

ALLEGATO B

Linee d'Indirizzo Regionali sull'Utilizzo Appropriato dei Concentrati di Fattore VIII di Origine Plasmatica e Ricombinante nell'Emofilia

Commissione Plasmaderivati - Seduta del 18 Giugno 2014 (DGR 1767/2012)

Indice

| | |
|---|----|
| PREMESSA..... | 3 |
| TERAPIA DELL'EMOFILIA..... | 5 |
| <i>Emofilia A</i> | 7 |
| <i>Emofilia B</i> | 10 |
| <i>Il paziente emofilico con inibitore</i> | 11 |
| <i>Malattie Emorragiche Congenite Rare</i> | 12 |
| <i>Deficit di Fattore V</i> | 13 |
| <i>Deficit combinato di FV e FVIII</i> | 13 |
| <i>Deficit combinato dei fattori vitamina K dipendenti</i> | 13 |
| EFFICACIA E SICUREZZA (Fattore VIII di Origine Plasmatica e Ricombinante) | 15 |
| <i>Concentrati del Fattore VIII della coagulazione</i> | 15 |
| GESTIONE DEL PLASMA IN UMBRIA..... | 18 |
| <i>Gestione del plasma regionale - il conto lavoro</i> | 18 |
| CONSUMI E COSTI (Rapporto Istisan) | 19 |
| DATI DI ATTIVITÀ (Centro Regionale per l'Emofilia) | 29 |
| APPENDICE A Overview delle principali linee guida internazionali e nazionali..... | 30 |
| APPENDICE B Dichiarazione di Consenso al Trattamento (format)..... | 44 |
| APPENDICE C Piano Terapeutico (format) | 47 |
| APPENDICE D Foglio Informativo per il Paziente Emofilico | 48 |

PREMESSA

Il presente documento è stato redatto dalla Commissione Plasmaderivati del Centro Regionale Sangue (DGR n° 1767 del 27/12/12) con la collaborazione del Centro regionale per l'Emofilia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Perugia al fine di rispondere a quanto previsto dall' Accordo Stato-Regioni del 13 Marzo 2013 sulla "definizione dei percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da Malattie Emorragiche Congenite (MEC)". Tale Accordo prevede l'istituzione di una 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. In particolare, a tal riguardo, sono fortemente raccomandabili azioni di controllo dell'appropriatezza prescrittiva e dell'adeguato utilizzo di prodotti ricombinanti e plasmaderivati.

I contenuti di tale Accordo, in merito all'appropriatezza prescrittiva e all'adeguato utilizzo di prodotti ricombinanti e plasmaderivati, si inquadrano perfettamente con quanto previsto dalla Legge n. 219 del 2005 in cui viene richiesto alle Regioni il raggiungimento dell'autosufficienza del sangue e dei suoi derivati (art. 14) nel rispetto di elevati standard di qualità e sicurezza (art. 15).

A tal fine la Regione Umbria ha aderito all'Accordo per la Plasmaderivazione-AIP nel 2004 (DGR n. 1632 del 27/10/2004); da un lato per una migliore azione di programmazione e monitoraggio dei fabbisogni regionali in un contesto di sostenibilità delle risorse utilizzate e, dall'altro, per poter disporre di farmaci plasmaderivati di provenienza da donatori e servizi trasfusionali italiani e, quindi, con elevati standard di sicurezza.

E' in tale contesto che nasce il presente documento finalizzato a far sì che un patrimonio collettivo dell'intera comunità umbra quale quello derivante da Donazioni Volontarie (AVIS in primis...) assieme a Servizi Sanitari di eccellenza (Servizi Immuno-Trasfusionali, Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie e Centro regionale per l' Emofilia) presenti nella Regione Umbria venga pienamente valorizzato.

Nello specifico si invitano tutti i decisori coinvolti, a diverso titolo, a far sì che la scelta di utilizzo di concentrati per il fattore VIII di derivazione plasmatica o ricombinante avvenga sulla base delle evidenze scientifiche disponibili sia in merito all'efficacia e sicurezza teorica (efficacy) derivante dalla letteratura così come in base ai dati di efficacia e sicurezza reale (effectiveness) in possesso dei Servizi Sanitari.

Tali evidenze, assieme alle considerazioni circa il rispetto dei vincoli finanziari imposti dalle continue azioni di razionalizzazione della spesa sanitaria, devono essere integrate dai decisori politici e clinici al fine di armonizzare gli orientamenti prescrittivi, affinché tutti gli assistiti della Regione ricevano le terapie più appropriate, e nel contempo mirino ad eliminare, laddove presenti, i possibili sprechi, utilizzando con efficienza le risorse esistenti.

In sintesi, in un sistema chiuso, cioè con risorse predefinite e limitate, quale quello sanitario, la mancanza di efficienza nel trattamento di alcune categorie di pazienti si traduce in una impossibilità a fornire presidi evidentemente efficaci nello stesso ambito o in ambiti diversi e quindi in una inefficacia e diseguità per altri pazienti.

Il presente documento di indirizzo analizza tutti gli aspetti riguardanti i concentrati di fattore VIII sia di origine plasmatica che ricombinante sia per quanto riguarda le evidenze disponibili in letteratura (in particolare efficacia e sicurezza) sia quelle derivanti dai dati di utilizzo, così come le modalità di reperimento del plasma e plasmaderivati e i consumi in Umbria dei diversi concentrati di fattore VIII.

In appendice B, C e D sono riportati, a fini completezza, anche le proposte di schede uniformi sul territorio regionale per i formati relativi a : consenso informato, piano terapeutico e foglio informativo.

TERAPIA DELL'EMOFILIA

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. Tale modalità consente, infatti, 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.

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 nel 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.

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, 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

I prodotti di scelta per la terapia sostitutiva delle MEC sono i concentrati purificati del fattore carente.

Circa la scelta del prodotto da utilizzare, l'Associazione Italiana dei Centri Emofilia (AICE) raccomanda l'adozione di ogni misura volta a favorire il diretto coinvolgimento del paziente/dei suoi legali rappresentanti nel processo decisionale e ad ottenere la consapevole sottoscrizione del consenso informato scritto dopo 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.

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.

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.

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).

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 von Willebrand Disease (VWD) responsivi a tale farmaco, in quanto efficace, esente dal rischio di trasmissione di infezioni e meno costosa. 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 utilizzando la formulazione concentrata. 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. 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 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.

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.

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. Inoltre, può essere utilizzata per la gestione del parto in donne portatrici di emofilia A con bassi livelli di FVIII o affette da VWD in assenza di patologie ostetriche potenzialmente protrombotiche.

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.

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.

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).

L'uso di acido tranexamico è, tuttavia, controindicato in pazienti con malattia tromboembolica e deve essere assolutamente evitato in corso di ematuria. Inoltre, ne è generalmente sconsigliata l'associazione con Concentrati del Complesso Protrombinico (PPC) o Concentrato di Complesso Protrombinico attivato (aPCC) mentre può, invece, essere impiegato in associazione al FVIIa ricombinante.

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.

Colla di fibrina

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

Come precedentemente descritto, 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.

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.

Non vi sono quindi, al momento, evidenze cliniche sufficienti che consentano di esprimere raccomandazioni circa la scelta di un prodotto di origine plasmatica rispetto a uno di origine ricombinante, relativamente al rischio di sviluppo di inibitore.

Il trattamento sostitutivo praticato “al bisogno” prevede la somministrazione di FVIII al dosaggio stabilito in base al tipo ed alla gravità dell’episodio emorragico. Esistono linee guida con indicazioni specifiche 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. Lo stesso vale per 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).

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.

Tale raccomandazione, che identifica nella profilassi la strategia terapeutica ottimale per la prevenzione delle emorragie e delle conseguenti sequele, si fonda su studi osservazionali, studi controllati longitudinali 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.

Scopo della profilassi primaria è prevenire la comparsa di episodi di emartro 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 emartro e, comunque, prima del compimento del terzo anno di vita e viene generalmente praticata somministrando 25-40 U/Kg di concentrato di FVIII per 3 giorni non consecutivi alla settimana o a giorni alterni. 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.

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.

E' 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.

E' consigliabile 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. Il fenotipo emorragico, ma anche lo stile di vita e le necessità personali in termini di esigenze lavorative e di partecipazione sociale devono essere tenuti 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 cui si sono recentemente aggiunti i risultati di studi prospettici 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.

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 emartri annuali ad un massimo di 1-2 episodi/anno. Mancano al momento evidenze 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.

D'altra parte, il trattamento di profilassi comporta, 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.

Sulla base di quanto sopra non si ritengono al momento sufficienti le evidenze disponibili per raccomandare l'uso della profilassi terziaria in tutti i pazienti emofilici adulti, ma è probabilmente raccomandabile 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 della 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, si suggerisce 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.

Emofilia B

La scelta del concentrato di FIX per la terapia sostitutiva degli emofilici B è sostanzialmente guidata dalle considerazioni riportate all'inizio.

Tutti i concentrati di FIX attualmente disponibili sono altamente efficaci nel trattamento e nella profilassi degli episodi emorragici. 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 e sono associati ad un rischio pressoché nullo di complicanze tromboemboliche, anche se sono stati riportati casi di flebite nelle sede d'infusione nell'1% circa dei pazienti inseriti negli studi analizzati in una recente revisione sistematica della letteratura.

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.

Esistono linee guida con indicazioni specifiche circa i dosaggi di FIX da utilizzarsi nel trattamento di differenti tipologie di episodi emorragici acuti. 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.

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 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. Lo stesso dicasi per la modulazione di regimi di profilassi primaria in pazienti che abbiano raggiunto la completa maturità del sistema muscolo-scheletrico.

Il paziente emofilico con inibitore

La gestione del paziente emofilico con inibitore rappresenta un caso a sé stante, per la complessità e le competenze specialistiche richieste, e se ne raccomanda pertanto la presa in carico da parte di Centri emofilia con esperienza.

L'obiettivo del trattamento del paziente con inibitore è l'eradicazione dell'alloanticorpo responsabile dell'acquisita refrattarietà al trattamento con concentrati del FVIII.

L'unica procedura attualmente riconosciuta come efficace è l'immunotolleranza (ITI), che si ottiene mediante somministrazioni ravvicinate e per periodi prolungati di elevate dosi di concentrati di FVIII. L'ITI è indicata in tutti i pazienti con inibitore ad alto titolo (alta risposta anamnestic) o in quelli con inibitore a basso titolo (bassa risposta anamnestic) ma tale da impedire il trattamento sostitutivo. Particolare attenzione va rivolta all'eradicazione dell'inibitore di recente insorgenza nei bambini con emofilia A grave in profilassi primaria, per permettere il ripristino precoce della profilassi minimizzando così i rischi di danno articolare.

L'ITI va intrapresa al più presto, dopo che il titolo dell'inibitore si è ridotto a <10UB/ml. Negli adulti con inibitore di lunga durata la possibilità di successo dell'ITI è minore, e questa modalità viene pertanto riservata ai casi con episodi emorragici gravi o recidivanti. Come, e ancor più che per la normale gestione del trattamento dell'emofilia, i pazienti devono fornire il loro consenso informato e la procedura va condivisa con il paziente e i suoi familiari.

La ITI può essere effettuata secondo un regime a dose intermedia (≥ 100 UI/Kg/die) o ad alta dose (≥ 200 UI/Kg/die), quest'ultimo da preferire nei pazienti con fattori prognostici negativi. La ITI negli adulti può essere condotta indifferentemente con concentrati ricombinanti o di derivazione plasmatica. Anche qui, la scelta deve essere condivisa con il paziente dopo una completa informazione sui dati disponibili. In caso di insuccesso, una nuova ITI può essere considerata in pazienti con fenotipo emorragico grave e risposta insufficiente agli agenti by-passanti, utilizzando dosi più elevate e/o passando ad un concentrato di derivazione plasmatica ad alto contenuto di fattore von Willebrand.

Nel paziente emofilico che abbia sviluppato un inibitore ad alta risposta anamnesticca gli episodi emorragici acuti vanno trattati con i cosiddetti agenti by-passanti (concentrati del complesso protrombinico attivati di derivazione plasmatica – APCC - o fattore VII attivato-ricombinante). Per la scelta del prodotto plasmatico o ricombinante valgono le considerazioni fatte a questo proposito nella parte generale relativa ai criteri di trattamento. Nei pazienti con inibitori ad alto titolo e frequenti episodi emorragici sono possibili regimi di profilassi con agenti by-passanti, le cui dosi e modalità devono essere individualizzate in base alla risposta clinica. In casi particolarmente gravi o refrattari al trattamento sono stati tentati con successo regimi di associazione tra entrambe gli agenti by-passanti.

Malattie Emorragiche Congenite Rare

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. 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.

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 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 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, 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.

Deficit combinato di FV e 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. Circa la scelta del tipo di plasma fresco congelato virus inattivato, si rimanda a quanto indicato nella sezione precedente.

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-glutamylcarbossilasi (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.

La sintomatologia emorragica è, tuttavia, in genere lieve e il trattamento si basa sulla somministrazione di vitamina K. 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.

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 fattori vitamina K dipendenti, almeno sulla base della attuale normativa vigente, poiché questa non prevede il dosaggio di tali fattori sulle singole unità plasmatiche.

EFFICACIA E SICUREZZA (Fattore VIII di Origine Plasmatica e Ricombinante)

Concentrati del Fattore VIII della coagulazione

I concentrati del FVIII della coagulazione si distinguono in prodotti da plasma fresco, concentrati plasma-derivati e prodotti ottenuti con tecniche di ricombinazione genica (ingegneria genetica).

I prodotti derivati da plasma fresco e crioprecipitato, che hanno rappresentato il primo presidio terapeutico nel trattamento dell'emofilia, non sono più utilizzati in Italia.

I concentrati plasmaderivati sono ottenuti da pool di plasma di migliaia di donatori, da cui i singoli fattori della coagulazione vengono purificati mediante varie metodiche di frazionamento, con risultati diversi in termini di grado di purezza, intesa come attività specifica per mg di proteina.

Più specificamente il FVIII viene inizialmente separato dal plasma per crioprecipitazione e poi ulteriormente purificato con diverse tecniche, in base alle quali si distinguono tre gruppi principali di prodotti: concentrati di FVIII ad intermedia purezza (ottenuti mediante tecniche convenzionali di precipitazione-adsorbimento), concentrati purificati mediante cromatografia a scambio ionico e concentrati purificati impiegando anticorpi monoclonali.

Molti dei concentrati di FVIIIpd purificati con tecniche di cromatografia a scambio ionico contengono anche il vWF con un rapporto variabile rispetto al contenuto di FVIII: alcune di tali formulazioni sono state approvate in presenza di studi clinici a supporto, oltre che per il trattamento dell'emofilia, anche per quello della malattia di von Willebrand.

I fattori ricombinanti sono stati distinti in generazioni in base al contenuto di proteine umane o animali nel terreno di coltura o nella formulazione finale.

Sono considerati ricombinanti di prima generazione quei prodotti che contengono proteine umane o animali plasmaderivate sia nel terreno utilizzato per la coltura cellulare sia nella formulazione finale, di seconda generazione quelli che le contengono solo nel terreno di coltura ma non nella formulazione finale ed, infine, di terza quelli totalmente privi di proteine animali o umane.

I prodotti ricombinanti sono entrati a far parte della pratica clinica alla fine del 1980. Essi sono sintetizzati inserendo i geni umani del FVIII in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) o in cellule renali di criceto neonato (BHK).

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.

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.

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. Nondimeno, una recente survey dell'Associazione Italiana Centri Emofilia-AICE tra i direttori dei Centri Emofilia italiani 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-*previously untreated patients*) e il 75% ritiene che essi debbano essere utilizzati anche in pazienti precedentemente trattati, ma indenni da infezioni trasmissibili con il sangue (AICE 2013).

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, che possano contribuire a produrre maggiori evidenze su questi aspetti.

Al fine di aumentare il livello di comprensione è stata condotta un'overview delle linee guida attualmente utilizzate nella presa in carico del paziente emofilico (vedi Appendice A).

Tale ricerca ha analizzato le principali linee guida che, pur presentando notevoli carenze in particolare sul piano del coinvolgimento degli stakeholder, del rigore metodologico e della loro applicabilità, concordano nella quasi totalità sul fatto che dal punto di vista dell'efficacia e della sicurezza (sia come probabilità teorica di trasmissione di agenti infettivi che come reale possibilità di formazione di inibitori) non vi sono differenze tra plasmaderivati e ricombinanti.

Ovviamente si intendono i prodotti commercializzati negli ultimi 20 anni e i dati utilizzati per tali affermazioni provengono sia da studi controllati (pochi) che da registri di farmacovigilanza.

Sia per i prodotti plasmaderivati che 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, sebbene vicino allo zero e sia pure teorico, di trasmissione di agenti infettivi.

A supporto dell'elevato standard di qualità e sicurezza dei concentrati di fattore VIII di origine plasmatici prodotti in Italia si riporta anche il fatto che in occasione Congresso mondiale della WFH a Melbourne, 11- 15 maggio 2014, Il Centro Nazionale Sangue (CNS) e la World Federation of Hemophilia (WFH) hanno siglato un importante ed innovativo accordo mediante il quale il Sistema Trasfusionale Italiano si impegna a donare fattore VIII eccedente il fabbisogno nazionale per interventi ed iniziative umanitarie in Paesi non autosufficienti e/o carenti di tale prodotto medicinale.

Il CNS ha richiesto un grandissimo impegno di tutti gli attori coinvolti, il Ministero della Salute, il CNS, le Regioni, le Associazioni e Federazioni dei Donatori Volontari italiani del Sangue. L'obiettivo di tutti è trovare soluzioni affinché i pazienti che hanno bisogno di tali medicinali possano avere garantiti accesso alle cure e una migliore qualità della vita in ogni parte del mondo (nota CNS n.0770/2014).

Contemporaneamente, nelle stesse linee guida spesso vengono riportate raccomandazioni in cui i ricombinanti figurano come prodotto di prima o unica scelta in molte situazioni; a ciò non si accompagna un'esplicitazione di come si passi dalle evidenze anzidette alle raccomandazioni contenute nelle stesse linee guida; nessuna delle quali peraltro riporta tra i parametri di applicabilità la valutazione circa l'impatto economico ed il consumo di risorse che determinate raccomandazioni possono apportare ad un dato contesto.

In sintesi le raccomandazioni, circa la scelta di un prodotto rispetto ad un altro, contenute nelle linee guida sono supportate da opinioni di esperti e non da studi controllati. Nella totalità dei casi, infine, tali esperti presentano potenziali conflitti di interesse oppure non viene riportata tale sezione che è di notevole importanza per poter valutare la cosiddetta "indipendenza editoriale" degli autori.

GESTIONE DEL PLASMA IN UMBRIA

Gestione del plasma regionale - il conto lavoro

La normativa nazionale e regionale prevede quale obiettivo prioritario l'autosufficienza sia per gli emocomponenti che per i plasmaderivati.

L'Umbria con la DGR n. 1632 del 27/10/2004 ha aderito all'Accordo Interregionale per la Plasmaderivazione (AIP) per affrontare in termini di autosufficienza, qualità ed economicità di gestione la raccolta del plasma e la produzione di emoderivati, delegando all'Azienda Ospedaliera di Perugia (sede del Centro Regionale Sangue) l'espletamento degli obblighi derivanti dall'adesione allo stesso accordo nonché al pagamento delle fatture di lavorazione alle compensazioni tra Regioni.

Successivamente con la DGR n.1454 del 14/09/2005 si è stabilito che eventuali quantità di plasmaderivati superiori a quelle spettanti alla Regione Umbria, in base al plasma raccolto annualmente, queste andranno reperite all'interno dell'AIP.

Inoltre, allorché le disponibilità di plasmaderivati prodotti dall'AIP siano terminate, le singole Aziende Sanitarie verranno autorizzate all'acquisizione sul libero mercato di tali prodotti previa e motivata richiesta inviata al CRCC ora CRS.

In particolare, il plasma ottenuto dal sangue raccolto dai servizi trasfusionali e non utilizzato per uso clinico viene ritirato dall'industria di trasformazione (Kedrion S.p.A).

I costi di trasformazione sono sostenuti 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 (Centro Regionale Sangue), in base alla propria programmazione condivisa con le Aziende Sanitarie, ordina alla Kedrion 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 dal Centro Regionale Sangue.

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

La sicurezza dei plasmaderivati ed in particolare dei concentrati di fattore VIII provenienti dal consorzio cui aderisce la Regione Umbria (AIP) è dimostrata anche dal fatto che non vi sono stati casi di agenti infettivi riscontrati nel plasma regionale consegnato all'industria per la lavorazione fin dall'adesione al consorzio stesso (2004).

CONSUMI E COSTI (Rapporto Istisan)

Le tabelle 1 e 2 indicano (per il periodo 2007-2011) il consumo di fattore VIII (plasmaderivati + ricombinanti) in Italia e in Umbria espresse sia come consumi assoluti in U.I. che pro-capite; l'analisi dei dati ci indica come diversamente dalla media italiana ove si nota un costante incremento la situazione in Umbria rimane fondamentalmente costante.

Il FVIII nelle sue diverse formulazioni plasmatiche e ricombinanti ha espresso una domanda totale per l'anno 2011 di 417.389.250 UI (Tabella 1). Di queste, circa il 20% (91.928.500 UI) sono di origine plasmatica. Le Regioni presentano una diversa propensione all'utilizzo delle formulazioni ricombinanti che rappresentano il 66% della domanda nella PA di Bolzano e quasi il 100% in Basilicata.

A riprova del fatto che il consumo di plasmaderivati e ricombinanti è dettato spesso non tanto da indicazioni derivanti da evidenze scientifiche in merito a efficacia e sicurezza ma anche da altre variabili quali disponibilità economica, coinvolgimento dei pazienti ...per cui in alcuni paesi europei l'utilizzo del ricombinante è inferiore o uguale al 50% mentre in altri può superare l'80% (78% circa in Italia) secondo i dati della Federazione Mondiale per l'Emofilia del 2012 (World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2012).

Tabella 1. Quantificazione della domanda totale pubblica e privata, espressa in Unità Internazionali, di prodotti contenenti Fattore VIII (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco) (Calizzani 2012-Rapporti ISTISAN 12-53)

| Regione | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
|---------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Umbria | 3.599.000 | 3.777.000 | 3.519.000 | 2.494.000 | 3.261.000 |
| | | | | | |
| ITALIA | 292.705.000 | 306.366.500 | 304.691.750 | 352.097.750 | 417.389.250 |

Tabella 2. Quantificazione della domanda pro capite pubblica e privata, espressa in Unità Internazionali, di prodotti contenenti Fattore VIII (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco) (Calizzani 2012-Rapporti ISTISAN 12-53)

| Regione | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
|---------------|----------|------------|------------|------------|------------|
| Umbria | 4,1 | 4,3 | 3,9 | 2,8 | 3,6 |
| ITALIA | 5 | 5,1 | 5,1 | 5,8 | 6,9 |

Le tabelle 3 e 4 indicano (per il periodo 2007-2011) il consumo in Italia ed in Umbria del fattore VIII di origine plasmatica e ricombinante rispettivamente. Si nota come, in Umbria, a fronte di una sostanziale diminuzione nel consumo di plasmaderivati corrisponde una sostanziale stabilità in quello di ricombinanti a differenza del panorama nazionale ove si riscontra un marcato aumento sia dei plasmaderivati che dei ricombinanti.

Tabella 3. Quantificazione della domanda totale pubblica e privata, espressa in Unità Internazionali, di prodotti contenenti Fattore VIII di origine plasmatica (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco) (Calizzani 2012-Rapporti ISTISAN 12-53)

| Regione | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
|---------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Umbria | 1.065.000 | 974.000 | 626.000 | 246.000 | 315.000 |
| ITALIA | 72.699.000 | 73.826.500 | 78.908.500 | 86.844.000 | 91.928.500 |

Tabella 4. Quantificazione della domanda totale pubblica e privata di prodotti contenenti Fattore VIII, espressa in Unità Internazionali, ricombinante (elaborazioni CNS su fonte dati Tracciabilità del farmaco) (Calizzani 2012-Rapporti ISTISAN 12-53)

| Regione | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
|---------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Umbria | 2.534.000 | 2.803.000 | 2.893.000 | 2.248.000 | 2.946.000 |
| ITALIA | 220.006.000 | 232.540.000 | 225.783.250 | 265.253.750 | 325.460.750 |

Le successive tabelle 5-6-7-8 analizzano i consumi (nel periodo 2012-2013) di fattore VIII (plasmaderivati e ricombinanti) riscontrati nella Azienda USL Umbria 1. Gli scostamenti nei consumi all'interno di ciascun fattore sono dovuti spesso ad uno o pochissimi casi (Tabella 5). La quota di spesa per ricombinate è superiore alla media italiana del 2012 sia per l'anno 2012 che 2013 (92 e 88% rispettivamente). Come atteso la spesa maggiore si ha per le terapie in profilassi (Tabella 6). Esigua la quota di spesa dovuta a prescrizioni da centri extraregionali (Tabella 7 e 8).

| Tabella 5. Spesa totale anni 2012-2013 ASL Umbria 1 per singolo fattore utilizzato (plasmaderivati e ricombinanti) | | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| FARMACO | Spesa 2012 (€) | Spesa 2013 (€) | Variazione (€) | Variazione (%) |
| <i>Emoclot</i> | 7.248,34 | 93.934,33 | 86.685,99 | 1196 |
| <i>Fanhdi</i> | 91.344,00 | 94.512,00 | 3.168,00 | 3 |
| <i>Haemate</i> | 14.586,00 | 43.179,00 | 28.593,00 | 196 |
| TOTALE PLASMADERIVATI | 113.178,34 | 231.625,33 | 118.446,99 | 105 |
| | | | | |
| <i>Advate</i> | 103.950,00 | 110.706,85 | 6.756,85 | 7 |
| <i>Alphanine</i> | 76.230,00 | 91.476,00 | 15.246,00 | 20 |
| <i>Benefix</i> | 233.592,42 | 222.974,57 | -10.617,85 | -5 |
| <i>Kogenate Bayer</i> | 377.200,23 | 410.638,19 | 33.437,96 | 9 |
| <i>Helixate Nexgen</i> | 160.821,39 | 411.400,39 | 250.579,00 | 156 |
| <i>Novoseven</i> | 1.438,48 | 8.630,82 | 7.192,34 | 500 |
| <i>Refacto AF</i> | 408.011,63 | 512.694,05 | 104.682,42 | 26 |
| TOTALE RICOMBINANTI | 1.361.244,15 | 1.768.520,87 | 407.276,72 | 30 |
| | | | | |
| TOTALE | 1.474.422,49 | 2.000.146,20 | 525.723,71 | 36 |

Tabella 6. Spesa totale anni 2012-2013 per singolo fattore utilizzato in Umbria - ASL 1 nel trattamento dell'emofilia (plasmaderivati e ricombinanti) in profilassi vs al bisogno

| FARMACO | Spesa 2012 (€) PROFILASSI | Spesa 2012 (€) AL BISOGNO | Spesa 2013 (€) PROFILASSI | Spesa 2013 (€) AL BISOGNO |
|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Emoclot</i> | 0,00 | 7.248,34 | 55.238,11 | 38.696,22 |
| <i>Fanhdi</i> | 0,00 | 91.344,00 | 0,00 | 94.512,00 |
| <i>Haemate</i> | 0,00 | 14.586,00 | 0,00 | 43.179,00 |
| TOTALE PLASMADERIVATI | 0,00 | 113.178,34 | 55.238,11 | 176.387,22 |
| <i>Advate</i> | 103.950,00 | 0,00 | 110.706,85 | 0,00 |
| <i>Alphanine</i> | 0,00 | 76.230,00 | 0,00 | 91.476,00 |
| <i>Benefix</i> | 233.592,42 | 0,00 | 222.974,57 | 0,00 |
| <i>Kogenate Bayer</i> | 0,00 | 377.200,23 | 0,00 | 410.638,19 |
| <i>Helixate Nexgen</i> | 0,00 | 160.821,39 | 375.496,10 | 35.904,29 |
| <i>Novoseven</i> | 0,00 | 1.438,48 | 0,00 | 8.630,82 |
| <i>Refacto AF</i> | 0,00 | 408.011,63 | 0,00 | 512.694,05 |
| TOTALE RICOMBINANTI | 337.542,42 | 1.023.701,73 | 709.177,52 | 1.059.343,35 |
| TOTALE | 337.542,42 | 1.136.880,07 | 764.415,63 | 1.235.730,57 |

Tabella 7. Spesa totale anni 2012-2013 per singolo fattore utilizzato in Umbria - ASL 1 nel trattamento dell'emofilia (plasmaderivati e ricombinanti) su prescrizione intraregionale

| FARMACO | Spesa 2012 (€) | Spesa 2013 (€) | Variazione (€) | Variazione (%) |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <i>Emoclot</i> | 7.248,34 | 93.934,33 | 86.685,99 | 1196 |
| <i>Fanhdi</i> | 91.344,00 | 94.512,00 | 3.168,00 | 3 |
| <i>Haemate</i> | 14.586,00 | 43.179,00 | 28.593,00 | 196 |
| TOTALE PLASMADERIVATI | 113.178,34 | 231.625,33 | 118.446,99 | 105 |
| <i>Advate</i> | 103.950,00 | 110.706,85 | 6.756,85 | 7 |
| <i>Alphanine</i> | 76.230,00 | 91.476,00 | 15.246,00 | 20 |
| <i>Benefix</i> | 233.592,42 | 222.974,57 | -10.617,85 | -5 |
| <i>Kogenate Bayer</i> | 377.200,23 | 410.638,19 | 33.437,96 | 9 |
| <i>Helixate Nexgen</i> | 160.821,39 | 411.400,39 | 250.579,00 | 156 |
| <i>Novoseven</i> | 1.438,48 | 8.630,82 | 7.192,34 | 500 |
| <i>Refacto AF</i> | 317.342,15 | 391.801,41 | 74.459,26 | 23 |
| TOTALE RICOMBINANTI | 1.270.574,67 | 1.647.628,23 | 377.053,56 | 30 |
| TOTALE | 1.383.753,01 | 1.879.253,56 | 495.500,55 | 36 |

Tabella 8. Spesa totale anni 2012-2013 per singolo fattore utilizzato in Umbria - ASL 1 nel trattamento dell'emofilia (plasmaderivati e ricombinanti) su prescrizione extraregionale

| FARMACO | Spesa 2012 (€) | Spesa 2013 (€) | Variazione (€) | Variazione (%) |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| TOTALE PLASMADERIVATI | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0 |
| <i>Refacto AF</i> | 90.669,48 | 120.892,64 | 30.223,16 | 33 |
| TOTALE RICOMBINANTI | 90.669,48 | 120.892,64 | 30.223,16 | 33 |
| TOTALE | 90.669,48 | 120.892,64 | 30.223,16 | 33 |

Le tabelle 9-10-11-12 analizzano i consumi (nel periodo 2012-2013) di fattore VIII (plasmaderivati e ricombinanti) riscontrati nella Azienda USL Umbria 2. Anche in questa analisi valgono le stesse considerazioni fatte per l'AUSL 1: gli scostamenti nei consumi all'interno di ciascun fattore sono dovuti spesso ad uno o pochissimi casi (Tabella 9). Come atteso la spesa maggiore si ha per le terapie in profilassi (Tabella 10). In questo caso l'aumento di spesa tra il 2012 e l'anno successivo ed in particolare quella per ricombinanti è stata generata da alcune prescrizioni extraregionali (Tabella 11 e 12).

| Tabella 9. Spesa totale anni 2012-2013 ASL Umbria 2 per singolo fattore utilizzato (plasmaderivati e ricombinanti) | | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| FARMACO | <i>Spesa 2012 (€)</i> | <i>Spesa 2013 (€)</i> | <i>Variazione (€)</i> | <i>Variazione (%)</i> |
| <i>Emoclot</i> | 8.494,20 | 7.616,00 | -878,20 | -10 |
| <i>Fanhdi</i> | 0,00 | 39.072,00 | 39.072,00 | 0 |
| <i>Haemate</i> | 5.406,00 | 10.149,00 | 3.060,00 | 88 |
| TOTALE PLASMADERIVATI | 13.900,20 | 56.837,00 | 42.936,80 | 309 |
| <i>Advate</i> | 190.575,00 | 272.085,00 | 81.510,00 | 43 |
| <i>Benefix</i> | 125.139,00 | 84.033,00 | -41.106,00 | -33 |
| <i>Kogenate Bayer</i> | 462.944,00 | 488.240,00 | 25.296,00 | 5 |
| <i>Helixate</i> | 8.160,00 | 48.960,00 | 40.800,00 | 500 |
| <i>Helixate Nexgen</i> | 190.740,00 | 92.752,00 | -97.988,00 | -51 |
| <i>Novoseven</i> | 135.936,00 | 211.455,00 | 75.519,00 | 56 |
| TOTALE RICOMBINANTI | 1.113.494,00 | 1.197.525,00 | 84.031,00 | 8% |
| TOTALE | 1.127.394,00 | 1.254.362,00 | 126.968,00 | 11% |

Tabella 10. Spesa totale anni 2012-2013 per singolo fattore utilizzato in Umbria - ASL 2 nel trattamento dell'emofilia (plasmaderivati e ricombinanti) in profilassi vs al bisogno

| FARMACO | Spesa 2012 (€) PROFILASSI | Spesa 2012 (€) AL BISOGNO | Spesa 2013 (€) PROFILASSI | Spesa 2013 (€) AL BISOGNO |
|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Emoclot</i> | 0,00 | 8.494,20 | 0,00 | 7.616,00 |
| <i>Haemate</i> | 0,00 | 5.406,00 | 0,00 | 10.149,00 |
| TOTALE PLASMADERIVATI | 0,00 | 13.900,20 | 0,00 | 56.837,00 |
| | | | | |
| <i>Advate</i> | 190.575,00 | 0,00 | 272.085,00 | 0,00 |
| <i>Benefix</i> | 125.139,00 | 0,00 | 79.255,00 | 4.778,00 |
| <i>Kogenate Bayer</i> | 391.680,00 | 71.264,00 | 444.040,00 | 44.200,00 |
| <i>Helixate</i> | 0,00 | 8.160,00 | 0,00 | 48.960,00 |
| <i>Helixate Nexgen</i> | 190.740,00 | 0,00 | 0,00 | 92.752,00 |
| <i>Novoseven</i> | 0,00 | 135.936,00 | 0,00 | 211.455,00 |
| TOTALE RICOMBINANTI | 898.134,00 | 215.360,00 | 795.380,00 | 402.145,00 |
| | | | | |
| TOTALE | 898.134,00 | 229.260,20 | 795.380,00 | 458.982,00 |

**Tabella 11. Spesa totale anni 2012-2013 per singolo fattore utilizzato in Umbria - ASL 2 nel trattamento dell'emofilia
(plasmaderivati e ricombinanti) su prescrizione intraregionale**

| FARMACO | Spesa 2012 (€) | Spesa 2013 (€) | Variazione (€) | Variazione (%) |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <i>Emoclot</i> | 8.494,20 | 7.616,00 | -878,20 | -10 |
| <i>Fanhdi</i> | 0,00 | 39.072,00 | 39.072,00 | 0 |
| <i>Haemate</i> | 5.406,00 | 10.149,00 | 4.743,00 | 88 |
| TOTALE PLASMADERIVATI | 13.900,20 | 56.837,00 | 42.936,80 | 309 |
| <i>Benefix</i> | 125.139,00 | 84.033,00 | 45.884,00 | -33 |
| <i>Kogenate Bayer</i> | 325.584,00 | 276.080,00 | 6.120,00 | -15 |
| <i>Helixate Nexgen</i> | 190.740,00 | 92.752,00 | 97.988,00 | -51 |
| <i>Novoseven</i> | 135.936,00 | 211.455,00 | 75.519,00 | 56 |
| TOTALE RICOMBINANTI | 777.399,00 | 664.320,00 | 113.079,00 | -15 |
| TOTALE | 791.299,20 | 721.157,00 | 70142,20 | -9 |

Tabella 12. Spesa totale anni 2012-2013 per singolo fattore utilizzato in Umbria - ASL 2 nel trattamento dell'emofilia (plasmaderivati e ricombinanti) su prescrizione extraregionale

| FARMACO | Spesa 2012 (€) | Spesa 2013 (€) | Variazione (€) | Variazione (%) |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| TOTALE PLASMADERIVATI | 0,00 | 0,00 | 00,00 | 0 |
| <i>Advate</i> | <i>190.575,00</i> | <i>272.085,00</i> | <i>81.510,00</i> | <i>43</i> |
| <i>Kogenate Bayer</i> | <i>137.360,00</i> | <i>212.160,00</i> | <i>74.800,00</i> | <i>54</i> |
| <i>Helixate</i> | <i>8.160,00</i> | <i>48.960,00</i> | <i>40.800,00</i> | <i>500</i> |
| TOTALE RICOMBINANTI | 336.095,00 | 533.205,00 | 197.110,00 | 59 |
| TOTALE | 145.520,00 | 261.120,00 | 115.600,00 | 79 |

DATI DI ATTIVITÀ (Centro Regionale per l'Emofilia)

I dati forniti dal Centro regionale per l'emofilia ci indicano che negli ultimi 5 anni sono stati presi in carico 316 pazienti (Tabella 13); mentre quelli in carico al 31 maggio 2014 sono i seguenti: 16 in profilassi; 77 al bisogno e 1 in immunotolleranza. Non risultano casi di trasmissioni di agenti infettivi. Mentre per quanto riguarda la formazione di inibitori i dati sono coerenti con quelli attesi in letteratura.

Tabella 13. Pazienti emofilici in carico (negli ultimi 5 anni)

| | | |
|------------------------------|--------------|-----------|
| Emofilia A | Lieve | 62 |
| | Media | 12 |
| | Grave | 31 |
| Emofilia B | Lieve | 11 |
| | Media | 8 |
| | Grave | 8 |
| Malattia di Von Willebrand | Tipo 3 | 5 |
| Totale pazienti = 316 | | |

Tabella 14. Pazienti emofilici in carico alla data del 31/05/2014

| Tipologia di trattamento: | Numero |
|----------------------------------|---------------|
| On demand | 77 |
| Profilassi Primaria | 4 |
| Profilassi Secondaria | 12 |
| Immunotolleranza | 1 |

Tabella 15. Eventi avversi registrati negli ultimi 5 anni

| |
|--|
| Trasmissione di agenti infettivi: = 0 casi ; non risultano casi con infezioni acquisite. |
| Formazione di inibitori: n. 13 casi corrispondenti al 30.2% delle emofilie gravi/medie (7 high responders, 5 low responders, 1 n.c.) |

APPENDICE A Overview delle principali linee guida internazionali e nazionali

Obiettivo: descrizione delle principali linee guida di interesse e loro valutazione di qualità.

Metodi: sono state estratte le linee guida risultanti dalla consultazione dei seguenti database e motori di ricerca per gli anni 2004-2014: Pubmed, Embase, Cochrane Library, Tripdatabase, Google Scholar.

Risultati: sono state incluse 5 linee guida; per ciascuna di esse è stata redatta una scheda composta da due sezioni. Nella prima sono riportate le caratteristiche principali della linea guida stessa: obiettivi, fonti delle evidenze, setting, anno di pubblicazione, gruppo multidisciplinare, raccomandazioni riportate, metodi di valutazione e conflitti di interesse degli autori; mentre nella seconda si esplicitano le principali criticità rilevate utilizzando la scheda di valutazione AGREE II.

A) Linea guida: Keeling D, Tait C., and M. Makris M. (2008)

Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders (Haemophilia 2008, 14, 671–684)

Obiettivi: fornire ai clinici linee guida chiare sulla scelta delle terapie da utilizzare nella gestione dei pazienti con malattie emorragiche congenite.

Evidenze: le fonti di evidenze considerate sono molteplici; esse hanno incluso, oltre agli studi noti agli autori, anche gli studi randomizzati e le revisioni sistematiche derivanti da una ricerca dei database elettronici Medline e Cochrane Library.

Setting: Gran Bretagna

Pubblicazione: 2008

Gruppo multidisciplinare: il lavoro è stato prodotto dagli autori e da un gruppo di consenso del United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation (UKHCDO) e dell'Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH) ; revisionato infine da un board di 44 UK haematologists, the BCSH and the British Society for Haematology Committee.

Raccomandazioni:

Efficacia: il parametro di riferimento utilizzato è quello dell'European Medicines Agency (EMA) che indica che l'efficacia clinica di un fattore VIII dovrebbe essere valutata in almeno 50 pazienti già trattati (studio clinico).

I pazienti con emofilia congenita dovrebbero essere trattati con ricombinanti, specialmente se mai esposti a plasmaderivati (Livello IV, Grado C)*.

Sicurezza: i principali outcome di sicurezza da considerare sia per i plasmaderivati che per i ricombinanti sono la trasmissione di agenti infettivi e la formazione di inibitori. Ciò richiede solitamente studi di farmaco-vigilanza post-marketing.

Ricombinanti:

I pazienti con emofilia congenita dovrebbero essere trattati con ricombinanti specialmente se non sono mai stati esposti a plasmaderivati (Livello IV, Grado C)*; Il rischio di trasmissione infettiva potenziale non è zero (così come per i plasmaderivati) ed è per tale motivo che nei ricombinanti di terza generazione si effettuano anche procedure di inattivazione virale; comunque i ricombinanti non hanno mai trasmesso agenti infettivi mentre il maggior problema rimane quello legato alla formazione di inibitori. Infatti secondo studi prospettici i ricombinanti sembrano indurre la formazione di inibitori in misura maggiore che i plasmaderivati.

*Ndr: (Livello IV indica il livello di evidenza più basso in quanto trattasi di informazioni desunte da report di commissioni, opinioni di esperti e/o da esperienze cliniche non in forma di studi strutturati mentre il Grado C cioè la forza della raccomandazione dipende dal livello predetto e quindi indica scarsa applicabilità clinica in quanto sono assenti studi di buona qualità)

Plasmaderivati: il livello di sicurezza di tutti i plasmaderivati disponibili è eccellente. I rischi infettivi sussistevano fino alla metà degli anni 80 cioè fino a quando non si è introdotta l'inattivazione virale. Ciò non azzerava comunque i potenziali rischi infettivi. Infatti alcuni virus come il parvovirus B19 sono resistenti alle procedure di inattivazione virale. Per quanto riguarda la trasmissione di prioni (malattia di Creutzfeldt – Jakob) non si registrano casi nemmeno in soggetti che hanno ricevuto plasmaderivati da donatori che poi hanno sviluppato tale patologia e comunque in Italia i casi accertati di soggetti affetti da tale patologia sono inferiori a 4. Circa la formazione di inibitori sembra inferiore ai ricombinanti. Infine il passaggio da un prodotto all'altro (plasmaderivati, ricombinanti) non sembra aumentare il rischio di formazione di inibitori.

Metodologia di valutazione del livello di evidenza e definizione della forza delle raccomandazioni:

I criteri utilizzati sono quelli del British Committee for Standards in Haematology e riportati nella pagina http://www.bcsghguidelines.com/BCSH_PROCESS/EVIDENCE_LEVELS_AND_GRADES_OF_RECOMMENDATION/46_AHCPR.html web:

Conflitti di interesse: gli autori dichiarano di aver ricevuto fondi per consulenze e partecipazione a congressi da parte di aziende produttrici di ricombinanti (in particolare) e plasmaderivati. (Bayer, Baxter, CSL-Behring, Novo-Nordisk, Grifols, Octapharma and Wyeth).

VALUTAZIONE COMPLESSIVA (AGREE II): le principali criticità riguardano a) il coinvolgimento degli stakeholder, b) il rigore metodologico e c) il grado di applicabilità.

a) In merito ai soggetti che dovrebbero essere coinvolti (in quanto interessati a vario titolo) nella redazione di una Linea Guida non vengono riportati o esplicitati altri soggetti ad esclusione di clinici esperti in materia.

b) I criteri metodologici utilizzati sono fortemente carenti in particolare per quanto riguarda la ricerca sistematica delle evidenze e loro valutazione (periodo della ricerca, database utilizzati, sistemi di consensus...).

c) Infine anche il grado di applicabilità risulta non soddisfacente; infatti non sono descritte eventuali barriere o provvedimenti facilitanti così come le modalità di implementazione della linea guida.

B) Linea guida: 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 (2013). WFH GUIDELINES Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013, 19, e1–e47.

Obiettivi: fornire raccomandazioni pratiche sulla diagnosi e trattamento dell'emofilia e delle sue complicanze

Evidenze: Gli autori dichiarano che le raccomandazioni si basano sulle migliori evidenze disponibili in letteratura ma non riportano specificatamente chi abbia compiuto tale ricerca (affidamento ad una agenzia professionale) e come.

Setting: Internazionale

Pubblicazione: 2013

Gruppo multidisciplinare: Gli autori rappresentano un gruppo di lavoro (esperti) su commissione della Federazione Mondiale per l'Emofilia; si precisa che gli stessi hanno affidato ad una agenzia professionale la parte relativa alla ricerca delle fonti e della loro valutazione metodologica.

Raccomandazioni:

Efficacia:

L'obiettivo primario di cura consiste nel prevenire e trattare gli episodi di sanguinamento tramite lo specifico fattore di coagulazione concentrato mancante.

Sicurezza:

- Trasmissione di agenti infettivi

La Federazione Mondiale per l'Emofilia non esprime preferenze circa l'utilizzo di plasmaderivati o ricombinanti e la scelta tra le due classi dovrebbe tener conto solo di criteri locali.

In particolare i plasmaderivatiprodoti second gli standard della Good Manufacturing Practice (GMP) presentano un'eccellente sicurezza nei confronti dei virus con mantello lipidico (HIV, HCV...). Mentre rispetto a virus quali il parvovirus B19 ciò non assicura la non trasmissione dell'agente patogeno. Esiste, inoltre, un rischio di trasmissione di malattie da prioni quali la malattia Creutzfeldt- Jakob (vCJD)

- Formazione di inibitori

La formazione di inibitori si riscontra maggiormente nei pazienti affetti da emofilia grave rispetto a quelli con emofilia moderata o lieve. Per la maggior parte dei pazienti il passaggio da un concentrato all'altro non comporta lo sviluppo di inibitori.

Metodologia di valutazione del livello di evidenza e definizione della forza delle raccomandazioni:

I criteri utilizzati sono quelli dell' Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (2011) disponibili al link: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

Gli autori dichiarano, infine, che la maggior parte delle raccomandazioni si basano su opinioni di esperti le quali sono state revisionate anche da molti soggetti esterni al gruppo degli autori.

Conflitti di interesse: La maggior parte degli autori dichiarano di aver ricevuto fondi per ricerche cliniche, consulenze e partecipazione a congressi da parte di aziende produttrici di ricombinanti (in particolare) e plasmaderivati. (Bayer, Baxter, CSL-Behring, Novo-Nordisk, Grifols, Octapharma and Biogen Idec).

VALUTAZIONE COMPLESSIVA (AGREE II): le principali criticità riguardano a) il coinvolgimento degli stakeholder e b) il rigore metodologico.

a) I soggetti coinvolti nella stesura della linea guida sembrano solo quelli appartenenti alla sfera dei clinici mentre non vengono esplicitati i componenti dell'agenzia professionale a cui è stata demandata la ricerca delle fonti e loro valutazione.

b) I criteri metodologici utilizzati sono non soddisfacenti in particolare per quanto riguarda la ricerca sistematica delle evidenze e loro valutazione; infatti l'espletamento dell'intero processo (non descritto) è stato affidato ad una agenzia esterna.

Infine, pur utilizzando un sistema di valutazione delle evidenze e un grading delle raccomandazioni queste non compaiono nelle raccomandazioni di interesse.

C) Linea guida: Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, Hanley J; Paediatric Working Party of the United Kingdom Haemophilia Doctors' Organisation. (2010)

A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. (British Journal of Haematology, 149, 498–507)

Obiettivi: fornire raccomandazioni evidence-based a medici, infermieri, laboratoristi, pazienti e decisori sanitari circa l'utilizzo ottimale della profilassi nei bambini e adulti con emofilia A.

Evidenze: le fonti di evidenze considerate sono molteplici; esse hanno incluso, oltre agli studi noti agli autori e abstract da meeting internazionali, anche gli studi e le revisioni derivanti da una ricerca dei database elettronici Medline e Cochrane Library.

Setting: Gran Bretagna

Pubblicazione: 2010

Gruppo multidisciplinare: il lavoro è stato prodotto dagli autori e da un gruppo di consenso della United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation (UKHCDO); successivamente revisionato dall' Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH) e da un comitato della British Society for Haematology.

Raccomandazioni:

Bambini

Efficacia: si raccomanda che i bambini con emofilia grave ricevano infusione profilattica di fattore VIII con l'obiettivo di prevenire emartri e altri sanguinamenti (raccomandazione di Grado 1A). (n.d.r.: non sono riportate raccomandazioni specifiche per i diversi concentrati).

Sicurezza: N.d.r.: non vi sono raccomandazioni specifiche riguardanti la sicurezza e per i diversi concentrati.

Adulti

N.d.r.: vale quanto riportato per i bambini.

Metodologia di valutazione del livello di evidenza e definizione della forza delle raccomandazioni:

I criteri utilizzati sono quelli del Gruppo di lavoro GRADE [Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation Working Group] (Atkins et al, 2004; see Appendix I).

Conflitti di interesse: sono quelle rilasciate dagli autori annualmente al UKHCDO; (nдр:comunque non riportate nel presente lavoro).

VALUTAZIONE COMPLESSIVA (AGREE II): le principali criticità riguardano a) il coinvolgimento degli stakeholder, b) il rigore metodologico e c) il grado di applicabilità.

a) Sebbene gli autori appartengano a Istituzioni di alto livello professionale non è riportato in modo esplicito le professionalità. Ad esempio non possiamo sapere se era prevista la presenza di un metodologo e un rappresentante dei pazienti.

b) I criteri metodologici utilizzati sono carenti in particolare per quanto riguarda la ricerca sistematica delle evidenze e loro valutazione (periodo della ricerca, strategia di ricerca, sistemi di consensus...). Il sistema di valutazione delle evidenze citato è il GRADE anche se poi è stato applicato in forma "modificata"

c) Anche il grado di applicabilità risulta carente; infatti non sono descritte eventuali barriere o provvedimenti facilitanti così come le modalità di implementazione della linea guida.

D) Linea guida: Chalmers E, Williams M, Brennan J, Liesner R, Collins P, Richards M on behalf of the Paediatric Working Party of the United Kingdom Haemophilia Doctors' Organization (2011) Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. (British Journal of Haematology, 154, 208–215)

Obiettivi: fornire linee guida evidence-based per la gestione del feto e del neonato affetto da emofilia.

Evidenze: le fonti di evidenze considerate dagli autori sono molteplici; esse hanno incluso, oltre agli studi noti agli autori pubblicati dal 1990, anche gli studi derivanti da una ricerca del database elettronico Pubmed (ultimi 20 anni) utilizzando le seguenti parole chiave: Haemophilia, Pregnancy, Newborn) e come limiti: humans, core clinical journals, English language.

Setting: Gran Bretagna

Pubblicazione: 2011

Gruppo multidisciplinare: il lavoro è stato prodotto dagli autori e da un gruppo di consenso del United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation (UKHCDO); revisionato infine dall' Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH) e da un board della British Society for Haematology.

Raccomandazioni:

I ricombinanti rappresentano il trattamento di scelta per l'emofilia A nel neonato

(raccomandazione 1C; 1 indica forte raccomandazione e C livello di evidenza basso)

Metodologia di valutazione del livello di evidenza e definizione della forza delle raccomandazioni:

I criteri utilizzati sono quelli del Gruppo di lavoro GRADE [Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation Working Group] (Atkins et al, 2004; Guyatt et al, 2008a,b; <http://www.bcsghguidelines.com>)

Conflitti di interesse: sono quelle rilasciate dagli autori annualmente al UKHCDO; (n.d.r.: comunque non riportate nel presente lavoro).

VALUTAZIONE COMPLESSIVA (AGREE II): le principali criticità riguardano a) il coinvolgimento degli stakeholder, b) il rigore metodologico e c) il grado di applicabilità.

a) Non esplicitati i componenti coinvolti nella redazione della linea guida; sembrerebbero in maggioranza clinici.

b) I criteri metodologici utilizzati sono parzialmente carenti in particolare per quanto riguarda la ricerca sistematica delle evidenze: ricerca in un solo database; sistemi di consensus; applicazione del sistema GRADE (anche se poi è stato applicato in forma "modificata").

c) Infine anche il grado di applicabilità risulta non soddisfacente; infatti non sono descritte eventuali barriere o provvedimenti facilitanti così come le modalità di implementazione della linea guida.

E) Linea guida: Associazione Italiana Centri Emofilia (2008)

Principi di trattamento ed aggiornamento delle raccomandazioni per la terapia sostitutiva delle malattie emorragiche congenite (http://www.aiceonline.org/?page_id=1313).

Obiettivi: fornire una sintesi dei principi di trattamento e delle raccomandazioni per la terapia sostitutiva dei pazienti con MEC. Tale documento rappresenta l'aggiornamento delle Linee Guida per la terapia sostitutiva dell'emofilia e dei difetti ereditari della coagulazione dell'AICE (2003).

Evidenze: le modalità di selezione delle fonti di evidenze considerate non sono riportate; [nella precedente versione (2003) si è utilizzato il database elettronico Medline ma senza specificare la strategia di ricerca.]

Setting: Italia

Pubblicazione: 2013

Gruppo multidisciplinare: Documento redatto da una Commissione AICE ad hoc integrato con le risultanze derivanti da una survey condotta tra i responsabili dei Centri Emofilia italiani affiliati all'AICE (The 2013 AICE survey. Haemophilia.2014 Mar;20(2):e128-35).

Raccomandazioni:

Generali

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.

Il consenso informato sottoscritto del 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.

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 nel corso della quale devono essere fornite dettagliate informazioni circa i diversi prodotti registrati in Italia.

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.

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

Tutti i concentrati di fattore VIII (FVIII) e di fattore IX (FIX) commerciali, attualmente disponibili in Italia, sono altamente efficaci.

Sicurezza:

Trasmissione di agenti infettivi

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.

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.

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 un consapevole consenso informato e contribuire, in maniera attiva e ragionata, alla scelta del prodotto per la propria terapia.

I concentrati ricombinanti rappresentano i prodotti di scelta per il trattamento dei previously untreated patients (PUPs), dei pazienti precedentemente minimamente trattati (MTPs) e dei PTPs precedentemente esposti esclusivamente a concentrati ricombinanti.

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 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 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. 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.

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. Sono stati, infatti, documentati casi di sieroconversione per il Parvovirus B19 trasmessi da concentrati plasmatici.

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.

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. D'altro 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 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. 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. 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 denominato European Haemophilia Safety Surveillance System (EUHASS, 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.

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).

Formazione di inibitori:

Studi sperimentali in vitro e nell'animale, studi clinici di coorte in PUPs e diverse revisioni sistematiche della letteratura, compresa una metanalisi condotta da AICE di 28 studi prospettici che hanno arruolato 1421 pazienti con emofilia A grave, 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), attualmente in corso.

Le evidenze ad oggi disponibili non dimostrano 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.

Non è dimostrato un significativo rischio di incidenza di nuovi inibitori in emofilici A, previously treated patients (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 nullo.

Sintesi delle raccomandazioni:

Considerato quanto sopra esposto, l'AICE ritiene di confermare le indicazioni già fornite con la precedente edizione delle Linee Guida (2003) 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 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.

Ndr: i livelli di evidenza (relativi alle suddette raccomandazioni) indicati nella precedente Linea guida (2003) si basano su studi non randomizzati ad elevato rischio di bias (cosiddetti quasi-sperimentali) o su opinioni di esperti.

Metodologia di valutazione del livello di evidenza e definizione della forza delle raccomandazioni:

Ndr.: non sono riportati i criteri metodologici con cui vengono definiti livelli di evidenze e la forza delle raccomandazioni.

[Nella precedente versione (2003) si dichiara che “Le linee guida sono state redatte sulla base dei dati bibliografici e delle segnalazioni scientifiche con i più elevati livelli di evidenza. La forza delle raccomandazioni espresse in questo documento si fonda sulla qualità e solidità delle evidenze derivanti da studi clinici o quantomeno, in assenza di specifici studi clinici, sul parere di autorevoli comitati di esperti (consensus-based o opinion-based recommendations)”]

Conflitti di interesse: ndr.: gli autori non dichiarano eventuali conflitti di interesse.

VALUTAZIONE COMPLESSIVA (AGREE II): le principali criticità riguardano a) il coinvolgimento degli stakeholder, b) il rigore metodologico, c) il grado di applicabilità e d) il livello di “indipendenza editoriale”.

a) In merito ai soggetti che dovrebbero essere coinvolti (in quanto interessati a vario titolo) nella redazione di una Linea Guida non vengono riportati o esplicitati chiaramente i componenti della commissione AICE.

b) I criteri metodologici utilizzati sono fortemente carenti in particolare per quanto riguarda la ricerca sistematica delle evidenze e loro valutazione (periodo della ricerca, database utilizzati, sistemi di consensus...). Anche il sistema di grading della qualità delle evidenze risulta datato così come quello del passaggio alla forza delle raccomandazioni.

c) Anche il grado di applicabilità risulta non soddisfacente; infatti non sono descritte compiutamente le modalità di implementazione della linea guida ed il consumo di risorse derivanti dall'applicazione delle raccomandazioni stesse.

d) Non sono riportati eventuali conflitti di interesse che i redattori della linea guida possono avere così come l'influenza di eventuali sponsor.

APPENDICE B Dichiarazione di Consenso al Trattamento (format)

| | |
|-----------|-----------------|
| Logo | AZIENDA |
| Aziendale | U.O..... |
| | Direttore |
| | Contatti:..... |

DICHIARAZIONE DI CONSENSO
A TRATTAMENTO TERAPEUTICO DI
.....

Io sottoscritto/a _____ nato/a il ___/___/___ a _____, residente in _____, Via _____, in qualità di:

- paziente
- genitore esercente la potestà genitoriale di _____
- tutore amministratore di sostegno di _____

DICHIARO

- di essere stato/a esaustivamente informato/a dal Prof./Dott. _____ in modo chiaro e comprensibile, mediante colloquio e modulo informativo :
- che sono/è affetto/a
da _____;

-che per la cura di tale patologia è indicato il seguente trattamento terapeutico di _____;

-che il trattamento sarà eseguito dall' équipe della Struttura di _____;

-del tipo e delle caratteristiche del trattamento terapeutico cui verrò/à sottoposto;

-delle indicazioni, controindicazioni, possibili benefici ed insuccessi del trattamento proposto;

-degli eventuali rischi generici e specifici e delle possibili complicanze del trattamento proposto; -del fatto che il trattamento proposto potrà essere modificato dall'operatore nel corso della cura qualora egli lo ritenesse necessario e/o opportuno;

-del decorso post-trattamento e degli eventuali tempi di degenza medi;

-dei controlli da effettuare e delle misure igieniche e prescrizioni da seguire a domicilio;

-delle possibili alternative terapeutiche al trattamento proposto e dei relativi rischi e complicanze;

-delle motivazioni che rendono più indicato il trattamento proposto rispetto alle alternative terapeutiche;

- di aver avuto la possibilità di fare domande sulle informazioni ricevute e di aver ricevuto esaurienti risposte;
- di essere stato informato della possibilità di revocare il consenso in qualsiasi momento prima del trattamento proposto;
- essere stato informato della possibilità dei rischi in caso di ritardo o rifiuto della cura proposta;
- di essere stato informato del fatto che in caso di rifiuto verrò/à ugualmente curato ed assistito;
- di aver compreso quanto mi è stato spiegato.

Tutto ciò premesso, in piena coscienza e libertà

ACCONSENTO

NON ACCONSENTO

ad essere sottoposto / a che _____ sia sottoposto a trattamento di _____

firma del paziente/rappresentante

legale _____ *data* _____

(leggibile)

firma del medico _____ *data* _____

(leggibile)

ACCONSENTO

NON ACCONSENTO

a che i sanitari forniscano le informazioni relative al mio/suo stato di salute a

firma del paziente/rappresentante

legale _____ *data* _____

(leggibile)

firma del medico _____ *data* _____

(leggibile)

ACCONSENTO

NON ACCONSENTO

a che i sanitari utilizzino in forma anonima le informazioni relative al mio/suo stato di salute per fini scientifici e per pubblicazioni scientifiche.

firma del paziente/rappresentante

legale _____ *data* _____

(leggibile)

firma del medico _____ *data* _____

(leggibile)

APPENDICE C Piano Terapeutico (format)

| | |
|-----------|----------------------|
| | AZIENDA |
| Logo | |
| Aziendale | U.O. |
| | Direttore |
| | Contatti:..... |

PIANO TERAPEUTICO

Nome assistito:.....

Nato a: **in data:**.....

Residente a **via :** **n°**.....

Codice sanitario.....

Codice fiscale.....

Medico curante..... **Tel**.....

Diagnosi.....

Centro.....

Programma terapeutico.....

Tipo terapia sostitutiva.....

Posologia totale.....

Posologia.....

Durata trattamento.....

Data prescrizione.....

Note.....

APPENDICE D Foglio Informativo per il Paziente Emofilico

| | |
|-----------|----------------------|
| Logo | AZIENDA |
| Aziendale | U.O. |
| | Direttore |
| | Contatti:..... |

FOGLIO INFORMATIVO

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). La malattia si manifesta con diversi gradi di gravità, che riflettono in linea di massima l'entità del difetto di FVIII o FIX che è conseguenza del tipo di mutazione genica responsabile della sua trasmissione ereditaria. 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%.

Gli emofilici gravi presentano una maggiore frequenza di episodi emorragici, spesso definiti "spontanei" in quanto non hanno una causa ben definita. Inoltre, negli emofilici gravi, le emorragie si verificano più frequentemente a carico delle articolazioni (emartri) e dei muscoli (ematomi), anche se possono essere colpiti anche altri organi (tubo digerente, apparato urinario, sistema nervoso centrale) e, se si verificano in organi vitali, possono mettere a rischio la vita del paziente. Gli episodi emorragici spontanei, invece, sono meno frequenti negli emofilici moderati e lievi. Generalmente, questi pazienti presentano, infatti, episodi emorragici in seguito a traumi, interventi chirurgici, estrazioni dentarie, altre procedure che comportano un aumentato rischio di emorragia.

Negli emofilici gravi gli emartri rappresentano il tipo di emorragia più caratteristico e più frequente. Essi colpiscono, il più delle volte, le articolazioni maggiori (caviglia, ginocchio, gomito) e tendono a ripresentarsi nel tempo (recidive), spesso in una stessa articolazione (articolazione bersaglio). Il ripetersi 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.

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. E' 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 ma, specialmente, gli ematriti. 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

Non esistono alternative altrettanto efficaci al trattamento con concentrati del fattore mancante negli emofilici gravi e moderati. Negli emofilici lievi, invece, un farmaco chiamato desmopressina o DDAVP è in grado di far aumentare, anche se transitoriamente, i livelli di fattore VIII 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) e acido e-aminino caproico (Caprolysin)] 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 di ciascun tipo di prodotto, 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 delle emorragie e la prevenzione delle stesse, utilizzando regimi di profilassi. Questi sono in grado di prevenire, in particolare, gli ematomi con conseguente riduzione dei danni alle articolazioni. Inoltre, è stato osservato che i regimi di profilassi, per il fatto stesso che prevengono gran parte delle emorragie, comportano una riduzione dei ricoveri ospedalieri e della necessità di ricorrere al Pronto Soccorso degli ospedali. 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 quelle da virus dell'epatite B e C (HBV e HCV) e da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). In seguito, l'applicazione di queste procedure di inattivazione/esclusione virale 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

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 trasmissione 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. In definitiva, perciò, il rischio di trasmissione di agenti virali e/o patogeni emergenti e riemergenti non responsivi ai trattamenti di inattivazione/esclusione, attualmente utilizzati, non può considerarsi nullo né per i prodotti a derivazione plasmatica, né per i prodotti ricombinanti.

B) Sviluppo di inibitori: Attualmente la maggior complicanza della terapia dell'emofilia è lo sviluppo di inibitori. Si tratta di anticorpi specifici diretti contro il fattore VIII o IX 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 fattore IX.

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, 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.

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 fattore VIII 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, cercando di tenere in conto queste variabili, 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 questo è nata l'esigenza di ottenere ulteriori informazioni da uno studio cosiddetto randomizzato, in cui l'uno o l'altro tipo di prodotto (plasmaderivati e ricombinanti) viene assegnato 'casualmente' a pazienti che consecutivamente iniziano il trattamento sostitutivo e vengono osservati in maniera rigorosa ed uniforme nel tempo. Altre iniziative di attenta sorveglianza dei pazienti che iniziano il trattamento con qualunque tipo di concentrato sono, comunque, in corso e sono e saranno utili ad acquisire ulteriori dati su questo importante aspetto della terapia.

Occorre, comunque, tenere presente che lo sviluppo d'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. Allo stato attuale, permangono pertanto notevoli incertezze circa l'influenza del tipo di concentrati di fattore VIII nel determinare la comparsa dell'inibitore e non è possibile stabilire 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 i controlli già accennati presso il Centro Emofilia, e cioè 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, pur non essendovi chiare 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), in particolare nei pazienti che sono stati già esposti per molti giorni al trattamento, 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 FVIII 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 Fattore VIII o IX 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 sono spesso anche 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 con l’ottenimento del consenso informato, secondo quanto previsto dalla legge per tutti i prodotti derivati dal sangue e raccomandato dall’Associazione Italiana Centri Emofilia anche per i prodotti ricombinanti. Una scelta condivisa è importante per favorire l’adesione alla tipologia del trattamento, alle prescrizioni terapeutiche e al monitoraggio dell’efficacia del trattamento stesso. Infatti, la partecipazione del paziente alla decisione terapeutica consente di tenere nella dovuta considerazione le sue specifiche esigenze e/o eventuali limitazioni che potrebbero influire sulla corretta esecuzione della terapia.

BIBLIOGRAFIA

Associazione Italiana Centri Emofilia. Principi di trattamento ed aggiornamento delle raccomandazioni per la terapia sostitutiva delle malattie emorragiche congenite (http://www.aiceonline.org/?page_id=1313).

Calizzani G, Lanzoni M, Candura F, Profili S, Catalano L, Vaglio S, Biffoli C, Grazzini G. Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. Anni 2007-2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/53).

Chalmers E, Williams M, Brennan J, Liesner R, Collins P, Richards M on behalf of the Paediatric Working Party of the United Kingdom Haemophilia Doctors' Organization. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *British Journal of Haematology*, 154, 208–215.

European Haemophilia Safety Surveillance System, EUHASS, (www.EUHASS.org accessed on 17/06/2014).

Keeling D, Tait C., and M. Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* (2008), 14, 671–684.

Official Journal of Italian Republic no. 107 May 9th, 2013. Accordo 13 marzo 2013. 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 Bolzano sulla definizione dei percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da Malattie Emorragiche Congenite (MEC). Available at http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2013-05-09&atto.codiceRedazionale=13A03966&elenco30giorni=false (accessed on 17/06/2014)

Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, Hanley J; Paediatric Working Party of the United Kingdom Haemophilia Doctors' Organisation. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *British Journal of Haematology*, 149, 498–507.

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 WFH GUIDELINES Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* (2013), 19, e1–e47.