>virale                                                           | Contenuto in fattori della<br>coagulazione<br>(UI/ml) |       |       |       | Proteine Anticoagulanti<br>(UI/ml) |         |         | Eparina<br>(UI/ml) |
|----------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------|-------|-------|------------------------------------|---------|---------|--------------------|
|                                                    |               |                                      |                                                                                                | II                                                    | VII   | IX    | X     | PC                                 | PS      | AT      |                    |
| UMAN<br>COMPLEX®<br>(Kedrion)<br>AIC 023309103     | A p.t.        | Cromatografia<br>a scambio<br>ionico | Solvente/detergente<br>(TNBP/Tween 80)<br>+ calore secco per<br>30 min a 100°C                 | 25                                                    | -     | 25    | 20    | 9,4±3,5                            | 9,5±2,2 | <0,125  | 12,5               |
| Protromplex<br>TIM 3®<br>(Baxter)<br>AIC 023288032 | A p.t.        | Cromatografia<br>a scambio<br>ionico | Detergente<br>(Polisorbato 80) +<br>trattamento a vapore<br>per 10 ore a 60°C, 1<br>ora a 80°C | 30                                                    | -     | 30    | 30    | NQ                                 | NQ      | NQ      | 1,5                |
| Confidex®<br>(CSL Behring)<br>AIC 038844015        | H             | Cromatografia<br>a scambio<br>ionico | Pasteurizzazione<br>per 10 ore a 60°C;<br>nanofiltrazione<br>(filtri da 75 e 35 nm)            | 20-48                                                 | 10-25 | 20-31 | 22-60 | 15-45                              | 12-38   | 0,2-1,5 | 0,4-2,0            |
| Pronativ®<br>(Octapharma)<br>AIC 039240015         | H             | Cromatografia<br>a scambio<br>ionico | Solvente/detergente<br>(TNBP/Polisorbat<br>o 80) +<br>nanofiltrazione<br>(filtri da 20 nm)     | 14-38                                                 | 9-24  | 25    | 18-30 | 13-31                              | 12-32   | NQ      | 5,0-12,5           |

Abbreviazioni: PC, proteina C; PS, proteina S; AT, antitrombina; NQ, non quantizzata. \*Tutti i prodotti sono commercializzati in formulazioni da 500 UI, eccetto il Protromplex® (600 UI). Il volume di ricostituzione è per tutti i prodotti 20 ml; tutti i prodotti vengono distribuiti in confezioni che contengono un kit per la ricostituzione e tutto il materiale necessario per effettuare l'infusione. ^Le concentrazioni di proteine anticoagulanti sono riportate dalle monografie di prodotto; per UMAN COMPLEX è indicato il valore per ml ottenuto dalla concentrazione media per flacone di 27 lotti.

**Tabella 5. Caratteristiche degli agenti bypassanti per il trattamento dei pazienti con inibitore registrati in Italia**

| <b>Denominazione<br/>Prodotto<br/>(Ditta Produttrice)</b>   | <b>Classe SSN;<br/>confezioni<br/>disponibili</b> | <b>Metodo di<br/>purificazione</b>                                                                          | <b>Metodi di<br/>inattivazione ed<br/>esclusione virale</b>                                | <b>Note</b>                                                                          | <b>AIC in Italia e<br/>confezioni disponibili &amp;</b>                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FEIBA TIM 3*<br>(Baxter)<br>ATC B02BD03                     | A, p.t.                                           | Adsorbimento,<br>filtrazione,<br>cromatografia a<br>scambio ionico                                          | Vapore a 60°C per 10 ore<br>+ 80°C per 1 ora,<br>nanofiltrazione<br>(filtri da 75 e 35 nm) | APCC (Fattori II, VII<br>IX e X in forma<br>attivata e zimogena),<br>tracce di FVIII | 024744070 1000 UF+ FL 20 mL solv                                                                                                                                            |
| NovoSeven*<br>(Novo Nordisk)<br>Eptacog alfa<br>ATC B02BD08 | H                                                 | Cromatografia a<br>scambio ionico,<br>immunoadaffinità<br>con anticorpi<br>monoclonali di<br>origine murina | Triton X-100,<br>nanofiltrazione<br>(filtro da 20 nm)                                      | FVII ricombinante<br>attivato (rFVIIa)                                               | 029447048 1 mg (50 KUI)+ FL 1,1 mL solv<br>029447012 1,2 mg (60 KUI)+ FL 2,2 mL solv<br>029447051 2 mg(100 KUI)+ FL 2,1 mL solv<br>029447063 5 mg (250 KUI)+ FL 5,2 mL solv |

Abbreviazioni: F, fattore; APCC, concentrato di complesso protrombinico attivato; UF: Unità FEIBA; KUI: 1 KUI corrisponde a 1000 UI

& Tutte le confezioni contengono un kit per la ricostituzione e tutto il materiale necessario per effettuare l'infusione antiossidante.

\*Conservazione a temperatura ambiente, < 25°C; dopo la ricostituzione la concentrazione del rFVIIa è pari a 1 mg/ml; il prodotto finito contiene saccarosio (come stabilizzante, la cui concentrazione nel prodotto ricostituito è di 10 mg/ml) e metionina (come antiossidante). Il prodotto è registrato anche per il trattamento di deficit congenito di FVII e tromboastenia di Glanzmann con allo anticorpi anti-GP IIb-IIIa e/o HLA e storia di refrattarietà alla trasfusione di piastrine.

**Tabella 6. Concentrati purificati di fattori della coagulazione utilizzabili per il trattamento della VWD e di MEC rare**

| Denominazione Prodotto (Ditta Produttrice) | Indicazione ad uso in pazienti con deficit di                                                            | Metodi di purificazione                                                                    | Metodi di inattivazione virale                                                                 | Attività specifica (UI/mg proteine totali)     | Commenti                                                                                         | Confezioni disponibili e volume solvente                               |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| CLOTTAFAC* (LFB)                           | Deficit di Fibrinogeno                                                                                   | Cromatografia a scambio ionico                                                             | Solvente/Detergente (TNBP/Tween 80) + nanofiltrazione (35 nm) + calore secco (80°C per 72 ore) | >0,8 <sup>^</sup>                              | Sodio: massimo 69 mg/flacone                                                                     | 1,5 g in 100 ml                                                        |
| Confidex (CSL Behring)                     | Deficit Fattore II<br>Deficit Fattore X<br>Deficit congenito combinato dei fattori vitamina K dipendenti | Precipitazione multipla; adsorbimento                                                      | Pasteurizzazione (60 °C per 10 ore); nanofiltrazione                                           | FII ~3,5,<br>FVII ~1,7<br>FIX ~2,5,<br>FX ~4,1 | PC 300-900 UI/flacone; PS 240-760 UI/flacone; antitrombina, eparina, albumina +PC, PS, FVII, FIX | 500 UI in 20 ml                                                        |
| Factor X P* (CSL Behring)                  | Deficit Fattore X                                                                                        | Precipitazione multipla e tappe di adsorbimento                                            | Pasteurizzazione (60°C per 10 ore)                                                             | 4-60                                           | Contiene FIX. Albumina -; antitrombina e eparina +                                               | 600-1200 UI FX (e 600 UI FIX) in 20 ml                                 |
| Fibrogammin P* (CSL Behring)               | Deficit Fattore XIII                                                                                     | Cromatografia a scambio ionico                                                             | Pasteurizzazione (60 °C per 10 ore)                                                            | 3,9-10,4                                       | Albumina +                                                                                       | 250 UI in 4 ml<br>1250 UI in 20 ml                                     |
| Haemocomplettan* (CSL Behring)             | Deficit di Fibrinogeno                                                                                   | Adsorbimento su idrossido di alluminio; filtrazione sterile                                | Pasteurizzazione (60 °C per 10 ore)                                                            | 1,7 <sup>^</sup>                               | Albumina + Sodio cloruro: 250-350 mg/flacone                                                     | 1g in 50 ml                                                            |
| HEMOLEVEN (LFB)                            | Deficit Fattore XI                                                                                       | Adsorbimento su filtro; Cromatografia a scambio ionico                                     | Solvente/Detergente (TNBP/Tween 80) + nanofiltrazione (15 nm)                                  | 50-150                                         | Eparina: 30-60 UI/flac. + Antitrombina 25-55 UI/flac. + Inibitore C1 esterasi 17-40 UI/flac.     | 1000 UI in 10 ml                                                       |
| NovoSeven* (Novo Nordisk)                  | Deficit Fattore VII                                                                                      | Cromatografia a scambio ionico; immunoadfinità con anticorpi monoclonali di origine marina | Triton X-100 nanofiltrazione (20 nm)                                                           | 50 KU                                          | FVII ricombinante attivato (rFVIIa)                                                              | 1 mg in 1,1 mL<br>1,2 mg in 2,2 mL<br>2 mg in 2,1 mL<br>5 mg in 5,2 mL |

| Denominazione Prodotto (Ditta Produttrice) | Indicazione ad uso in pazienti con      | Metodi di purificazione                                                            | Metodi di inattivazione virale                                                            | Attività specifica (UI/mg proteine totali) | Commenti                                                                                                               | Confezioni disponibili e volume solvente |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| NovoThirteen (Novo Nordisk)                | Deficit Fattore XIII subunità A         | Cromatografia a scambio anionico (DEAE); doppia filtrazione (0,20 µM)              | Nessuno#                                                                                  | ~165                                       | Catidecag: prodotto in cellule di lievito ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ), in assenza di proteine umane o animali. | 2500 UI in 3 ml                          |
| Pronativ (Octapharma)                      | Deficit Fattore II<br>Deficit Fattore X | Cromatografia a scambio ionico                                                     | Polisorbato 80/TNBP + nanofiltrazione (20 nm)                                             | FII 14-38 UI/ml°<br>FX 18-30 UI/ml°        | PC, PS, FVII, FIX                                                                                                      | 500 UI in 20 ml                          |
| PROVERTINUM (Baxter)                       | Deficit Fattore VII                     | Cromatografia a scambio ionico                                                     | Vapore a 60°C per 10 ore a 190 mbar + 80°C per 1 ora a 375 mbar + nanofiltrazione (35 nm) | ≥ 2                                        | FVII umano<br>Eparina ≤0,5 UI/UI                                                                                       | 600 UI in 10 ml                          |
| UMAN COMPLEX (Kedrion)                     | Deficit Fattore II<br>Deficit Fattore X | Cromatografia a scambio ionico                                                     | Solvente/Detergente (TNBP/Tween 80) + calore secco (100°C per 30 min)                     | FII 25 UI/ml°<br>FX 20 UI/ml°              | PC, PS, FVII, FIX                                                                                                      | 500 UI in 20 ml                          |
| WILFACTIN (LFB, distribuito da Kedrion)    | Malattia di von Willebrand              | Adsorbimento su gel di alluminio;<br>Cromatografia a scambio ionico e per affinità | Solvente/Detergente + nanofiltrazione + calore secco                                      | ≥50                                        | Albumina + FVIII + (≤10 UI/100 RCo                                                                                     | 1000 UI in 10 ml                         |

\*Non registrato in Italia, commercializzato con procedura di importazione diretta da estero;

^mg fibrinogeno/mg proteine totali; ° UI/ml di prodotto ricostituito,

F: fattore; KUI: 1 KUI corrisponde a 1000 UI; PC: proteina C; PS: proteina S.

**Tabella 7. Dosaggi raccomandati per il trattamento dell'emofilia A e B**

| Condizione clinica                                                                          | Emofilia A<br>Dose FVIII*<br>(UI/Kg) | Emofilia B<br>Dose FIX*<br>(UI/Kg) | Durata del<br>trattamento**<br>(giorni) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------|
| Ematoma o ematoma di lieve o media gravità                                                  | 20 – 30                              | 40 – 60                            | 1-2                                     |
| Ematoma muscolare grave (ileopsoas o muscoli profondi, compressione vascolo-nervosa)        |                                      |                                    |                                         |
| Trattamento iniziale                                                                        | 40 – 50                              | 60 – 80                            | 1-2                                     |
| Mantenimento                                                                                | 20 – 30                              | 30 – 60                            | 5-7                                     |
| Emorragia cerebrale/spinale<br>Emorragia gastro-intestinale<br>Emorragie del collo-faringe^ |                                      |                                    |                                         |
| Trattamento iniziale                                                                        | 50 – 100                             | 50 – 100                           | 1-7                                     |
| Mantenimento                                                                                | 20 – 30                              | 20 – 40                            | 8-21                                    |
| Emorragia renale                                                                            | 20 – 30                              | 30 – 40                            | 5-7                                     |
| Trauma accidentale di media gravità                                                         | 30 – 50                              | 40 – 60                            | 2-5                                     |
| Trauma cranico                                                                              | 50 – 100                             | 50 – 100                           |                                         |
| Chirurgia maggiore°                                                                         | 50 – 100                             | 50 – 100                           | 7-15                                    |
| Chirurgia minore°°                                                                          | 30 – 40                              | 50 – 80                            | 1-5                                     |

\*Sia nel trattamento di episodi emorragici che per la gestione degli interventi chirurgici, è sempre indicato un attento monitoraggio della risposta clinica individuale e dei livelli minimi circolanti di FVIII prima della successiva infusione. Il dosaggio dei livelli plasmatici di FVIII dopo infusione di concentrato è spesso necessario al fine di verificare che siano effettivamente raggiunti i livelli attesi in rapporto alla dose somministrata (recupero *in vivo* entro i limiti attesi, vedi paragrafi 5.2.1 e 5.2.3).

\*\*La durata del trattamento va comunque valutata in relazione all'andamento clinico e fino a completa risoluzione dell'emorragia.

^Emorragie con rischio di compressione delle vie aeree.

°Dosaggio da somministrare prima dell'intervento. La copertura emostatica successiva all'intervento chirurgico viene mantenuta per 7-15 giorni con dosaggi di FVIII o FIX tali da assicurare livelli plasmatici superiori a 40-50%.

°°Dosaggio da somministrare prima dell'intervento. La copertura emostatica successiva all'intervento chirurgico viene mantenuta per 1-5 giorni a seconda del tipo di procedura, con dosaggi di FVIII/ FIX tali da assicurare livelli plasmatici superiori a 40-50%.

### 1. Condizioni cliniche per cui viene proposto il trattamento

L'Emofilia A o B è una malattia della coagulazione dovuta alla carenza del Fattore VIII (FVIII) o IX (FIX) che comporta un aumento del rischio emorragico, sia spontaneo che post-traumatico (interventi chirurgici, estrazioni dentarie, traumi accidentali). Si manifesta con diversi livelli di gravità, che riflettono, in linea di massima, l'entità del difetto di FVIII o FIX, a sua volta determinato dal tipo di mutazione genica. Pertanto, gli emofilici vengono definiti gravi se il loro livello di FVIII o FIX circolante è inferiore a 1% del normale; moderati se il livello di FVIII/FIX è compreso tra 1 e 5% del normale; lievi se il livello di FVIII o FIX supera il 5% ma è inferiore al 40%. Dal punto di vista delle manifestazioni cliniche, in genere, quanto più importante è il deficit del fattore, tanto più frequenti e gravi sono le emorragie. Gli emofilici gravi, dunque, presentano episodi emorragici più frequenti e spesso 'spontanei', cioè senza una causa ben definita. Negli emofilici gravi, inoltre, le emorragie si verificano più frequentemente a carico delle articolazioni (emartri) e dei muscoli (ematomi) ma possono avvenire anche in altre sedi (apparato digerente, rene e vie urinarie, sistema nervoso centrale), potendo mettere a rischio la vita del paziente se colpiscono organi vitali. Gli emartri colpiscono, generalmente, le articolazioni maggiori (caviglia, ginocchio, gomito) e tendono a ripresentarsi nel tempo (recidive), spesso in una stessa articolazione (articolazione bersaglio). Il succedersi degli emartri comporta una degenerazione progressiva della articolazione interessata e l'insorgenza di un quadro di artropatia cronica con conseguenze più o meno gravi sulla funzione articolare.

Gli episodi emorragici spontanei sono meno frequenti negli emofilici moderati e lievi. Generalmente, questi pazienti presentano, infatti, episodi emorragici in seguito a traumi, interventi chirurgici, estrazioni dentarie e altre procedure che comportano un aumentato rischio di emorragia.

### 2. In che cosa consiste il trattamento

Il trattamento dell'emofilia si basa sulla somministrazione del concentrato del fattore mancante, mediante infusione endovenosa. Tale trattamento viene chiamato "terapia sostitutiva" e consiste nella somministrazione di concentrati dei fattori della coagulazione a dosi variabili, a seconda del peso corporeo del soggetto, della gravità dell'emofilia e del tipo di emorragia. È molto importante che la loro somministrazione sia effettuata molto precocemente, non appena si avvertono i primi sintomi di un'emorragia e, idealmente, entro 2 ore dalla loro comparsa, poiché ciò consente di evitare o ridurre al minimo i danni a carico delle articolazioni o degli organi colpiti.

La somministrazione dei concentrati del fattore mancante può, inoltre, essere effettuata in regime di profilassi, cioè in assenza di emorragia, ad intervalli preordinati e in maniera continua. Ciò consente di prevenire gran parte degli episodi emorragici spontanei e secondari a traumi e, specialmente, gli emartri. La prevenzione di questi, in particolare, è molto importante poiché consente di prevenire le loro conseguenze sulla funzionalità delle articolazioni.

### 3. Alternative al trattamento sostitutivo

Negli emofilici A gravi e moderati e in tutti gli emofilici B, non esistono alternative terapeutiche altrettanto efficaci al trattamento con concentrati del fattore mancante. Negli emofilici A lievi, invece, un farmaco chiamato desmopressina o DDAVP è in grado di far aumentare, anche se transitoriamente, i livelli di FVIII circolante. Tuttavia, non sempre i livelli raggiunti sono sufficienti per garantire un'ottimale coagulazione del sangue. In tal caso, anche in questi pazienti, è necessario ricorrere al trattamento con concentrati di FVIII.

Inoltre, negli emofilici di qualsiasi gravità, sia emofilici A che B, i farmaci anti-fibrinolitici [acido tranexamico (Ugurol, Tranex)] possono contribuire a controllare piccole emorragie della bocca e dell'apparato gastro-enterico.

#### **4. Prodotti per la terapia sostitutiva**

Esistono due tipi di concentrati di fattore VIII o IX per il trattamento sostitutivo: quelli ottenuti dal plasma di donatori, detti plasmaderivati, e quelli ottenuti in colture cellulari utilizzando tecniche d'ingegneria genetica. Questi ultimi sono detti ricombinanti. Entrambi i tipi di prodotto sono ugualmente efficaci nel curare o prevenire le emorragie.

La scelta del prodotto da utilizzare per il trattamento dipende, perciò, dalla valutazione dei rischi e dei benefici, dalla risposta individuale del paziente al prodotto stesso, dalla disponibilità dei diversi prodotti, dalle preferenze del paziente. Essa viene, quindi, effettuata dopo un approfondito dialogo tra medico e paziente (o in caso di minori, con i suoi genitori) nel corso del quale egli/essi viene/vengono informato/i dei potenziali rischi e benefici derivanti dalla scelta di uno o di altro prodotto tra quelli disponibili.

#### **5. Benefici attesi**

Numerosi studi hanno dimostrato la validità e i benefici del trattamento sostitutivo dell'emofilia. Fra i principali vantaggi vi è, sicuramente, la risoluzione e la prevenzione delle emorragie, utilizzando regimi di profilassi. Questi sono in grado di prevenire, in particolare, gli ematriti con conseguente riduzione dei danni alle articolazioni. Inoltre, è stato osservato che i regimi di profilassi, per il fatto stesso che preven-  
gono gran parte delle emorragie, comportano una riduzione dei ricoveri ospedalieri e degli accessi in Pronto Soccorso. Da ciò deriva, non solo un miglioramento della qualità di vita della persona affetta da emofilia, ma anche dei suoi familiari. Vi sono, inoltre, dati che lasciano intravedere minori costi globali per la gestione a lungo termine della malattia e ulteriori benefici in termini di inserimento sociale, frequenza scolastica, capacità lavorativa.

#### **6. Rischi connessi al trattamento**

##### ***A) Sicurezza virale:***

Fino al 1985, i concentrati plasmaderivati non erano sottoposti a procedure specifiche atte ad inattivare o eliminare eventuali virus contaminanti (metodiche di inattivazione/esclusione virale). Il loro uso fu perciò associato alla trasmissione di infezioni virali, come i virus dell'epatite B e C (HBV e HCV) e il virus dell'immunodeficienza umana (HIV). In seguito, l'applicazione di queste metodiche ha progressivamente consentito di ottenere concentrati plasmaderivati sempre più sicuri rispetto alla trasmissione di tali virus. Da oltre un ventennio, infatti, non sono più stati segnalati casi di trasmissione di epatite virale o HIV correlabili all'uso dei concentrati plasmaderivati di FVIII o FIX. Tuttavia, l'origine biologica dei concentrati plasmaderivati non consente di considerare nullo il rischio di trasmissione di agenti infettivi mediante la loro somministrazione. In particolare, non può essere escluso il rischio di trasmissione di agenti virali o altri patogeni non noti o emergenti e resistenti alle attuali metodiche di inattivazione/esclusione, come per esempio il Parvovirus B19 o il Parvo 4 la cui presenza nei plasmaderivati è stata anche recentemente confermata da un ampio studio condotto dal CDC degli U.S.A.

Dal 1992 grazie alla disponibilità dei prodotti ricombinanti, il rischio di trasmissione d'infezioni virali trasmesse dal sangue e dai suoi derivati è stato ulteriormente minimizzato, poiché tali concentrati non derivano da plasma umano, ma sono prodotti in laboratorio, utilizzando colture di cellule nelle quali, con tecnologie di ingegneria genetica, è stato introdotto il gene umano responsabile della sintesi del FVIII (FVIII ricombinante, rFVIII) o del FIX (FIX ricombinante, rFIX). Tuttavia, il rischio di trasmissi-

sione di agenti infettivi non può essere considerato nullo, anche per i prodotti ricombinanti, dato che nel loro processo produttivo vengono impiegate componenti biologiche (cellule di origine animale) che potrebbero essere contaminate da agenti infettivi emergenti o non ancora noti. In vent'anni di utilizzo clinico non vi è, però, alcuna prova di trasmissione di tali infezioni. Anche a questi prodotti, inoltre, sono applicate procedure di inattivazione/esclusione virale, volte a minimizzare il rischio di trasmissione di agenti patogeni.

### ***B) Sviluppo di inibitori:***

Attualmente la maggior complicità della terapia dell'emofilia è lo sviluppo di inibitori. Si tratta di anticorpi specifici diretti contro il FVIII o il FIX che rendono quasi o del tutto inefficace il trattamento sostitutivo. Il rischio di sviluppo di inibitore è massimo nell'emofilia A grave (incidenza 25-30%), minore nell'emofilia A moderata e nell'emofilia A lieve. L'insorgenza di inibitori è invece più rara nell'emofilia B (incidenza 2-3%). Tuttavia, in circa la metà dei pazienti emofilici B con inibitore sono state segnalate manifestazioni allergiche gravi, come reazioni anafilattiche e sindrome nefrosica in associazione al trattamento con concentrati di FIX.

L'inibitore usualmente compare entro i primi 15-20 giorni di trattamento e il rischio di sua comparsa tende a diminuire con l'aumentare dei giorni di trattamento, fino a divenire minore del 3% quando sono trascorsi più di 50-150 giorni di trattamento. Tuttavia, il rischio di comparsa di inibitore non può mai considerarsi nullo nel corso della vita di un paziente emofilico. Questo è il motivo per cui devono essere eseguiti frequenti test di monitoraggio (ogni 3-5 giorni di esposizione) nel corso dei primi 20-50 giorni di trattamento e, successivamente, con frequenza minore. Tuttavia, è comunque consigliabile eseguire almeno un test all'anno (in occasione dei controlli di check-up annuali), nonché prima di sottoporsi a intervento chirurgico, specie se programmato, e ogni qualvolta c'è anche il minimo sospetto di inefficacia o minore efficacia del trattamento sostitutivo usualmente praticato.

Occorre tenere presente che lo sviluppo di inibitore in pazienti emofilici va sempre più delineandosi come una condizione a patogenesi multifattoriale, a determinare la quale concorrono fattori di differente origine. Tra questi, alcuni sono di origine genetica e non possono, quindi, essere modificati, altri sono legati alle modalità di trattamento, altri ancora derivano da coincidenze tra trattamento sostitutivo e condizioni cliniche particolari che possono indurre una stimolazione del sistema immunitario del paziente a produrre anticorpi verso il fattore estraneo infuso.

Per quanto riguarda il rischio di sviluppo di inibitore in rapporto al tipo di concentrato utilizzato, non sono attualmente disponibili solide evidenze scientifiche che dimostrino un diverso rischio con l'uso di concentrati plasmaderivati o ricombinanti. In particolare, gli studi clinici effettuati con concentrati di FVIII ricombinante hanno mostrato un'incidenza di inibitore compresa tra 15 e 35%. Vi sono inoltre segnalazioni in piccole casistiche di pazienti, trattati con un singolo concentrato plasmaderivato, che riportano un'incidenza di inibitore compresa fra 0 e 12%.

Tuttavia, il confronto tra gli studi effettuati con i prodotti ricombinanti e plasmaderivati è difficile e non ha, sinora, prodotto risultati conclusivi, considerate le notevoli differenze riguardanti le caratteristiche dei pazienti inclusi e la frequenza di monitoraggio dell'inibitore. Né analisi comprensive dei differenti studi che hanno affrontato tale problema sono riuscite a mettere in evidenza differenze sostanziali nel rischio di sviluppo di inibitore in pazienti trattati con concentrati di FVIII plasmaderivati o ricombinanti. Per tale motivo, uno studio randomizzato, attualmente in corso, sta valutando se vi sono differenze nell'incidenza di inibitori in pazienti trattati con l'uno o l'altro tipo di prodotti (plasmaderivati e ricombinanti).

Allo stato attuale, permangono pertanto notevoli incertezze circa l'influenza del tipo di concentrati di FVIII nel determinare la comparsa dell'inibitore e non è possibile stabilire, con certezza, se esso sia maggiore o minore a seconda che si utilizzino concentrati plasmaderivati o ricombinanti.

In ogni caso, al fine di identificare precocemente la presenza di inibitore, anche a bassi livelli, è indispensabile effettuare un prelievo di sangue presso il Centro Emofilia ogni 3-5 giorni di trattamento per i primi 20 giorni, ogni 3 mesi sino a 50-100 giorni di trattamento, ogni 6 mesi sino a 150 giorni e, successivamente, almeno una volta all'anno.

Inoltre, come già detto, pur non essendovi evidenze a supporto di un aumentato rischio di inibitore in

caso venga effettuato un cambio del concentrato utilizzato (da plasmaderivato a ricombinante o da un ricombinante ad un altro), è buona norma effettuare il controllo di inibitore in queste situazioni, in particolare in corrispondenza dei primi 20 giorni di trattamento con il nuovo prodotto.

## **7. Probabilità di successo/insuccesso del trattamento**

L'insuccesso del trattamento sostitutivo è legato, prevalentemente, all'utilizzo di dosi inadeguate o non somministrate ai dovuti intervalli o alla sospensione del trattamento prima della completa risoluzione dell'emorragia. Infatti, l'infusione di una o due dosi è efficace per la risoluzione di oltre il 90% degli episodi emorragici. Ciò implica che è molto importante che il paziente si attenga strettamente alle prescrizioni fornitegli dal suo medico e che lo informi tempestivamente in caso noti una minore efficacia del trattamento.

Un'altra causa di insuccesso è legata allo sviluppo di inibitori (vedi sopra).

## **8. Possibili conseguenze legate allo sviluppo di inibitore**

Le conseguenze legate allo sviluppo di inibitore dipendono dal livello di inibitore presente in circolo (basso titolo se il livello non supera 5 BU/ml; bassa risposta anticorpale se il livello non ha mai superato il valore di 5 BU/ml) e dalla persistenza o meno dell'inibitore stesso.

Nel caso di inibitore a bassa risposta è possibile mantenere l'efficacia del trattamento con FVIII o IX aumentando le dosi. In tali casi è anche possibile effettuare efficacemente la profilassi, seppure utilizzando dosi di fattore più elevate. Nel caso di inibitore ad alta risposta (titolo che aumenta oltre 5 BU/ml nei 15 giorni seguenti la somministrazione del concentrato), il trattamento con i concentrati di FVIII o FIX potrebbe, invece, non essere più efficace e si potrebbe rendere necessario l'uso di farmaci alternativi per la cura delle emorragie.

Lo sviluppo di inibitori è in alcuni casi transitorio (in particolare, gli inibitori a bassa risposta possono essere transitori) ma, nella maggioranza dei casi con inibitore ad alta risposta, è necessario instaurare un trattamento che viene definito di "induzione dell'immunotolleranza" ed è volto a smorzare la risposta del sistema immunitario del paziente e a far scomparire l'inibitore. Questo trattamento consiste nell'infusione di concentrato di FVIII, spesso ad alte dosi, preferibilmente tutti i giorni o, talora, a giorni alterni, fino alla scomparsa dell'inibitore. Generalmente, ciò richiede diversi mesi ed a volte anche anni. Il trattamento dovrebbe essere iniziato il più presto possibile ma, a volte, se non vi sono episodi emorragici frequenti, si preferisce aspettare che il livello di inibitore si riduca a meno di 10 BU/ml, perché un basso livello d'inibitore al momento dell'inizio del trattamento di immunotolleranza offre maggiori garanzie di successo e di più rapida scomparsa dell'inibitore. Il concentrato di FVIII che viene utilizzato per l'immunotolleranza è, in genere, lo stesso che il paziente stava utilizzando al momento della comparsa dell'inibitore. Tuttavia, anche in questo caso, la scelta del prodotto da utilizzarsi deriva un approfondito dialogo tra il medico e il paziente (o in caso di minori, con i suoi genitori) nel corso del quale egli/essi viene/vengono informato/i dei potenziali rischi e benefici derivanti dalla scelta dell'uno o dell'altro tra i diversi prodotti disponibili, tenendo in conto i diversi rischi e benefici, le preferenze del paziente, la disponibilità dei concentrati ed i costi del trattamento.

In caso di insuccesso dell'immunotolleranza e, comunque, fino a quando essa non viene ottenuta, le emorragie potranno essere trattate o prevenute con l'utilizzo di concentrati diversi: il fattore VII attivato ricombinante o il concentrato del complesso protrombinico attivato; il primo è un concentrato ricombinante, il secondo un plasmaderivato. Questi prodotti sono, però, generalmente meno efficaci della terapia sostitutiva con il fattore mancante.

## **9. Possibili conseguenze nel caso non venga eseguito il trattamento**

Il mancato trattamento prescritto comporta un rischio di mancata guarigione e/o di recidive emorragiche, con conseguente rischio di sviluppo di danni permanenti. In particolare, in caso di coinvolgimento di organi vitali, le emorragie possono anche essere fatali.

## **10. La scelta del tipo di trattamento**

Come già sottolineato, la scelta del tipo di trattamento è frutto di un dialogo approfondito tra medico e paziente. Quest'ultimo o i suoi genitori (in caso di minori) viene/vengono direttamente coinvolto/i nel processo decisionale al fine di favorirne l'adesione alla tipologia del trattamento, alle prescrizioni terapeutiche e al monitoraggio dell'efficacia del trattamento stesso. Inoltre, la stessa partecipazione del paziente alla decisione terapeutica è volta a tenere nella dovuta considerazione le sue specifiche esigenze e/o eventuali limitazioni che potrebbero influire sulla corretta esecuzione della terapia.

## MODULO DI CONSENSO INFORMATO

## Luogo

## Data

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Responsabile<br/>Unità Operativa</b> | <i>Gentile Signore,<br/>Nella relazione di cura fra medico e paziente è importante che vi siano dei momenti in cui confrontarsi sulle scelte di salute: in particolare, è suo diritto ricevere tutte le informazioni necessarie per poter condividere con il Suo medico, in modo consapevole, la scelta relativa al trattamento.</i> |  |
| Prof./Dott.                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
| Tel.                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
| Email                                   | <i>Questo documento ha lo scopo di affiancare il medico nel fornirle un'informazione corretta e completa riguardo le sue condizioni cliniche, affinché Lei possa esprimere una scelta libera e informata.</i>                                                                                                                        |  |
| Altri<br>riferimenti:                   | Questa informazione al consenso per il trattamento è fornita al <input type="checkbox"/> paziente                                                                                                                                                                                                                                    |  |
| <b>Referenti di Area</b>                | COGNOME: _____ NOME: _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |
| Prof./Dott.                             | DATA NASCITA: _____ LUOGO: _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| Tel.                                    | <input type="checkbox"/> genitore/tutore di paziente minore                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |
| Email                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
| Prof./Dott.                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
| Tel.                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
| Email                                   | Dal dott./dott.ssa: Cognome: _____ Nome: _____                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |

1. Condizioni/motivazioni cliniche per cui si propone il trattamento:

Ha compreso le condizioni cliniche per cui mi si propone il trattamento?

Si

☐ Ho chiesto ulteriori chiarimenti

## 2. Informazioni riguardo il trattamento di cui è allegata una scheda informativa

Ha compreso le informazioni riguardo il trattamento?

□ Si

☐ Ho chiesto ulteriori chiarimenti

### 3. Benefici attesi:

## Ha compreso i benefici attesi?

□ Si

☐ Ho chiesto ulteriori chiarimenti

#### 4. Probabilità di successo e insuccesso riguardo il trattamento:

Ha compreso le probabilità di successo e insuccesso riguardo il trattamento?

□ Si

☐ Ho chiesto ulteriori chiarimenti

### 5. Rischi connessi con il trattamento:

Ha compreso i rischi connessi con il trattamento?

□ Si

☐ Ho chiesto ulteriori chiarimenti

#### 6. Possibili conseguenze associate allo sviluppo di inibitore:

Ha compreso le possibili conseguenze associate all'eventuale sviluppo d'inibitore?

□Si

☐ Ho chiesto ulteriori chiarimenti

## 7. Possibili alternative relative a quanto proposto:

Ha compreso le eventuali possibili alternative relative a quanto proposto?

□ Si

☐ Ho chiesto ulteriori chiarimenti

8. Possibili conseguenze nel caso non venga eseguito il trattamento:

Ha compreso le conseguenze derivanti dalla mancata esecuzione?

□ Si

☐ Ho chiesto ulteriori chiarimenti

## DICHIARAZIONE DEL MEDICO

Io sottoscritto ..... dichiaro di aver informato il paziente/i genitori del paziente..... sulle sue condizioni cliniche/le condizioni cliniche del loro figlio..... sui relativi possibili trattamenti, procedure ed accertamenti, in modo chiaro, con linguaggio semplice, assicurandomi della sua/loro comprensione, di aver risposto ad ogni domanda. Dichiaro, inoltre di prendere atto della sua/loro libera decisione di seguito espressa.

Data ...../...../.....

Firma del medico .....

## FIRMA RELATIVA A INFORMAZIONI RICEVUTE

Io sottoscritto/Noi sottoscritti ..... dichiaro/dichiariamo di aver ricevuto informazioni che mi/ci hanno permesso di comprendere le mie condizioni cliniche/le condizioni cliniche di nostro figlio e di scegliere liberamente tra le varie opzioni disponibili, anche alla luce degli ulteriori chiarimenti da me/da noi richiesti, quale prodotto utilizzare per la mia terapia sostitutiva/la terapia sostitutiva di nostro figlio....., affetto da emofilia..... nato a ..... il .....

Data ...../...../.....

Firma del paziente .....

Firma dell'eventuale mediatore culturale .....

Firma dei genitori/tutore in caso di minore

**Padre**..... nato a ..... il .....

FIRMA.....

**Madre**..... nata a ..... il .....

FIRMA.....

**Tutore**..... nato a ..... il .....

FIRMA.....

Firma dell'eventuale mediatore culturale .....

## ESPRESSIONE DEL CONSENSO

Le/Vi viene qui richiesto di dichiarare o di rifiutare il suo/vostro consenso a utilizzare per la sua terapia sostitutiva / per la terapia sostitutiva di suo figlio il prodotto ..... della ditta ..... di cui ha/avete ricevuto copia del Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Potrà/Potrete comunque, in qualsiasi momento successivo, revocare il consenso che qui sta/state esprimendo.

Io sottoscritto/noi sottoscritti ....., valutate le informazioni ricevute:

☐ **ACCONSENTO**

☐ **NON ACCONSENTO**

al trattamento con **INSERIRE NOME COMMERCIALE DEL PRODOTTO**

in Regime .....

Data ...../...../.....

Firma del paziente.....

Firma dei genitori/tutore in caso di minore

**Padre**..... nato a ..... il.....

**FIRMA**.....

**Madre**..... nata a ..... il.....

**FIRMA**.....

**Tutore**..... nato a ..... il.....

**FIRMA**.....

## REVOCA DEL CONSENSO:

Io sottoscritto/noi sottoscritti, ....., dopo essere stato informat/i sulle motivazioni e la natura dell'atto clinico proposto, sui suoi benefici, rischi, alternative, e sulle conseguenze cui mi espongo/esponiamo nostro figlio nel caso in cui non venga eseguito, revoco/revochiamo il consenso precedentemente espresso.

Data ...../...../.....

Firma del paziente.....

Firma dei genitori/tutore in caso di minore

**Padre**..... nato a ..... il.....

**FIRMA**.....

**Madre**..... nata a ..... il.....

**FIRMA**.....

**Tutore**..... nato a ..... il.....

**FIRMA**.....

