



Regione Lombardia

DECRETO N° 437

Del 27/01/2014

Identificativo Atto n. 73

DIREZIONE GENERALE SALUTE

Oggetto

APPROVAZIONE DELLE LINEE DI INDIRIZZO PER LA TERAPIA DELL'EMOFILIA
E DELLE COAGULOPATIE CONGENITE

L'atto si compone di _____ pagine
di cui _____ pagine di allegati,
parte integrante





Regione Lombardia

IL DIRETTORE GENERALE

PREMESSO che le coagulopatie congenite:

- sono patologie emorragiche caratterizzate dalla carenza di specifici fattori della coagulazione;
- sono patologie a bassa prevalenza ma ad elevata intensità di cure poiché i pazienti, oltre alle problematiche emorragiche, manifestano anche altre complicanze correlate alla patologia stessa e alle terapie;
- richiedono un approccio sanitario multidisciplinare sia per la diagnosi e terapia specialistica (ematologo, trasfusionista, laboratorista) che per la gestione globale del paziente (pediatra, medico di famiglia, odontoiatra, chirurgo, internista ecc.);

DATO ATTO 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.*";

VISTO il D.P.C.M. 29/11/2001 "*Definizione dei livelli essenziali di assistenza*", che prevede un'assistenza specifica rivolta ai soggetti affetti da malattie rare;

VISTA la legge n. 219 del 21/10/2005 "*Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione degli emoderivati*";

RICHIAMATA la d.g.r. n. VII/7328 dell'11/12/2001 "*Individuazione della rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare, ai sensi del D.M. 279/2001*", che tra l'altro ha individuato i Presidi sanitari che costituiscono la rete per la diagnosi ed il trattamento delle malattie rare;

RICHIAMATI i successivi provvedimenti di aggiornamento della rete regionale delle malattie rare:

- DGR n. VII/20784 del 16/02/2005;
- DGR n. VIII/3069 del 1/08/2006;
- DGR n. VIII/8884 del 20/01/2009;
- DGR n. IX/3014 del 15/02/2012;
- DGR n. X/4814 del 6/02/2013;





Regione Lombardia

- DDG Sanità n. 4978 del 1/06/2011;
- DGR n. X/419 del 19/07/2013;

VISTA la legge regionale n. 5 dell'8/02/2005 "*V° Piano regionale sangue e plasma della Regione Lombardia per gli anni 2005-2009*";

RICHIAMATO il decreto n. 7557 del 30/06/2006 "*Individuazione del presidio di coordinamento regionale per le Coagulopatie congenite*" che ha identificato nella Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, il Presidio di Coordinamento Regionale per le coagulopatie congenite;

VISTA la legge regionale n. 33 del 30/12/2009 e in particolare l'art. 44 che disciplina il trattamento profilattico e sintomatico domiciliare dell'emofilico;

VISTO il "*Piano socio-sanitario 2010-2014*" approvato con d.c.r. n. IX/88 del 17/11/2010;

VISTO l'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sulla definizione dei percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da Malattie Emorragiche Congenite (MEC) (Rep. atti n. 66/CSR);

RICHIAMATA la DGR n. X/1185 del 20/12/2013 "*Determinazioni in ordine alla gestione del servizio socio-sanitario regionale per l'esercizio 2014 (di concerto con l'Assessore Cantù)*";

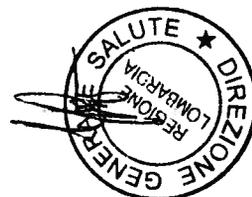
DATO ATTO che nel 2001 presso l'Istituto Superiore di Sanità è stato istituito il Registro Nazionale delle Malattie Rare, in attuazione dell'articolo 3 del D.M. 279/2001, il quale si occupa anche di monitorare le Malattie Emorragiche Congenite (MEC);

PRESO ATTO che Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (RNCC), fornisce il dato epidemiologico sulla prevalenza delle diverse coagulopatie in Italia, sulle complicanze delle terapie e sui fabbisogni dei farmaci necessari al trattamento;

DATO ATTO che gli ultimi dati disponibili del Registro (2011), rilevano che in Lombardia il numero totale di pazienti affetti da tali patologie è di 1569;

CONSIDERATO che:

- la cura dell'emofilia e delle coagulopatie congenite ha avuto grandi sviluppi negli ultimi decenni incrementando l'aspettativa di vita di questi malati;
- la terapia consta nel trattamento farmacologico, basato sia su prodotti plasmaderivati, che sui prodotti a tecnologia ricombinante;





Regione Lombardia

- attualmente il trattamento avviene attraverso la somministrazione del fattore coagulativo carente e i due principali regimi terapeutici sono: la terapia “on demand” e la profilassi;
- nei Paesi più evoluti come l’Italia viene largamente utilizzata l’autoinfusione domiciliare da quando sono disponibili in commercio i concentrati;

VISTO il documento “*Linee di indirizzo per la terapia dell’emofilia e delle coagulopatie congenite*” elaborato dal Gruppo di Lavoro di esperti nell’impiego di farmaci per le suddette patologie, attivo presso la DG Salute;

CONSIDERATO che il documento di cui trattasi contiene linee di indirizzo terapeutiche fondate sull’aggiornamento delle evidenze scientifiche disponibili in accordo anche con le più recenti indicazioni fornite dalla Federazione Mondiale dell’Emofilia e che tali indicazioni terapeutiche, sono volte ad ottimizzare l’impiego delle risorse salvaguardando l’efficacia e la sicurezza delle cure;

RITENUTO di approvare il documento “*Linee di indirizzo per la terapia dell’emofilia e delle coagulopatie congenite*” - Allegato parte integrante del presente provvedimento;

RITENUTO che le ASL, le Strutture Sanitarie e i Presidi di Rete Malattie Rare (RMR) nel corso dell’anno 2014, dovranno attuare le indicazioni contenute nel documento di cui trattasi, prevedendo l’adozione di un protocollo d’intesa sottoscritto dalla ASL, dalle Strutture Sanitarie di competenza territoriale e dai Presidi di Rete Malattie Rare inerenti, il quale dovrà essere inviato alla DG Salute;

RITENUTO di:

- favorire la massima diffusione del documento tra tutti gli operatori sanitari regionali;
- monitorare l’applicazione delle linee di indirizzo avvalendosi del supporto del Gruppo di Lavoro di esperti sopra richiamato;
- disporre la pubblicazione del documento sul sito web della DG Salute;

VISTI:

- la L.R. n. 20/2008, nonché i provvedimenti organizzativi della X legislatura ed in particolare la d.g.r. n. X/3 del 20.3.2013 “*Costituzione delle Direzioni Centrali e Generali, Incarichi e altre disposizioni organizzative – I Provvedimento Organizzativo – X Legislatura*”;
- il decreto del Segretario Generale n. 7110 del 25.7.2013 recante “*Individuazione delle strutture organizzative e delle relative competenze ed aree di attività delle Direzioni Generali della Giunta Regionale – X Legislatura*”, con particolare riferimento alle competenze dell’Unità Organizzativa ‘Governo dei dati, delle strategie e piani del sistema sanitario’;



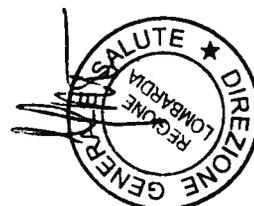


Regione Lombardia

DECRETA

- 1) **Di approvare** il documento “*Linee di indirizzo per la terapia dell'emofilia e delle coagulopatie congenite*” - Allegato parte integrante del presente provvedimento.
- 2) **Di disporre** che le ASL, le Strutture Sanitarie e i Presidi di Rete Malattie Rare (RMR) nel corso dell'anno 2014, dovranno attuare le indicazioni contenute nel documento di cui al punto 1, prevedendo l'adozione di un protocollo d'intesa sottoscritto dalla ASL, dalle Strutture Sanitarie di competenza territoriale e dai Presidi di Rete Malattie Rare inerenti, il quale dovrà essere inviato alla DG Salute.
- 3) **Di disporre:**
 - la massima diffusione del documento tra tutti gli operatori sanitari regionali;
 - il monitoraggio dell'applicazione delle linee di indirizzo contenute nel documento, avvalendosi del supporto del Gruppo di Lavoro di esperti nell'impiego di farmaci per il trattamento delle coagulopatie congenite, attivo presso la DG Salute;
 - la pubblicazione del documento sul sito web della DG Salute.

IL DIRETTORE GENERALE
Walter Begamaschi



ALLEGATO AL DECRETO N..... DEL

**LINEE D'INDIRIZZO PER LA TERAPIA
DELL'EMOFILIA E DELLE COAGULOPATIE
CONGENITE**

**a cura del GRUPPO DI ESPERTI SULL'IMPIEGO DEI FARMACI
NELL'EMOFILIA IN REGIONE LOMBARDIA**

A. Andreassi, M. Bersani, A. Buzzi, I. Fortino, G. Gamba, V. Ladisa, PM. Mannucci, L. Merlino, L. D. Notarangelo, D. Rossi, I. Ruggeri, M. Salmoiraghi, E. Santagostino.



1. Introduzione

Il trattamento del paziente con coagulopatia congenita si basa sull'infusione del fattore della coagulazione carente: praticata dal paziente stesso, dai suoi familiari o dal medico di famiglia, nell'ambito del cosiddetto trattamento domiciliare. Tale modalità, infatti, consente la massima tempestività di intervento e si associa alla maggiore efficacia della terapia e ad una migliore qualità della vita.

Negli ultimi decenni vi sono stati notevoli progressi in campo terapeutico per quanto riguarda l'emofilia e, più in generale, le coagulopatie congenite. Da un lato l'evoluzione tecnologica dei processi di purificazione ed inattivazione virale ha condizionato l'immissione in commercio di nuovi concentrati plasma-derivati e, dall'altro, i primi prodotti ricombinanti sono stati sostituiti da prodotti di nuova generazione (1). Inoltre, numerose molecole innovative con prolungata permanenza nel plasma sono attualmente in fasi avanzate di sperimentazione (2, 3). Alla luce di tali importanti sviluppi, riteniamo opportuna la stesura di linee di indirizzo terapeutiche fondate sull'aggiornamento delle evidenze scientifiche disponibili (4, 5) in accordo anche con le più recenti indicazioni fornite dalla Federazione Mondiale dell'Emofilia (6). Queste indicazioni terapeutiche sono volte ad ottimizzare il più possibile l'impiego delle risorse in un periodo di crisi economica globale, salvaguardando al massimo gli aspetti relativi alla efficacia ed alla sicurezza, nonché all'attuale eccellente qualità di vita del paziente con coagulopatia congenita.

2. Gestione del plasma regionale - il conto lavoro

La normativa nazionale e regionale tendono all'autosufficienza ed il modello di gestione del plasma nella nostra regione si fonda sul conto lavoro. In particolare, il plasma ottenuto dal sangue raccolto dai servizi trasfusionali e non utilizzato per uso clinico diventa di proprietà delle aziende ospedaliere e



viene ritirato dall'industria di trasformazione. I costi di trasformazione sono sostenuti da AREU (Azienda Regionale Emergenza e Urgenza) su mandato e finanziamento regionale. Ogni azienda ospedaliera matura un credito in termini di plasmaderivati, pari a tutti i plasmaderivati ottenibili dal proprio quantitativo di plasma ceduto all'industria di trasformazione. La Struttura Regionale di Coordinamento (SRC), su mandato di AREU, in base alla propria programmazione condivisa con le aziende ospedaliere, ordina all'industria di trasformazione i plasmaderivati da consegnare alle Aziende Ospedaliere, riducendo così il loro credito. Ogni Azienda Ospedaliera può ricevere plasmaderivati in quantità superiore al proprio conferimento grazie alla compensazione effettuata dalla SRC. Le Aziende Ospedaliere in eccedenza che hanno ceduto una parte dei propri plasmaderivati fatturano alle destinatarie la loro cessione alle tariffe regionali maggiorate dell'IVA (10%, in quanto cessione di farmaci).

La raccolta del plasma in Regione Lombardia, destinato alla lavorazione industriale per la produzione di plasmaderivati, è cospicua, tendenzialmente sempre in aumento e permette di coprire più dei 2/3 delle necessità in plasmaderivati.

Questa modalità di produzione è estremamente importante perché garantisce la disponibilità di plasma derivati anche in caso di carenza di prodotti commerciali e inoltre assicura l'utilizzo pieno e ottimale della donazione.

3. Aggiornamenti sulla efficacia e sicurezza dei concentrati

La gestione clinica dell'emofilia è enormemente migliorata negli ultimi venti anni (1, 7). I più importanti progressi riguardano la sicurezza virale dei concentrati, l'introduzione del regime terapeutico di profilassi invece del trattamento "a domanda" (8) e lo sviluppo di terapie specifiche per i pazienti che sviluppano alloanticorpi contro il fattore carente (inibitori). Sebbene la comparsa di inibitori tuttora rappresenti la più grave complicanza della terapia sostitutiva, in particolare



nell'emofilia A, la disponibilità di prodotti di origine plasmatica e ricombinante contenenti fattori della coagulazione in forma attivata (denominati agenti bypassanti) consente di controllare e arrestare il sanguinamento anche in presenza di tali anticorpi (9,10). Inoltre, il trattamento di induzione dell'immunosoppressione (ITI), basato sulla somministrazione endovenosa regolare e prolungata di concentrato di fattore VIII (FVIII), permette di eliminare gli anticorpi inibitori in circa 2/3 dei casi (11). Tutti questi progressi, in aggiunta al miglior controllo dell'infezione da HIV ottenuto con i nuovi e potenti farmaci antiretrovirali e alla concreta possibilità di eradicare l'infezione da virus C dell'epatite con le terapie a base di interferone, hanno portato l'attesa di vita dei pazienti emofilici al pari di quella della popolazione generale, quantomeno nei paesi con buone risorse economiche (12, 13).

3.1 Efficacia

Nel contesto sopra riportato si apprezza ancor di più la forte evidenza che tutti i concentrati oggi disponibili, siano essi di origine plasmatica o ricombinante, sono dotati di un alto grado di efficacia nel prevenire e controllare le emorragie tipiche dell'emofilia (ad esempio l'emartro), con un tasso di successo di oltre il 90% con una o due dosi (14, 15). Pertanto, riguardo all'efficacia, tutti i prodotti possono in generale essere considerati intercambiabili, purchè vengano utilizzati nell'ambito delle indicazioni e secondo i regimi posologici approvati e siano fatte salve le istanze e le scelte individuali secondo quanto condiviso tra medico e paziente.

3.2 Sicurezza infettiva

L'infusione di grandi quantità di prodotti plasmatici da singolo donatore e/o di concentrati plasma-derivati non sottoposti a metodiche virucidiche ha, in passato, trasmesso epatite virale alla maggior parte dei pazienti con emofilia (16, 17), determinando anche la diffusione dell'infezione da HIV in una certa quota di casi. E' ormai passato quasi un quarto di secolo da quando i fattori VIII e IX (FVIII e FIX) sono stati prodotti per la prima volta con le tecniche del DNA ricombinante, nonché da quando i



fattori di origine plasmatica sono stati resi sicuri dalla contaminazione con i virus ematogeni (epatitici, HIV) che tanti gravi problemi avevano creato negli anni '70 e '80.

Negli ultimi decenni, la sicurezza in termini di infettività dei prodotti ricombinanti e plasma-derivati è andata sempre più aumentando. La letteratura scientifica documenta inequivocabilmente che dalla fine degli anni '80 non si è registrato alcun caso di trasmissione di virus epatitici e/o HIV (18, 19). Tale profilo di sicurezza è stato recentemente confermato anche nell'ambito del programma di sorveglianza in corso in Europa dal 2008 (European Haemophilia Safety Surveillance System, EUHASS, www.EUHASS.org).

Diversi fattori hanno contribuito a migliorare notevolmente la sicurezza virale dei concentrati. In particolare, una maggiore garanzia di non-infettività del pool di plasma da cui sono prodotti è stata conseguita con l'adozione della quarantena delle unità plasmatiche e l'applicazione di una tecnica assai sensibile come la NAT (nucleic acid amplification testing). Tutti i prodotti plasma-derivati oggi disponibili nel nostro Paese derivano da plasma controllato con test NAT.

Un ruolo essenziale per la sicurezza virale dei concentrati è inoltre da attribuire alle procedure di inattivazione virale, divenute parte integrante del processo produttivo. La maggior parte delle industrie farmaceutiche attualmente adotta almeno due metodiche di inattivazione, associando il trattamento con solventi e/o detergenti al trattamento al calore per i concentrati di FVIII, e abbinando la nanofiltrazione per i concentrati di FIX.

A tali stringenti misure di sicurezza rispondono anche i concentrati di fattori della coagulazione prodotti dall'industria di trasformazione in conto-lavorazione dal plasma raccolto in Regione Lombardia attraverso la rete dei Centri trasfusionali (PLASMASAFE, EMOCLOT, AIMAFIX, UMAN COMPLEX).



Per quanto riguarda l'evoluzione dei fattori ricombinanti, sono stati aggiunti al processo di produzione industriale metodi virucidici simili a quelli utilizzati per i concentrati plasmatici (soprattutto il solvente/detergente). Inoltre, sono state progressivamente rimosse dal processo produttivo proteine umane e animali che potenzialmente avrebbero potuto trasmettere infezioni. Questi cambiamenti hanno sicuramente aumentato la percezione di sicurezza infettiva dei prodotti ricombinanti attualmente usati in Italia: anche se bisogna ricordare che anche i prodotti di prima generazione formulati in presenza di albumina umana si erano dimostrati esenti da rischio infettivo, tanto che uno di essi è ancora registrato in Italia e molti altri paesi (Recombinate, Baxter).

Non vi è quindi alcun dubbio che i concentrati ricombinanti e plasmatici hanno un alto livello di sicurezza infettiva: tuttavia, come per ogni prodotto biologico, non si può garantire un livello di rischio completamente azzerato.

Sono stati infatti documentati alcuni casi di infezione da parvovirus B19 trasmesso da concentrati plasmatici (20, 21), anche se l'impiego della NAT dovrebbe escludere la presenza di questo virus e, recentemente, è stata svelata la contaminazione delle colture cellulari utilizzate nel processo produttivo di due prodotti ricombinanti (Cerezyme e Fabrazyme, utilizzati rispettivamente nella terapia sostitutiva della malattia di Gaucher e di Fabry) da parte di un virus della famiglia dei vesivirus, condizione che ha determinato la temporanea sospensione dal mercato di quest'ultimi (22). Ciò indica la possibilità di infezioni cross-specie nonostante le sofisticate tecnologie impiegate nei processi produttivi e gli stretti controlli a cui i prodotti biologici sono sottoposti.

Infine, da oltre un decennio, l'emergenza della nuova variante della malattia di Creutzfeld-Jacob (vCJD) è tuttora oggetto d'indagine per la possibilità teorica di trasmissione per via trasfusionale (22). Riguardo alla forma classica (CJD), non vi è alcuna evidenza di trasmissione nell'uomo da sangue, plasma o prodotti derivati dal plasma (24, 25) e le linee guida internazionali dei principali organismi regolatori (EMA e FDA) non la considerano associata ad alcun rischio trasfusionale. Per quanto



riguarda la forma variante (vCJD), in base ai dati ad oggi disponibili, esiste un rischio potenziale di trasmissione attraverso i prodotti emoderivati, tuttavia fino ad ora mai verificatosi né scientificamente dimostrato. La trasfusione è stata identificata come probabile causa di trasmissione di alcuni casi della vCJD in Inghilterra in pazienti che avevano ricevuto sangue non leuco-depleto (26-29). E' stato anche riportato il riscontro autoptico nella milza di un soggetto emofilico inglese della proteina prionica corrispondente alla vCJD; tuttavia, la causa di morte del soggetto non era correlata alla vCJD, né lo stesso aveva manifestato alcun sintomo suggestivo per tale malattia. La via di trasmissione del prione in questo paziente non è stata definitivamente accertata: peraltro, è sostanzialmente impossibile escludere la possibilità di trasmissione per via alimentare (30).

Ad oggi il rischio della presenza di prioni nei prodotti plasma-derivati è considerevolmente ridotto dall'applicazione delle severe regole di selezione dei donatori; inoltre, per ulteriore precauzione, il plasma inglese non è utilizzato per la produzione di prodotti plasma-derivati e le persone che hanno vissuto anche per breve periodo nel Regno Unito sono escluse dalle donazioni. Inoltre, bisogna considerare che 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 questi ultimi, la riduzione del rischio di contaminazione ottenibile con tali procedure è stimabile da 100.000 fino a più di 1.000.000 di volte) (31, 32).

In Italia, negli ultimi anni, l'AIFA ha disposto alcune sospensioni cautelative dalla distribuzione di specifici lotti di prodotti plasma-derivati (soprattutto immunoglobuline) in cui erano confluite donazioni di soggetti con malattie/sintomi neurologici non chiaramente diagnosticati. Tali provvedimenti, del tutto precauzionali, sono stati implementati per garantire la sicurezza d'uso dei prodotti in questione pur nel sospetto di un minimo rischio infettivo e sono stati revocati riammettendo i prodotti implicati all'uso terapeutico una volta accertata l'assenza di tale, seppur minimo, rischio (33).

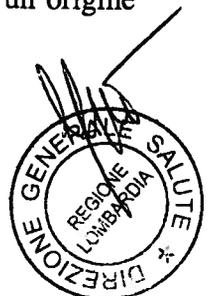


In conclusione, la sicurezza infettiva dei prodotti disponibili per il trattamento dell'emofilia, siano essi di origine plasmatica o ricombinante, è oggi assai elevata. Molteplici programmi di sorveglianza sono attualmente in vigore e vengono continuamente aggiornati per identificare e monitorare ogni potenziale rischio infettivo emergente, anche se minimo.

3.3 Sviluppo di inibitore

La complicanza più grave della terapia dell'emofilia è attualmente rappresentata dallo sviluppo di alloanticorpi inibitori, che possono rendere inefficace la terapia sostitutiva (19, 34-35). Tale complicanza è piuttosto frequente nell'emofilia A grave (incidenza pari al 30% nei bambini che intraprendono il trattamento con FVIII) mentre nell'emofilia B la comparsa di inibitori è assai rara e si associa di solito alla presenza di uno specifico tipo di mutazioni del gene del FIX rappresentato dalle ampie delezioni (36). Inoltre, in circa la metà degli emofilici B con inibitore sono state segnalate manifestazioni allergiche gravi, quali anafilassi e/o sindrome nefrosica, in associazione al trattamento con concentrati di FIX (37).

I pazienti a maggior rischio di sviluppo di inibitore verso il FVIII sono i bambini con emofilia A grave che vengono per la prima volta esposti al trattamento sostitutivo (pazienti precedentemente non trattati, PUPs in lingua Inglese). Il rischio di sviluppo d'inibitore è massimo in concomitanza delle prime 15-20 esposizioni al concentrato per poi ridursi gradualmente man mano che il paziente riceve successivi trattamenti fino a diventare molto basso nei pazienti che sono stati trattati per oltre 50 giorni di esposizione (pazienti già precedentemente trattati, PTPs in lingua Inglese). Tuttavia, il rischio di sviluppare inibitore, seppur minimo, persiste anche dopo centinaia di esposizioni ed è quindi presente anche in pazienti adulti (38). I meccanismi responsabili dell'insorgenza di questa complicanza rimangono ancora parzialmente sconosciuti, sebbene siano stati identificati fattori di rischio genetici, ambientali e legati alle modalità di trattamento (34, 35) che, nell'insieme, indicano un'origine complessa e multifattoriale.



Studi prospettici con follow-up prolungato condotti in PUPs e in PTPs hanno consentito di valutare l'incidenza cumulativa di inibitore, cioè il parametro che meglio definisce l'entità del rischio di sviluppo di inibitore nei pazienti emofilici (39). Numerosi studi sperimentali in vitro e nell'animale (40, 41) hanno valutato se vi era una differenza nella capacità dei concentrati di FVIII di diversa origine (ricombinante o plasmatica) di determinare un maggiore rischio di sviluppo di inibitore. Vi sono stati anche almeno 6 studi clinici di coorte in PUPs (42-47) e due revisioni sistematiche della letteratura (39, 48) che hanno affrontato questo problema. Questi studi non hanno per ora fornito risultati conclusivi. Tale situazione d'incertezza giustifica l'esecuzione di uno studio clinico randomizzato che, coordinato dall'Italia, si sta svolgendo in 22 paesi in 4 continenti: lo studio SIPPET, Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers (49). SIPPET è stato disegnato ed avviato per stabilire se i prodotti ricombinanti e plasmatici siano egualmente immunogenici o se invece esistano differenze nel rischio di sviluppo di inibitori in PUPs con emofilia A grave associate all'uso di una determinata classe di concentrati.

Pertanto nei bambini con emofilia A grave che intraprendono il trattamento con FVIII non sono ancora disponibili evidenze che possano supportare l'adozione di uno specifico tipo di prodotto terapeutico al fine di ridurre il rischio di insorgenza di inibitore. Né, per quanto riguarda il rischio di sviluppo di inibitore nell'emofilia B, ad oggi vi sono evidenze che suggeriscono alcuna particolare associazione con il tipo di prodotto utilizzato per la terapia sostitutiva (37).

Gli studi condotti nei PTPs, che da un prodotto già in uso passano all'impiego di un nuovo prodotto, hanno rilevato una incidenza di sviluppo di inibitore "de novo" pari o inferiore a 2 per mille pazienti/anno (39, 50). In base ai numerosi studi ad oggi disponibili non vi sono evidenze che supportino un aumentato rischio di sviluppo di inibitore in emofilici PTPs che cambiano prodotto passando da un concentrato di FVIII plasma-derivato ad uno di origine ricombinante o da un prodotto ricombinante ad un altro (50-53). E' comunque sempre opportuna un'attenta sorveglianza quando un



nuovo prodotto viene introdotto nella pratica clinica ed i pazienti lo adottano in sostituzione del concentrato precedentemente usato.

4. Raccomandazioni per la terapia

4.1 Raccomandazioni generali

4.1.1. Consenso informato

I vantaggi ed i rischi associati alle diverse opzioni terapeutiche devono essere approfonditamente spiegati e discussi con il paziente e/o i familiari. L'ottenimento del consenso scritto da custodire nella cartella clinica è d'obbligo per la somministrazione di emocomponenti ed emoderivati, tuttavia tale procedura è raccomandata anche per la somministrazione di prodotti ricombinanti. Data l'importanza di tale aspetto, alleghiamo in appendice a queste linee di indirizzo terapeutico un modello di consenso informato, che può essere adattato secondo le specifiche situazioni locali ed individuali.

4.1.2. Stato registrativo dei prodotti

L'utilizzo di prodotti registrati entro le indicazioni previste dovrebbe essere preferito all'uso di prodotti non registrati o al di fuori delle indicazioni a meno che non esistano chiari vantaggi a favore dell'opzione terapeutica o dell'indicazione non registrata. Rientra in quest'ultima condizione l'impiego dei concentrati di FVIII e FIX in regimi di induzione dell'immunosoppressione (ITI) in pazienti con emofilia A o B ed inibitore persistente, specie se ad alta risposta anamnesticca. Nessuno dei concentrati di FVIII/FIX oggi disponibili, infatti, ha specifica indicazione all'uso in tali regimi, ed il loro utilizzo deve essere considerato ai sensi della attuale normativa come Off-Label (normativa di riferimento:

- Legge 648/1996: medicinali erogabili a totale carico del SSN.
- Legge 94/1998 normativa sull'uso speciale dei farmaci «Legge Di Bella».
- Decreto Ministeriale 279 del 18 maggio 2001: malattie rare.



- Decreto Ministeriale dell'8 maggio 2003: accesso anticipato o allargato.
- Legge 296/2006 (Finanziaria 2007 lettera Z).
- legge 244/2007 (Finanziaria 2008).
- Circolare del Ministero della Salute del 12/2/2007).

Tuttavia, l'ITI rappresenta il trattamento di scelta per i pazienti con inibitore non trattabili, a domanda o in profilassi, con dosi standard di FVIII o FIX come già ampiamente raccomandato (6, 54-56). Pertanto si raccomanda l'adozione di un apposito consenso informato scritto al fine di documentare l'adesione al trattamento ITI e la scelta del prodotto per tale terapia.

Si precisa che per tale indicazione sarà avanzata alla Commissione Tecnico Scientifica dell'Agenzia Italiana del Farmaco la richiesta di inserimento negli elenchi dei medicinali di cui alla legge 648/96. Si evidenzia che i prodotti non registrati, sono da utilizzare nell'ambito di studi clinici.

4.1.3. Vaccinazioni

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

4.1.4. Concentrati di fattori della coagulazione

I pazienti con coagulopatie ereditarie 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), anche perché questi farmaci sono notevolmente meno costosi dei prodotti biologici.

4.1.5. 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 malattia di von Willebrand lieve, in quanto efficace, esente dal rischio di trasmissione di infezioni e meno costosa (57). La dose da impiegarsi è 0.3 mcg/kg per via endovenosa opportunamente diluita in soluzione fisiologica ed infusa in circa 20-30 min. La stessa dose può essere somministrata per via sottocutanea. Indipendentemente dalle modalità di somministrazione, si raccomanda di valutare preventivamente la risposta individuale dei pazienti candidati alla terapia mediante il dosaggio plasmatico del Fattore VIII/Fattore von Willebrand dopo 60 e 240 minuti dall'inizio della somministrazione di una dose test. L'efficacia del trattamento è comunque sempre da verificare mediante analogo monitoraggio laboratoristico in caso di somministrazioni ripetute (es. chirurgia).

La DDAVP può determinare ritenzione idrica e conseguente iponatremia. È consigliabile cautela nell'impiego di questo farmaco in bambini di età inferiore a 2 anni ed in soggetti anziani, mentre l'uso durante la gravidanza ed in pazienti con malattie cardiovascolari è da effettuarsi, quando necessario, sotto controllo medico.

4.1.6. Acido tranexamico

L'acido tranexamico è un agente antifibrinolitico che inibisce competitivamente l'attivazione del plasminogeno a plasmina. Questo prodotto si rivela particolarmente utile nel trattamento di emorragie mucose, ferite aperte, interventi odontoiatrici ed in associazione alla desmopressina (DDAVP). La dose raccomandata per l'uso endovenoso è di 10 mg/kg x 3/die mentre per via orale si somministrano 25 mg/kg x 3/die (58). Il farmaco è controindicato in pazienti con malattia tromboembolica e deve essere assolutamente evitato in caso di ematuria. È altrettanto controindicata l'associazione con concentrato di complesso protrombinico o con Feiba. L'acido tranexamico può invece essere impiegato in associazione al Fattore VIIa ricombinante.



4.1.7. Colla di fibrina

Questo agente viene impiegato con successo per promuovere l'emostasi locale in pazienti con difetti congeniti o acquisiti della coagulazione (59).

4.2 Linee di indirizzo sulla scelta dei farmaci antiemofilici

Non vi è alcun dubbio che tutti i concentrati di FVIII e di FIX disponibili e registrati in Italia, sia di origine plasmatica che ricombinante, sono efficaci nell'arrestare o prevenire le emorragie: non vi è da questo punto di vista nessuna evidenza che uno sia superiore a un altro in termini di efficacia. Inoltre, è stata stabilita con ancora maggiore certezza e solidità l'elevata sicurezza infettiva dei concentrati di FVIII e di FIX, sia di origine ricombinante che plasmatica, disponibili agli emofilici italiani sin dall'inizio degli anni 90.

Lo sviluppo di inibitori, soprattutto negli emofilici A gravi, è attualmente il maggior problema non risolto per quanto riguarda la terapia sostitutiva dell'emofilia. A questo riguardo, non vi è al momento evidenza clinica sufficiente per poter indirizzare la scelta del clinico in favore di un prodotto di origine plasmatica o di uno di origine ricombinante (60). Ci troviamo in quella situazione che in lingua Inglese si chiama "clinical equipoise" (incertezza clinica), che implica la mancanza di evidenze per scegliere un prodotto piuttosto che un altro. Tale situazione giustifica l'esecuzione dello studio clinico controllato SIPPET che è stato precedentemente menzionato e che è attualmente in corso (49). Quindi, in base alle evidenze disponibili ad oggi, pur riconoscendo nel rischio di inibitore il principale problema relativo alla sicurezza della terapia, questo gruppo di esperti non esprime alcun indirizzo in favore dei prodotti di origine ricombinante o di quelli di origine plasmatica: incoraggiando piuttosto scelte condivise tra medico e paziente che tengano conto delle attitudini e delle specifiche esigenze individuali. Tale posizione rispecchia quella recentemente espressa dalla Federazione Mondiale dell'Emofilia (6) che, analogamente, raccomanda la condivisione della scelta terapeutica con il paziente nel rispetto delle



diverse realtà locali e delle specifiche necessità individuali, senza tuttavia esprimere una preferenza sul tipo di prodotto da utilizzare come prima scelta.

5. Principi di terapia

Si riportano brevemente di seguito i principi generali di terapia relativi alle principali sindromi emofiliche, per ulteriori dettagli si consiglia anche di riferirsi al Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) per i Disordini Ereditari Emorragici sviluppato nell'ambito della Rete Regionale per le malattie rare in Lombardia (http://malattierare.marionegri.it/images/downloads/PDTA/PDTA_schede/disordini_ereditari_emorragici.pdf)

5.1 Emofilia A

Il trattamento sostitutivo praticato al bisogno prevede la somministrazione di FVIII al dosaggio stabilito in base al tipo ed alla gravità dell'episodio emorragico (4). L'infusione è da ripetersi ogni 12-24 ore sino a completa risoluzione dell'emorragia. E' sempre indicato eseguire un attento monitoraggio della risposta clinica individuale. Inoltre, il dosaggio dei livelli plasmatici di FVIII dopo infusione di concentrato è spesso necessario nella pratica clinica per il monitoraggio del trattamento, al fine di verificare che siano effettivamente raggiunti livelli attesi di FVIII circolante, in rapporto alla dose somministrata (recupero in-vivo entro i limiti attesi).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità e la Federazione Mondiale dell'Emofilia raccomandano l'impiego della profilassi primaria nei bambini con emofilia grave, sin dai primi anni di vita e con durata indefinita (61). Tale raccomandazione, che identifica nella profilassi la strategia terapeutica ottimale per la prevenzione dell'emorragie e delle conseguenti sequele, si fonda su studi osservazionali (8), su studi controllati (62) ed è ulteriormente supportata dai risultati di due recenti studi randomizzati confrontanti il regime di trattamento profilattico e al bisogno (63, 64).



La profilassi primaria viene generalmente praticata somministrando 25-30 U/Kg di concentrato di FVIII per 3 volte a settimana (4). E' tuttavia indicato eseguire un monitoraggio della risposta clinica individuale e, periodicamente, effettuare una determinazione dei livelli di FVIII a distanza di 48-72 ore dalla precedente infusione, allo scopo di personalizzare il dosaggio adeguandolo in maniera che i livelli di FVIII circolante non siano inferiori al 2% (o a 2 UI/dl). Negli ultimi anni, per facilitare l'inizio precoce della profilassi, sono stati suggeriti regimi che prevedono, quantomeno inizialmente, la somministrazione di una sola infusione settimanale di concentrato di FVIII; la frequenza delle infusioni viene in genere gradualmente aumentata con il progredire dell'addestramento nel trattamento domiciliare e, comunque, in base alla necessità clinica (65, 66).

5.2 Emofilia A con inibitore

L'approccio terapeutico in presenza di inibitore risulta assai problematico e la descrizione delle possibili strategie di trattamento e delle modalità d'impiego delle singole terapie esula dagli scopi di queste linee di indirizzo generali. La complessità delle scelte tra le varie opzioni disponibili e le principali indicazioni sono riportate estesamente in raccomandazioni specifiche nazionali ed internazionali a cui si rimanda (54, 56).

Nei casi in cui è possibile attuare la terapia sostitutiva con FVIII, la dose iniziale deve essere comprensiva della quota di FVIII necessaria per neutralizzare l'anticorpo e di quella richiesta per ottenere l'incremento desiderato del FVIII circolante (54, 56). Le dosi successive saranno somministrate ogni 4-12 ore allo scopo di mantenere il FVIII plasmatico a livelli adeguati.

La scelta dell'agente bypassante (Feiba o NovoSeven) per il trattamento delle emorragie nei pazienti con inibitore ad alta risposta anamnesticca si fonda sulla risposta clinica individuale oltre che su considerazioni riguardanti i diversi regimi terapeutici, la loro praticabilità a domicilio e quindi la conseguente aderenza terapeutica (54, 56). A tale proposito, si raccomanda l'ottenimento del consenso informato scritto da conservare nella cartella clinica. Nei pazienti candidati al trattamento di induzione



dell'immunotolleranza e, particolarmente, se tale trattamento viene pianificato precocemente rispetto alla comparsa dell'inibitore, si dovrebbe preferire l'impiego di NovoSeven, a meno che tale farmaco non risulti clinicamente inefficace, allo scopo di eliminare il rischio di risposta anamnesticca e quindi di favorire l'inizio dell'ITI in presenza di bassi titoli di inibitore (54-56).

Anche la scelta di intraprendere il trattamento ITI con uno specifico concentrato di FVIII di origine plasmatica o ricombinante deve essere adeguatamente discussa con il paziente e/o i familiari (60) al fine di ottenere lo specifico consenso scritto. Peraltro, va tenuto presente, in considerazione dell'alto costo dell'ITI, che in Regione Lombardia è disponibile un concentrato di FVIII prodotto da conto lavoro.

5.3 Malattia di von Willebrand

Le strategie terapeutiche e le modalità d'impiego delle singole terapie disponibili sono estesamente riportate in linee guida specifiche (67, 68). La DDAVP dovrebbe essere usata, quando possibile, in preferenza ai prodotti plasma-derivati. Nei casi in cui la DDAVP risultasse inefficace o controindicata, i concentrati plasmatici di FVIII/Fattore von Willebrand (VWF) costituiscono la terapia di scelta (67, 68). Si sottolinea che i concentrati di FVIII purificati mediante cromatografia per immunoaffinità così come il FVIII ricombinante non contengono invece VWF. Il crioprecipitato non essendo virus-inattivato dovrebbe essere evitato. In caso di emorragia di tipo mucoso non controllata dai concentrati di FVIII/VWF la trasfusione di concentrati piastrinici può costituire un'opzione terapeutica aggiuntiva.

5.4 Emofilia B

La scelta del concentrato di FIX per la terapia sostitutiva degli emofilici B è sostanzialmente guidata dalle stesse considerazioni fatte per l'emofilia A a cui peraltro si aggiunge l'aspetto favorevole di un ridotto rischio di sviluppo di inibitore, indipendentemente dal tipo di concentrato utilizzato.

Il FIX ricombinante (Benefix) non è ancora registrato per l'uso in pazienti di età inferiore a 6 anni, per mancanza di dati dagli studi clinici registrativi. Tuttavia, ulteriori studi in pazienti di età pediatrica sono



attualmente in corso. La terapia sostitutiva con FIX plasma-derivato deve fondarsi sull'uso di concentrati di FIX purificato che comportano una minore attivazione del sistema coagulativo dei concentrati del complesso protrombinico contenenti oltre al FIX anche altri fattori vitaminici-K dipendenti (69, 70).

Il trattamento degli episodi emorragici prevede la somministrazione di FIX al dosaggio stabilito in base al tipo ed alla gravità dell'episodio emorragico quotidianamente sino alla guarigione completa (4).

La profilassi primaria può essere generalmente praticata somministrando 40 U/Kg di concentrato di FIX per 2 volte a settimana. E' tuttavia indicato eseguire un monitoraggio della risposta clinica individuale e, periodicamente, effettuare una determinazione dei livelli di FIX a distanza di almeno 72 ore dalla precedente infusione, allo scopo di personalizzare il dosaggio adeguandolo in maniera che i livelli di FIX circolante non siano inferiori a 2 UI/dl.

5.5 Emofilia B con inibitore

Dato che l'insorgenza di inibitori nell'emofilia B grave si associa alla presenza di ampie delezioni del gene del FIX (36) si raccomanda, ove possibile, di effettuare la diagnosi genetica molto precocemente, prima che la terapia sostitutiva si renda necessaria, allo scopo di identificare i pazienti a rischio di sviluppo di inibitore. Per tali pazienti si raccomanda di effettuare le prime 10-20 infusioni di concentrato di Fattore IX in ambiente medico in considerazione del rischio di insorgenza di reazioni allergiche gravi in corso di trattamento. Simili precauzioni sono analogamente raccomandate per gli emofilici B gravi non precedentemente trattati e per i quali non è disponibile la diagnosi genetica.

5.6 Deficit di Fattore XI

Nessuno specifico concentrato di Fattore XI è registrato in Italia, tuttavia questo concentrato (Hemoleven, LFB) è disponibile per importazione diretta previa autorizzazione di AIFA. Particolare cautela deve essere osservata nell'utilizzo di questo concentrato in pazienti con preesistenti fattori di rischio trombotico. In alternativa, il trattamento sostitutivo di scelta è costituito dal plasma virus-



inattivato da preferirsi al plasma fresco congelato. Il trattamento è indicato in pazienti con livelli plasmatici di Fattore XI < 5 U/dl che sono in genere soggetti ad emorragie in seguito a trauma o chirurgia (71). Il rischio emorragico è più difficilmente prevedibile in pazienti con livelli di Fattore XI compresi tra 5 e 50 U/dl. In questi casi la presenza di una chiara storia emorragica può giustificare il trattamento sostitutivo. Se l'anamnesi per diatesi emorragica è silente trova indicazione l'acido tranexamico ed, eventualmente, la DDAVP (72), mentre il trattamento sostitutivo viene limitato al bisogno.

5.7 Deficit di Fattore VII

Il fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa, Novoseven, Novo Nordisk) è registrato per il trattamento sostitutivo alla dose di 15-20 mcg/Kg ogni 6 ore. Anche il concentrato di Fattore VII plasma-derivato (Provertin TIM 3, Baxter) è registrato e deve essere utilizzato secondo la gravità della carenza e la situazione clinica considerando che i livelli di Fattore VII sufficienti per l'emostasi sono di circa 10-20 U/dl e possono essere conseguiti e mantenuti somministrando 30-40 U Fattore VII /kg ogni 12 ore. Per maggiori dettagli riguardanti il trattamento del deficit congenito di Fattore VII si rimanda a Linee Guida specifiche (71).

5.8 Deficit di Fattore II o Fattore X

Il trattamento sostitutivo si fonda sull'uso del concentrato di complesso protrombinico da somministrare alla dose di 10-20 U/Kg e da ripetere secondo necessità. Un concentrato di FX (Fattore XP, CSL Behring) contenente tuttavia anche Fattore IX, seppure in quantità minore, è disponibile per importazione diretta previa autorizzazione di AIFA.

In alternativa, il trattamento di scelta è costituito dal plasma virus-inattivato, da preferirsi al plasma fresco congelato. Per maggiori dettagli riguardanti il trattamento del deficit congenito di Fattore II o di Fattore X si rimanda a Linee Guida specifiche (71).



5.9 Deficit di Fattore V

Non esiste un prodotto specifico per questa carenza e la terapia si fonda sull'uso del plasma virus-inattivato, da preferirsi al plasma fresco congelato da somministrare alla dose di 15-20 ml/Kg, ripetibile secondo necessità. Per maggiori dettagli riguardanti il trattamento del deficit congenito di Fattore V si rimanda a Linee Guida specifiche (71). E' in corso di sviluppo, per ora sperimentale, un concentrato plasmatico di fattore V (Kedrion).

5.10 Deficit di fibrinogeno

Il concentrato virus-inattivato di fibrinogeno (Haemocomplettan P, CSL Behring) rappresenta il prodotto di scelta e, pur non essendo ancora registrato in Italia, è disponibile per importazione diretta previa comunicazione ad AIFA. In alternativa, il trattamento sostitutivo di scelta è costituito dal plasma virus-inattivato (15-20 ml/Kg) da preferirsi al plasma fresco congelato o al crioprecipitato. Per maggiori dettagli riguardanti il trattamento del deficit congenito di Fibrinogeno si rimanda a Linee Guida specifiche (71).

5.11 Deficit di Fattore XIII

Il concentrato purificato e virus-inattivato di Fattore XIII (Fibrogammin P, CSL Behring) non è disponibile in Italia ma può esserne effettuata l'importazione diretta previa autorizzazione di AIFA. Data la lunga emivita del Fattore XIII, la profilassi rappresenta una valida modalità di somministrazione del concentrato potendo essere attuata ad intervalli dilazionati (3-4 settimane). Il plasma virus-inattivato (15-20 ml/Kg) costituisce il trattamento alternativo, da preferirsi al plasma fresco congelato o al crioprecipitato. Per maggiori dettagli riguardanti il trattamento del deficit congenito di Fattore XIII si rimanda a Linee Guida specifiche (71). E' in via di registrazione un concentrato ricombinante di fattore XIII (NovoNordisk).



6. Modalità di erogazione dei concentrati

L'uso dei concentrati di fattori della coagulazione per il trattamento in ambito ospedaliero, ambulatoriale e domiciliare avviene in accordo alla vigente normativa sulla prescrizione e dispensazione sul territorio di questi farmaci ad elevato costo. Per facilitare il trattamento domiciliare i prodotti antiemofilici sono erogati dal Servizio Sanitario Nazionale (classe A /PHT) secondo duplice via di distribuzione: strutture pubbliche (ASL, Farmacie Ospedaliere), farmacie private aperte al pubblico (farmacie sul territorio). Unica eccezione è rappresentata dal concentrato di fattore VII attivato ricombinante (NovoSeven, Novo Nordisk) classificato come medicinale di classe H (Ospedaliero), ma autorizzato per la somministrazione domiciliare, la cui distribuzione avviene esclusivamente tramite la ASL di residenza del paziente o la Farmacia Ospedaliera.

Per tutti i prodotti in classe A/PHT è stato stabilito (Decreto Ministeriale 22.12.2000) che la prescrizione da parte del medico di medicina generale sia consentita solo sulla base della diagnosi e del piano terapeutico (posologia e durata del trattamento) indicati dai Centri Emofilia di Riferimento individuati dalla Regione Lombardia (appendice 7.3). Riteniamo che tale modalità di prescrizione di questi prodotti risponda bene alle esigenze pratiche di utilizzo a domicilio, tenendo anche in giusta considerazione il costo della terapia e la complessità della gestione del paziente emofilico che necessita di competenze di centri specialistici.

Al fine di uniformare le modalità di prescrizione dei prodotti per la terapia sostitutiva da parte dei Centri Emofilia si raccomanda quanto segue:

- stesura del piano terapeutico previsto per il trattamento domiciliare di routine (vedi allegato in appendice 7.4 per la prescrizione di farmaci per le malattie rare in Regione Lombardia) con una durata di almeno 1 mese, ma non superiore a 12 mesi. La previsione del fabbisogno di ciascun paziente si fonda sul consumo medio precedentemente documentato nel paziente stesso.



- ulteriori piani terapeutici per il trattamento di episodi emorragici acuti possono rendersi necessari in aggiunta a quanto previsto per il trattamento domiciliare di routine (vedi modello in appendice 7.5). Si sottolinea che questi piani aggiuntivi non sono in alcun senso da considerarsi alternativi o sostitutivi rispetto alla prescrizione per l'usuale terapia domiciliare.
- I piani terapeutici vengono inviati alle ASL perché provvedano in proprio alla dispensazione.
- Una copia del piano terapeutico deve essere conservata c/o il Centro Emofilia.
- Il paziente deve relazionare al Centro che lo ha in cura ogni dettaglio relativo alle infusioni praticate a domicilio (motivo del trattamento, dosi impiegate, n. di lotto del concentrato), secondo quanto previsto dalla specifica normativa regionale per l'autoinfusione (Legge Regionale 30.12.2009, n° 33). Se il paziente non è autorizzato all'autoinfusione, il medico di medicina generale è chiamato a collaborare con il Centro Emofilia al fine di attivare una opportuna rete assistenziale che garantisca al paziente la somministrazione del concentrato al domicilio (assistenza infermieristica domiciliare).



7. Appendice

7.1 Evidenze e conseguenti indirizzi per la terapia nell'emofilia

Evidenze	Indirizzo terapeutico
<p><u>Efficacia:</u> tutti i concentrati di FVIII e di FIX registrati in Italia, sia di origine plasmatica che ricombinante, sono similmente efficaci nell'arrestare o prevenire le emorragie.</p>	<p>Tutti i concentrati sono da considerarsi intercambiabili, purchè impiegati nell'ambito delle indicazioni e secondo i regimi posologici approvati e fatte salve le istanze e le scelte individuali condivise tra medico e paziente.</p>
<p><u>Sicurezza infettiva:</u> tutti i concentrati disponibili sia di origine plasmatica che ricombinante, hanno caratteristiche di elevata sicurezza, sebbene per ogni prodotto biologico non sia possibile garantire l'assoluta assenza di rischio.</p>	<p>L'identificazione e l'eventuale monitoraggio di potenziali rischi infettivi emergenti, anche se remoti, devono essere perseguiti attraverso i programmi clinici di sorveglianza in atto c/o i Centri Emofilia</p>
<p><u>Rischio di inibitore in bambini con emofilia A grave mai trattati precedentemente (PUPs):</u> non vi sono evidenze definitive riguardo alla possibilità che i concentrati di FVIII di origine ricombinante o plasmatica determinino un'incidenza d'inibitore significativamente differente.</p>	<p>Non si esprime alcun indirizzo in favore dei prodotti di origine ricombinante o di quelli di origine plasmatica. Si incoraggiano piuttosto scelte condivise tra medico e paziente che tengano conto delle attitudini e delle specifiche esigenze individuali.</p>
<p><u>Rischio di inibitore in pazienti con emofilia A grave precedentemente trattati (PTPs):</u> non vi sono evidenze che supportano un rischio aumentato in pazienti già multitrattati che cambiano prodotto passando da un concentrato plasma-derivato ad uno ricombinante o da un prodotto ricombinante ad un altro.</p>	<p>La sorveglianza è comunque opportuna quando un nuovo concentrato viene introdotto nella pratica clinica ed i pazienti lo adottano in sostituzione del concentrato precedentemente usato.</p>
<p><u>Rischio di inibitore in pazienti con emofilia B:</u> non vi sono evidenze che supportano alcuna particolare associazione con il tipo di concentrato di FIX utilizzato per la terapia sostitutiva.</p>	<p>La scelta del concentrato di FIX per la terapia è guidata dalle stesse considerazioni di sicurezza infettiva ed efficacia già riportate per l'emofilia A.</p>



7.2 Foglio Informativo

Il presente Foglio informativo potrebbe contenere termini a Lei non familiari. La invitiamo a chiedere agli specialisti che l'assistono la spiegazione di qualsiasi termine o informazione che non Le fossero chiari. La invitiamo inoltre a rivolgere al Suo medico tutte le domande che ritiene necessarie prima di firmare il Consenso. Se crede, può chiedere al Suo medico curante di prendere contatto con il Centro emofilia per ottenere le informazioni che ritiene necessarie.

L'Emofilia A/B è una malattia ereditaria della coagulazione dovuta alla carenza del Fattore VIII/IX, e comporta un incremento del rischio di emorragie sia spontaneo che post-traumatico (interventi chirurgici, estrazioni dentarie, traumi).

Le emorragie si verificano più frequentemente a carico delle articolazioni (emartri) e dei muscoli (ematomi), ma possono colpire anche altri organi (tubo digerente, sistema nervoso centrale) mettendo il paziente a rischio di vita.

Gli emartri tendono inoltre a ripresentarsi nel tempo (recidive) e spesso colpiscono una o più articolazioni (articolazioni bersaglio), che vanno incontro a degenerazione progressiva della loro struttura e all'insorgenza di un quadro di artropatia cronica che può determinare gravi handicap.

Le emorragie devono essere curate con la somministrazione tempestiva di concentrati di FVIII/IX al fine di evitare o limitare i danni a carico degli organi colpiti. I concentrati dei fattori della coagulazione vengono somministrati per via endovenosa a dosi variabili a seconda del peso del soggetto, della gravità dell'emofilia e del tipo di emorragia.

Esistono due tipi principali di concentrati: quelli derivati dal plasma di donatori e quelli ottenuti in laboratorio o ricombinanti. Entrambi sono ugualmente efficaci nel curare o prevenire le emorragie. L'applicazione di varie procedure di inattivazione virale ha progressivamente consentito di ottenere concentrati plasmaderivati sempre più sicuri nei confronti dei virus dell'epatite A, B, C e HIV. Da oltre un ventennio infatti non sono più stati segnalati casi di trasmissione di epatite virale o HIV correlabili



all'uso dei concentrati attualmente in commercio. Data l'origine biologica di questi concentrati, il rischio di trasmissione di agenti infettivi non può comunque essere considerato nullo perché agenti infettivi non ancora noti o emergenti potrebbero potenzialmente contaminare il plasma umano d'origine.

Dal 1992 grazie alla disponibilità dei prodotti ricombinanti, il rischio di trasmissione d'infezioni virali è stato ulteriormente minimizzato, poiché tali concentrati non derivano da plasma umano, ma sono prodotti in laboratorio con tecnologie di ingegneria genetica. Tuttavia il rischio di trasmissione di agenti infettivi non può essere considerato nullo anche per questi prodotti ricombinanti dato che nel processo produttivo vengono impiegate componenti biologiche (cellule di origine animale) che potrebbero potenzialmente essere contaminate da agenti infettivi non ancora noti o emergenti.

Attualmente la maggior complicanza della terapia dell'emofilia è lo sviluppo di inibitori. Si tratta di anticorpi specifici diretti contro il FVIII/IX che rendono quasi o del tutto inefficace il trattamento con concentrati. Il rischio di sviluppo di inibitore è massimo nell'emofilia A grave (incidenza 25-30%), minore nell'Emofilia A moderata e molto ridotto nell'Emofilia A lieve. L'insorgenza di inibitori è invece molto 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 o sindrome nefrosica in associazione al trattamento con concentrati di FIX.

L'inibitore usualmente compare entro i primi 15-20 trattamenti, mentre il rischio di sviluppare inibitore è minimo (1-2% circa) quando sono già stati effettuati più di 50-150 trattamenti, pertanto il rischio non può mai essere considerato nullo.

Per quanto riguarda il rischio di sviluppo di inibitore in rapporto al tipo di concentrato utilizzato, ad oggi non esistono evidenze scientifiche a dimostrazione di una diversa entità di tale rischio con l'uso di concentrati plasmaderivati o ricombinanti. In particolare gli studi clinici effettuati con concentrati di



FVIII plasma derivato o ricombinante hanno mostrato una incidenza di inibitore compresa tra 20 e 35%.

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 trattamenti per i primi 20 trattamenti, ogni 3 mesi sino a 50-100 trattamenti, ogni 6 mesi sino a 150 trattamenti e quindi annualmente. Il controllo dell'inibitore deve essere effettuato anche in occasione di cambiamento del concentrato utilizzato, in particolare in corrispondenza dei primi 20 trattamenti con il nuovo prodotto.

Nel caso in cui si dovesse sviluppare l'inibitore il trattamento con i concentrati di FVIII o IX potrebbe non essere più efficace (tranne nei casi con inibitore a basso livello) e si potrebbe rendere necessario l'uso di farmaci alternativi per la cura delle emorragie. Tali farmaci sono rappresentati dal concentrato di fattore VII attivato e dai concentrati di complesso protrombinico; il primo è un concentrato ricombinante, gli altri sono prodotti plasmaderivati.

In presenza di inibitore persistente e ad alto livello può essere necessario instaurare un trattamento definito di "induzione dell'immunotolleranza" che 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. Anche in questo caso, la scelta del concentrato di FVIII da utilizzarsi deriva da 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 anche le preferenze del paziente ed i costi del trattamento.



CONSENSO INFORMATO

Io sottoscritto padre/madre del bambino
..... nato a (prov.), il, affetto
da, dichiaro di essere stato informato/a in data in modo
chiaro ed a me comprensibile dal dott. che per il trattamento e/o la
prevenzione delle emorragie è necessaria la somministrazione per via endovenosa di concentrato di
FVIII/IX.

Dichiaro inoltre di essere stato informato in modo chiaro circa il rischio di trasmissione di agenti
infettivi ed il rischio di sviluppo di inibitore connesso all'uso dei concentrati antiemofilici.

Sulla base delle informazioni da me ricevute, acconsento ad intraprendere il trattamento con il
concentrato di Fattore VIII / IX, plasmaderivato / ricombinante

Nome commerciale

Nome del paziente

Firma del paziente

Luogo e data

Nome del genitore/tutore

Firma del genitore/tutore

Luogo e data

Nome del genitore/tutore

Firma del genitore/tutore

Luogo e data

Nome del medico

Firma del medico

Luogo e data



7.3 Centri di Riferimento regionale per le coagulopatie congenite

Rete Regionale per le Malattie Rare

Presidi di riferimento per “Difetti Ereditari della Coagulazione” (codice di esenzione RDG020)

Aggiornamento a: DGR X/419 - seduta del 19/07/2013

AO Papa Giovanni XXIII Bergamo
Piazza OMS, 1 24127 Bergamo – BG
Tel: 035-267111 (centralino)

AO Spedali Civili di Brescia
Piazzale Spedali Civili, 1 25123 Brescia - BS
Tel: 030-39951 (centralino)

AO Istituti Ospitalieri di Cremona
Largo Priori, 1 26100 Cremona - CR
Tel: 0372-405111 (centralino)

AO Ospedale Civile di Legnano
Via candiani, 2 20025 Legnano - MI
Tel: 0331-449111 (centralino)

AO Carlo Poma di Mantova
Viale Pietro Albertoni, 1 46100 Mantova - MN
Tel: 0376-2011 (centralino)

Fondazione IRCCS Ca Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano
Via Pace, 9 20122 Milano - MI
Tel: 02-55031 (centralino)

AO Ospedale Niguarda Ca' Granda Milano
Piazza Ospedale Maggiore, 3 20162 Milano – MI
Tel: 02-64441 (centralino)

AO - Polo Universitario Luigi Sacco Milano
Via Grassi, 74 20157 Milano - MI
Tel: 02-39041 (centralino)

AO San Paolo - Polo Universitario Milano
Via Antonio di Rudinì, 8 20142 Milano – MI
Tel: 02-81841 (centralino)

AO Ospedale San Carlo Borromeo Milano
Via Pio II, 3 20153 Milano - Mi
Tel: 02-40221 (centralino)

IRCCS Ospedale San Raffaele Milano



Via Olgettina, 60 20132 Milano – MI
Tel: 02-26431 (centralino)

AO San Gerardo di Monza
Via Pergolesi, 33 20052 Monza – MB
Tel: 039-2331 (centralino)

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo Pavia
Piazzale Golgi, 2 27100 Pavia – PV
Tel: 0382-5011 (centralino)

Centri di riferimento regionale identificati con nota della Direzione Generale Salute prot. n H1.2013.0017971 del 18 giugno 2013 *“Gestione in urgenza dei pazienti affetti da coagulopatie emorragiche ereditarie”*

– Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi (pazienti di età adulta e pediatrica)
Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

– Centro Emofilia, SS Trombosi ed Emostasi (pazienti di età adulta)
AO Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano

– Centro Emofilia e Coagulopatie congenite (pazienti di età adulta e pediatrica)
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

– Centro Emofilia, Dipartimento Ematologia Clinica Pediatrica (pazienti di età pediatrica)
AO Spedali Civili di Brescia



7.4 Scheda regionale per la prescrizione di farmaci per le malattie rare

Allegato 1 della DGR n. _____ del _____

Allegato B



MALATTIE RARE SCHEDA PER LA PRESCRIZIONE DEI FARMACI

Numero tessera sanitaria dell'assistito: _____

Età: _____ Sesso M F

ASL di appartenenza dell'assistito: _____ Provincia: _____

Regione: _____

Medico Curante ⁽¹⁾: _____

Diagnosi: _____

Codice esenzione: _____
(allegato n. 1 al Decreto n. 279 del 18 Maggio 2001)

Formulata in data: _____

Medico specialista Dr./Prof. _____

Centro: _____

Programma terapeutico

Farmaco	Forma farmaceutica	Posologia

Durata prevista del trattamento ⁽²⁾: _____

Prima prescrizione: Prosecuzione della cura:

Data: _____

Timbro e firma del medico prescrittore ⁽¹⁾ _____ Timbro del Centro _____

- (1) Medico di Medicina Generale o Pediatra di libera scelta
- (2) Non oltre 1 anno. Per eventuale proseguimento della terapia redigere una nuova scheda
- (3) I dati identificati del medico devono essere tali da poter permettere eventuali tempestive comunicazioni

ARCHIVIO PRESSO U. OPERATIVA
COPIA



7.5 Modello per la prescrizione aggiuntiva di fattori della coagulazione per la terapia a domanda

Codice Fiscale assistito _____

Età: _____

ASL di appartenenza dell'assistito: _____ Provincia: _____

Regione: _____

Medico Curante: _____

Diagnosi: _____

Codice di esenzione: _____

Formulata in data:

Medico specialista: _____

Centro: _____

Sulla base della patologia in corso: _____

si prevede un consumo di _____ U(_____)

di Fattore _____

salvo complicazioni.

La presente prescrizione ha valore fino al _____

salvo complicazioni.

Timbro e firma del medico

Timbro del Centro



8. Bibliografia

1. Mannucci PM. Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. *Haemophilia*. 2008;14 (Suppl 3):10-18.
2. Peyvandi F, Garagiola I, Seregni S. Future of coagulation factor replacement therapy. *J Thromb Haemost*. 2013 Jun;11 Suppl 1:84-98.
3. Mannucci PM, Mancuso ME. Investigational drugs for coagulation disorders. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013 Aug;22(8):945-53.
4. Santagostino E, Mannucci PM. Guidelines on replacement therapy for haemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. *Haemophilia* 2000; 6: 1-10.
5. 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.it>
6. 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.
7. Mannucci PM. Treatment of haemophilia: building on strength in the third millennium. *Haemophilia*. 2011;17 (Suppl 3):1-24.
8. 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.
9. Lusher JM. Controlled clinical trials with prothrombin complex concentrates. *Prog Clin Biol Res* 1984;150:277-290.
10. Hedner U, Lee CA. First 20 years with recombinant FVIIa (NovoSeven). *Haemophilia*. 2011;17(1):e172-182.
11. Brackmann HH. Induced immunotolerance in factor VIII inhibitor patients. *Prog Clin Biol Res*. 1984;150:181-195.
12. Plug I, Van Der Bom JG, Peters M et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):510-516.
13. Tagliaferri A, Rivolta GF, Iorio A, et al. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990-2007. *Haemophilia*. 2010;16(3):437-46.
14. Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, Hernández Navarro F, Warriar 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.
15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Azzi A, Ciappi S, Zakvrewska 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knights RS et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jacob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004; 363: 417-21.



27. 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.
28. 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.
29. Health Protection Agency. 4th case variant CJD infection associated with blood transfusion HPA Press Statement, 19 January 2007. <http://www.hpa.org.uk>.
30. 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>
31. Brown P, Cervenakova 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.
32. Brown P. Blood infectivity, processing and screening tests in transmissible spongiform encephalopathy. *Vox Sang* 2005; 89: 63–70.
33. Agenzia Italiana del Farmaco. Comunicato 9.08.2011. <http://www.agenziafarmaco.gov.it>
34. Astermark J, Santagostino E, Keith Hoots W. Clinical issues in inhibitors. *Haemophilia*. 2010 Jul;16 Suppl 5:54-60.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9: 418-35.
40. 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.
41. 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.
 42. 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.
 43. 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.
 44. 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.
 45. 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.
 46. 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 May;10(5):781-90.
 47. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2013;368(3):231-239.
 48. Iorio A, Halimeh S, Holzhauser 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.
 49. 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.
 50. 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; Jun 26. doi: 10.1111/jth.12335.
 51. 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.



52. 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.
53. Iorio A, Puccetti P, Makris M. Clotting factor concentrate switching and inhibitor development in hemophilia A. *Blood* 2012; 120: 720-7.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Walsh PM, Rizza CR, Matthews JM, et al. Epsilon-aminocaproic acid therapy for dental extractions in haemophilia and Christnas disease: A double blind controlled trial. *Br Med J* 1971; 20: 463.
59. Martinowitz U, Schulman S. Fibrin sealant in surgery of patients with a haemorrhagic diathesis. *Thromb Haemost* 1995; 74: 486-92.
60. Mannucci PM, Mancuso ME, Santagostino E. How we choose factor VIII to treat hemophilia. *Blood*. 2012 May 3;119(18):4108-14.
61. Lusher JM. Considerations for current and future management of haemophilia and its complications. *Haemophilia* 1995; 1: 2-10.
62. 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.
63. 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.



64. 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.
65. 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.
66. Petrini P. How to start prophylaxis. *Haemophilia* 2003; 9 (Suppl 1): 83-5.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.

