



ASSOCIAZIONE ITALIANA CENTRI EMOFILIA

Principi di gestione e raccomandazioni per il trattamento dell'emofilia A e B con e senza inibitore

III edizione, ottobre 2025

Cronologia e sviluppo del documento

Il Gruppo di Lavoro Linee Guida dell'AICE, costituito da Antonio Coppola (coordinatore), Augusto B. Federici, Massimo Franchini, Silvia Linari, Renato Marino, Flora Peyvandi, Cristina Santoro, Rita Carlotta Santoro, Alberto Tosetto ed Ezio Zanon, presieduto dalla Presidente AICE, dapprima Angiola Rocino, poi Rita Carlotta Santoro, ha lavorato alla realizzazione di questo documento tra l'aprile 2023 e l'agosto 2025.

Il documento è stato sottoposto a revisione da parte del Consiglio Direttivo dell'AICE (Presidente: Rita Carlotta Santoro; Vice-Presidente: Maria Elisa Mancuso; Past-President: Angiola Rocino; Consiglieri: Chiara Biasoli, Patrizia Di Gregorio; Rappresentante ISS: Francesca Abbonizio; Segretario: Mariasanta Napolitano) e inviato ai Soci, alla Federazione delle Associazioni Emofilici (FedEmo) e alla Fondazione Paracelso, per una prima valutazione il 15/09/2025.

Hanno inviato commenti e revisioni al documento, oltre ai componenti del Gruppo di Lavoro e del Consiglio Direttivo, i Soci: Alessandra Borchellini, Giancarlo Castaman, Grazia Delios, Angelo Claudio Molinari, Walter Passeri, Berardino Pollio e Annarita Tagliaferri.

La nuova versione del documento, risultante dalla revisione da parte del Gruppo di Lavoro, del Consiglio Direttivo e del Comitato Scientifico AICE (Presidente: Ezio Zanon; Componenti: Francesco Bernardi, Giancarlo Castaman, Matteo N.D. Di Minno, Angelo Claudio Molinari), è stata inviata ai Soci il 10.10.2025 e approvata il 17/10/2025

Le tabelle allegate al documento che riportano le caratteristiche dei concentrati di FVIII e FIX sono state sottoposte a revisione e approvazione da parte delle Aziende produttrici tra gennaio e luglio 2025.

INDICE

pag.

1. Introduzione	5
2. Prodotti per il trattamento dell'emofilia A e B	7
2. 1 Prodotti per la terapia sostitutiva	7
2. 1. 1 Concentrati di Fattore VIII (FVIII)	7
2. 1. 1. 1 Concentrati di FVIII di derivazione plasmatica	7
2. 1. 1. 2 Concentrati di FVIII ricombinante (rFVIII)	8
2. 1. 1. 2. 1 Concentrati di rFVIII ad emivita standard (SHL)	8
2. 1. 1. 2. 2 Concentrati di rFVIII ad emivita estesa (EHL)	10
2. 1. 2. Concentrati di Fattore IX (FIX)	12
2. 1. 2. 1 Concentrati di FIX di derivazione plasmatica	12
2. 1. 2. 2 Concentrati di FIX ricombinante (rFIX)	13
2. 1. 2. 2. 1 Concentrati di rFIX ad emivita standard (SHL)	13
2. 1. 2. 2. 2 Concentrati di rFIX ad emivita estesa (EHL)	13
2. 2 Prodotti per la terapia non sostitutiva	15
2. 2. 1 Emicizumab e mimetici del FVIIIa	15
2. 2. 2 Altri agenti per la terapia non sostitutiva	18
2. 3 Agenti bypassanti per il trattamento dei pazienti con inibitore	21
2. 4 Altri farmaci utilizzabili nel trattamento dell'emofilia	23
2. 4. 1 Desmopressina (DDAVP)	23
2. 4. 2 Acido tranexamico	25
2. 5 Terapia genica	25
3. Sicurezza dei prodotti per il trattamento dell'emofilia	28
3. 1 Reazioni allergiche e di ipersensibilità	28
3. 2 Trasmissione di agenti infettivi	29
3. 3 Immunogenicità	30
3. 3. 1 Sviluppo di inibitori	31
3. 3. 2 Anticorpi anti-farmaco (ADA)	34
3. 4 Rischio trombotico	35
3. 5 Sicurezza a lungo termine	37
4. Principi di gestione e raccomandazioni per la terapia	39
4. 1 Aspetti generali di gestione e trattamento	39
4. 1. 1 Obiettivi della gestione clinica	39
4. 1. 2 Gestione multidisciplinare e accesso all'assistenza	39

	pag.
4. 1. 3 Regimi di trattamento	40
4. 1. 4 Scelta del trattamento	41
4. 1. 5 Trattamento domiciliare	43
4. 1. 6 Prescrizione del trattamento	44
4. 1. 7 Valutazione della gestione e del trattamento e farmacovigilanza	44
4. 2 Aspetti specifici di gestione e trattamento	
4. 2. 1 Profilassi nei pazienti senza inibitore	45
4. 2. 1. 1 Profilassi nella popolazione pediatrica	47
4. 2. 2 Profilassi nei pazienti con emofilia A ed inibitore	48
4. 2. 3 Induzione di immunotolleranza (ITI) nei pazienti con emofilai A ed inibitore	49
4. 2. 4 Gestione di emorragie, interventi chirurgici e manovre invasive nei pazienti senza inibitore	50
4. 2. 5 Gestione di emorragie e procedure invasive/chirurgia nel paziente con emofilia A ed inibitore	52
4. 2. 6 Gestione del paziente con emofilia B con inibitore	53
4. 2. 7 Monitoraggio di laboratorio in corso di terapia con concentrati di FVIII e FIX	54
4. 2. 8 Monitoraggio di laboratorio in corso di terapia con emicizumab	56
4. 2. 9 Uso di altri farmaci emostatici	56
4. 2. 10 Comorbidità nel paziente con emofilia	57
4. 2. 11 Aspetti specifici di gestione delle portatrici di emofilia e donne con emofilia	59
Bibliografia	61
Tabelle	

1. Introduzione

L'Associazione Italiana dei Centri Emofilia (AICE), società scientifica riconosciuta dal Ministero della Salute che riunisce i professionisti che si occupano di diagnosi, terapia e gestione multidisciplinare delle persone con emofilia e malattie emorragiche congenite (MEC) presso i Centri specialistici italiani, ha tra i suoi scopi statutari la promozione di approcci di trattamento sempre aggiornati e uniformi su tutto il territorio nazionale (1). In quest'ottica, un continuo impegno è dedicato alla formazione specialistica, alla conduzione di studi clinici multicentrici e, in particolare, alla stesura e diffusione di documenti condivisi su principi di gestione e raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento delle MEC o su aspetti specifici, in relazione all'evoluzione delle conoscenze e alle innovazioni da implementare nella pratica clinica.

Nell'ultimo decennio si sono registrati eccezionali progressi nella terapia dell'emofilia A e B (2,3), con l'introduzione di numerosi prodotti innovativi, che hanno reso possibili nuove strategie di trattamento, accanto al tradizionale approccio di terapia sostitutiva mediante i concentrati di fattore VIII (FVIII) e fattore IX (FIX) somministrati per via endovenosa (4). In questo ambito, la continua evoluzione della tecnologia da DNA ricombinante ha reso disponibili prodotti a emivita standard ottimizzati e, nel contempo, concentrati di FVIII e IX con profilo farmacocinetico migliorato in modo da prolungare l'emivita riducendone la clearance plasmatica (5,6). L'utilizzo di questi prodotti, che hanno consentito regimi di profilassi con incremento dei livelli plasmatici di FVIII/IX e riduzione della frequenza infusione, si è ampiamente diffuso, anche in Italia (7). Si attende, inoltre, l'approvazione da parte di AIFA per un concentrato di FVIII con proprietà farmacocinetiche ulteriormente migliorate, già approvato dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) nel giugno 2024 (8). Dal dicembre 2018 è disponibile in Italia il primo agente terapeutico non sostitutivo, emicizumab, anticorpo monoclonale bispecifico mimetico del FVIII attivato, somministrabile per via sottocutanea, autorizzato dapprima per la profilassi nei pazienti con emofilia A e inibitore (9), successivamente per i pazienti con emofilia A grave senza inibitore (10) e, più di recente, per quelli con emofilia A moderata con fenotipo emorragico grave (11). Ulteriori prodotti per la terapia non sostitutiva, sia mimetici del FVIII attivato che inibitori di anticoagulanti naturali, sono in via di registrazione in Italia (se già approvati da EMA) o in fase di avanzata sperimentazione (12). Da gennaio 2024, è disponibile in Italia il primo prodotto di terapia genica per i pazienti con emofilia A grave e da settembre 2025 il primo prodotto di terapia genica per i pazienti con emofilia B grave o moderatamente grave ($\text{FIX} \leq 2\%$) (13,14).

Questi sviluppi stanno producendo un profondo impatto nella gestione clinica delle persone con emofilia A e B (2-4), consentendo di ampliarne ed elevarne gli obiettivi del trattamento (15,16). Si è reso perciò opportuno un aggiornamento delle raccomandazioni riportate nei Principi di terapia pubblicati da AICE nel 2018 (17) e riferite alla sola terapia sostitutiva, unico approccio di trattamento allora disponibile. Anche per questa nuova versione AICE conferma il riferimento alle raccomandazioni della Federazione Mondiale dell'Emofilia (World Federation of Hemophilia, WFH),

che nel 2020 ha pubblicato la terza edizione delle proprie Linee Guida (18), a partire dai principi fondamentali di gestione e trattamento. Nel proporre un adattamento alla realtà italiana, AICE ne sottolinea la continuità rispetto ai principi già formulati dall'European Association of Hemophilia and Allied Disorders (EAHAD) negli European Principles of Haemophilia Care (19) e la coerenza con gli obiettivi dell'accordo della Conferenza Stato Regioni del 2013 sui percorsi assistenziali atti a rispondere alle specifiche esigenze dei pazienti con MEC e a garantire uniformità di gestione su tutto il territorio nazionale (20). Poiché la terapia non sostitutiva, con l'introduzione di emicizumab, ha rivoluzionato la gestione dei pazienti con emofilia A e inibitore, rendendo possibile l'adozione di efficaci regimi di profilassi a lungo termine, si è ritenuto opportuno inserire in questo documento anche principi di gestione e raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con emofilia e inibitore, aggiornando così le specifiche linee guida pubblicate nel 2005 (21).

Questo documento, dunque, si concentra sugli approcci di trattamento sostitutivo e non sostitutivo oggi implementati nella gestione dei pazienti con emofilia A e B con e senza inibitore, riservando cenni alla terapia genica, cui AICE ha dedicato un documento specifico, recentemente pubblicato sul sito della società (22). Un paragrafo specifico è rivolto, inoltre, agli aspetti specifici della gestione delle donne con emofilia, alla luce delle recenti definizioni (23) proposte dal Sottocomitato di riferimento dell'International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) e della pubblicazione di un documento ad hoc da parte dell'European Hemophilia Consortium (EHC) congiuntamente ad EAHAD (24).

Il gruppo di lavoro (GdL) designato da AICE ha effettuato una revisione delle evidenze scientifiche disponibili in letteratura, con particolare riferimento al periodo successivo ad aprile 2018, data di pubblicazione della precedente edizione del documento. Si è tenuto conto, inoltre, di alcuni documenti pubblicati da AICE negli ultimi anni su aspetti specifici, quali: la gestione dei pazienti con emofilia A con e senza inibitore in profilassi con emicizumab, con particolare riferimento alle situazioni di emergenza/urgenza (25,26); il ruolo del laboratorio nella gestione dei pazienti con emofilia, con focus sul monitoraggio della terapia sostitutiva e sull'uso dei test in pazienti in terapia con emicizumab (27); nell'ambito della valutazione dello stato articolare, la diagnosi e la gestione della sinovite (28). Sono state considerate, inoltre, le opinioni espresse dai Soci AICE attraverso le risposte alle survey proposte sul sito della società su temi dibattuti (29), quali l'introduzione di emicizumab per la profilassi del paziente senza inibitore e il ruolo dell'induzione di immunotolleranza nel paziente con inibitore alla luce della disponibilità di emicizumab. Nel complesso, sulla scorta delle difficoltà, anche recentemente riconosciute (30,31), nell'applicare rigorose metodologie per la stesura di raccomandazioni 'evidence-based' per una malattia rara come l'emofilia, per la quale, peraltro, si sta assistendo a rapide innovazioni del trattamento, la formulazione finale dei principi di terapia e delle raccomandazioni di questo documento si è basata sul raggiungimento del consenso dei membri del GdL e del Consiglio Direttivo AICE. Sono state utilizzate, pertanto, le espressioni 'raccomanda' per raccomandazioni che derivano da trial clinici e studi *real-world* più rigorosi, consolidate da un'ampia adozione anche nella pratica clinica in Italia, e 'suggerisce/consiglia' per raccomandazioni che trovano minor supporto da evidenze di elevata qualità ma condivise nel corrente impiego clinico nei centri specialistici italiani.

2. Prodotti per il trattamento dell'emofilia A e B

I progressi della ricerca nell'ultimo decennio hanno notevolmente ampliato le opzioni di trattamento dell'emofilia A e B. Accanto alla terapia sostitutiva con i concentrati del fattore carente, cardine del trattamento per oltre mezzo secolo, sono stati sviluppati agenti terapeutici cosiddetti 'non sostitutivi' in grado di migliorare la generazione di trombina e, quindi, l'efficienza del processo emostatico con meccanismi indipendenti dalla somministrazione del fattore carente (3,18). Di recente, infine, si sono resi disponibili prodotti di terapia genica che, attraverso l'espressione di un transgene terapeutico e la conseguente sintesi del fattore carente a livello epatico, consentono una terapia sostitutiva 'endogena' (22).

Nei paragrafi che seguono si illustrano le caratteristiche dei prodotti disponibili per ciascuno di questi approcci, con riferimenti anche a quelli in via di approvazione in Italia o in avanzata fase di sperimentazione.

2.1. Prodotti per la terapia sostitutiva

Sono ampiamente disponibili in Italia concentrati specifici di FVIII e FIX, fonti sostitutive dei fattori carenti rispettivamente nell'emofilia A e B, sia plasma-derivati che prodotti con tecnologie da DNA-ricombinante, questi ultimi ad emivita plasmatica standard o prolungata. Di seguito si illustrano le caratteristiche di queste differenti tipologie di concentrati.

2.1.1 Concentrati di Fattore VIII (FVIII)

Trovano indicazione nel trattamento dell'emofilia A. I concentrati di derivazione plasmatica e ricombinante (questi ultimi a emivita standard o prolungata) disponibili in Italia sono riportati nelle tre sezioni della **Tabella 1 (A, B e C)**.

2.1.1.1 Concentrati di FVIII di derivazione plasmatica

I concentrati di FVIII di derivazione plasmatica attualmente registrati in Italia sono ottenuti da plasma controllato mediante Penta-NAT (HCV-RNA, HIV-RNA, HAV-RNA, HBV-DNA e Parvo-B19 DNA)¹ su mini-pool ed eventualmente, in caso di positività, sulle singole unità plasmatiche utilizzate. Come si rileva dalla **Tabella 1A**, fatta eccezione per un prodotto che utilizza la sola pasteurizzazione, a tutti i concentrati plasmaderivati sono applicate almeno due metodiche di inattivazione virale: solvente/detergente e calore secco/umido. Nella produzione di un unico concentrato viene utilizzata una metodica di esclusione virale, l'ultrafiltrazione, associata alla pasteurizzazione. Alcuni prodotti

¹ obbligatoria per tutti i prodotti per adeguamento alla normativa europea dalla fine del 2016 ("Modifiche secondarie AIC - Introduzione NAT per HAV e Parvovirus B19 su minipool e pool finale del plasma raccolto e avviato al frazionamento" – GU n 133 del 10.11.2016)

plasmaderivati contengono fattore di von Willebrand (VWF) in quantità variabile e alcuni di essi sono registrati anche per il trattamento di pazienti affetti da malattia di von Willebrand (VWD).

Le Regioni italiane cedono in conto-lavorazione il plasma ottenuto da donatori periodici, volontari e non retribuiti, raccolto attraverso la rete dei Centri Trasfusionali e delle Unità di Raccolta associative, per la produzione di plasmaderivati, tra i quali i concentrati di fattori della coagulazione, compresi quelli di FVIII. In ottemperanza alle direttive del Centro Nazionale Sangue il 20 giugno 2014 (32), il plasma raccolto in Italia inviato al frazionamento viene testato con Penta-NAT su mini-pool, uniformando, in tal modo, la produzione di concentrati di fattori della coagulazione derivanti dal plasma nazionale a quella degli analoghi prodotti commerciali.

Secondo gli ultimi dati disponibili del Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (RNCC), pubblicati dall'Istituto Superiore di Sanità e relativi alle prescrizioni dei concentrati di FVIII segnalate da circa il 70% dei Centri Emofilia italiani nel 2023 (7), i prodotti plasmaderivati rappresentano circa il 3% del totale del FVIII prescritto.

2.1.1.2 Concentrati di FVIII ricombinante (rFVIII)

Sono ottenuti mediante espressione del gene del FVIII (*F8*) umano in colture cellulari stabilizzate. Questi concentrati si distinguono per il tipo di linea cellulare e il costrutto genico utilizzati, oltre che per le caratteristiche del processo produttivo (33). Le linee cellulari possono essere di origine animale (cellule di criceto - CHO e BHK) o umana (HEK293). Il *F8* transfettato può contenere l'intera sequenza genica *F8* e quindi dare origine a una proteina costituita da tutti i domini ('full-length'), o contenere una sequenza genica in cui la porzione codificante per il dominio B sia totalmente o parzialmente deleta (in un caso coinvolgendo anche alcuni aminoacidi del dominio A3) dando origine a molecole di FVIII con dominio B deleta o troncato. Il processo di purificazione prevede metodiche multiple che comprendono principalmente la cromatografia a scambio ionico e la cromatografia di affinità ad anticorpi monoclonali (MoAb) o ligandi sintetici. Il prodotto finale contiene minime tracce di contaminanti, derivanti dalle cellule e dal loro mezzo di coltura.

I processi di produzione dei concentrati di rFVIII, disponibili dai primi anni '90 del secolo scorso, si sono continuamente evoluti dando luogo a prodotti sempre più puri e con miglioramento delle proprietà biochimiche e, più di recente, farmacocinetiche. I concentrati introdotti fino alla metà degli anni 2010, che presentano un'emivita plasmatica sostanzialmente paragonabile a quella del FVIII nativo, vengono indicati come prodotti a emivita standard (SHL, standard half-life; **Tabella 1B**). Si distinguono da molecole, introdotte nell'ultimo decennio, specificamente modificate con diverse tecnologie per ottenere una riduzione della clearance plasmatica e il prolungamento dell'emivita (34), i cosiddetti concentrati ad emivita estesa (EHL, extended half-life; **Tabella 1C**).

2.1.1.2.1 Concentrati di rFVIII ad emivita standard (SHL)

I primi rFVIII disponibili (cosiddetti di prima generazione) sono molecole a catena intera o 'full-length' (octocog alfa), sintetizzate in linee cellulari CHO o BHK cresciute in mezzi di coltura contenenti proteine di origine umana o animale e stabilizzate con aggiunta di albumina umana nella formulazione finale. Nel processo produttivo dei concentrati ricombinanti sono state

successivamente eliminate le proteine di origine umana e animale, dapprima dalla formulazione finale (seconda generazione) e poi anche dal mezzo di coltura delle linee cellulari (terza generazione) (33).

Dei concentrati di rFVIII di prima generazione, è ancora in commercio il solo prodotto **octocog alfa sintetizzato in cellule CHO**, Recombinate^{®2}(35), di cui è disponibile l'evoluzione di terza generazione, Advate[®](36). Non sono più in commercio i concentrati di rFVIII di seconda generazione, mentre ne sono disponibili le formulazioni tecnologicamente più avanzate di terza generazione: **octocog alfa sintetizzato in cellule BHK** (Kovaltry^{®3}) con l'aggiunta del gene codificante la human heat shock protein 70 (HSP70), proteina carrier intracellulare che facilita la produzione del rFVIII nelle cellule, inibisce l'apoptosi di queste ultime e consente alla proteina di assumere una corretta struttura terziaria e quaternaria, con un miglioramento delle caratteristiche di glicosilazione (37); e **moroctocog alfa** (ReFacto AF^{®4}) , molecola di rFVIII priva del dominio B, sintetizzato in colture di cellule CHO (38).

Come nel caso di Kovaltry[®], le tecnologie ricombinanti hanno mirato negli anni successivi ad ottenere concentrati di rFVIII con miglioramento delle caratteristiche della molecola, in particolare con modificazioni post-traduzionali (glicosilazione, fosforilazione, solfatazione) quanto più simili a quelle del FVIII umano nativo. Sono stati così introdotti:

- **turoctocog alfa** (NovoEight[®]), molecola di rFVIII troncata del dominio B, di cui permane una sequenza di 10 aminoacidi della porzione N-terminale e una sequenza di 11 aminoacidi della porzione C-terminale, sintetizzata in cellule CHO e caratterizzata da una completa solfatazione dei residui di tirosina (39);
- **simoctocog alfa** (Nuwiq[®]), rFVIII delecto del dominio B ottenuto da cellule HEK293, linea cellulare umana che consente la completa solfatazione dei residui di tirosina e una ottimale glicosilazione della molecola (40);
- **lonoctocog alfa** (Afstyla[®]), rFVIII modificato a catena singola sintetizzato in cellule CHO, derivante dalla rimozione di gran parte del dominio B e dei primi 4 aminoacidi del dominio A3, per cui viene a mancare il sito di clivaggio del FVIII nativo (41) risultandone una molecola con maggiore stabilità e affinità per il VWF endogeno. Nonostante tali modifiche strutturali, dopo attivazione lonoctocog alfa ha struttura e proprietà identiche a quelle del FVIII attivato nativo.

Per questi rFVIII di terza generazione di più recente introduzione sono disponibili in letteratura dati da studi pre-registrativi condotti in pazienti precedentemente trattati (PTPs), sia adolescenti/adulti che di età pediatrica (42–52). Per quanto EMA attualmente non richieda ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio di nuovi prodotti studi formali in pazienti non precedentemente esposti

² L'azienda produttrice ha di recente reso nota l'interruzione della commercializzazione del prodotto all'esaurimento delle scorte disponibili, previsto in relazione all'attuale domanda, per la metà del 2026.

³ Evoluzione di Kogenate Bayer[®] (Bayer), commercializzato anche come Helixate NexGen[®] (CSL Behring)

⁴ Evoluzione, ottenuta da Pfizer, di Refacto[®], prodotto da Wyeth.

a concentrati (PUPs)⁵ (53), sono disponibili dati anche su questa popolazione per simoctocog alfa (54), turoctocog alfa (55) e lonoctocog alfa (56).

Il miglioramento delle caratteristiche biochimiche di questi più recenti rFVIII si associa ad un profilo farmacocinetico più favorevole, specie in alcuni pazienti, con un'estensione dell'emivita che ha consentito regimi di profilassi personalizzata con prolungamento dell'intervallo tra le infusioni (57-59). Nel complesso, tuttavia, questi concentrati non possono essere considerati tra i prodotti EHL, le cui caratteristiche sono descritte nel paragrafo successivo. I regimi di profilassi riportati nelle schede tecniche dei concentrati di rFVIII, sia SHL che EHL sono schematizzati nella **Tabella 2**.

2.1.1.2.2 Concentrati di rFVIII ad emivita estesa (EHL)

L'utilizzo di tecnologie specificamente rivolte alla produzione di molecole di rFVIII modificate in modo da ridurre la clearance e prolungare l'emivita in circolo del FVIII rappresenta la caratteristica distintiva dei concentrati EHL, insieme alle evidenze di superiorità del profilo farmacocinetico derivate da uno studio di confronto con un prodotto standard. Una consensus di esperti ha individuato quali criteri di tale superiorità: i) la mancanza di bioequivalenza, definita quando il valore del 90% dell'intervallo di confidenza del rapporto dell'area sotto la curva tra i prodotti superi il cut-off di 1.25 definito da EMA e FDA; ii) il prolungamento dell'emivita con un rapporto pari ad almeno 1.3 (34). Queste caratteristiche possono garantire che la maggioranza dei pazienti che ricevano il nuovo concentrato mostrino un profilo farmacocinetico più vantaggioso rispetto al prodotto di riferimento.

Sono state utilizzate due tecnologie per modificare le proprietà farmacocinetiche dei concentrati di rFVIII: 1) la PEGilazione, vale a dire la coniugazione con polimeri di polietilenglicole (PEG), che può essere random o sito-specifica; 2) la fusione proteica che, per il rFVIII, è stata realizzata mediante legame al frammento Fc delle immunoglobuline G1 (rFVIII-Fc) (5,34). In entrambi i casi il prolungamento dell'emivita del rFVIII è risultato non superiore a 1.5-1.6 volte rispetto a quella dei prodotti di rFVIII SHL (34). Ciò è dovuto al fatto che la permanenza in circolo del FVIII è vincolata all'emivita del VWF endogeno, che ne rappresenta il carrier naturale ed è di circa 19-20 ore. Seppure inferiore a quella ottenuta con tecnologie simili per il FIX (vedi paragrafo 2.1.2.2.2), l'estensione dell'emivita ottenuta per il rFVIII ha consentito di attuare regimi di profilassi con prolungamento dell'intervallo tra le infusioni fino a 5-7 giorni (in media ogni 3-4 giorni) e ottenere livelli circolanti di FVIII più elevati.

Il primo rFVIII-EHL disponibile, commercializzato in Italia nel 2016, è stato il concentrato contenente la proteina di fusione rFIIIFc (efmoroctocog alfa, Elocta[®]). Per questa molecola, sintetizzata in cellule HEK293, il prolungamento dell'emivita è dovuto al meccanismo di ricircolo, innescato dal legame del frammento Fc delle IgG1 allo specifico recettore neonatale (FcRn) presente sulla superficie delle cellule endoteliali. Questo legame consente l'endocitosi del rFIIIFc, sottraendone

⁵ Ciò per la difficoltà a condurre tali studi per la rarità della patologia ed il numero rilevante di nuovi prodotti disponibili. EMA ha comunque raccomandato un'accurata raccolta dei dati di sicurezza ed efficacia del trattamento con i nuovi prodotti, in particolare riguardo allo sviluppo di inibitori nei PUPs, mediante l'istituzione di registri di patologia appositamente disegnati e adeguatamente gestiti.

parte ai normali meccanismi di clearance plasmatica; la vescicola endocitosica non viene degradata dagli enzimi lisosomiali e si fonde poi con la membrana cellulare, rilasciando il rFVIII_{FC} nuovamente nel circolo (60). Efmoroctocog alfa è autorizzato all'uso per la prevenzione e il trattamento delle emorragie nei pazienti con emofilia A di tutte le fasce di età, a differenza dei tre prodotti in cui il prolungamento dell'emivita del rFVIII è stato ottenuto mediante PEGilazione, attualmente autorizzati in Europa per l'utilizzo in pazienti adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni.

La PEGilazione consente, grazie alle proprietà idrofiliche dei polimeri di PEG coniugati al rFVIII, di creare una notevole idratazione intorno alla molecola. Ciò interferisce con i meccanismi di clearance del rFVIII, prolungandone la permanenza in circolo. I tre concentrati oggi disponibili contenenti rFVIII PEGilato, introdotti in Italia nel 2020, si differenziano per le caratteristiche della PEGilazione, in termini di peso molecolare dei polimeri di PEG e della modalità di coniugazione del PEG (random o sito-specifica) (61-63):

- **rurioctocog alfa pegol** (BAX 855, Adynovi®), sintetizzato in colture cellulari di CHO, è ottenuto mediante PEGilazione random, che determina il legame di una o più molecole di PEG costituite ciascuna da due rami di 10 kDa (peso totale 20 kDa) a residui di lisina, localizzati per il 60% a livello del dominio B dell'octocog alfa (61);

- **turoctocog alfa pegol** (N8-GP, Esperoct®), sintetizzato in colture cellulari di CHO, presenta una glicoPEGilazione sito-specifica, con inserimento di un residuo di acido sialico coniugato a una molecola di PEG di 40 kDa in corrispondenza della catena glucidica a livello del dominio B troncato del turoctocog alfa (62);

- **damoctocog alfa pegol** (BAY 94-9027, Jivi®), sintetizzato in colture cellulari di BHK, è un rFVIII delecto del dominio B modificato a livello del residuo 1804 con la sostituzione di un residuo di lisina con uno di cisteina (K1804C), a livello del quale avviene una PEGilazione sito-specifica, con la coniugazione di una molecola di PEG costituita da due rami di 30 kDa, per un peso molecolare complessivo di 60 kDa (63).

Per tutti i rFVIII-EHL sono disponibili i risultati dei trial registrativi, condotti in PTPs adolescenti e adulti (64-67) e in età pediatrica (68-71), ampiamente confermati negli studi di estensione (72-75). I principali dati di questi studi sono sintetizzati in **Tabella 3**. Sebbene si rilevino analogie di obiettivi e dimensioni della popolazione di pazienti, gli studi condotti con i diversi prodotti presentano significative differenze nel disegno, nei regimi di profilassi e nella durata del trattamento che non consentono un confronto diretto tra i diversi prodotti (5). I risultati di efficacia e sicurezza degli specifici regimi di profilassi sono riportati in scheda tecnica per ciascun prodotto (**Tabella 2**), con possibilità di personalizzazione in relazione alla risposta individuale, dal punto di vista clinico e farmacocinetico (18). I dati disponibili sono in continuo arricchimento con la pubblicazione delle esperienze di pratica clinica, condotte anche in Italia. Queste osservazioni, al momento più numerose per efmoroctocog alfa, confermano la possibilità di ridurre la frequenza infusione, in particolare in pazienti adulti, rispetto alla profilassi con prodotti SHL, mantenendone o migliorandone l'efficacia in termini di protezione antiemorragica, con una riduzione dei consumi di FVIII riportata tra il 4 e 28% (76-84). Sono stati recentemente pubblicati anche i dati conclusivi degli

studi condotti in PUPs trattati con efmoctocog alfa (85) e turoctocog alfa pegol (86) e di analisi preliminari riguardanti ruriococog alfa pegol (87).

Riguardo agli aspetti di sicurezza, si segnalano alcuni casi di ipersensibilità (69), talora correlati alla presenza di anticorpi anti-farmaco (ADA), in particolare anti-PEG, che si riscontrano peraltro anche in soggetti asintomatici e sono spesso transitori. In alcuni casi questi anticorpi sono stati associati a recovery in vivo (IVR) ridotto o inferiore all'atteso, risultato transitorio proseguendo l'esposizione al concentrato (86). Su questi aspetti si ritornerà successivamente nei paragrafi dedicati alla sicurezza del trattamento.

L'utilizzo dei rFVIII-EHL è andato progressivamente crescendo negli anni, anche in Italia. Secondo i dati raccolti dal RNCC, nel 2023 i rFVIII-EHL sono stati utilizzati nel 40,5% dei pazienti con emofilia A e nel 43,2% di quelli con emofilia A grave a cui è stato rilasciato un piano terapeutico, rappresentando rispettivamente il 58% dei concentrati di FVIII prescritti (7).

Si segnala che, dopo l'approvazione da parte di EMA nel giugno 2024, è attesa l'autorizzazione alla commercializzazione anche in Italia di **efanesoctocog alfa** (Altuvoc[®]), un concentrato EHL di nuova generazione, da alcuni autori definito 'ad emivita ultra-prolungata' (88). Si tratta di un'evoluzione della molecola di rFVIII_{FC}, modificata in modo da non legarsi al VWF endogeno, responsabile della limitazione del prolungamento dell'emivita del rFVIII. Ciò è stato ottenuto aggiungendo la porzione D'-D3 del VWF alla molecola di rFVIII_{FC} in modo da prevenire il legame con il VWF endogeno (89). Per un ulteriore miglioramento delle proprietà farmacocinetiche, alla molecola sono state aggiunte anche due catene di XTEN[®], un polipeptide ricombinante altamente idrofilico di peso molecolare variabile: in particolare sono state introdotte una catena di 288 aminoacidi tra i domini A2 e A3 del rFVIII e una di 144 aminoacidi tra la porzione D'-D3 e il frammento Fc (89).

Efanesoctocog alfa, ottenuto come rFVIII_{FC} in cellule HEK293, ha dimostrato negli studi di fase I-IIa un prolungamento dell'emivita di oltre 4 volte rispetto al rFVIII-SHL di confronto (emivita media 37-41 ore) e un incremento dell'AUC pari a 6-7 volte (89,90). Da questi studi è derivato il regime di profilassi alla dose di 50 UI/Kg una volta a settimana valutato negli studi di fase III, prima in adolescenti e adulti (8) poi in pazienti pediatrici (91), con eccellenti risultati di efficacia e sicurezza, che si stanno confermando con i dati preliminari dello studio di estensione in corso (92,93). Con questo regime di profilassi allo steady state si rilevano livelli di FVIII superiori al 40% per almeno 3-4 giorni e livelli pre-infusione del 10-15%, nell'ambito della variabilità della risposta interindividuale e legata all'età (8,92).

2.1.2 Concentrati di Fattore IX (FIX)

Trovano indicazione nel trattamento dell'emofilia B. Sono attualmente disponibili in commercio diversi concentrati plasmaderivati, due concentrati ricombinanti SHL e tre prodotti EHL, le cui caratteristiche sono riportate nelle sezioni della **Tabella 4 (A, B, C)**.

2.1.2.1 Concentrati di FIX di derivazione plasmatica

Sono prodotti dal sopranatante del crioprecipitato, sottoposto a successive fasi di purificazione utilizzando diverse metodiche. Tutti i prodotti derivano da plasma controllato mediante Penta-NAT⁶ su mini-pool ed eventualmente, in caso di positività, sulle singole unità plasmatiche che concorrono a costituirli. Tutti i concentrati disponibili in commercio utilizzano almeno due metodiche di inattivazione/esclusione virale: solvente/detergente e calore secco/umido o nanofiltrazione. Come già indicato per i concentrati di FVIII, le Regioni italiane cedono in conto-lavorazione il plasma ottenuto da donatori periodici, volontari e non retribuiti, raccolto attraverso la rete dei Centri Trasfusionali e delle Unità di Raccolta associative, per la produzione di plasmaderivati, tra i quali i concentrati di FIX.

L'utilizzo di questi concentrati è attualmente molto limitato in Italia. Secondo i dati già citati del RNCC raccolti nel 2023, il FIX plasmaderivato rappresenta meno dell'1% del totale del FIX prescritto nei pazienti con emofilia B (7).

2.1.2.2 Concentrati di FIX ricombinante (rFIX)

Sono ottenuti mediante espressione del gene del FIX (F9) umano in cellule CHO mediante un processo produttivo che non prevede in alcuna fase l'utilizzo di proteine umane o animali. È stato, dunque, possibile sviluppare i concentrati di rFIX direttamente come prodotti di terza generazione.

2.1.2.2.1 Concentrati di rFIX a emivita standard (SHL)

I due prodotti attualmente disponibili differiscono per caratteristiche di glicosilazione della molecola. Il **nonacog alfa** (BeneFIX[®]) è un prodotto contenente una proteina a catena singola costituita da 415 aminoacidi (94), comparabile alla forma allelica Ala148 del FIX plasmatico. La sequenza primaria subisce modificazioni post-traduzionali che la rendono, in parte, diversa dal FIX nativo (95). Il prodotto presenta un IVR inferiore (28% circa) rispetto a quello del concentrato plasmaderivato monoclonale di riferimento (Mononine[®]), ma emivita molto simile (circa 18 ore) (94,96).

Anche il **nonacog gamma** (Rixubis[®]) è costituito da una glicoproteina a catena singola formata da 415 aminoacidi (97), che presenta un IVR lievemente inferiore rispetto a quello del FIX plasmaderivato (0,9 [UI/dL]/[UI /Kg]; range: 0,5-1,4). I dati clinici disponibili, relativamente limitati (97,98), si sono arricchiti dei risultati di uno studio di estensione in PTPs, comprendente l'età pediatrica (99).

I regimi di profilassi riportati nelle schede tecniche dei concentrati di rFIX, sia SHL che EHL, di cui si tratterà nel paragrafo successivo, sono schematizzati nella **Tabella 5**.

2.1.2.2.2 Concentrati di rFIX a emivita estesa (EHL)

⁶ Come già specificato per i concentrati di FVIII, obbligatoria per tutti i prodotti per adeguamento alla normativa europea dalla fine del 2016 ("Introduzione NAT per HAV e Parvovirus B19 su minipool e pool finale del plasma raccolto e avviato al frazionamento" – GU n 133 del 10.11.2016)

Le stesse tecnologie utilizzate per ottenere concentrati di rFVIII EHL sono state impiegate per il miglioramento delle caratteristiche farmacocinetiche del rFIX, vale a dire la PEGilazione e la fusione proteica (6,18). Per quest'ultimo approccio, oltre che il frammento Fc delle IgG1, è stata usata l'albumina ricombinante, considerata un 'partner' ottimale, in quanto carrier plasmatico naturale, presente in elevate concentrazioni in circolo, con una lunga emivita (circa 20 giorni) e un metabolismo ben noto (100). Le molecole di fusione, sia con il frammento Fc delle IgG1 che con l'albumina, realizzano il meccanismo di ricircolo già illustrato per il rFVIII Fc (60,100).

Le due specialità farmaceutiche contenenti prodotti di fusione del rFIX commercializzate in Italia, albutrepenonacog alfa e eftrenonacog alfa, hanno entrambe indicazione per la profilassi e trattamento dei sanguinamenti nei pazienti con emofilia B di tutte le età. È disponibile un terzo rIX-EHL, nonacog beta pegol, concentrato glicoPEGilato, che, come i prodotti PEGilati di rFVIII, è stato al momento autorizzato da EMA con la stessa indicazione solo in pazienti di età superiore ai 12 anni.

Per **albutrepenonacog alfa** (rIX-FP, Idelvion®), ottenuto da linee cellulari CHO, la fusione con albumina ricombinante è geneticamente determinata, con l'inserimento di una sequenza linker derivata dal peptide di attivazione del rFIX. Al momento dell'attivazione del rIX-FP, la molecola di albumina viene clivata e liberata in circolo (100). Gli studi di farmacocinetica, efficacia e sicurezza condotti in PTPs, sia adolescenti e adulti che in età pediatrica, hanno dimostrato un prolungamento dell'emivita di circa 5 volte rispetto a quella del nonacog alfa e un eccellente profilo di efficacia e sicurezza (101-103), dati confermati negli studi di estensione (104,105).

Eftrenonacog alfa (rFIX-Fc, Alprolix®), molecola di rFIX legata covalentemente al frammento Fc della IgG1 sintetizzata in cellule HEK293, presenta una emivita plasmatica di circa 3 volte superiore rispetto al nonacog alfa (106-108). I risultati relativi all'efficacia e alla sicurezza riportati nei trials clinici registrati in PTPs di tutte le età sono stati confermati negli studi di estensione (109).

Nonacog beta pegol (N9-GP, Refixia®), ottenuto in cellule CHO, presenta coniugazione di una molecola di PEG di 40 kDa a livello di un residuo glicanico (glicoPEGilazione) in corrispondenza del peptide di attivazione del FIX. La sequenza aminoacidica del rFIX risulta identica a quella del nonacog alfa per cui, a seguito dell'attivazione, con il clivaggio del PEG, viene rilasciata una molecola di FIXa del tutto simile a quella nativa (110). I risultati degli studi di farmacocinetica di fase 3 in PTPs evidenziano un'emivita di circa 5 volte maggiore rispetto a quella del nonacog alfa (111,112). Anche per questa molecola i risultati di efficacia e di sicurezza degli studi registrati in PTPs, sia adulti e adolescenti che di età pediatrica (111,113), sono stati confermati negli studi di estensione (114).

Per tutti e tre i concentrati di rFIX-EHL, sono stati pubblicati dati relativi all'uso nei PUPs (115-117).

Nel complesso si evidenzia come, a differenza dei rFVIII-EHL, per i rFIX-EHL si è ottenuto un notevole prolungamento dell'emivita plasmatica, che raggiunge oltre 100 ore negli adulti. Ciò permette l'adozione di regimi di profilassi con intervalli tra le somministrazioni del concentrato di 7-14 giorni, talora fino a 21 giorni. Inoltre, modulando gli intervalli di infusione, è possibile incrementare significativamente i livelli di protezione del paziente. Va, comunque, sottolineato che anche per i rFIX-EHL si osserva una notevole variabilità del profilo farmacocinetico, legata all'età e a fattori individuali, come dimostra l'ampio range dei parametri riportato nei trial clinici. I principali risultati

di questi studi sono riportati nella **Tabella 6**. Similmente a quanto detto per gli studi relativi ai rFVIII-EHL, non è possibile effettuare confronti diretti tra i risultati dei trial clinici dei differenti prodotti. Le valutazioni farmacocinetiche sono ulteriormente complicate dalla distribuzione extravascolare del FIX, che differisce tra concentrati SHL e EHL e, nell'ambito di questi ultimi, tra i diversi prodotti (118). È molto discusso, tuttavia, il possibile contributo emostatico del FIX a livello delle membrane basali sottoendoteliali, ove si lega al collagene tipo IV. I dati disponibili, pur molto suggestivi, derivano al momento per lo più da studi preclinici in modelli animali (119).

Il netto miglioramento del profilo farmacocinetico dei rFIX-EHL, con i conseguenti vantaggi in termini di riduzione del numero delle infusioni e/o incremento della protezione, ne ha determinato la rapida diffusione tra i pazienti con emofilia B, in particolare tra quelli in profilassi, come conferma il numero crescente di pubblicazioni delle esperienze di pratica clinica, riportate anche in Italia (77,78,120-124). Dalla raccolta dati del RNCC relativa al 2023 già citata, si rileva che i rFIX-EHL sono utilizzati da circa il 68% dei pazienti con emofilia B e 84% di quelli con emofilia B grave, rappresentando il 74% del totale del FIX prescritto (7).

2.2 Prodotti per la terapia non sostitutiva

Negli ultimi dieci anni la più significativa innovazione nell'ambito della terapia dell'emofilia ha sicuramente riguardato l'avvento di terapie non sostitutive che hanno permesso per la prima volta di instaurare una efficace profilassi nei pazienti con inibitore (2-4,12). Tali terapie in grado di favorire la generazione di trombina non hanno alcuna omologia strutturale con il FVIII e il FIX e, pertanto, non vengono influenzate dalla presenza di anticorpi neutralizzanti il FVIII o il FIX. Il loro meccanismo di azione si basa su: i) un effetto mimetico dell'attività cofattoriale del FVIII attivato (FVIIIa), pertanto utilizzabili solo in emofilia A; ii) un effetto di inibizione di alcuni anticoagulanti naturali, determinando così un ribilanciamento del difetto coagulativo che li rende efficaci sia nell'emofilia A che nell'emofilia B (12,125). Si tratta di anticorpi monoclonali o piccole molecole caratterizzati da lunga emivita, somministrabili per via sottocutanea. Tutte queste molecole sono efficaci nel prevenire la maggior parte degli episodi emorragici, trasformando il fenotipo emorragico grave in lieve, tuttavia non sono utilizzabili per il controllo di episodi emorragici acuti. Pertanto, i pazienti in profilassi con tali farmaci devono sempre avere a disposizione prodotti emostatici per il trattamento di eventuali emorragie (concentrati di FVIII/FIX o agenti bypassanti a seconda della presenza o meno di inibitore a livello >5 UB).

Ad oggi solo l'anticorpo monoclonale bispecifico umanizzato emicizumab (126), mimetico del FVIII attivato, è disponibile nella pratica clinica in Italia. Tra gli altri agenti non sostitutivi, concizumab e marstacimab sono stati autorizzati da EMA nel 2024 e sono in valutazione per approvazione alla commercializzazione da parte di AIFA (**Tabella 7**).

2.2.1 Emicizumab e mimetici del FVIIIa

Emicizumab (Hemlibra®) è stato registrato da AIFA alla fine del 2018 per la profilassi in pazienti di ogni età affetti da emofilia A con inibitori (alta risposta anamnesticca, >5 BU/ml e FVIII residuo <2%), nel febbraio 2020 per quelli con emofilia A grave senza inibitori e in agosto 2024 per i pazienti con emofilia A moderata con fenotipo emorragico grave. Questo anticorpo monoclonale umanizzato di sottoclasse IgG4 svolge azione mimetica del FVIII attivato (FVIIIa) grazie alla sua bispecificità, che consente di legare indiscriminatamente i fattori della coagulazione IX/IXa e X/Xa, ripristinando così l'efficacia del complesso tenasico nell'attivazione coagulativa (126). Rispetto al FVIII, emicizumab ha una più bassa affinità per il FIXa e il FX, pertanto è in grado di sostituire solo parzialmente l'attività del FVIIIa e in quantità direttamente dipendente dalla quota di FIXa generata (127); inoltre, non presentando alcuna omologia strutturale con il FVIII, non induce sviluppo di inibitori del FVIII e mantiene efficacia in loro presenza a qualsiasi titolo.

L'efficacia e la sicurezza di emicizumab per la profilassi a lungo termine in pazienti affetti da emofilia A con e senza inibitori sono state valutate nel programma di studi clinici HAVEN, i cui dati principali sono riassunti in **Tabella 8**. Negli studi HAVEN sono state valutate efficacia e sicurezza di regimi di profilassi con emicizumab effettuati con tre diversi regimi di mantenimento (1,5 mg/kg a settimana, 3 mg/kg ogni 2 settimane o 6 mg/kg ogni 4 settimane) instaurati dopo una comune dose di carico di 3 mg/Kg a settimana per 4 settimane. Negli studi HAVEN 1 e 2 sono stati arruolati pazienti con inibitore, rispettivamente di età superiore e inferiore ai 12 anni (9,128), precedentemente trattati a domanda o in profilassi con agenti bypassanti; nello studio HAVEN 3 pazienti con emofilia A senza inibitori adolescenti e adulti, precedentemente trattati in profilassi o a domanda con terapia sostitutiva (10); nello studio HAVEN 4 pazienti adulti e adolescenti con o senza inibitori, precedentemente trattati a domanda o in profilassi con bypassanti o FVIII (129). In tutti gli studi si sono osservati tassi annualizzati di sanguinamento (ABR) molto bassi, significativamente ridotti se paragonati al trattamento a domanda e, nelle valutazioni intra-paziente, anche rispetto a precedenti regimi di profilassi sia con agenti bypassanti che con concentrati di FVIII (9,10). La proporzione di pazienti arruolati nel programma HAVEN che non ha presentato alcun episodio emorragico meritevole di trattamento varia tra il 56% (10) e il 90% (128). La profilassi con emicizumab ha comportato un miglioramento significativo della qualità della vita e della salute fisica (9,130,131) e una facilitazione nell'adozione della profilassi grazie alla via di somministrazione sottocutanea con verosimile migliore aderenza.

L'analisi dei dati aggregati di follow-up a tre anni relativi a 401 pazienti arruolati negli studi HAVEN 1-4 (132) ha ulteriormente consolidato il profilo di efficacia e sicurezza a lungo termine di emicizumab. Nel corso dell'osservazione, gli ABR tendono ulteriormente a ridursi, stabilizzandosi su valori <1, mentre la percentuale di pazienti con zero sanguinamenti trattati incrementa (82%), con risoluzione del 95% delle articolazioni bersaglio. I dati si confermano in una più recente valutazione in 191 pazienti senza inibitore osservati per un follow-up mediano di 248 settimane negli studi HAVEN 3 e 4 (133,134).

In relazione alla sicurezza, l'evento avverso più comunemente riferito a seguito della somministrazione di emicizumab, sia negli studi clinici che nella pratica clinica, è la comparsa di reazioni cutanee nella sede di iniezione, caratterizzate da dolore e bruciore locale. Tali reazioni,

segnalate con frequenza variabile compresa tra il 10 e il 22% (10,128), sono generalmente transitorie e di lieve entità (134).

Nello studio HAVEN 1 si sono verificati 5 eventi avversi gravi: 3 episodi di microangiopatia trombotica (TMA) e 2 eventi trombotici, di cui una trombosi del seno cavernoso e una trombosi venosa superficiale contestuale a necrosi cutanea (9). Questi eventi si sono verificati in pazienti che avevano ricevuto trattamento concomitante con concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC) a dosaggio superiore alle 100 U/kg per un periodo superiore alle 24 ore. Eventi trombotici simili non si sono osservati invece in pazienti che avevano ricevuto trattamento concomitante con FVII attivato ricombinante (rFVIIa), FVIII o aPCC a dosi <100 U/kg/die (10,134-136). Alla luce di tali osservazioni è stata posta in atto una strategia di mitigazione del rischio recepita dalle autorità regolatorie in fase di registrazione del farmaco e dalle società scientifiche, compresa AICE, per cui in caso di emorragie intercorrenti la terapia di prima linea in pazienti con inibitori è il rFVIIa ai dosaggi abituali (25,137,138). In caso di fallimento terapeutico, l'aPCC può essere somministrato avendo cura di utilizzare il dosaggio più basso possibile e sotto stretto monitoraggio clinico (25).

È stata segnalata la presenza di anticorpi antifarmaco (ADA) in circa il 4% dei partecipanti agli studi di fase 3, tali anticorpi si sono rivelati transitori in circa il 40% dei casi (139). Essi hanno determinato una riduzione dei livelli circolanti di emicizumab in meno dell'1% dei pazienti esposti e in un solo caso ciò si è associato a perdita di efficacia clinica per cui il paziente è stato costretto a sospendere il trattamento (140). Nel secondo caso gli anticorpi sono scomparsi spontaneamente, senza che si siano verificati sanguinamenti e sia stata interrotta la profilassi con emicizumab. Non ci sono state nuove segnalazioni di eventi avversi di speciale interesse correlati al farmaco nel follow-up prolungato degli studi HAVEN e nelle esperienze di pratica clinica (133,134).

Sono in corso due ulteriori studi clinici volti a valutare l'efficacia e la sicurezza della profilassi con emicizumab nella popolazione pediatrica. Un report preliminare dello studio di fase 3, in aperto, non randomizzato HOHOEMI condotto in Giappone (141), evidenzia che di 13 bambini con emofilia A grave senza inibitori, di età compresa tra 0.3 e 10.7 anni, trattati con emicizumab ogni 14 o 28 giorni per 24 settimane, il 53.8% non ha registrato sanguinamenti trattati e nessuno ha riportato emorragie in articolazioni bersaglio, senza nuove segnalazioni riguardo alla sicurezza. Sono stati recentemente pubblicati i risultati di una analisi ad interim dello studio multicentrico di fase 3b, in aperto, a braccio singolo HAVEN 7 (142), che ha arruolato 55 bambini con emofilia A grave senza inibitori, mai trattati o minimamente trattati con FVIII, che hanno iniziato la profilassi con emicizumab (3 mg/Kg ogni 2 settimane) prima dei 12 mesi di età, e che prevede un follow-up a lungo termine di 7 anni. L'obiettivo principale dello studio è la sicurezza di emicizumab in questo gruppo di pazienti: nel corso di una mediana di trattamento di 100 settimane, non si sono evidenziati nuovi eventi avversi correlati al farmaco; sono state riportate solo reazioni in sede di iniezione di grado 1 in 9 (16%) partecipanti. Sebbene il follow-up disponibile sia al momento limitato, anche l'efficacia clinica si è dimostrata buona, non rilevandosi alcuna emorragia spontanea e con il 54,5% dei bambini senza emorragie trattate. Non si sono registrate emorragie intracraniche (142).

Le crescenti esperienze di pratica clinica confermano i risultati di efficacia e sicurezza di emicizumab (143-151). I dati riguardano soprattutto la popolazione pediatrica con e senza inibitori, per la quale

si evidenziano i vantaggi nell'implementazione precoce e nella gestione della profilassi, grazie alla somministrazione sottocutanea e, in alcuni report di confronto con l'efficacia della profilassi prima dello switch a emicizumab, anche un miglioramento della protezione antiemorragica (142, 148-150). Le percentuali di sanguinamento risultano molto bassi, sebbene si osservi maggiore variabilità rispetto ai trial, con maggior rischio di emorragie spontanee e articolari legato all'età e allo stato articolare (147,151). È stato di recente segnalato un nuovo caso di ADA neutralizzanti, il primo osservato in un paziente senza inibitore (152). Non emergono nuovi casi di eventi trombotici correlati al farmaco (134). Vi sono, comunque, pochi dati riguardanti l'uso in pazienti adulti-anziani e/o con fattori di rischio vascolare, che derivano principalmente dall'analisi degli studi HAVEN (153).

Di recente è stata estesa l'indicazione alla profilassi con emicizumab a pazienti con emofilia A moderata e fenotipo emorragico grave⁷, a seguito dei risultati dello studio HAVEN 6, che ha valutato una coorte di 72 pazienti con emofilia non grave (51 moderati) passati a profilassi con emicizumab 3 mg/Kg ogni 2 settimane secondo indicazione definita dal clinico (11). Circa la metà di questi pazienti era già in profilassi prima di essere inseriti nello studio e un terzo presentava almeno una articolazione bersaglio. Nel corso dello studio (follow-up mediano circa 56 settimane) si è verificata una riduzione dell'ABR mediano totale e per le emorragie trattate. Il 67% dei pazienti non ha riportato alcun sanguinamento e si è osservata risoluzione del 95% delle articolazioni bersagliopresenti all'arruolamento.

Un ulteriore agente mimetico del FVIIIa, **denecimig** (Mim8, Novo Nordisk) (154,155), è attualmente in fase avanzata di sperimentazione nel programma di studi FRONTIER volti a valutare efficacia e sicurezza in pazienti con emofilia A con e senza inibitori adolescenti e adulti (FRONTIER 2) e di età pediatrica (FRONTIER 3). Si tratta di un anticorpo monoclonale bispecifico umano IgG4 ottimizzato al fine di potenziare l'attività proteolitica del FIXa e ridurre l'affinità al FX così da aumentare l'efficacia emostatica e ridurre il potenziale trombotico. Studi in vitro con test globali di valutazione dell'emostasi hanno dimostrato una generazione di trombina e profilo tromboelastografico superiori a quelli di emicizumab (156). Nello studio di fase 2 FRONTIER 1, il farmaco si è dimostrato sicuro, senza riscontro di eventi tromboembolici e sono stati definiti gli schemi posologici per gli studi di fase 3, con somministrazioni settimanali o mensili (156).

È inoltre in fase I/II di sperimentazione un anticorpo mimetico del FVIIIa di nuova generazione, NXT007 (Roche), che deriva dall'ottimizzazione della struttura della catena pesante e delle catene leggere di emicizumab al fine di ottenere un incremento del potere emostatico e un miglior profilo farmacocinetico grazie ad una aumentata capacità di legame al FcRn (157). Negli studi in vitro il farmaco mostra attività paragonabile a quella di emicizumab a concentrazioni 30 volte inferiori ed è in grado di stimolare generazione di trombina nel range tipico dei soggetti non emofilici (157).

⁷ In Italia AIFA ha definito le condizioni e i criteri di rimborsabilità (agosto 2024): insorgenza precoce del primo sanguinamento (<6 mesi) o del primo ematoma spontaneo (<2 anni); frequenza di 2 o più emorragie spontanee trattate negli ultimi 12 mesi; sanguinamento spontaneo in sede critica (muscolare, intracranica o comunque potenzialmente pericolosa per la vita); segni precoci di danno articolare alla valutazione ecografica o funzionale; artropatia clinicamente evidente.

2.2.2 Altri agenti per la terapia non sostitutiva

Sono in varia fase di sperimentazione diversi agenti terapeutici il cui meccanismo di azione si basa sulla inibizione di anticoagulanti naturali, determinando così un potenziamento della generazione di trombina e un 'ribilanciamento' del processo emostatico (4,12,125). Sono stati recentemente approvati da EMA due anticorpi monoclonali inibitori del tissue factor pathway inhibitor (TFPI) (concizumab, e marstacimab; vedi **Tabella 8** per la sintesi dei dati dei trial relativi alle indicazioni registrate) (158,159) ed è in valutazione una molecola di RNA interferente con la sintesi epatica dell'antitrombina, già approvata da FDA (fitusiran) (160). L'efficacia e la sicurezza di queste molecole sono state valutate in pazienti con emofilia A e B con e senza inibitori. È in fase ancora molto preliminare di sviluppo, inoltre, una molecola che ha come target la proteina S (161,162), mentre è stato interrotto il programma di studi relativo ad un inibitore della proteina C attivata (163).

Concizumab (Alhemo®) è un anticorpo monoclonale umanizzato (classe IgG4) capace di legare ad alta affinità il dominio Kunitz 2 del TFPI, impedendo il legame di quest'ultimo al complesso fattore tissutale-FVIIa ed al FXa, con conseguente amplificazione della generazione di FXa e di trombina in vitro (158). L'efficacia e la sicurezza di concizumab sono state valutate nell'ambito del programma di sviluppo della molecola explorer che include studi di fase 2 e 3 in pazienti adolescenti e adulti con emofilia A e B con e senza inibitore (164-166) e in bambini di età inferiore ai 12 anni (explorer10). Negli studi di fase 2 si è osservata una riduzione della percentuale di sanguinamenti pari all'88% in assenza di eventi avversi significativi. Gli studi di fase 3 hanno confermato l'efficacia di concizumab quale agente di profilassi se paragonato al trattamento a domanda sia nei pazienti con inibitore che in quelli senza inibitore. Il programma di sviluppo è stato temporaneamente sospeso a marzo 2020 per la segnalazione di 3 eventi tromboembolici non fatali in 3 pazienti; ciò ha indotto l'applicazione di una strategia di mitigazione del rischio attraverso la valutazione della concentrazione plasmatica di concizumab dopo le prime 4 settimane di trattamento e la chiara definizione dei dosaggi consentiti di farmaci emostatici concomitanti in caso di emorragie intercorrenti. In 2 dei 3 pazienti con eventi trombotici, infatti, si sono riscontrati livelli plasmatici di concizumab >4000 ng/mL; tutti e tre gli eventi si sono verificati in pazienti con fattori di rischio trombotico, a seguito di trattamento emostatico concomitante per emorragia, in un caso è stato riportato l'uso concomitante di concentrato di FVIII a dosi standard per un periodo prolungato. Nessun ulteriore evento trombotico è stato riportato dopo l'applicazione delle suddette strategie di mitigazione del rischio.

Alla luce di queste osservazioni il regime di trattamento con concizumab, come da scheda tecnica, prevede una singola dose di carico di 1mg/kg seguita dal giorno seguente da una dose di mantenimento pari a 0,20 mg/kg/die riducibile a 0,15 mg/kg/die o da aumentare a 0,25 mg/kg nel caso, dopo 4 settimane, il dosaggio plasmatico di concizumab risulti rispettivamente >4000 ng/mL o <200 ng/mL. Lo sviluppo di ADA contro concizumab è stato osservato nel 25% dei pazienti, tuttavia tali anticorpi si sono rivelati per lo più transitori e con possibile impatto sull'efficacia clinica in un solo caso. Per i benefici dimostrati nei pazienti con inibitore, in particolare con emofilia B per i quali, ad

oggi, non sono disponibili approcci di profilassi efficace, concizumab ha ricevuto nel dicembre 2024 l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte di EMA⁸.

Marstacimab (Hympavzi®) è un altro anticorpo monoclonale umanizzato (classe IgG1) diretto contro il dominio Kunitz 2 del TFPI promuovendo la generazione di trombina a livelli nel range del soggetto non emofilico, per il quale sono stati completati gli studi di fase 2 e 3 (167-170) ed è in corso uno studio su pazienti pediatrici nell'ambito del programma di sviluppo BASIS. Per questo farmaco, in base al regime valutato negli studi di fase 3, è prevista una singola dose di carico di 300 mg, seguita dopo una settimana da un regime di mantenimento di 150 mg una volta a settimana con possibile incremento della dose a 300 mg una volta a settimana, in caso di inadeguato controllo delle emorragie (2 o più episodi in 6 mesi). I risultati dello studio di fase 3 condotto in adolescenti e adulti con emofilia A e B senza inibitore hanno confermato l'efficacia della profilassi con marstacimab nella riduzione delle emorragie, in particolare nei pazienti precedentemente trattati a domanda (169). Circa il 15% dei pazienti ha avuto necessità di incrementare la dose di marstacimab durante lo studio. In circa il 20% dei pazienti arruolati sono stati rilevati ADA a basso titolo senza impatto sull'efficacia clinica e risultati tutti negativi alla fine dello studio eccetto che in un caso (169). Sulla scorta di questi dati, EMA ha concesso nel novembre 2024 autorizzazione alla commercializzazione di marstacimab per la profilassi in adulti e adolescenti con emofilia A e B senza inibitore⁹. Di recente, durante la fase di estensione, è stato segnalato un episodio di trombosi venosa dell'arto superiore, in assenza di trattamento emostatico concomitante, in un paziente giovane ma con fattori di rischio tromboembolico, tra cui l'eterozigosi per la mutazione G1691A del FV Leiden (170). Non sono ancora pubblicati in esteso i risultati dello studio di fase 3 condotto in pazienti adolescenti e adulti con inibitore.

Fitusiran (Qfitlia®, Sanofi Genzyme) è una piccola molecola di RNA a doppio filamento, appartenente alla classe degli short-interfering RNA (siRNA), in grado di interferire a livello nucleare con la trascrizione dell'mRNA specifico per l'antitrombina (AT) inibendone così la sintesi a livello epatico. I livelli di questa proteina che rappresenta il principale anticoagulante naturale risultano ridotti promuovendo la generazione di trombina a livelli nel range del soggetto non emofilico qualora il livello di AT si riducesse di oltre il 75% rispetto al basale (160,171). La somministrazione mensile sottocutanea di fitusiran (80 mg) nello studio di fase 2 in pazienti con emofilia A o B con e senza inibitori, seguiti nella fase di estensione per un'esposizione mediana di 2.6 anni, ha determinato significativa riduzione degli ABR mediani in tutti i gruppi di pazienti (172). Nell'ambito del programma ATLAS di sviluppo della molecola si sono verificati 5 eventi trombotici di cui uno con esito fatale (173). Dopo temporanee sospensioni degli studi prima nel 2017 e, successivamente, nel 2020, il protocollo di trattamento è stato modificato al fine di minimizzare il rischio trombotico. Nello specifico: i) la dose iniziale di fitusiran è stata ridotta da 80 mg/mese a 50 mg ogni 2 mesi al fine di mantenere i livelli di AT tra 15 e 35%, poiché tutti gli eventi trombotici si erano verificati in pazienti con livelli di AT <10%; ii) sono state raccomandate dosi ridotte di concentrato di FVIII, FIX e agenti bypassanti da utilizzare in caso di emorragie intercorrenti, poiché alcuni degli eventi trombotici si erano verificati

⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alhemo> Alhemo: EPAR – Product Information

⁹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hympavzi> Hympavzi: EPAR – Product Information

in corso di uso concomitante di altri agenti emostatici a dosi standard. Gli studi di fase 3 eseguiti con il regime iniziale di fitusiran a 80 mg/mese sono stati completati e pubblicati. La profilassi con fitusiran si è dimostrata efficace nel ridurre le percentuali di sanguinamento, paragonata sia al trattamento a domanda che a precedente profilassi in pazienti con e senza inibitore (174-176). Lo studio di estensione (ATLAS-OLE) condotto con il nuovo regime di trattamento adeguato ai livelli di AT, ha confermato la superiorità di fitusiran rispetto al trattamento a domanda e l'equivalenza rispetto alla precedente profilassi. Ha evidenziato, inoltre, una riduzione dell'incidenza di eventi trombotici e eventi avversi a carico delle vie biliari (177). Negli studi di fase 3, infatti, gli altri eventi avversi più comuni erano stati ipertransaminasemia, colecistite e colangite (173,174). È attualmente in corso lo studio di fase 3 ATLAS-NEO (NCT05662319) volto ad acquisire ulteriori dati di efficacia e sicurezza di fitusiran in pazienti trattati con il nuovo regime di trattamento, modulato in base ai livelli di AT e lo studio ATLAS-PEDS (NCT03974113) nella popolazione pediatrica (176).

2.3 Agenti i bypassanti per il trattamento dei pazienti con inibitore

Con la denominazione di 'agenti bypassanti' si intendono prodotti in grado di promuovere l'emostasi attraverso meccanismi alternativi alla formazione del complesso tenasico, bypassando così l'effetto inibitorio degli anticorpi anti-FVIII o anti-FIX (178). Si tratta dei prodotti che, storicamente, sono stati introdotti per il trattamento delle emorragie e la prevenzione del sanguinamento in caso di procedure invasive e chirurgiche in pazienti con emofilia e inibitore, con i quali si sono poi implementati nella pratica clinica anche regimi di profilassi, a breve e lungo termine (21,179-181). Sono attualmente utilizzati nella pratica clinica il concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC); prodotto di origine plasmatica, e il concentrato di fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa), di cui sono stati sviluppati due prodotti, eptacog alfa ed eptacog beta.

L'aPCC (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity, FEIBA®, Takeda) viene prodotto dal sopranatante del crioprecipitato sottoposto ad un processo di attivazione controllata. Dopo fasi successive di purificazione mediante adsorbimento e filtrazione, cromatografia a scambio ionico, il preparato viene sottoposto a nanofiltrazione e, prima di essere liofilizzato, subisce un trattamento di inattivazione virale al vapore a 60°C per 10 ore e a 80°C per 1 ora. L'aPCC contiene i proenzimi dei fattori II (protrombina), VII, IX e X, e piccole quantità dei loro prodotti di attivazione, ad eccezione di FVIIa, riuscendo, pertanto, a indurre e facilitare la generazione della trombina; contiene, tuttavia, anche tracce di FVIII che potrebbero indurre una risposta anamnestica con aumento dei livelli di inibitore anti-FVIII nei pazienti HR (182,183).

Introdotta nella pratica clinica nel 1975, l'aPCC ha dimostrato di essere efficace in numerosi studi controllando il sanguinamento nell'80-100% dei casi, ai dosaggi raccomandati di 50-100 UI/kg ogni 8-24 ore; è stato segnalato, tuttavia, un incremento del rischio trombotico se usato a dosi superiori a 200 U/Kg nelle 24 ore (179,184-186). Anche in chirurgia l'utilizzo di aPCC si è rivelato sicuro ed efficace, assicurando un'emostasi giudicata eccellente o buona in oltre il 90% dei casi (187). A seguito dei dati derivati da uno studio crossover, randomizzato, (PROFEIBA) che ha dimostrato l'efficacia di dosi di 85 UI/Kg di FEIBA® tre volte alla settimana nel ridurre del 62% il numero di episodi emorragici

totali, del 61% gli episodi di emartro e del 72% gli emartri in articolazioni bersaglio nel corso di 6 mesi di trattamento con un significativo miglioramento della qualità della vita in confronto al trattamento on demand (188). Tali risultati sono stati consolidati da quelli ottenuti in un secondo studio randomizzato a gruppi paralleli che ha confermato una significativa riduzione (72,5%) del numero di episodi emorragici totali tra pazienti trattati per 1 anno a domanda o con un regime di profilassi con FEIBA® alla dose di 85±15 U/Kg a giorni alterni (189). La differenza tra i due gruppi era statisticamente significativa. L' aPCC ha ottenuto indicazione all'utilizzo in profilassi nei pazienti con emofilia A e inibitore. Tuttavia, l'introduzione di emicizumab nella comune pratica clinica ha reso superato l'uso dell'aPCC in profilassi negli emofilici A con inibitore. Inoltre, come già sottolineato, a causa degli eventi avversi segnalati nello studio HAVEN 1 (9), l'uso di aPCC per il trattamento on demand nei pazienti in profilassi con emicizumab è, oggi, da considerarsi in seconda linea, con la raccomandazione di utilizzare dosi non superiori a 100 U/Kg/die per non più di 24 ore (25).

L'uso del concentrato di rFVIIa **eptacog alfa** (NovoSeven®, Novo Nordisk) nei pazienti emofilici con inibitore è stato descritto per la prima volta nel 1988 e autorizzato in Europa nel 1996 (190). Prodotto in cellule renali di criceto coltivate in mezzo contenente siero bovino, eptacog alfa viene purificato mediante cromatografia a scambio ionico e immunoaffinità con anticorpi monoclonali murini. Il preparato è formulato senza aggiunta di albumina umana ed è sottoposto ad inattivazione virale mediante trattamento con detergente (Triton X-100). Il prodotto finito è stabile a temperatura ambiente e contiene saccarosio come stabilizzante e metionina quale antiossidante. Il rFVIIa agisce amplificando l'iniziale generazione di trombina Tissue Factor (TF)-dipendente ed è in grado di attivare direttamente il FX sulla superficie delle piastrine, anche in assenza di FVIIIa e FIXa (191).

L'introduzione nella pratica clinica di eptacog alfa ha fornito significativi contributi alla gestione del trattamento dei pazienti con inibitore, facilitando interventi di chirurgia, maggiore prima difficilmente gestibili, e il trattamento domiciliare (191-193). I dati disponibili in letteratura evidenziano un'efficacia del 70-100% nel controllo delle emorragie acute, indipendentemente dal tipo (articolare, target joint, muscolare, muco-cutanea) e dalla gravità, ma maggiore se il trattamento viene instaurato precocemente. In chirurgia è riportata una risposta eccellente o buona nell'86% e nell'81-92% delle procedure maggiori e minori/odontoiatriche, rispettivamente (172,193,194). Per l'origine ricombinante e i ridotti volumi di infusione questo prodotto è stato ampiamente utilizzato nei bambini con inibitore (195), in particolare se candidati ad intraprendere un trattamento di induzione di immuno-tolleranza (ITI). Non induce, infatti, il rischio di risposta anmnestica del titolo di inibitore, descritta per l'aPCC per la presenza di tracce di FVIII (196); analogamente, non contenendo FIX, risulta il prodotto di scelta per i pazienti con emofilia B e inibitore, in particolare nei casi a rischio di manifestazioni allergiche e/o sindrome nefrosica (18). Il regime di trattamento standard prevede dosi di 90-120 mcg/Kg ogni 2-3 ore, intervallo che può determinare problemi di gestione per l'accesso venoso. È stato, inoltre, approvato un regime con singola infusione ad alta dose (270 mcg/Kg), grazie ad evidenze di efficacia paragonabile a 3 dosi standard ripetute (90 mcg ogni 3 ore) nel trattamento di emorragie articolari (197,198). Tale regime facilita la gestione iniziale del trattamento, in particolare a domicilio, ma è da evitare nei pazienti in profilassi con emicizumab, per i quali il rFVIIa rappresenta il trattamento di prima linea (25).

In generale, va sottolineato che, dai dati disponibili in epoca pre-emicizumab, la risposta al trattamento con agenti bypassanti mostra notevole variabilità interindividuale e talora eterogenea, anche nello stesso paziente, in diverse situazioni cliniche (195). Ciò è stato evidenziato anche nell'unico confronto randomizzato disponibile, che ha paragonato in uno studio cross-over l'efficacia di aPCC (una dose 75-100 U/Kg) e rFVIIa (due dosi 90-120 mcg/Kg) nel trattamento di un emartro; non sono state riscontrate differenze significative nel controllo del sanguinamento, ma si è osservata una notevole discordanza della risposta dei pazienti (10-44%) a tutti i tempi di osservazione (199). Per entrambi gli agenti bypassanti è riportato un rischio, seppur molto basso di eventi tromboembolici e, ad oggi, il monitoraggio dell'efficacia e della sicurezza non può far riferimento a test di laboratorio validati nella pratica clinica (195).

Anche per eptacog alfa sono riportate esperienze cliniche di profilassi, con regimi variabili, atti a ridurre la frequenza e l'entità delle emorragie nei pazienti con inibitore (200-201). Questa indicazione non è stata però autorizzata in Europa, ottenendo in Italia possibilità di utilizzo nei pazienti con emofilia B con inibitore grazie ad inserimento nella lista dei farmaci ai sensi della legge 648/96¹⁰.

Più di recente è stato sviluppato un nuovo prodotto di rFVIIa, **eptacog beta** (Cevenfacta®, LFB, in Italia in licenza a BioVilix), autorizzato da EMA nel 2022 e di recente approvato anche in Italia per l'utilizzo in pazienti con emofilia A e B e inibitore adolescenti (≥ 12 anni) e adulti (202). Eptacog beta presenta la stessa sequenza aminoacidica primaria e analogo grado di gamma-carbossilazione di eptacog alfa, ma differisce per altre modifiche post-traduzionali, in particolare la N-glicosilazione, legate alla differente tecnologia ricombinante di produzione. È sintetizzato in ghiandole mammarie di coniglio e secreto nel latte di conigli transgenici. Il processo di produzione comprende poi quattro fasi di purificazione e inattivazione virale (un trattamento con solvente/detergente, una fase di filtrazione e due fasi di cromatografia). Il prodotto finito è stabile a temperatura ambiente. Il meccanismo di azione è analogo a quello di eptacog alfa con simile affinità per il TF solubile ma una maggiore capacità di legame (circa il 40%) alla superficie piastrinica e alle cellule endoteliali (HUVEC, 25-50%), ove interagisce, a differenza di eptacog alfa, con siti di binding minori oltre che con il recettore della Proteina C (EPCR). Queste differenze nelle interazioni recettoriali sembrano dovute proprio alla specifica N-glicosilazione della molecola (202). Gli studi di fase 1 e 2 hanno valutato le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche del prodotto, definendo la sicurezza ed efficacia dei regimi valutati negli studi PERSEPT di fase 3: quello con dose iniziale di 75 mcg/Kg, ripetibile ogni 2-3 ore e quello a dose iniziale alta di 225 mcg/Kg, a distanza di 9 ore dalla quale il trattamento può proseguire con dosi di 75 mcg/Kg ogni 3 ore, in entrambi i casi fino a 21 ore. Nello studio PERSEPT 1 in pazienti adulti e adolescenti (12-54 anni), si è evidenziata analoga elevata efficacia a 24 ore nel controllo delle emorragie dei regimi a bassa dose e alta dose (96,7% e 99,5%), pur evidenziando che, con quest'ultimo, la risposta si otteneva più precocemente e con un minor numero di infusioni (202,203). Analoga elevata efficacia a 24 ore si è riscontrata con i due regimi (>97%) nello studio

¹⁰ <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/06/12/17A03949/sg>. Si definiscono candidati i bambini con inibitore ad alta risposta anamnestica per la prevenzione dell'artropatia, i pazienti con fenotipo emorragico grave per frequenza o sede delle emorragie e quelli con storia di gravi reazioni allergiche o anafilassi all'esposizione a concentrati di FIX.

pediatrico PERSEPT 2, ove tuttavia non sono stati raggiunti i criteri di efficacia richiesti da EMA a 12 ore (204). È inoltre disponibile una piccola casistica chirurgica, valutata nello studio PERSEPT 3, in cui il farmaco è risultato efficace nel prevenire il sanguinamento nel 100% dei 6 interventi minori e nel 67% (4/6) delle chirurgie maggiori (205). Nel complesso eptacog beta è risultato ben tollerato, senza segnalazioni di reazioni allergiche o di ipersensibilità, né di eventi trombotici (202-205).

2.4 Altri farmaci utilizzabili nel trattamento dell'emofilia

2.4.1. Desmopressina (DDAVP)

La DDAVP (Desamino-8-D-arginina vasopressina), analogo sintetico della vasopressina, è in grado di incrementare i livelli di FVIII e VWF circolante di circa 3-6 volte (206) attraverso un meccanismo mediato dall'AMP ciclico (cAMP) (207). Questo farmaco (Emosint® fiale 4 mcg/0.5 ml, 20 mcg/1 ml, Kedrion; Minirin® fiale 4 mcg/1 ml, Ferring) rappresenta una valida opzione terapeutica in gran parte dei pazienti con emofilia A lieve e in casi selezionati con emofilia A moderata responsivi, in quanto efficace, esente dal rischio di trasmissione di infezioni e nettamente meno costosa dei concentrati commerciali di FVIII (208,209). Ciò nonostante, dati di pratica clinica raccolti nello studio internazionale DYNAMO mostrano che in soggetti responsivi, solo il 24% delle emorragie viene trattata esclusivamente con DDAVP; nel 21% dei casi si usa una combinazione con il concentrato di FVIII, che rappresenta invece l'approccio esclusivo di trattamento nel 51% delle emorragie, peraltro con raggiungimento di livelli di FVIII superiori al target in oltre la metà dei casi (209).

La dose ottimale di DDAVP è pari a 0,3 mcg/kg, da infondere per via endovenosa diluita in 50-100 ml di soluzione fisiologica in circa 20-30 min. La stessa dose può essere somministrata per via sottocutanea utilizzando la formulazione concentrata¹¹. È opportuno valutare preventivamente la risposta individuale al farmaco (208-212), eseguendo il dosaggio del livello plasmatico di FVIII almeno ad 1 ora e a 4 ore dall'inizio della somministrazione, per determinare il picco di attività e il mantenimento dei livelli raggiunti. Viene considerata clinicamente utile una risposta che determini un incremento del FVIII:C a livelli di 30-50 UI/dL, persistenti alla valutazione a 4 ore (209-211).

La risposta alla DDAVP, pur riproducibile nel tempo (212), non è chiaramente correlata ai livelli basali di FVIII (210,213), mentre appare influenzata dal genotipo ed è generalmente inferiore nei bambini (211,213), anche se una certa proporzione di pazienti può diventare responsiva con l'aumentare dell'età (214). L'efficacia del trattamento è, in ogni caso, da monitorare in caso di somministrazioni ripetute e ravvicinate (come accade in chirurgia), a causa della frequente comparsa di tachifilassi (215,216), che comporta una progressiva riduzione dei livelli di FVIII:C dopo la somministrazione con conseguente minore efficacia terapeutica.

In caso di somministrazioni ripetute in un breve periodo, gli effetti della DDAVP sul metabolismo idro-salino possono indurre ritenzione idrica e iponatriemia. Ciò espone a rischio di crisi convulsive, in particolare i bambini di età inferiore ai 2 anni (217), nei quali, pertanto, l'uso della DDAVP va evitato. È dunque consigliabile, in pazienti che ricevano dosi ripetute una riduzione dell'introito di

¹¹ Vi è attualmente uno shortage di lungo periodo del prodotto a formulazione concentrata per uso s.c. commercializzato in Italia (Emosint); sono disponibili prodotti ad analoga formulazione importabili da altri paesi europei.

fluidi, monitorare il peso corporeo, la diuresi e gli elettroliti sierici, in particolare in caso di terapie concomitanti con possibile impatto sulla sodiemia (es. diuretici, in particolare tiazidici; antidepressivi, specie gli inibitori selettivi del re-uptake della serotonina; alcuni antipsicotici e antineoplastici) (218,219). In considerazione degli effetti vasoattivi è inoltre consigliabile particolare cautela nell'impiego di questo farmaco in soggetti anziani e in pazienti con ipertensione e malattie cardiovascolari. In tali pazienti, l'uso della DDAVP deve essere riservato a casi selezionati. Inoltre, la somministrazione endovenosa dovrebbe essere effettuata sotto controllo medico, poiché può determinare variazioni della pressione arteriosa (ipotensione dovuta a vasodilatazione ma anche ipertensione) e sono stati riportati casi di infarto del miocardio e stroke (220-221). 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 e amniocentesi (222). Inoltre, può essere utilizzata per la gestione del parto in donne portatrici di emofilia A con bassi livelli di FVIII previo clampaggio del cordone ombelicale (223).

2.4.2. 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 l'attivazione in plasmina. Il prodotto è in grado di passare negli spazi extravascolari e accumularsi nei tessuti, il che 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 nelle mucose (224). L'acido tranexamico è, pertanto, particolarmente utile ed efficace nel trattamento di emorragie mucose, sanguinamento da ferite e in preparazione a procedure di interesse odontostomatologico, comprese le estrazioni dentarie, per le quali il farmaco può essere utilizzato come collutorio (10 mL di una soluzione al 5% per 2 min x 4/die per 4-7 giorni), poiché raggiunge concentrazioni particolarmente elevate nella saliva (225-229). Le evidenze in ambito odontoiatrico, seppure datate e in casistiche limitate, sono tra le poche derivanti da studi randomizzati e controllati in ambito chirurgico in pazienti emofilici (230).

L'acido tranexamico può essere utilizzato, sia da solo che in associazione alla terapia sostitutiva o alla DDAVP, nei pazienti con emofilia allo scopo di ridurre l'utilizzo dei concentrati di FVIII e FIX (231). Ne è, inoltre, dimostrata l'efficacia e la sicurezza nel ridurre le perdite ematiche in chirurgia ortopedica, sia per uso topico che sistemico e.v. (232,233). La dose da utilizzare per l'uso endovenoso è di 10 mg/kg x 2-3/die; in caso di utilizzo per via orale, la dose è di 25 mg/kg x 3/die (224). L'uso di acido tranexamico è controindicato in pazienti con malattia tromboembolica e non ne è consigliato in corso di ematuria, dal momento che può indurre formazione di coaguli nelle alte vie urinarie (234). Va però segnalato che in pazienti non coagulopatici vi sono evidenze dell'utilizzo dell'acido tranexamico per sanguinamenti chirurgici di prostata e vescica e casi aneddotici di trattamento con successo in casi di grave ematuria e rene policistico (235,236).

2.5 Terapia genica

Nel 2022 EMA ha concesso l'approvazione condizionata ai primi farmaci di terapia genica per l'emofilia A (valoctocogene roxaparvovec) (237) che per l'emofilia B (etranacogene dezaparvovec) (238). Nel maggio 2024 analoga approvazione è stata concessa anche per un altro prodotto per la terapia genica dell'emofilia B (fidanacogene elaparvovec)¹² (239), la cui commercializzazione è stata tuttavia sospesa dalla casa produttrice nel febbraio 2025. Prodotti differenti per vettore e costruito genico per la terapia genica dell'emofilia A e dell'emofilia B sono in varia fase di sperimentazione (240). Per approfondimenti sullo sviluppo della terapia genica in emofilia A e B, i dati degli studi registrativi e le prospettive di questo approccio di trattamento, si rimanda al documento recentemente diffuso da AICE (22), a seguito dell'autorizzazione in Italia nel gennaio 2024 di valoctocogene roxaparvovec. In luglio 2025 AIFA ha approvato anche la rimborsabilità di etranacogene dezaparvovec. La **Tabella 9** riporta le caratteristiche di questi due prodotti, con una sintesi dei principali dati di efficacia e sicurezza disponibili dagli studi di fase 3.

Per **valoctocogene roxaparvovec** (Roctavian®) gli studi clinici GENE8 evidenziano un picco iniziale di espressione di FVIII entro il range di normalità per la maggioranza dei pazienti durante i primi 6-12 mesi, seguito da una graduale riduzione con progressiva tendenza al raggiungimento di un plateau dopo il secondo anno (237,241-245). Nello studio di fase 3 che ha incluso 132 pazienti, il livello di espressione medio al primo anno risultava del 42.9%, passando a 23.0% al secondo anno, 18.4% al terzo anno e 16.1% al quarto anno (237,243-245). Nel complesso, dai dati a 4 anni recentemente pubblicati, si evince che il 60% dei pazienti trattati mantiene un'espressione superiore al 5% e il 18% dei pazienti ha dovuto riprendere un trattamento di profilassi con concentrato di FVIII (245).

Valoctocogene roxaparvovec è indicato per il trattamento di pazienti adulti (età >18 anni), affetti da emofilia A grave senza storia di inibitori, in assenza di anticorpi anti-AAV5 pre-esistenti e di patologie epatiche con incremento delle transaminasi e/o fibrosi epatica significativa. La dose raccomandata è una singola infusione di 6×10^{13} vg/kg per via endovenosa.

Per **etranacogene dezaparvovec** (Hemgenix®), gli studi clinici hanno mostrato che il livello di espressione di FIX viene mantenuto in maniera piuttosto stabile (238,246-248). Nello studio di fase 2b che ha incluso 3 pazienti, il livello medio di espressione di FIX, pari a 40.8% a un anno dall'infusione, è risultato 45.7% dopo 5 anni (246). Nello studio di fase 3 HOPE-B, i 53 pazienti valutati 6 mesi dopo il trattamento presentavano un livello medio di espressione di FIX di 39.0%, che si manteneva pari a 36.7% a 2 anni, 38.6% a 3 anni e 37.4% a 4 anni (238,247,248).

Etranacogene ezaparvovec è indicato per il trattamento di pazienti adulti (età > 18 anni), affetti da emofilia B grave e moderatamente grave (FIX < 2%) senza storia di inibitori e senza evidenze di patologie epatiche. La presenza di anticorpi anti-AAV5 non rappresenta una controindicazione assoluta al trattamento, a meno che non si rilevino titoli anticorpali molto elevati (da scheda tecnica del farmaco: superiori a 1:678). La dose raccomandata è una singola infusione di 2×10^{13} gc/kg per via endovenosa.

¹² Beqvez®, Pfizer

Prima della somministrazione della terapia genica è raccomandata una accurata valutazione della salute epatica mediante indagini di laboratorio e strumentali (249), in particolare per la determinazione del grado di fibrosi epatica (imaging, elastografia), con la supervisione di un epatologo esperto (22,250). Le indagini disponibili devono riflettere le condizioni epatiche al momento della terapia genica, per cui devono essere state eseguite non più di 3 mesi (6 mesi per l'imaging di valutazione della fibrosi) prima dell'infusione del farmaco.

Dopo il trattamento, la salute epatica va strettamente monitorata con controlli del livello di ALT insieme a quello di AST e CPK (per diagnosi differenziale in caso di incremento), a cadenza settimanale nei primi 6 mesi; in parallelo va eseguita la valutazione dell'espressione del transgene con i dosaggi di FVIII o FIX. L'intervallo potrà poi essere bisettimanale e progressivamente più lungo nel secondo anno, con eventuali modifiche in caso di riscontro di ipertransaminasemia. L'incremento di ALT, osservato in più dell'80% dei pazienti con emofilia A e in circa il 20% di quelli con emofilia B sottoposti a terapia genica e in alcuni casi temporalmente correlato a una riduzione del livello di espressione di FVIII o di FIX (251), richiede, in assenza di cause alternative, inizio di un trattamento corticosteroidico per preservare l'espressione del prodotto di terapia genica (250). In caso di controindicazioni allo steroide, può essere usata un'altra terapia immunosoppressiva. Per salvaguardare la salute epatica, inoltre, è raccomandata astensione dagli alcolici per almeno un anno, attenzione alla dieta e cautela nell'uso di farmaci o sostanze potenzialmente epatotossiche.

Al momento non vi sono dati che indichino chiaramente quale fra il test one-stage e quello con substrato cromogenico sia da preferire per monitorare l'attività coagulante del FVIII e FIX espressi dopo terapia genica (22,252,253); negli studi è stata osservata discrepanza tra i due test, in particolare per il FVIII le misurazioni con test one-stage sono circa 1,6 volte maggiori rispetto a quelle con metodo cromogenico. Negli studi clinici in corso per l'emofilia A, è stato usato preferenzialmente il metodo cromogenico mentre il test one-stage è stato preferito negli studi clinici per l'emofilia B. È consigliabile, laddove possibile, eseguire entrambi i test.

Durante l'infusione dei prodotti di terapia genica sono state osservate reazioni trasfusionali avverse in circa l'8% dei casi risolte con terapia sintomatica (paracetamolo, anti-istaminici, steroidi) e/o rallentamento/sospensione temporanea dell'infusione. Durante gli studi clinici sono stati registrati due eventi trombotici in pazienti con espressione di FVIII/FIX a livelli soprafisiologici (>150%) per cui si è resa necessaria terapia anticoagulante (22). Non vi sono ad oggi evidenze di correlazione della terapia genica con lo sviluppo di neoplasie, come dimostrano da studi approfonditi nei sei pazienti arruolati negli studi clinici in emofilia A e B che hanno manifestato tumori durante il follow-up (22).

Dopo la somministrazione della terapia genica il DNA del transgene è temporaneamente rilevabile nel sangue (siero e cellule mononucleate), nella saliva, nello sperma, e nelle urine. Sono necessari diversi mesi affinché il DNA del transgene sia eliminato dai diversi liquidi corporei (254). Per tale motivo nei 6-12 mesi successivi alla somministrazione del farmaco si raccomanda ai pazienti trattati e alle loro partner in età fertile di prevenire o di posticipare una gravidanza (utilizzando una contraccezione a doppia barriera) e, ai pazienti, di non donare sperma.

L'implementazione clinica della terapia genica richiede la stretta interazione di un team multidisciplinare, nell'ambito del centro emofilia o di una rete di più centri, come proposto in un modello 'hub and spoke', adottato anche in alcune regioni italiane (22). In questo modo, centri hub con maggiore esperienza nel campo della terapia genica possono strettamente interagire con i centri spoke della rete nelle fasi di selezione dei candidati e del processo decisionale del paziente e nel suo delicato monitoraggio dopo il trattamento, in modo da gestire al meglio ogni aspetto di questo trattamento innovativo.

3. Sicurezza dei prodotti per il trattamento dell'emofilia

La farmacovigilanza ha sempre rivestito estrema importanza nel trattamento dell'emofilia, per il continuo e accurato monitoraggio delle complicanze associate all'uso dei concentrati di fattori della coagulazione, in particolare la trasmissione di patogeni (sicurezza infettiva), lo sviluppo di inibitori e, in misura minore, la trombogenicità. Nell'ultimo decennio, con l'introduzione di nuove molecole di FVIII e FIX, nonché degli approcci di terapia non sostitutiva e di terapia genica, la farmacovigilanza è di estrema importanza al fine di acquisire dati di sicurezza a medio-lungo termine su popolazioni più numerose e non selezionate al di fuori degli studi clinici. In quest'ottica risultano fondamentali le iniziative di società scientifiche come l'EAHAD, che ha istituito dal 2008 il programma di farmacovigilanza EUHASS (European Hemophilia Safety Surveillance), cui partecipano attualmente 94 centri di 27 paesi europei (10 centri italiani). Viene così monitorata l'ampia popolazione di pazienti complessivamente seguita da questi centri oltre 44.000 pazienti con MEC (circa 20.000 con emofilia A e B), di cui oltre 10.000 esposti a prodotti terapeutici, per la gran maggioranza (circa 8000) per il trattamento dell'emofilia A e B (255).

Oltre a mantenere un'adeguata sensibilizzazione dei clinici per una sorveglianza indipendente e trasparente (256), emerge l'importanza di un coinvolgimento attivo dei pazienti e dei loro caregiver, che devono essere specificamente formati e consapevoli del loro ruolo cruciale nel circuito della farmacovigilanza, che riunisce autorità regolatorie, aziende produttrici, prescrittori e utilizzatori dei farmaci (257).

Nei paragrafi che seguono si discutono i principali aspetti di sicurezza dei prodotti per il trattamento dell'emofilia, da quelli ben noti della terapia sostitutiva ad aspetti emergenti o che hanno ricevuto rinnovata attenzione a seguito dell'introduzione dei nuovi prodotti. Per gli aspetti di sicurezza della terapia genica si rimanda allo specifico documento AICE (22).

3.1 Reazioni allergiche e di ipersensibilità

Manifestazioni di allergia/ipersensibilità sono state descritte per tutti i prodotti per il trattamento dell'emofilia, ma quelle clinicamente rilevanti sono rare, fatta eccezione per le reazioni allergiche fino all'anafilassi, segnalate in emofilici B generalmente in associazione allo sviluppo di inibitore (258,259).

Nell'epoca della terapia sostitutiva con prodotti SHL, una revisione sistematica degli studi prospettici condotti tra il 1990 e il 2011 in pazienti trattati con concentrati di FVIII o IX plasmatici o ricombinanti (65 studi con oltre 5400 pazienti) sono stati identificati solo 3 casi di reazioni allergiche/anafilattiche classificate come eventi avversi (AE) 'seri', potendosi calcolare una frequenza di un caso ogni 226.603 infusioni (260). Più numerose, ma comunque rare (circa 1 ogni 6000 infusioni), le manifestazioni, prevalentemente cutanee (eritema, orticaria e altri rash), classificate come AE non seri. Negli ultimi anni particolare attenzione è stata riservata nel corso delle sperimentazioni cliniche e a seguito dell'introduzione di concentrati di FVIII e FIX PEGilati, alla luce del rischio di reazioni allergiche riportato per diversi farmaci o vaccini coniugati con PEG (261). Con l'eccezione di damoctocog alfa pegol per la sola fascia d'età dei bambini più piccoli (<6 anni) (69), le manifestazioni clinicamente rilevanti, generalmente alle prime esposizioni e che hanno portato alla sospensione del trattamento, sono state rare (65,66,69-71). Non vi è chiara correlazione con la presenza in circolo di anticorpi anti-PEG, in particolare IgM, e/o con il riscontro di anomalie dell'IVR e del profilo farmacocinetico del farmaco (86). Non sono state identificate condizioni concomitanti favorevoli o fattori predittivi la comparsa di reazioni di ipersensibilità a questi prodotti.

Dai dati del programma di farmacovigilanza europea EUHASS, nell'ultimo anno analizzato (2023) si rilevano 11 reazioni allergiche o altri eventi acuti nei circa 8000 pazienti con emofilia A e B esposti a prodotti per il trattamento e, complessivamente, 176 in tutto il periodo di osservazione dal 2008 (255). Non si evidenzia una tendenza a incremento delle segnalazioni di questi AE nell'ultimo decennio.

Anche con emicizumab e con gli altri agenti non sostitutivi a somministrazione sottocutanea sono state riportate rare reazioni di ipersensibilità (128,165), mentre molto più frequenti sono le reazioni nelle sedi di iniezione, descritte nel 12-27% dei pazienti, per lo più di entità lieve-moderata (eritema, pomfo, prurito, dolore) e in attenuazione nel tempo, ma occasionalmente responsabili di sospensione del trattamento (132,165-168).

3.2 Trasmissione di agenti infettivi

Da oltre tre decenni l'utilizzo di prodotti plasmaderivati virus-inattivati non è stato associato ad alcun caso di trasmissione di virus epatitici B e C (HBV, HCV), di HIV e altri virus responsabili di infezioni clinicamente significative (255,262-264).

Diversi fattori hanno contribuito alla attuale sicurezza virale dei concentrati plasma-derivati: lo screening dei donatori, l'adozione della quarantena delle unità plasmatiche, l'applicazione della Penta-NAT su mini-pool (ed eventualmente, in caso di positività, sulle singole unità plasmatiche da cui sono costituiti) e l'introduzione delle procedure di inattivazione ed esclusione virale. Le metodiche di inattivazione virale (trattamento al calore secco, pasteurizzazione, trattamento al vapore e trattamento con solventi e detergenti) risultano particolarmente efficaci nei confronti degli agenti virali dotati di involucro lipidico, come i virus HIV 1 e 2 e i virus epatitici B e C. Virus privi di involucro lipidico, tra cui i Parvovirus B19 e PARV4, non sono sensibili al trattamento con solventi e detergenti e lo sono solo parzialmente agli altri metodi virucidici (265-267). Per tale motivo, tecniche

di ultrafiltrazione e nanofiltrazione sono state implementate nella produzione di alcuni concentrati di FIX plasmaderivati e per la produzione dei più recenti concentrati di FVIII e FIX ricombinanti, inclusi quelli a emivita prolungata, in quanto in grado di trattenere nelle membrane filtranti virus di dimensioni estremamente ridotte (per i prodotti ricombinanti vi è il rischio teorico di infezioni delle colture cellulari). Con un'unica eccezione (**Tabella 1**), tali metodiche non sono utilizzate per i concentrati di FVIII a derivazione plasmatica, per i quali l'associazione di più metodiche di inattivazione virale (solvente/detergente e calore secco) garantisce notevoli margini di sicurezza, così come l'insieme delle misure per il monitoraggio della sicurezza trasfusionale, anche nei confronti del rischio teorico della trasmissione di virus e agenti patogeni (noti e non noti) insensibili alle tecniche di inattivazione/esclusione oggi utilizzate, soprattutto se di dimensioni tali da superare la barriera delle membrane filtranti (264,265,268,269).

Va segnalato che non vi è possibilità di infezione attraverso i prodotti plasmaderivati da parte dei virus che periodicamente emergono come responsabili di epidemie a rapida diffusione mondiale, come il Coronavirus causa della Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), l'Orthomixovirus H(x)N(x), responsabile della Influenza aviaria, il West Nile Virus (WNV), lo Zika virus (ZIKV), e il SARS coronavirus 2 (SARS-CoV-2), responsabile della pandemia COVID-19, e il virus del vaiolo delle scimmie (Monkeypox virus, MPV), causa della recente epidemia, in quanto provvisti di involucro lipidico e, pertanto, sensibili ai metodi virucidici, in particolare i trattamenti con solvente/detergente (268-270). Per quanto riguarda SARS-CoV-2 e i coronavirus in genere, va ricordato che durante l'infezione acuta si ha una fase viremica di breve durata e di scarsa entità (271) e non è stata dimostrata la persistenza di viremie nei pazienti guariti. Non sono pertanto previste specifiche azioni di richiamo sui donatori di emocomponenti che risultino a posteriori infettati (272). Ad oggi non esistono casi documentati di trasmissione di SARS-CoV-2 con la trasfusione di emocomponenti.

Per quanto riguarda la possibilità di trasmissione attraverso i prodotti plasmaderivati del prione responsabile della variante della malattia di Creutzfeld-Jacob (vCJD), diverse considerazioni lasciano ritenere che il rischio sia pressochè inesistente. Ad oggi, sono riportati 5 casi di sospetta trasmissione di vCJD a seguito di trasfusioni di emocomponenti da donatori che hanno poi sviluppato la vCJD; in tutti i casi si trattava di emocomponenti non leucodepleti prodotti nel Regno Unito (UK) tra il 1994 e il 1999. Dal 1999 sono state applicate rigorose misure di selezione dei donatori, con esclusione dal frazionamento del plasma di donatori che abbiano risieduto in UK per un tempo di 6 mesi o più; con l'introduzione della leucodeplezione universale non sono stati riportati ulteriori casi di possibile vCJD a trasmissione trasfusionale in un follow-up di oltre 13 anni (273). Negli ultimi anni, pertanto, molti paesi stanno rivedendo le loro posizioni rispetto alla selezione dei donatori (274). D'altra parte, studi sperimentali hanno dimostrato la grande efficacia dei processi di frazionamento del plasma e delle successive procedure di purificazione attualmente in uso nel ridurre il rischio di contaminazione da prioni, stimabile da 100.000 fino a >1.000.000 di volte (275,276). Per quanto riguarda la popolazione dei pazienti con MEC, per la maggioranza emofilici, uno studio sui 604 pazienti inglesi esposti a rischio di infezione per aver ricevuto, tra il 1987 e il 1999, lotti di concentrati plasmaderivati in cui erano confluite donazioni da soggetti che successivamente hanno sviluppato la malattia, ha rilevato che nessuno di essi ha manifestato segni clinici di vCJD dopo una mediana di 15 anni, sebbene in un paziente sia stata dimostrata la trasmissione dell'infezione (277). Sono stati segnalati due pazienti

inglesi (uno con emofilia B e uno con VWD), con diagnosi confermata di vCJD, ma il nesso di causalità con il trattamento con prodotti plasmaderivati non è stato definito, potendosi trattare di una casualità nell'ambito della sorveglianza sistematica di un'ampia popolazione (278).

In definitiva, pur non potendosi considerare, come per ogni prodotto biologico, il rischio infettivo nullo, la sicurezza dei prodotti per il trattamento dell'emofilia è oggi estremamente elevata, come i programmi di farmacovigilanza documentano. D'altro canto la sorveglianza deve essere attenta e continua e nei pazienti emofilici è sempre raccomandato l'utilizzo di prodotti (plasma-derivati o ricombinanti), cui siano applicate una o più metodiche di inattivazione/esclusione virale (279).

3.3 Immunogenicità

L'esposizione ai prodotti terapeutici può associarsi all'insorgenza di alloanticorpi con implicazioni rilevanti dal punto di vista farmacocinetico e farmacodinamico. Lo sviluppo di alloanticorpi inibitori, neutralizzanti l'attività del FVIII o FIX esogeno, ha rappresentato da sempre la complicità più temuta della terapia sostitutiva. Il tema dell'immunogenicità assume oggi ulteriore interesse per l'utilizzo di molecole di FVIII/FIX modificate e coniugate ad altre sostanze, che possono rappresentare nuovi stimoli per il sistema immunitario comportano un rischio di insorgenza di anticorpi anti-farmaco (ADA) (280).

3.3.1. Sviluppo di inibitori

Gli inibitori compaiono in circa il 30-40% dei PUPs con emofilia A grave, generalmente entro i primi 10-20 giorni di esposizione ai concentrati di FVIII (281). Alcuni inibitori sono transitori, non rilevandosi più proseguendo l'esposizione al concentrato, ma nella maggioranza dei casi si tratta di anticorpi persistenti, ad alta risposta anamnestic (HR, high-responding; picco storico >5 BU/mL), che rendono del tutto inefficace la terapia sostitutiva, impedendo la continuazione del trattamento sostitutivo. Il rischio di inibitore si riduce notevolmente nei PTPs (soggetti con più di 50-150 giorni di esposizione a concentrati di FVIII) (282), ma non può mai considerarsi nullo nel corso della vita, anche in età avanzata, quando secondo alcuni dati si registra un incremento del rischio (283). Inibitori possono insorgere in circa il 10% dei pazienti con emofilia A lieve/moderata e il rischio appare crescente con l'aumentare del numero di esposizioni al FVIII (284). In questi pazienti non di rado la comparsa d'inibitore si verifica in età adulta, spesso a seguito di un trattamento intensivo (284,285), specie in portatori di alcune mutazioni (localizzate a livello della catena leggera e del dominio A2 della catena pesante) che sembrano associarsi a un rischio più elevato (285). In caso di cross-reattività con il FVIII endogeno, la presenza dell'inibitore può determinare la riduzione dei livelli circolanti dello stesso (286), con aumento del rischio di emorragie gravi e di difficile gestione, nonché della frequenza emorragica.

La comparsa di inibitori è più rara negli emofilici B (5-10%), riscontrandosi pressoché esclusivamente nei pazienti gravi in cui il difetto coagulativo è causato da ampie delezioni di *F9* e di alcune mutazioni nonsense (287-289). In oltre la metà degli emofilici B con inibitore sono state, inoltre, segnalate in associazione al trattamento con prodotti contenenti FIX manifestazioni allergiche anche gravi, fino

all'anafilassi, e comparsa di sindrome nefrosica in corso di ITI (258,259,290-292), fenomeni che ulteriormente complicano la gestione di tali pazienti.

I meccanismi responsabili dell'insorgenza di inibitori sono, a tutt'oggi, solo parzialmente noti. Studi condotti in PUPs con emofilia A grave o moderatamente grave (FVIII <2%) hanno consentito di identificare diversi fattori di rischio genetici non modificabili (mutazioni null in *F8*, etnia, familiarità per inibitore, genotipo MHC, polimorfismi di geni coinvolti nella risposta immune) e fattori ambientali, legati per lo più alle modalità di trattamento che, nell'insieme, dimostrano una atogenesi complessa e multifattoriale di tale complicità (293-295). Tra i fattori di rischio ambientali il trattamento intensivo (FVIII ≥ 50 UI/Kg/die per >5 giorni consecutivi) è il determinante a maggiore impatto (281). Particolarmente discusso, sin dall'introduzione dei concentrati ricombinanti, è stato il ruolo del tipo di prodotto utilizzato (FVIII di derivazione plasmatica o ricombinante) e della presenza di VWF nei concentrati. Studi sperimentali in vitro e nell'animale (296-298), studi osservazionali in PUPs (299-306), la sorveglianza prospettica EUHASS (307) e diverse revisioni sistematiche della letteratura con metanalisi degli studi (282,308-310) non hanno, tuttavia, fornito risultati conclusivi circa una differenza nel rischio di sviluppo di inibitore tra concentrati di FVIII di diversa origine (plasmatica o ricombinante) o tra diversi concentrati ricombinanti. Lo studio randomizzato SIPPET ha mostrato una incidenza cumulativa di inibitore inferiore nei PUPs trattati con plasma-derivati rispetto a quelli trattati con rFVIII; tale differenza, tuttavia, non raggiunge significatività statistica per gli inibitori ad alto titolo (311). Una revisione e metanalisi dei dati relativi ai singoli pazienti trattati con diversi prodotti, condotta dal Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) di EMA a seguito dei risultati dello studio SIPPET non ha evidenziato differenze significative del rischio di sviluppo d'inibitore in PUPs trattati con prodotti appartenenti alla classe dei plasmaderivati e quelli ricevuti concentrati della classe dei ricombinanti (312). Va inoltre ricordato che nello studio SIPPET sono stati usati concentrati ricombinanti di vecchia generazione (alcuni, peraltro, non più disponibili) e pertanto i risultati non possono essere generalizzati per concentrati di più nuova generazione o a prodotti EHL.

L'introduzione di emicizumab ha significativamente modificato l'approccio di trattamento nei PUPs. In un numero crescente di bambini con emofilia A grave, la profilassi con emicizumab instaurata precocemente può ritardare l'esposizione ai concentrati di FVIII, che può avvenire solo in occasione di emorragie gravi, traumi o procedure chirurgiche per le quali la profilassi con emicizumab potrebbe non essere efficace per assicurare una sufficiente copertura emostatica. L'ultimo report del registro EUHASS mostra un 44% di PUPs trattati con emicizumab e una progressiva riduzione dell'incidenza di inibitori (dal 24% nel periodo fino al 2016 al 6% nel 2022) da correlare alla riduzione del denominatore rappresentato dai pazienti esposti al FVIII (313). Se questo nuovo pattern di esposizione al FVIII in corso di profilassi con emicizumab abbia un effetto sul rischio di sviluppo di inibitore potrà essere chiarito solo dopo attento follow-up prolungato nel tempo.

Per quanto riguarda i risultati degli studi condotti su PUPs con concentrati di rFVIII SHL e EHL di più recente introduzione, essi sono disponibili per simoctocog alfa, efmoroctocog alfa e turoctocog alfa pegol (54,85,86). Nello studio condotto in 108 PUPs trattati con simoctocog alfa per 100 ED (o un massimo di 5 anni di follow up) si è evidenziata un'incidenza cumulativa di inibitori totali del 27,9%

(IC 95% 19,1-36,7%) e del 17,6% (IC 95% 10-25,3%) per quelli ad alto titolo (54). I risultati finali dello studio PUPs A-LONG condotto su 87 PUPs trattati con il rFVIII EHL efmoroctocog alfa per una media di 64,2 settimane (range 0-206,8) e una media di 91 ED (range 1-192) per i pazienti in profilassi mostrano un'incidenza complessiva dello sviluppo di inibitore del 31,1% (IC 95% 21,8%-41,7%) e di anticorpi ad alto titolo del 15,6% (IC 95% 8,8%-24,7%) (85). Dallo studio Pathfinder 6, che ha valutato l'utilizzo di el rFVIII pegilato EHL turoctocog alfa pegol in 70 PUPs per una mediana di trattamento di 2,5 anni (range 0,1-7,4) e di 153 ED (1-791), l'incidenza di inibitori totali e ad alto titolo dell'inibitore è risultata rispettivamente del 30,0% e 15,7% (86). Questi dati confermano per questi rFVIII, compresi prodotti EHL, un'incidenza totale di inibitori simile a quanto già riportato per altri concentrati ma con una proporzione più bassa di inibitori ad alto titolo.

Per quanto riguarda gli inibitori nei pazienti con emofilia A lieve e moderata, un più frequente utilizzo della desmopressina può ridurre l'insorgenza degli inibitori. L'identificazione della mutazione responsabile può consentire, inoltre, di individuare i pazienti potenzialmente più a rischio, suggerendo una maggior attenzione al numero di esposizioni al FVIII, soprattutto se raggiunte in tempi ristretti, e ad una più stretta sorveglianza durante il follow-up (286,314).

Riguardo allo sviluppo di inibitore in PUPs con emofilia B, l'unico fattore di rischio ben identificato è il tipo di mutazione genica. Come già accennato, le mutazioni null (in particolare ampie delezioni e mutazioni nonsense) sono associate in emofilici B gravi a un più elevato rischio di sviluppo d'inibitore e comparsa di gravi manifestazioni allergiche e/o anafilattiche (289-291). Ne deriva l'opportunità di effettuare il più precocemente possibile l'identificazione della mutazione genica responsabile del difetto emorragico in tutti gli emofilici B gravi di nuova diagnosi senza storia familiare di emofilia e la raccomandazione di buona pratica clinica a somministrare le prime 10-20 infusioni di FIX in ambito ospedaliero protetto con facile accesso a strutture di terapia intensiva. Pochi studi hanno valutato i possibili fattori associati allo sviluppo di inibitore nei PUPs con emofilia B grave. Lo studio prospettico del gruppo internazionale PedNet ha valutato le nuove diagnosi nel periodo 2000-2018, non rilevando differenze nelle caratteristiche cliniche e di trattamento tra i 14 pazienti che hanno sviluppato inibitore e i 140 rimasti negativi, se non la storia familiare di inibitore (21% vs. 2%) (292). Una revisione sistematica e metanalisi degli studi condotti esclusivamente in PUPs con emofilia B grave ha rilevato una maggiore frequenza di inibitori nei pazienti trattati con concentrati plasmaderivati rispetto a quelli che hanno ricevuto ricombinanti (15,3% vs. 5,4%, $p=0,04$), senza però la possibilità di effettuare analisi multivariate (288).

Anche per l'emofilia B va considerato che lo scenario di trattamento si è drasticamente modificato con l'introduzione dei rFIX EHL, che hanno rapidamente sostituito (almeno nei paesi occidentali) sia i plasmaderivati che i ricombinanti SHL, grazie agli evidenti vantaggi in termini di riduzione del numero di infusioni e, di conseguenza, di miglioramento della gestione e aderenza della terapia e della qualità di vita dei pazienti. Sono disponibili dati sullo sviluppo di inibitori nei PUPs trattati con eftrenonacog alfa, nonacog beta pegol e albutrepenonacog alfa (115-117). Nello studio PUPs B-LONG, solo un paziente (3%, 95% IC 0,08-15,76%) su 33 PUPs trattati con eftrenonacog alfa ha sviluppato un inibitore a basso titolo (115). Nello studio Paradigm 6 2 pazienti su 37 trattati con nonacog beta pegol hanno sviluppato inibitori (uno ad alto titolo) per un'incidenza pari al 6,1% (116).

Dei 12 PUPs trattati con albutrepenonacog alfa, uno (8%) ha sviluppato un inibitore ad alto titolo (117). I dati sull'incidenza degli inibitori nei PUPs trattati con questi nuovi prodotti sono in linea con quanto atteso. La recente analisi dei dati EUHASS al 2022 (313) documenta anche nei PUPs con emofilia B, trattati con prodotti EHL nel 69% dei casi, una tendenza alla riduzione dell'incidenza di inibitori (3%, rispetto a 9% prima del 2016).

Lo sviluppo di inibitore nei PTPs, che rappresentano la popolazione più idonea per valutare l'immunogenicità di un nuovo prodotto (315), è stato particolarmente studiato in relazione allo switch da un tipo di prodotto a un altro (da plasmatico a ricombinante, da un ricombinante a un ricombinante di differente generazione o modificato EHL), soprattutto nell'ultimo decennio a seguito dell'introduzione di numerosi nuovi concentrati. Dai dati di diversi studi e revisioni sistematiche della letteratura (316-319) e, soprattutto, quelli derivanti da coorti nazionali in cui una percentuale rilevante dei pazienti ha effettuato uno switch di prodotto (320-323), si rileva un'incidenza di inibitori compresa tra 1,5 e 5,3 per 1000 persone-anno e una prevalenza, limitatamente agli inibitori de novo, tra 1,0 e 1,9%. Anche i risultati degli studi registrativi dei prodotti di recente sviluppo, compresi quelli a emivita prolungata, non dimostrano un incremento del rischio di sviluppo d'inibitore in PTPs (42-52,64-75), così come i dati di pratica clinica. Nell'esperienza australiana di switch da concentrati SHL a prodotti EHL (129 pazienti con emofilia A passati a ruriotocog alfa pegol o efmorotocog e 64 pazienti con emofilia B a eftrenonancog alfa) non si è rilevata comparsa di inibitori clinicamente significativi (un unico caso di inibitore transitorio a basso titolo) (77). In questi studi non sono stati arruolati o vi erano pochi casi di pazienti con pregresso inibitore, considerati a rischio di recidiva a seguito dello switch. Un recente studio prospettico condotto in Germania ha arruolato, tra i 150 pazienti passati a trattamento con efmorotocog alfa e seguiti per 2 anni, 24 con storia di inibitore, circa la metà ad alto titolo; in nessun caso si è osservato sviluppo di inibitore (323). A ulteriore conferma, i dati della sorveglianza EUHASS al 2022 non dimostrano variazioni dell'incidenza di inibitore nei PTPs sia con emofilia A che con emofilia B rispetto al periodo precedente al 2016 (313).

3.3.2 Anticorpi anti-farmaco (ADA)

In tutti gli studi sulle nuove molecole di FVIII e FIX sono stati descritti ADA, identificabili già al basale o rilevati nel corso del trattamento, spesso transitori e in buona parte dei casi non neutralizzanti né con effetti farmacocinetici. Nel caso del rFVIII-Fc gli ADA riportati erano diretti contro epitopi del FVIII, mentre per i concentrati PEGilati sono stati descritti ADA diretti contro il PEG, contro il fattore o entrambi (64-75). Particolare attenzione si è concentrata sul PEG che, non immunogeno in forma libera, coniugato nei farmaci è noto poter indurre una risposta immune con possibile riduzione dell'efficacia del farmaco per accelerata clearance (324,325). Il PEG è un polimero sintetico dotato di proprietà idrofile, utilizzato da decenni per la preparazione di prodotti cosmetici, igienizzanti, farmaceutici, per la preparazione di alimenti e in agricoltura. A causa della sua ampia diffusione, una non trascurabile percentuale della popolazione (fino al 40%) presenta, dunque, anticorpi anti-PEG. Seppur raramente, sono state segnalate reazioni allergiche da ipersensibilità (325).

Elevata prevalenza di ADA è stata rilevata nei bambini. Nello studio di fase 3 con turoctocog alfa pegol (Pathfinder 5), il 31% dei bambini arruolati aveva anticorpi anti-PEG preesistenti, rilevabili cioè prima di ricevere il prodotto PEGilato. Il riscontro di questi anticorpi non ha determinato

conseguenze sull'efficacia e sicurezza del trattamento in alcun paziente e solo in 2 casi (2,5%) persisteva alla fine dello studio (71). Analoga assenza di effetti clinici e sull' IR hanno avuto gli ADA pre-esistenti (sia anti-PEG che anti-FVIII) riscontrati nel 24% dei bambini arruolati nello studio di fase 3 con rurioctocog alfa pegol, in tutti i casi negativi a fine studio; il 7.6% sviluppava invece anticorpi anti-PEG durante il trattamento (70). Negli studi in adolescenti e adulti trattati con questi stessi prodotti, ADA erano rilevabili rispettivamente nel 1.6% e 2.2% dei casi (65,67). Negli studi di fase 3 con damoctocog alfa pegol 6 adolescenti/adulti (4.4%) e 4 bambini (5.5%) presentavano anticorpi anti-PEG (66,69). Per questi ultimi, va sottolineato che non vi è chiara correlazione con i 12 casi di perdita di efficacia e/o reazioni di ipersensibilità segnalati nei bambini dello studio PROTECT KIDS (69). Si è invece osservata una riduzione dell'IVR in 17 PUPs in trattamento con turoctocog alfa pegol che presentavano anticorpi anti-PEG nei primi 5 ED (86); questa alterazione della risposta farmacocinetica si è rivelata temporanea nei 13 pazienti (16%) che hanno proseguito la terapia in cui si rilevava, peraltro, una normalizzazione del IVR. In nessun caso si sono verificate reazioni di ipersensibilità.

Alcune segnalazioni di positività di ADA anti-PEG con effetti farmacocinetici rilevanti sono derivate da esperienze di pratica clinica sebbene, in qualche caso, poste in relazione alla somministrazione dei vaccini anti-SARS-CoV2 che, come noto, contengono PEG (326-328). Non vi è, invece, univoca associazione con la presenza e il titolo di questi anticorpi nei 14 casi di riduzione del recupero in vivo rilevati nella sorveglianza post-marketing di turoctocog alfa pegol (329).

La comparsa di anticorpi ADA è stata descritta anche per i prodotti non sostitutivi e, similmente a quanto detto per i concentrati, solo raramente si associa a interferenze clinicamente significative.

Nei pazienti arruolati negli studi HAVEN 1-4 dopo una mediana di trattamento con emicizumab di 120 settimane, ADA sono stati identificati in 14 dei 398 pazienti valutati (3,5%), in 7 casi transitori e solo in 3 pazienti (<1%) si evidenziava un effetto potenzialmente neutralizzante il farmaco in vitro, 2 nello studio HAVEN 2 e 1 nell'HAVEN 1. In un solo caso la presenza di ADA si è associata a inefficacia clinica determinando la sospensione del trattamento (132,138). Nella rivalutazione dei soli pazienti inseriti negli studi HAVEN 3 e 4 a una mediana di trattamento di 248 settimane, 8 dei 191 pazienti (4.2%) ha manifestato positività transitoria per ADA, risultando negativi all'ultima determinazione disponibile. In 5 casi si evidenziava possibile effetto neutralizzante, ma nessuno dei pazienti presentava segni di inefficacia del trattamento (133). Dalle revisioni della letteratura che hanno incluso anche gli studi di pratica clinica, su 334 pazienti valutati si identificano altri 6 casi con ADA, 2 dei quali con perdita di efficacia che ha determinato la sospensione del trattamento (134,152).

Per quanto riguarda concizumab, ADA sono stati individuati in 33/127 (26%) pazienti dello studio explorer7 e 18/151 (12%) pazienti dello studio explorer8 (165,166), tutti a basso titolo eccetto uno. In nessun caso si sono evidenziati effetti sull'efficacia e sicurezza del farmaco, pur rilevandosi in 8 casi del primo studio (6,3%) potenziale effetto neutralizzante. Anche per marstacimab sono stati riportati ADA in circa il 20% dei pazienti, tutti transitori e privi di impatto clinico (169).

Nel complesso i dati disponibili appaiono rassicuranti, evidenziando come, solo raramente gli ADA comportano una riduzione dell'efficacia terapeutica del farmaco o si associano a eventi avversi. Ciò

impone comunque di proseguire una accurata raccolta dati e un'attenta sorveglianza dei pazienti che effettuano lo switch a nuovi prodotti di recente introduzione nella pratica clinica.

3.4 Rischio trombotico

Il rischio di eventi tromboembolici e cardiovascolari nel trattamento dell'emofilia è stato tradizionalmente correlato all'utilizzo di prodotti contenenti fattori attivati, in particolare in caso di terapia protratta e in presenza di fattori di rischio concomitanti, quali la chirurgia, dispositivi di accesso venoso centrale, prolungata immobilizzazione, infezioni, patologie cardiovascolari. È il caso dei concentrati di complesso protrombinico (PCC) utilizzati in passato per il trattamento dell'emofilia B, prima della disponibilità di concentrati di FIX purificato, in cui si rilevavano segni di attivazione del sistema coagulativo (330), e per gli agenti bypassanti, aPCC e rFVIIa, utilizzati nel trattamento dei pazienti con inibitore (331). Per questi ultimi, il rischio di eventi significativi, descritto e monitorato per entrambi, si stimava nell'ordine di 1 ogni 104 infusioni (332-334).

Per quanto riguarda i concentrati di FVIII e FIX, una revisione sistematica degli studi prospettici pubblicati tra il 1990 e il 2011 non ha evidenziato alcuna complicanza trombotica maggiore arteriosa o venosa in oltre 4400 emofilici A trattati con 15 differenti concentrati di FVIII (9 plasmaderivati contenenti VWF e 6 ricombinanti) e 748 emofilici B trattati con 7 diversi concentrati di FIX. Si rilevavano, invece, 13 eventi minori (tromboflebiti superficiali), quasi sempre in associazione a infusione continua e procedure invasive, per un'incidenza stimabile in circa 1 ogni 105 infusioni (335).

L'attenzione sul rischio di eventi trombotici nel trattamento dell'emofilia, monitorato costantemente anche attraverso i dati della sorveglianza EUHASS (255), è oggi crescente per diversi motivi. Da un lato l'incremento dell'aspettativa di vita dei pazienti con emofilia si associa a aumento del rischio per il maggiore impatto del fattore di rischio età e di altre condizioni quali lo stile di vita più sedentario che in passato, obesità, abitudine al fumo, ipertensione, diabete, stati infiammatori, infezioni, tumori, ecc. (336), ma soprattutto va considerata l'evoluzione degli approcci di trattamento negli ultimi decenni, con l'ampia diffusione della profilassi, anche in età adulta e, più di recente, l'introduzione dei prodotti non sostitutivi. Gli studi di sopravvivenza di pazienti con emofilia più recenti, tra i quali uno studio condotto da AICE, mostrano una tendenza all'incremento della mortalità per cause cardiovascolari (337-339). Da uno studio prospettico che ha valutato l'incidenza di eventi cardiovascolari a 5 anni in 709 pazienti emofilici adulti (>30 anni) in Olanda e UK, emerge un maggior rischio nei pazienti in profilassi rispetto a quelli trattati on demand (339). L'avvento della profilassi con la terapia non sostitutiva ha aperto nuovi interrogativi e posto l'accento su nuove problematiche di gestione alla luce degli eventi trombotici verificatisi nel corso degli studi registrativi di emicizumab, concizumab, fitusiran e marstacimab. Il meccanismo d'azione di questi nuovi farmaci tende ad aumentare la generazione di trombina anche se l'efficacia dell'emostasi non è determinata solo dalla quantità totale di trombina prodotta, ma anche dal modo in cui la sua generazione viene regolata. Inoltre, in mancanza di un modello meccanicistico che consenta di comprendere esattamente come questi approcci terapeutici influenzino l'emostasi *in vivo* (340), non vi è possibilità

alcuna di predire il rischio trombotico a essi correlato. Per questo motivo, vi è grande interesse all'identificazione di test di generazione di trombina, facilmente utilizzabili in tutti i laboratori con risultati di elevata riproducibilità, che possano costituire un preciso marker dell'efficacia e sicurezza delle terapie non sostitutive (341), soprattutto in caso venga attuato un concomitante trattamento emostatico con agenti bypassanti o concentrati di FVIII/FIX. La maggioranza delle complicanze trombotiche negli studi registrativi si è verificata, infatti, proprio in tali situazioni e dalle valutazioni di questi eventi sono derivate strategie di mitigazione del rischio che sono o andranno applicate nella pratica clinica.

Per quanto riguarda emicizumab, dopo le indicazioni relative al corretto uso concomitante di agenti bypassanti, non sono stati riportati negli studi clinici ulteriori eventi tromboembolici e di microangiopatia trombotica attribuibili al farmaco (134). Da una analisi post-hoc degli studi HAVEN non si è inoltre osservato un incremento del rischio trombotico nei pazienti di età >50 anni trattati con emicizumab, anche in presenza di fattori di rischio cardiovascolare (152). Una recente revisione della letteratura ha identificato, tra le evidenze derivanti dalla pratica clinica, un caso di microangiopatia trombotica correlato a uso di aPCC, e ulteriori 5 eventi trombotici in pazienti con chiari fattori di rischio e comorbidità (134). Due studi su dati di farmacovigilanza registrati rispettivamente in Europa nel 2021 (342) e negli Stati Uniti tra il 2018 e il 2022 (343) hanno evidenziato nei pazienti in trattamento con emicizumab un numero di eventi avversi trombotici 2-3 volte superiore rispetto a quello relativo a pazienti trattati con i concentrati di FVIII. I dati raccolti attraverso i sistemi di farmacovigilanza sono comunque dibattuti per possibili bias nelle segnalazioni, in particolare su farmaci concomitanti e comorbidità, e all'inclusione di usi 'off-label'.

Relativamente agli agenti anti-TFPI di prossima introduzione anche in Italia, per concizumab la valutazione dell'eventuale modulazione della dose di mantenimento dopo 4 settimane di trattamento mira a evitare concentrazioni molto elevate del farmaco con le possibili implicazioni sulla generazione di trombina. Per la terapia concomitante con agenti bypassanti nei pazienti con inibitore, si raccomandano le dosi più basse e gli intervalli di somministrazione da regimi registrati, mutuando le cautele relative all'uso dell'aPCC (dose massima di 100 U/Kg in 24 ore). In una condizione di alto rischio trombotico, come la chirurgia maggiore, per la quale vi sono peraltro pochi dati disponibili, si raccomanda la sospensione del farmaco 4 giorni prima e ripresa del trattamento 10-14 giorni dopo la chirurgia, alla dose di mantenimento utilizzata¹³.

Per marstacimab, riguardo al trattamento concomitante con concentrati di FVIII o FIX, anche in questo caso si raccomanda di utilizzare le dosi minime efficaci del prodotto registrate. In caso di chirurgia maggiore viene raccomandata la sospensione del farmaco 6-12 giorni prima dell'intervento e ripresa del trattamento in relazione alle condizioni del paziente, in particolare fattori di rischio tromboembolico post-chirurgici, terapie emostatiche e altri farmaci concomitanti¹⁴.

¹³ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alhemo> Alhemo: EPAR – Product Information

¹⁴ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hympavzi> Hympavzi: EPAR – Product Information

3.5 Sicurezza a lungo termine

I dati di sicurezza a lungo termine dei prodotti per il trattamento per l'emofilia sono condizionati dalla durata delle osservazioni disponibili per molti dei nuovi concentrati di FVIII e FIX e, in particolare, per i prodotti non sostitutivi. Ad oggi, comunque, non emergono nuovi segnali di rischio o aspetti di sicurezza inattesi.

Particolare attenzione è stata rivolta ai rischi potenziali correlati all'utilizzo a lungo termine di concentrati di FVIII/FIX PEGilati. Nel 2012 EMA aveva fornito indicazioni di cautela per la conduzione di studi pediatrici¹⁵, alla luce di osservazioni di possibile accumulo e vacuolizzazione a livello delle cellule del sistema reticolo istiocitario, dei tubuli renali e di quelle ependimali in studi animali e pre-clinici con altre molecole coniugate con PEG >40 kDa e per esposizione cumulativa >0,4 µmol/Kg/mese (344,345), pur non risultando evidenze di effetti funzionali a livello delle cellule coinvolte, né segnalazioni di eventi avversi nell'utilizzo clinico di tali molecole. A ciò si riconduce la limitazione di utilizzo nei bambini di età <12 anni nella registrazione dei concentrati di FVIII e FIX PEGilati. La sicurezza di questi prodotti è attualmente supportata sia da prolungate osservazioni nei pazienti arruolati negli studi clinici, anche in età pediatrica (346-348), che da studi sperimentali che hanno dimostrato che l'escrezione renale è attiva anche per le molecole di PEG di peso molecolare maggiore (60 kDa), impedendo così il potenziale accumulo nel corso del tempo del PEG libero plasmatico (349).

4. Principi di gestione e raccomandazioni per la terapia

I seguenti principi di gestione e le relative raccomandazioni per la terapia si applicano a persone con emofilia A e B di ambo i sessi, laddove non altrimenti specificato.

4.1 Aspetti generali di gestione e trattamento

4.1.1 Obiettivi della gestione clinica

L'obiettivo primario della gestione delle persone con emofilia è quello di abolire o minimizzare il rischio di emorragie fin dal momento della diagnosi.

Ciò ha un impatto rilevante sulle potenziali complicanze a breve e a lungo termine degli episodi emorragici, tra cui la principale è rappresentata dal danno articolare (artropatia emofilica). La prevenzione degli episodi emorragici e delle loro conseguenze consente di mantenere un buono stato di salute, inteso nei termini dinamici proposti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS),

¹⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/chmp-safety-working-partys-response-pdco-regarding-use-pegylated-drug-products-paediatric-population_en.pdf

quale capacità di adattamento e autogestione nelle sue tre componenti, fisica, psicologica e sociale (350). Ciò significa offrire l'opportunità, a ciascun paziente e a tutte le età, di una qualità di vita paragonabile a quella dei coetanei non affetti.

Nella gestione clinica andranno tenute in considerazione le specifiche esigenze di protezione emostatica del paziente, legate alla gravità dell'emofilia, all'età e ai suoi fattori di rischio emorragico individuali, quali il fenotipo emorragico, lo stato articolare, eventuali comorbidità e terapie concomitanti, comprendendo, per quanto possibile, lo stile di vita con le attività fisiche lavorative e/o ricreative.

4.1.2 Gestione multidisciplinare e accesso all'assistenza

AICE suggerisce che presso i centri specialistici italiani sia assicurata una gestione multidisciplinare e individualizzata delle persone con emofilia.

AICE suggerisce che il team multidisciplinare comprenda, accanto ai medici e infermieri del Centro Emofilia, esperti del sistema muscoloscheletrico (fisiatra, ortopedico, fisioterapista), personale di laboratorio esperto in coagulazione, farmacisti, odontoiatri, terapisti del dolore, genetisti, ginecologi, epatologi/infettivologi, geriatri, psicologi o counsellors e rappresentanti delle associazioni dei pazienti.

AICE suggerisce che i centri specialistici definiscano, a livello locale o di reti regionali, protocolli per la gestione in emergenza/urgenza delle persone con emofilia, in modo che sia sempre disponibile la consulenza, almeno telefonica, dell'esperto in emofilia.

AICE auspica (e si impegna attraverso i suoi referenti regionali) che il modello assistenziale della gestione multidisciplinare integrata sia omogeneamente disponibile su tutto il territorio nazionale e sia formalizzato dalle autorità sanitarie regionali con il riconoscimento dei centri specialistici, la definizione di percorsi diagnostico-terapeutici specifici e appropriate verifiche periodiche della loro implementazione, realizzando così quanto previsto dall'accordo della Conferenza Stato Regioni del 2013 (20).

Già da tempo indicata dall'EAHAD e dalla WFH come modello per i centri specialistici (18-19), risulta ancora più essenziale per la realizzazione di questi obiettivi l'implementazione di una gestione globale multidisciplinare, che garantisca la disponibilità, coordinata dagli esperti in emofilia, di specialisti di varie discipline e di adeguato supporto di laboratorio per le varie esigenze assistenziali dei pazienti, dalla diagnosi, al monitoraggio clinico in tutti i suoi aspetti e alle situazioni di emergenza.

Ciò può essere realizzato anche attraverso reti di centri, già definite in molte regioni secondo il modello 'hub and spoke', in modo da offrire i servizi specialistici necessari eventualmente non disponibili presso il singolo centro. In tale prospettiva, si fa riferimento alle indicazioni già fornite dall'EAHAD (351) riguardo a centri di cura globale ('comprehensive care centres', CCC) e centri di trattamento dell'emofilia ('haemophilia treatment centres', HTC), le cui funzioni e attività

assistenziali sono state codificate negli standard e in un programma di certificazione europeo (EUHANET), cui partecipano molti centri italiani (352).

L'incremento dell'aspettativa di vita e l'invecchiamento della popolazione dei pazienti rende inoltre necessario garantire consulenze con gli specialisti del trattamento delle comorbidità correlate all'età: cardiologi, oncologi, neurologi/neuropsicologi, urologi, specialisti in malattie dismetaboliche; reumatologi/specialisti per il trattamento dell'osteoporosi (18,353).

Per quanto attiene all'area emergenza/urgenza è molto importante che i pazienti possano essere valutati e avere accesso al trattamento prontamente evitando ritardi con potenziali gravi conseguenze (18,19,352). Ciò è particolarmente importante in quest'epoca di utilizzo di farmaci innovativi, sostitutivi, non sostitutivi o di terapia genica, con specifiche, significative implicazioni nella gestione del trattamento e nel monitoraggio di laboratorio, anche in emergenza (22,25,26).

Analogamente deve essere uniformemente garantito l'accesso a tutte le opzioni terapeutiche oggi disponibili e registrate nel nostro paese, evitando che differenze nelle procedure di registrazione o approvvigionamento dei prodotti a livello regionale implicino limitazioni nelle scelte di trattamento.

4.1.3 Regimi di trattamento

AICE raccomanda fortemente l'adozione di regimi di profilassi continua, indipendentemente dalla tipologia di prodotto utilizzato, per tutte le persone con emofilia A e B grave e per quelle con emofilia non grave (moderata e lieve) che manifestino un fenotipo emorragico grave, per frequenza, sede o entità dei sanguinamenti o che presentino segni di danni articolare.

AICE raccomanda che i regimi di profilassi siano personalizzati con l'obiettivo di prevenire del tutto le emorragie, in particolare quelle spontanee e articolari.

Per la personalizzazione della profilassi in tutti i casi e per la valutazione dell'indicazione alla profilassi nelle persone con emofilia non grave AICE suggerisce di considerare le caratteristiche cliniche e le specifiche esigenze di protezione emostatica del paziente (età, stato articolare, stile di vita, comorbidità o terapie concomitanti che incrementino il rischio emorragico), la sua risposta al trattamento, nonché, per quanto possibile, le sue preferenze, che possono avere impatto sull'aderenza al trattamento e sulla qualità di vita.

Per le persone con emofilia non grave che non abbiano indicazione alla profilassi continua, AICE raccomanda l'uso di profilassi intermittente o a breve termine con concentrati di FVIII o FIX in occasione di un grave episodio emorragico al fine di ridurre il rischio di recidiva, dopo un intervento chirurgico o in concomitanza di cicli di fisioterapia o attività fisica intensa.

La definizione di profilassi (**Tabella 10** e **Tabella 11**), tradizionalmente riferita alla terapia sostitutiva per via endovenosa, si estende oggi ai prodotti non sostitutivi, somministrati per via sottocutanea

con regimi altrettanto regolari e con le stesse finalità, per cui viene aggiornata quale regime di trattamento continuo con la somministrazione regolare di un prodotto terapeutico per potenziare l'emostasi e prevenire efficacemente le emorragie nelle persone con emofilia (18). La profilassi ha lo scopo di consentire alle persone con emofilia di condurre una vita sana e attiva, partecipando ad attività fisiche e sociali, in relazione all'età e alle condizioni individuali, e con l'opportunità di perseguire una piena realizzazione personale e familiare e inserimento scolastico, lavorativo e nella comunità, in modo comparabile ai coetanei non affetti.

La diffusione sempre più ampia della profilassi e la sua introduzione precoce hanno cambiato la storia naturale dell'emofilia grave, con efficacia dimostrata nella prevenzione/riduzione del numero delle emorragie, in particolare di quelle articolari e di quelle gravi a rischio di vita, della comparsa di danno articolare o nel rallentamento della sua evoluzione e nel miglioramento della qualità di vita dei pazienti di tutte le età. Per questo, sin dal 1995 la profilassi è stata raccomandata dall'OMS (354) e da società scientifiche e organismi nazionali e internazionali (17-19,355-357) come il regime di trattamento di scelta per le persone affette da emofilia grave. Questa raccomandazione si è estesa nel tempo ai pazienti con emofilia moderata (18), con le crescenti evidenze delle loro necessità di protezione antiemorragica e articolare (11,358-363), riconosciute oggi anche in casi selezionati di pazienti con emofilia lieve (11,362-366).

4.1.4. Scelta del trattamento

AICE raccomanda che le scelte di trattamento siano il risultato di una accurata e completa disamina dell'efficacia e della sicurezza dei diversi approcci di trattamento e dei vari prodotti disponibili.

AICE raccomanda che il medico del Centro Emofilia favorisca un percorso di scelta condivisa con la persona affetta da emofilia e/o i suoi familiari/caregivers attraverso una spiegazione chiara e fruibile di tutte le evidenze disponibili.

Una volta pervenuti alla scelta condivisa del prodotto di trattamento, AICE raccomanda l'acquisizione del consenso scritto da parte della persona affetta da emofilia o dei genitori/legale rappresentante (in caso di minori), da custodire nella documentazione clinica del paziente presso il Centro Emofilia e consegnare in copia al sottoscrittore.

Per i pazienti candidati alla profilassi continua sono oggi disponibili numerosi prodotti per la terapia sostitutiva nell'emofilia A e B (concentrati di FVIII o FIX plasmaderivati e ricombinanti SHL e EHL) e, al momento, un unico prodotto per la terapia non sostitutiva nell'emofilia A grave e moderata con fenotipo emorragico grave, emicizumab. Considerate le indicazioni di prescrivibilità, dunque, le scelte di trattamento, possono riguardare l'approccio sostitutivo e non sostitutivo e, in particolare per il primo, il tipo di prodotto da utilizzare.

Il trattamento a domanda continua a fondarsi sulla terapia sostitutiva con i concentrati di FVIII o FIX, per cui in questo caso, le scelte di trattamento si rivolgono al tipo di concentrato da utilizzare.

È disponibile in Italia un prodotto per la terapia genica per l'emofilia A grave ed è stato approvato un prodotto per la terapia genica per l'emofilia B grave e moderata con livelli di FIX<2%. Questo approccio di trattamento è riservato a pazienti selezionati attraverso uno specifico e rigoroso percorso per verificarne la candidabilità e si rimanda al documento specifico pubblicato da AICE per le valutazioni della scelta terapeutica (22).

Il processo di condivisione delle informazioni deve consentire un coinvolgimento attivo dei pazienti e/o dei loro genitori/legali rappresentanti nel percorso decisionale, permettendo l'espressione delle loro esigenze, aspettative e preferenze, in modo da pervenire a una scelta pienamente condivisa e a una consapevole sottoscrizione di un consenso informato alla prescrizione del prodotto scelto (18, 367).

Riguardo alle informazioni da fornire per la scelta del trattamento va evidenziato che sia per i concentrati di FVIII e FIX che per i prodotti non sostitutivi sono disponibili dati di elevata efficacia e favorevole profilo di sicurezza dagli studi registrativi, mentre le evidenze derivanti dall'utilizzo nella pratica clinica risultano a lungo termine solo per alcuni concentrati di FVIII e FIX, essendo condizionate dall'introduzione relativamente recente dei concentrati EHL e di emicizumab e ancor più per gli altri agenti non sostitutivi, già prescrivibili in alcuni paesi ma non ancora in Italia.

Si dispone quindi di molte informazioni sull'efficacia nella prevenzione degli eventi emorragici per tutti i prodotti sostitutivi e non sostitutivi, così come sui benefici a breve-medio termine sullo stato articolare (risoluzione delle articolazioni bersaglio, miglioramento del dolore e delle valutazioni funzionali muscolo-scheletriche). Non sono, tuttavia, disponibili studi rigorosi di confronto diretto né tra trattamento sostitutivo e non sostitutivo per l'emofilia A, né tra i diversi concentrati di FVIII e FIX per l'emofilia A e B. Dati relativi agli outcome articolari a lungo termine sono al momento acquisiti solo per i prodotti sostitutivi SHL.

Riguardo alla sicurezza dei diversi prodotti disponibili, andranno discusse le informazioni già riportate nel capitolo 3, soprattutto relativamente allo sviluppo di inibitore per i concentrati di FVIII e FIX nei PUPs e alla necessità di accurata sorveglianza di eventi avversi per i prodotti di recente introduzione, con particolare riferimento agli eventi cardiovascolari e tromboembolici e di ridotta efficacia del trattamento per comparsa di ADA.

Gli aspetti di discussione per la valutazione del trattamento con i concentrati di rFVIII ed emicizumab per l'emofilia A e in generale con prodotti non sostitutivi, sono schematizzati nella **Tabella 11**.

Riguardo all'ottenimento del consenso, è consigliabile documentare anche eventuali negazioni dello stesso per proposte di trattamento che il medico ritenga possano risultare in significativi benefici in relazione alla specifica situazione clinica del paziente.

4.1.5. Trattamento domiciliare

È compito dei Centri Emofilia organizzare periodicamente, anche mediante collaborazione in rete tra più centri, corsi d'informazione e addestramento, volti al conseguimento dell'abilitazione al

trattamento domiciliare, e provvedere alla periodica verifica delle competenze acquisite da ciascuna persona affetta da emofilia o dal suo caregiver.

La possibilità che il trattamento sia praticato direttamente dal paziente o da un suo caregiver a domicilio è uno dei fattori che ha contribuito in maniera determinante al miglioramento della gestione clinica e degli esiti del trattamento dell'emofilia e della qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie. Questa modalità di trattamento ha infatti consentito di effettuare la terapia sostitutiva con la massima tempestività in caso di episodi emorragici o traumi, garantendone maggiore efficacia, e ha favorito la diffusione della profilassi continua, evitando frequenti accessi al centro e facilitando l'aderenza a lungo termine (5,368). Il trattamento domiciliare, raccomandato dai principi di gestione dell'EAHAD (19) e considerato tra i ruoli dei CCC (352), è stato reso possibile da un impegno educativo dei centri rivolto da sempre alla somministrazione endovenosa in autonomia dei concentrati di FVIII o FIX, ma è oggi altrettanto importante per la terapia non sostitutiva. I pazienti e/o i loro familiari devono essere addestrati alla gestione del farmaco prescritto per la profilassi, apprendendo le modalità di corretta conservazione, preparazione e somministrazione del prodotto, tenendo, inoltre accurata documentazione della terapia praticata a domicilio (motivo del trattamento, dose impiegata, formulazioni e n. di lotto del prodotto utilizzato). Il percorso educativo deve rendere il paziente e/o il caregiver anche capace di prendere decisioni nelle situazioni che necessitino di trattamento a domanda, riconoscendo i sintomi di un'emorragia o il rischio correlato a traumi e avendo chiare informazioni sulle dosi del farmaco da praticare; infine, il paziente/caregiver deve essere consapevole dei possibili eventi avversi del trattamento, in modo da riconoscerli e opportunamente segnalarli.

Secondo quanto previsto dall'accordo della Conferenza Stato Regioni del 2013 (20), AICE ribadisce l'importanza che ciò sia realizzato omogeneamente in tutte le regioni, impegnandosi a promuovere azioni in tal senso attraverso i suoi referenti regionali, in collaborazione con le associazioni dei pazienti.

4.1.6 Prescrizione del trattamento

Per consentire un adeguato monitoraggio clinico delle persone affette da emofilia e del loro trattamento e uniformare le modalità di prescrizione da parte dei Centri italiani, AICE raccomanda che il piano terapeutico sia rinnovato a seguito di una visita di rivalutazione e abbia durata variabile a seconda delle caratteristiche del paziente ma non superiore a 12 mesi.

Fatta eccezione per i prodotti per la terapia genica, prescritti nell'ambito di un Registro di monitoraggio AIFA, secondo le normative vigenti tutti i prodotti per il trattamento dell'emofilia A e B sono registrati in classe A p.t., vale a dire sono prescrivibili sulla base di un piano terapeutico rilasciato da Centri specialistici per la diagnosi e cura dell'emofilia o da medici specialisti delle ASL individuati dalle Regioni, che deve riportare posologia, frequenza e durata del trattamento.

Per i pazienti in profilassi continua, sia con prodotti sostitutivi che in terapia non sostitutiva (questi ultimi con e senza inibitore), si raccomanda che nel piano sia prescritto, oltre a quanto previsto per

la profilassi, il prodotto per il trattamento a domanda in caso di episodi emorragici intercorrenti o traumi, in dosi da valutare in relazione all'andamento clinico. In ogni caso, va prescritto il fabbisogno per almeno 2-3 infusioni a dosaggio ottimale, in modo da garantire un tempestivo trattamento sostitutivo anche in caso di eventuali difficoltà di approvvigionamento. Questo fabbisogno dovrà essere comunque rivalutato sulla scorta dell'andamento clinico.

4.1.7 Valutazione della gestione e del trattamento e farmacovigilanza.

AICE suggerisce il monitoraggio con cadenza almeno annuale degli esiti della gestione e del trattamento delle persone con emofilia con fenotipo emorragico grave da parte del team multidisciplinare dei centri specialistici, con indicatori e strumenti standardizzati e validati atti a valutare i diversi domini della salute.

AICE suggerisce un monitoraggio a cadenza almeno semestrale nella popolazione pediatrica.

AICE suggerisce un monitoraggio con tempi più ristretti in occasione di cambio di terapia con controlli che non vadano oltre i 3 mesi dal suddetto cambio.

AICE suggerisce che tutti gli eventi avversi rilevati nel corso del monitoraggio del trattamento delle persone con emofilia siano puntualmente riportati secondo i vigenti sistemi di farmacovigilanza.

Alla luce degli obiettivi di gestione delle persone con emofilia, è essenziale che ne siano regolarmente e adeguatamente valutati gli esiti, utilizzando indicatori e strumenti specifici e riconosciuti che permettano di monitorare il decorso della malattia e il suo impatto in tutti i domini della salute individuale (18,369). Secondo il modello dell'International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) dell'OMS, ciò prevede una valutazione che comprenda domini fisici/funzionali e psico-sociali (struttura corporea, attività e partecipazione) (370). Questo monitoraggio consente una valutazione della qualità della gestione e del trattamento e l'individuazione di specifiche esigenze cliniche che richiedano interventi nella gestione del paziente. I dati sono ottenuti da valutazioni obiettive o rilevate nel corso delle visite (esiti clinici, 'clinical outcomes') o possono essere riportati dal paziente stesso (patient-reported outcomes, PRO). Nel complesso, in considerazione delle ingenti risorse investite nella gestione delle persone con emofilia, queste valutazioni risultano di grande importanza anche ai fini di farmacoeconomia e Health Technology Assessment, per verificare gli effetti degli interventi sanitari e i benefici ottenuti dalle scelte di trattamento (371-373).

Gli indicatori più usati sono in genere: la frequenza emorragica, espressa in genere come tasso di emorragie annuale o annualizzato (Annual/ized Bleeding Rate, ABR), con particolare riferimento alle emorragie articolari (18,19); la presenza di articolazioni bersaglio (target joints), articolazioni cioè in cui si siano verificate tre o più emorragie spontanee nell'arco di 6 mesi (374); lo score clinico HJHS e lo score ecografico HEAD-US (375-377); la valutazione del dolore (378,379); la valutazione della qualità di vita con questionari multidimensionali ad hoc (371,372).

Nel valutare gli esiti di un trattamento, è inoltre importante considerare l'aderenza del paziente, che ha implicazioni sia su esiti clinici che di qualità di vita.

Essenziale, infine, è il monitoraggio della sicurezza del trattamento (18,410), in particolare con il rilievo di eventuali eventi avversi o variazioni delle condizioni cliniche del paziente, in particolare nei casi in cui siano state recentemente introdotte variazioni del tipo, modalità o prodotto di trattamento. In questo ambito rientrano periodiche indagini ematochimiche generali e specifiche in relazione alla storia di esposizione ai concentrati e al trattamento in corso (ricerca inibitore, livelli di FVIII/FIX in circolo, in una o più determinazioni a tempi differenti).

In **Tabella 12** sono riportati i principali indicatori utili alla valutazione degli esiti della gestione e trattamento delle persone con emofilia.

4.2 Aspetti specifici di gestione e trattamento

4.2.1 Profilassi nei pazienti senza inibitore

AICE raccomanda la profilassi continua a lungo termine per tutte le persone con emofilia A e B grave senza inibitore.

AICE raccomanda la profilassi continua a lungo termine per tutte le persone con emofilia A e B moderata e lieve senza inibitore che abbiano un fenotipo emorragico grave.

AICE raccomanda la profilassi senza restrizioni legate all'età e/o allo stato articolare.

AICE suggerisce, nelle persone con emofilia A senza inibitore, di preferire la profilassi con concentrati di FVIII EHL o con emicizumab. In casi selezionati, in accordo con il paziente, può essere considerato l'uso di concentrati di FVIII SHL in relazione alla risposta farmacocinetica e agli obiettivi di trattamento individuali.

AICE raccomanda la profilassi con concentrati EHL nelle persone con emofilia B senza inibitore.

Le acquisizioni derivanti da oltre mezzo secolo di studi ed esperienze cliniche sul trattamento delle persone con emofilia hanno definito e progressivamente ampliato il ruolo della profilassi quale standard di cura, in particolare per i pazienti senza inibitore, in parallelo all'evoluzione degli obiettivi terapeutici (3). L'obiettivo iniziale di trasformare gli emofilici gravi in moderati, derivato dalle osservazioni che questi ultimi raramente presentano emorragie spontanee e artropatia clinicamente rilevante, si è rivelato insufficiente a prevenire del tutto i sanguinamenti clinici e soprattutto quelli subclinici, con la conseguente pur lenta progressione del danno articolare (380-383). D'altra parte, evidenze crescenti hanno sottolineato il rischio emorragico e la presenza di danno articolare in emofilici moderati e lievi (358-366) e che il rischio di sanguinamenti spontanei e articolari si riduce con l'incremento dei livelli di FVIII in questi pazienti, in assenza di profilassi, così come nei pazienti gravi in profilassi, minimizzandosi per livelli di FVIII stimati tra il 15 e oltre il 30% (363,384-386). Pur con meno dati disponibili, questi concetti si estendono ai livelli di FIX (359,363,386). Obiettivi più

ambiziosi sono stati perseguiti con la disponibilità dei concentrati EHL (4-6), in grado di assicurare una protezione emostatica più elevata, con livelli di fattore anche nell'ambito dell'emofilia lieve tra una somministrazione e l'altra, in base al regime di trattamento e alla risposta individuale. Per i concentrati EHL di FIX e, in particolare, per quello di nuova generazione di FVIII, efanesoctocog alfa (8), si possono ottenere livelli normali o vicini alla normalità per buona parte dell'intervallo infusionale. Nell'ambito dell'emofilia lieve si pone anche la protezione emostatica stabile offerta da emicizumab (387). Le nuove opzioni terapeutiche consentono in parallelo di ridurre l'impatto del trattamento, con la minore frequenza di infusioni endovenose dei concentrati EHL e la somministrazione sottocutanea dei prodotti non sostitutivi. Questo aspetto contribuisce al miglioramento della qualità di vita dei pazienti e l'aderenza al trattamento, fattore cruciale per la sua efficacia (18).

Le possibilità di personalizzazione dei regimi di profilassi si sono nettamente ampliate con la disponibilità dei concentrati EHL che permettono di mantenere livelli di protezione più alti per un periodo più prolungato. La valutazione della risposta farmacocinetica individuale è uno strumento molto utile al fine di determinare un regime di profilassi individualizzato (356,388). Tale valutazione può essere fatta utilizzando modelli di farmacocinetica di popolazione che richiedono un minor numero di campioni da analizzare (389-391).

Al fine di ottimizzare i risultati della profilassi può rendersi necessario un cambio di prodotto. Esso non dovrebbe mai verificarsi al di fuori del percorso decisionale condiviso con il paziente o i suoi genitori/legali rappresentanti che tiene conto della personalizzazione del trattamento, spesso con valutazioni della risposta PK individuale. I concentrati di FVIII e FIX, pur risultando nello stesso raggruppamento della classificazione ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) dei farmaci, presentano ampia eterogeneità strutturale e variabilità della risposta PK inter- e intra-individuale. Non possono perciò considerarsi equivalenti dal punto di vista terapeutico, nel senso che i benefici e gli esiti del trattamento di un prodotto non sono invariabilmente ottenibili sostituendolo con un altro prodotto della stessa classe.

La profilassi ha dimostrato chiari benefici sulla frequenza e gravità delle emorragie e sulla qualità di vita a tutte le età e, pur non arrestando l'evoluzione dell'artropatia, consente di rallentarne la progressione, riducendo il dolore e migliorando lo stato articolare nel suo complesso (354,357,392-394).

La profilassi va considerata inoltre per tutti quei pazienti con emofilia lieve e fenotipo emorragico lieve che debbano intraprendere terapie che incrementino il rischio di emorragie, come farmaci antiaggreganti e anticoagulanti (395,396).

I pazienti che iniziano la profilassi in età adolescente o adulta hanno per lo più storia di molte esposizioni ai concentrati, sono dunque a basso rischio di sviluppo di inibitore. Questo rischio non è mai nullo nella vita delle persone con emofilia, anzi alcuni dati suggeriscono un aumento dell'incidenza di inibitore dopo i 60 anni (283). È stato dimostrato che il cambio di prodotto in PTPs non si associa a un aumento del rischio di sviluppo di inibitore (8,64-67,103,107,111). In ogni caso, è buona pratica clinica proseguire il monitoraggio dello sviluppo dell'inibitore con controlli almeno

annuali o in concomitanza di periodi di trattamento intensivo come nel caso di interventi chirurgici o gravi emorragie.

4.2.1.1 Profilassi nella popolazione pediatrica

AICE raccomanda di iniziare la profilassi primaria (entro i due anni di età e/o prima del secondo emartro) in bambini che abbiano una diagnosi di emofilia A e B grave.

AICE suggerisce di iniziare la profilassi primaria (entro i due anni di età e/o prima del secondo emartro) in bambini che abbiano una diagnosi di emofilia A e B moderata o lieve con episodi emorragici gravi e/o un primo emartro.

AICE suggerisce di iniziare la profilassi primaria con concentrati preferibilmente EHL o emicizumab in bambini con diagnosi di emofilia A grave o emofilia A moderata/lieve con fenotipo emorragico grave.

AICE suggerisce di iniziare la profilassi primaria con concentrati EHL in bambini con emofilia B grave o emofilia B moderata/lieve con fenotipo emorragico grave.

AICE suggerisce di eseguire dosaggio dell'inibitore ogni 3-5 EDs fino a 20 EDs e quindi ogni 10 EDs fino a 50 EDs in bambini che iniziano la profilassi primaria con concentrati di FVIII/FIX.

AICE suggerisce di eseguire dosaggio dell'inibitore a 14-20 giorni dopo ogni nuova esposizione a concentrati di FVIII in bambini con emofilia A grave o moderata senza inibitore in profilassi primaria con emicizumab.

AICE suggerisce di somministrare almeno le prime 10 infusioni di profilassi con concentrati di FIX in ambiente ospedaliero in soggetti di età pediatrica con emofilia B grave.

Le evidenze disponibili indicano chiaramente che l'età di inizio della profilassi e il numero di episodi di emartro prima di intraprendere il trattamento sono correlati ai benefici a lungo termine sulla condizione muscolo-scheletrica e, di conseguenza, sulla qualità di vita delle persone con emofilia (380,397). Studi in coorti di bambini in profilassi seguiti per lungo periodo dimostrano che ritardare l'inizio della profilassi e il manifestarsi di pur pochi episodi di emartro si associa al rischio di sviluppo di danno articolare e alla sua entità (381, 398-403).

Le modalità di inizio della profilassi devono essere accuratamente discusse con i genitori/legali rappresentanti dei bambini, fornendo chiare e complete informazioni sui dati disponibili e sulle caratteristiche di gestione delle diverse opzioni terapeutiche, in modo da pervenire a una scelta condivisa che consenta l'effettiva implementazione precoce della profilassi e una buona aderenza al trattamento.

Nei bambini con emofilia A grave la scelta del concentrato da utilizzare, oltre alle caratteristiche farmacocinetiche e ai regimi di profilassi dei vari prodotti, dovrà essere fatta tenendo in considerazione il rischio di sviluppo di inibitore poiché nella maggior parte dei casi questi bambini iniziano la profilassi come PUPs o MTPs (Minimally Treated Patients). Ciò è particolarmente importante nei bambini che iniziano la profilassi con emicizumab e che utilizzano i concentrati di

FVIII a domanda, poiché a oggi non vi sono dati che indichino con certezza se tale strategia di trattamento si associ a un rischio immutato, aumentato o diminuito di sviluppo di inibitore.

Le indicazioni per il monitoraggio di laboratorio dell'inibitore in relazione alla storia infusionale e in generale nei pazienti con emofilia A e B sono riportate nella **Tabella 13**.

4.2.2 Profilassi nei pazienti con emofilia A e inibitore

AICE raccomanda la profilassi con emicizumab nelle persone con emofilia A con inibitore ad alta risposta anamnesticca di qualsiasi età.

AICE suggerisce che le prime 4 dosi (dose di carico) di emicizumab siano somministrate presso il Centro Emofilia per valutare la sicurezza e favorire l'addestramento alla somministrazione per via sottocutanea.

AICE suggerisce che alle persone con emofilia in profilassi con emicizumab sia rilasciata una scheda (o altro documento analogo) che ne permetta la rapida identificazione e riporti i riferimenti di contatto del Centro di riferimento e le indicazioni per il trattamento in caso di emergenza/urgenza.

AICE non suggerisce il monitoraggio dei livelli plasmatici di emicizumab in corso di profilassi a meno di sospetta perdita di efficacia o mancata aderenza.

AICE suggerisce nelle persone con emofilia A e inibitore in profilassi con emicizumab un controllo del titolo di inibitore a cadenza almeno annuale.

I trials clinici e le esperienze di pratica clinica disponibili hanno dimostrato l'elevata efficacia di emicizumab nella prevenzione delle emorragie nei pazienti con emofilia A con inibitore, sia in età pediatrica che in adolescenti e adulta, non solo rispetto al trattamento a domanda ma anche nei confronti di precedenti regimi di profilassi con agenti bypassanti, determinando un significativo miglioramento della qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie (9,129-133,143-150). Non sono emersi rilevanti problemi di sicurezza nelle osservazioni a medio termine ad oggi disponibili, dopo le indicazioni relative al trattamento concomitante con aPCC in caso di emorragie intercorrenti, alla luce degli episodi di trombosi venosa e microangiopatia trombotica segnalati nell'HAVEN 1 (9). La via di somministrazione sottocutanea consente una implementazione agevole di regimi di profilassi anche in età precoce, come per i bambini nei quali sono generalmente riscontrati gli inibitori. La somministrazione di agenti bypassanti, in particolare di APCC, deve essere sospesa almeno 24 ore prima dell'inizio del trattamento con emicizumab (25).

Nei pazienti che rifiutino di praticare profilassi con emicizumab, abbiano manifestato eventi avversi o abbiano sviluppato ADA neutralizzanti, può essere considerata la profilassi con aPCC, autorizzata per regimi di infusioni alla dose di 85 UI/Kg tre volte a settimana in giorni non consecutivi, risultata efficace per la prevenzione delle emorragie e il miglioramento della qualità di vita rispetto al trattamento a domanda (188,189).

4.2.3 Induzione di immunotolleranza (ITI) nei pazienti con emofilia A e inibitore

AICE suggerisce almeno un tentativo di ITI in soggetti con emofilia A che sviluppano inibitore, in particolare se ad alta risposta anamnesticca (picco storico > 5 UB/ml).

Protocolli di ITI con esposizione continua e protratta (da alcuni mesi a 2-3 anni) a dosi variabili di concentrati di FVIII sono stati utilizzati dalla fine degli anni 70, rappresentando a oggi l'unica strategia in grado di eradicare inibitori persistenti, ripristinando così l'efficacia della terapia sostitutiva e la possibilità di praticare una profilassi continua (196,404). Sono riportate percentuali di successo tra il 50 e l'80% dei trattamenti (404).

L'unico studio randomizzato disponibile ha confrontato efficacia e sicurezza di un regime ad alta dose (200 IU/kg/die) e uno a bassa dose (50 IU/kg x3/settimana) per il primo tentativo di ITI: lo studio ha dimostrato tassi di efficacia simili tra i due regimi, ma significativa differenza in termini di sicurezza a causa di un tasso di sanguinamenti maggiore in chi aveva ricevuto il regime a bassa dose (405). Per tale motivo lo studio è stato sospeso prematuramente. Grazie all'avvento di emicizumab è possibile garantire una profilassi antiemorragica efficace in presenza di inibitore ed è pertanto consigliabile mantenere la profilassi con emicizumab in corso di ITI.

I dati sull'uso concomitante di emicizumab in corso di ITI sono ancora limitati, così come quelli circa il rischio di recidiva di inibitore dopo ITI in pazienti che proseguono la profilassi solo con emicizumab. Pur in mancanza di evidenze a supporto, gruppi di esperti suggeriscono di mantenere a lungo un'esposizione al concentrato di FVIII dopo il raggiungimento della tolleranza, con infusioni settimanali o ogni due settimane. Questo approccio può essere utile anche a mantenere le competenze dei caregiver o del paziente sul trattamento per via endovenosa (406-408).

Nel complesso, per gli indubbi vantaggi del ripristino della tolleranza al FVIII, in particolare per la gestione di emorragie gravi o chirurgie, vi è opinione concorde che l'eradicazione dell'inibitore resti l'obiettivo da perseguire (406,408) e AICE si allinea a questa raccomandazione, condivisa da oltre il 75% dei clinici italiani che hanno partecipato a una survey sul tema (29), sottolineando di far comprendere adeguatamente ai genitori dei bambini e ai pazienti stessi, appena possibile, l'importanza della tolleranza al FVIII. Gruppi di esperti continuano a consigliare un inizio precoce dell'ITI (406,408), anche se si riconosce che la profilassi con emicizumab consente di posticiparlo a quando il paziente possa evitare l'impianto di un accesso venoso centrale. Riguardo al tipo di concentrato da utilizzare, in mancanza di studi rigorosi a riguardo, la maggioranza dei clinici italiani continua a propendere per lo stesso concentrato associato allo sviluppo di inibitore, in linea con il principio di ottenere la tolleranza verso la molecola che ha indotto la risposta immune.

Per la definizione della risposta all'ITI, si ritiene che siano ancora sostanzialmente applicabili i criteri definiti a livello internazionale (196,405), adottati anche nel registro italiano (409), tenendo conto che per la valutazione dell'emivita sia da considerare la differente emivita dei concentrati EHL.

4.2.4 Gestione di emorragie, interventi chirurgici e manovre invasive nei pazienti senza inibitore

AICE suggerisce di trattare le emorragie intercorrenti in persone con emofilia in profilassi con concentrati di FVIII/FIX preferibilmente con lo stesso concentrato usato per la profilassi.

AICE suggerisce che, laddove possibile, gli interventi chirurgici/manovre invasive siano eseguiti in elezione in modo da pianificare adeguata gestione e monitoraggio.

AICE suggerisce che gli interventi chirurgici/manovre invasive siano eseguiti in Ospedali dove sia disponibile un laboratorio specializzato in coagulazione e in stretta collaborazione con un Centro di riferimento per la cura delle MEC.

AICE suggerisce che gli interventi chirurgici/manovre invasive siano eseguiti avendo a disposizione una adeguata scorta di farmaci emostatici utili a gestire anche eventuali complicanze.

AICE suggerisce che sia disponibile una determinazione dell'inibitore eseguita preferibilmente nei 6 mesi precedenti l'intervento.

AICE suggerisce di raggiungere e mantenere livelli di FVIII/FIX superiori al 50% nel caso di anestesia spinale.

AICE suggerisce un controllo dell'inibitore dopo circa 3-4 settimane dall'ultima somministrazione di FVIII in persone con emofilia A non grave e non in profilassi continua sottoposti a interventi chirurgici.

AICE non suggerisce l'uso routinario di profilassi antitrombotica con eparina a basso peso molecolare o DOAC in persone con emofilia sottoposte a interventi chirurgici.

Per una ottimale gestione peri-operatoria è consigliabile che gli interventi di chirurgia, specie maggiori, siano programmati nei primi giorni della settimana e al mattino, in modo da avere più facilmente disponibilità del laboratorio, del supporto trasfusionale e di consulenze specialistiche, ove necessari (18).

Nella pianificazione dell'intervento, l'uso dell'anestesia neuroassiale va attentamente valutato con l'anestesista e discusso con il paziente, considerandone il rapporto rischi/benefici e gli scarsi dati disponibili nei pazienti emofilici (18).

La **Tabella 14** riporta le dosi della prima somministrazione di concentrati SHL e EHL di FVIII e FIX per la preparazione emostatica a interventi chirurgici maggiori e minori (17,18,356). Queste indicazioni si applicano sia ai pazienti in profilassi con i concentrati, sia agli emofilici A in profilassi con emicizumab (410), così come ai pazienti in trattamento a domanda. Nel caso dei prodotti a emivita più prolungata, come i concentrati di FIX EHL ed efanesoctocog alfa, può essere necessaria una riduzione delle dosi se l'ultima infusione di profilassi risale a meno di tre giorni prima dell'intervento (411-413).

La durata del trattamento e le dosi di concentrato da somministrare dipenderanno dal tipo di intervento e dalla risposta individuale del paziente al concentrato in uso. Non è pertanto possibile fornire indicazioni applicabili a priori a tutti i pazienti nei diversi contesti chirurgici. Per gli interventi

in elezione, è consigliabile eseguire preliminarmente, se non già disponibile, una valutazione PK del concentrato da utilizzare (**Tabella 15**), che potrà fornire indicazioni orientative sulle dosi alla luce dell'IVR e sull'intervallo tra le infusioni in relazione all'emivita. Va però considerato che la PK del farmaco può variare considerevolmente durante e dopo un intervento chirurgico e in caso di complicanze emorragiche. La terapia sostitutiva è generalmente raccomandata per almeno 3-5 giorni per la chirurgia minore e almeno 7-10 giorni per la chirurgia maggiore (17,18,356).

In ogni caso, in particolare in pazienti sottoposti a interventi chirurgici maggiori o a elevato rischio emorragico, è indicato un monitoraggio del livello di FVIII/FIX a 6-12 ore dal termine dell'intervento e dopo ulteriori 12-24 ore. I successivi controlli vanno proseguiti quotidianamente per almeno 4-5 giorni e successivamente vanno programmati alla luce del decorso clinico e dei dati di laboratorio, in modo da assicurare una copertura emostatica ottimale post-operatoria almeno fino al 7°-10° giorno. Negli ultimi anni sono cresciute le informazioni disponibili sull'uso dei concentrati di FVIII e FIX EHL in chirurgia, con evidenze di semplificazione della gestione e tendenza a riduzione dei consumi di concentrato (410,412-416). Con i prodotti di FVIII EHL disponibili si rende frequentemente necessaria un'ulteriore infusione di concentrato nello stesso giorno dell'intervento, riuscendo successivamente in genere a mantenere i livelli di FVIII richiesti con infusioni giornaliere. Per i prodotti di FIX EHL è spesso sufficiente una infusione giornaliera del concentrato per i primi 2-3 giorni e può successivamente valutarsi il prolungamento dell'intervallo tra le infusioni. Dati ancora limitati, in particolare per la chirurgia maggiore, con efanesoctocog alfa mostrano la possibilità di somministrazioni a intervalli prolungati, riducendo anche i controlli di laboratorio (411).

Alcuni interventi chirurgici minori e procedure invasive possono essere gestiti con la desmopressina in emofilici A lievi responsivi al farmaco e in tutti i casi, anche in associazione ai concentrati, va considerato l'utilizzo di acido tranexamico come terapia adiuvante.

L'uso routinario della profilassi antitrombotica farmacologica non è raccomandato da molti esperti e dalla WFH (18,417), non solo per il possibile rischio emorragico, ma soprattutto per lo scarso impatto di complicanze trombotiche nelle persone con emofilia in assenza di profilassi farmacologica anche dopo chirurgia a elevato rischio tromboembolico (418). Si consiglia pertanto una valutazione del profilo di rischio individuale, anche in relazione al tipo di intervento. In caso di rischio elevato, si suggerisce in prima battuta il ricorso a mezzi di profilassi meccanica (elastocompressione degli arti inferiori o compressione pneumatica intermittente) e di considerare eventuale profilassi farmacologica caso per caso.

In caso di episodi emorragici intercorrenti, traumatici o apparentemente spontanei, sarà necessaria la somministrazione di concentrati di FVIII/FIX, in relazione alla sede e alla gravità dell'emorragia, secondo le indicazioni fornite nella **Tabella 14**. Tali indicazioni sono valide anche per i pazienti con emofilia A in profilassi con emicizumab. L'affinità di emicizumab per gli specifici siti di legame a livello del FIXa e del FX è circa 10 volte inferiore rispetto a quella del FVIII, per cui, in presenza di quest'ultimo, si realizza un rapido spiazzamento di emicizumab e l'effetto emostatico resta sostanzialmente affidato alle concentrazioni di FVIII in circolo.

4.2.5 Gestione di emorragie e procedure invasive/chirurgia nel paziente con emofilia A e inibitore

AICE suggerisce l'uso di concentrato di rFVIIa per il trattamento di episodi emorragici intercorrenti e/o la prevenzione di complicanze emorragiche peri-operatorie nelle persone con emofilia A e inibitore > 5 UB/ml in profilassi con emicizumab.

AICE suggerisce l'uso di concentrati di FVIII in persone con emofilia A e titolo di inibitore <5 UB/ml in occasione di emorragie a rischio di vita (es. emorragia cerebrale) e/o interventi chirurgici ad altissimo rischio emorragico.

AICE suggerisce l'uso in ambiente ospedaliero di aPCC per il trattamento di episodi emorragici intercorrenti e/o la prevenzione di complicanze emorragiche peri-operatorie in persone con emofilia A e inibitore > 5 UB/ml non responsivi a rFVIIa e in profilassi con emicizumab.

AICE sconsiglia l'anestesia neuroassiale e la profilassi antitrombotica con eparina a basso peso molecolare o DOAC nelle persone con emofilia e inibitore.

La risposta agli agenti bypassanti non è prevedibile e il trattamento non è monitorabile con test di laboratorio validati (18,195). Test globali, in particolare di generazione di trombina, vengono utilizzati con crescente interesse (341) ma, anche per la disponibilità limitata, non possono essere considerati al di fuori di ricerche cliniche o protocolli di valutazione locali.

In caso di inibitore a basso titolo è possibile utilizzare i concentrati di FVIII, sia SHL che EHL, a dosi tali da saturare l'inibitore circolante (dose neutralizzante) e poi raggiungere i livelli emostatici richiesti (dose incrementante). Per il calcolo della dose neutralizzante sono utilizzati algoritmi non validati che tengono conto del volume plasmatico e del titolo di inibitore, mentre la dose incrementante è analoga a quella richiesta usualmente per il trattamento (**Tabella 14**). In questo caso è necessario monitorare accuratamente i livelli di FVIII post-infusione, in modo da verificare che siano raggiunti i livelli emostatici richiesti e identificare un'eventuale risposta anamnestica, che si verifica in caso di inibitori HR nel giro di 3-5 giorni. Per tale motivo, in caso di inibitore HR a basso titolo attuale, si tende a utilizzare il concentrato di FVIII per episodi emorragici gravi o procedure a rischio elevato, in modo da riservare a queste situazioni il trattamento più efficace e sicuro, evitando di evocare una risposta anamnestica con la conseguente impossibilità di instaurare una terapia con i concentrati fino a nuova riduzione del titolo (21).

Nei pazienti in profilassi con emicizumab e inibitore ad alto titolo va preferito l'utilizzo di rFVIIa ad aPCC, per evitare il rischio di microangiopatia trombotica e di trombosi venose (9,18,27). I dati attualmente disponibili si riferiscono a eptacog alfa, di cui revisioni della letteratura dimostrano la sicurezza a dosi standard (135,136). È invece sconsigliato il trattamento con la megadose (27). Non sono disponibili dati di trattamento in pazienti in profilassi con emicizumab negli studi condotti con eptacog beta.

In caso di scarsa risposta a rFVIIa, si può considerare l'uso dell' aPCC, a una dose iniziale non >50 U/kg e dosaggio complessivo <100 U/kg/die. Se fosse necessario proseguire il trattamento oltre le 24 ore, va attentamente considerato il rapporto rischi/benefici ed è consigliabile monitorare almeno quotidianamente indici di possibile attivazione coagulativa ed emolisi microangiopatica

(fibrinogenemia, D-dimero; emocromo con conta piastrinica e ricerca di schistociti allo striscio periferico; LDH, bilirubina, aptoglobina, conta dei reticolociti) (27).

Per molti interventi chirurgici e procedure invasive minori, come interventi odontoiatrici, inserzione di cateteri venosi centrali, endoscopie con biopsia, infiltrazioni articolari, è possibile considerare di non praticare una preparazione con rFVIIa o concentrato di FVIII, tenendoli a disposizione in caso di complicanze emorragiche e utilizzando eventualmente acido tranexamico (27). Dai dati disponibili, sanguinamenti post-procedurali si sono verificati nel 10-25% dei casi in assenza di preparazione, più frequentemente a seguito di procedure odontoiatriche, ma non sempre è stato necessario somministrare rFVIIa o concentrato di FVIII (419,420).

L'acido tranexamico può essere utilizzato per la prevenzione antiemorragica in procedure minori in assenza di somministrazione preventiva di rFVIIa o concentrati di FVIII, oppure in associazione per interventi chirurgici maggiori, specie ortopedici.

4.2.6 Gestione del paziente con emofilia B con inibitore

AICE suggerisce la profilassi con concizumab nelle persone con emofilia B con inibitore di età ≥ 12 anni.

AICE suggerisce nelle persone con emofilia B con inibitore e pregresse reazioni allergiche/sindrome nefrosica l'uso esclusivo di rFVIIa quale agente emostatico per il trattamento delle emorragie intercorrenti e la prevenzione delle complicanze peri-operatorie.

AICE suggerisce nelle persone con emofilia B con inibitore a titolo <5 UB/ml e senza pregresse reazioni allergiche/sindrome nefrosica dopo riesposizione a FIX, l'uso di concentrati di FIX in occasione di emorragie a rischio di vita (es. emorragia cerebrale) e/o interventi chirurgici ad altissimo rischio emorragico, comunque sempre sotto diretta supervisione medica.

AICE suggerisce che alle persone con emofilia in profilassi con concizumab sia rilasciata una scheda (o altro documento analogo) che ne permetta la rapida identificazione e riporti i riferimenti di contatto del Centro di riferimento e le indicazioni per il trattamento in caso di emergenza/urgenza.

AICE suggerisce nelle persone con emofilia B e inibitore un controllo del titolo di inibitore a cadenza almeno annuale.

AICE sconsiglia l'anestesia neuroassiale e la profilassi antitrombotica con eparina a basso peso molecolare o DOAC nelle persone con emofilia B e inibitore.

Oltre all'impatto clinico sottolineato per l'emofilia A, lo sviluppo di inibitore in un paziente con emofilia B, seppure meno frequente, comporta ulteriori difficoltà di gestione per l'associazione in circa la metà dei casi con reazioni allergiche fino all'anafilassi (290-292). In caso di reazioni allergiche associate a sviluppo di inibitore va anche considerato il rischio di sindrome nefrosica (290,291), per cui è indicato un monitoraggio frequente della proteinuria.

Nei pazienti con fenotipo allergico va evitata la riesposizione ai concentrati di FIX. Vi sono casi aneddotici di successo di protocolli di desensibilizzazione con basse dosi crescenti di concentrato somministrate per via s.c. o e.v. (421). Tuttavia, non è possibile fornire indicazioni a supporto di tale approccio a causa del persistente rischio di reazioni gravi, fino all'anafilassi, e di sindrome nefrosica.

Anche nei pazienti senza fenotipo allergico, in caso di inibitore ad alto titolo, è comunque preferibile utilizzare rFVIIa, per evitare il rischio correlato all'esposizione al FIX contenuto nell'APCC. Il ricorso a questo agente bypassante alternativo potrà essere considerato in caso di risposta emostatica insoddisfacente a rFVIIa (18).

Sono molto limitate le esperienze di profilassi nei pazienti con emofilia B con inibitore con gli agenti bypassanti, con rFVIIa ma anche con aPCC in assenza di pregresse reazioni allergiche (189,200,201). In Italia, in assenza di indicazione registrata, il rFVIIa è prescrivibile per la profilassi nei pazienti con emofilia B e inibitore ai sensi della L. 648/96 G.U. 23.12.1996. L'indicazione alla profilassi andrà valutata in particolare nei bambini, per limitare il rischio di sviluppo di artropatia e di emorragie gravi, e nei pazienti con elevata frequenza di emorragie, specie articolari o spontanee.

È in via di registrazione da parte di AIFA concizumab, prodotto non sostitutivo a somministrazione sottocutanea, autorizzato da EMA per la profilassi in pazienti con emofilia A e B con inibitore di età >12 anni (**Tabella 7**). Si consiglia, pertanto, di valutare la possibilità di intraprendere al più presto la profilassi con concizumab, eventualmente mediante richiesta nominale per uso compassionevole.

Le esperienze di ITI nei pazienti con emofilia B con inibitore sono limitate per i rischi correlati al fenotipo allergico (anafilassi alla riesposizione, sindrome nefrosica); le percentuali di successo riportate in letteratura sono inferiori rispetto all'emofilia A, soprattutto nei pazienti che manifestano reazioni allergiche e sono costretti a interrompere il trattamento (18,290). Sono perciò molto scarse anche le conoscenze sui fattori prognostici di successo e sulle modalità ottimali di gestione. Vi sono comunque esperienze positive, con regimi a dosi intermedie/elevate di FIX, tra le quali anche una piccola casistica italiana di 5 pazienti sottoposti a ITI, 4 dei quali con successo (422). In altre casistiche sono stati associati ai concentrati di FIX antistaminici e vari schemi di immunosoppressione (steroidi, ciclosporina A, micofenolato mofetile, rituximab), al fine di limitare il rischio di reazioni allergiche (292,293).

4.2.7 Monitoraggio di laboratorio in corso di terapia con concentrati di FVIII e FIX

AICE suggerisce che i laboratori che collaborano con i Centri Emofilia partecipino con regolarità al programma VEQ promosso da AICE e che i risultati siano condivisi e periodicamente discussi tra i professionisti del laboratorio e i clinici dei Centri.

AICE suggerisce che i laboratori che collaborano con i Centri Emofilia abbiano a disposizione almeno un metodo cromogenico e un metodo one stage per il dosaggio del FVIII.

AICE suggerisce che i laboratori che collaborano con i Centri Emofilia producano le proprie curve di calibrazione con il metodo disponibile relative ai diversi concentrati.

AICE sconsiglia l'uso di coefficienti di correzione per adattare i risultati di laboratorio relativi a specifici concentrati.

La possibilità di misurare i livelli di FVIII e FIX in corso di terapia sostitutiva rappresenta un elemento di valutazione fondamentale in tutte le fasi della gestione del trattamento. L'accuratezza delle determinazioni di laboratorio è essenziale per la personalizzazione dei regimi di profilassi, attraverso studi farmacocinetici e il monitoraggio durante il trattamento, nonché per la valutazione dell'efficacia della terapia in caso di eventi emorragici o in corso di profilassi chirurgica, per la sorveglianza dello sviluppo di inibitore e la sua titolazione e per la definizione della risposta in corso di ITI nei pazienti con inibitore (27).

Per il ruolo cruciale del laboratorio nella diagnosi e nel trattamento delle persone con emofilia, AICE da anni supporta attraverso un GdL *ad hoc* che, accanto a numerose iniziative educazionali, si occupa di coordinare un programma di verifica esterna della qualità (VEQ) volto a permettere ai laboratori che collaborano con i centri clinici italiani (nella maggioranza dei casi laboratori centralizzati delle strutture assistenziali sede dei centri con limitata esperienza e competenza specifica), di valutare le proprie performance sui test specialistici diagnostici e per il monitoraggio terapeutico. AICE considera questo continuo processo di verifica, aggiornamento e condivisione multidisciplinare di particolare importanza viste le numerose innovazioni terapeutiche che si vanno via via succedendo.

L'introduzione di molecole di FVIII e FIX ricombinante modificate rispetto ai fattori nativi e molto differenti tra loro dal punto di vista biochimico ha evidenziato una serie di problematiche nella loro misurazione con le due metodiche abitualmente utilizzate, il metodo coagulante a uno stadio (one stage), il più diffuso, e il metodo cromogenico, più spesso utilizzato presso laboratori specialistici (18,27,423-427). Oltre a discrepanze nelle misurazioni con le due metodiche, per entrambi i metodi i diversi reagenti in commercio possono dar luogo a notevole variabilità, in particolare in base ai differenti attivatori (es. silice o acido ellagico) presenti nei reagenti (27).

La soluzione più plausibile dal punto di vista biologico per superare tali discrepanze delle misurazioni nel monitoraggio della terapia con i concentrati modificati di FVIII e FIX con i diversi metodi, in osservanza al principio del confrontare molecole simili per struttura e funzione, 'like vs like', è rappresentata dall'uso come standard della stessa molecola modificata di FVIII o FIX in valutazione, fornita dal produttore a concentrazione nota (27). Questo approccio è stato ed è utilizzato per la misurazione con metodo one stage del primo concentrato di rFVIII BDD, moroctocog alfa, a seguito dell'evidenza della notevole sottostima (20-50%) rispetto ai risultati con metodo cromogenico (428). Ciò risulta oggi però complicato, per la necessità di numerosi standard, uno per ogni prodotto, con le relative curve di calibrazione, e di una chiara e aggiornata comunicazione al laboratorio del trattamento in uso da parte di ciascun paziente. Si raccomanda pertanto di valutare le informazioni in letteratura per lo specifico prodotto relativamente ai metodi e ai reagenti disponibili nel proprio laboratorio. Le valutazioni pubblicate con i differenti metodi e reagenti sono in continua evoluzione, con conclusioni non sempre univoche, ma consentono di essere consapevoli di eventuali limiti delle misurazioni con i metodi in uso. In quest'ottica, la partecipazione ai programmi di VEQ, tra i quali quello promosso da AICE, rappresenta uno strumento ulteriore di verifica e miglioramento dell'accuratezza analitica.

4.2.8 Monitoraggio di laboratorio in corso di terapia con emicizumab

AICE suggerisce l'uso di test cromogenico con reagenti di origine bovina per monitorare i livelli di FVIII terapeutico o titolare l'inibitore in persone con emofilia A in profilassi con emicizumab.

Durante la profilassi con emicizumab, l'aPTT e tutti i test di coagulazione che si basano su di esso non sono attendibili. L'aPTT ratio risulta sempre normale o ridotto fin dalle prime somministrazioni del farmaco, per concentrazioni almeno pari a 5 µg/mL; per tale motivo un prolungamento dell'aPTT ratio in corso di profilassi con emicizumab può far sospettare una mancata aderenza al trattamento o la presenza di ADA neutralizzanti (27).

Anche altri test basati sull'aPTT non sono attendibili in presenza di emicizumab, come il dosaggio della Proteina C e della Proteina S funzionali, la valutazione della resistenza alla Proteina C attivata e la ricerca del Lupus Anticoagulant (27). Il PT non è influenzato o è solo leggermente allungato in presenza di emicizumab e può essere sostanzialmente utilizzato a fini clinici, mentre per la fibrinogenemia il metodo PT-derivato sottostima le misurazioni, va perciò utilizzato il metodo di Clauss (27).

4.2.9 Uso di altri farmaci emostatici

AICE suggerisce l'esecuzione di una dose test con desmopressina in persone con emofilia A lieve o moderata per valutare la risposta individuale prima di utilizzare il farmaco nella pratica clinica.

AICE sconsiglia l'uso concomitante di aPCC e acido tranexamico in corso di profilassi con emicizumab.

I pazienti con emofilia A e B moderata e lieve che non abbiano indicazione alla profilassi continua possono essere trattati con farmaci emostatici di sintesi (antifibrinolitici, desmopressina per gli emofilici A), in caso di emorragie di lieve entità o di procedure invasive minori, avendo cura di verificarne la pronta efficacia. Gli antifibrinolitici possono essere, inoltre, utilizzati in associazione ai concentrati di FVIII o FIX e al rFVIIa per il trattamento di emorragie e la copertura emostatica di procedure invasive e interventi chirurgici, come riportato nei paragrafi precedenti. Se ne sconsiglia l'associazione con aPCC (25).

Durante l'esecuzione della dose test con DDAVP è consigliabile misurare i livelli plasmatici di FVIII almeno dopo un'ora dalla somministrazione del farmaco e, idealmente, dopo 4 ore onde valutare il mantenimento della risposta nel tempo (211-214).

L'uso della DDAVP è da evitare nei bambini di età <2 anni a causa del rischio di crisi convulsive (217). Particolare cautela deve essere anche riservata all'uso di questo farmaco in soggetti anziani e in pazienti con malattie cardiovascolari, a causa di possibili complicanze tromboemboliche (220-221).

L'uso di acido tranexamico è raccomandato in tutte le condizioni cliniche e particolarmente in caso di emorragie a carico delle mucose e di procedure odontostomatologiche, comprese le estrazioni

dentarie, per le quali il farmaco può essere utilizzato come collutorio e in monoterapia (225-230), nonché in interventi di chirurgia maggiore, allo scopo di ridurre le perdite ematiche (224).

4.2.10 Comorbilità nel paziente con emofilia

AICE suggerisce la valutazione regolare e periodica dello stato muscoloscheletrico delle persone con emofilia A e B grave e moderata e nelle persone con emofilia A e B lieve con fenotipo emorragico grave.

AICE suggerisce l'esecuzione del HJHS e dello score HEAD-US almeno una volta all'anno nelle persone con emofilia di età adulta e due volte all'anno nei bambini e adolescenti con emofilia grave, moderata e lieve con fenotipo emorragico grave.

AICE suggerisce la valutazione laboratoristica del metabolismo osseo e l'esecuzione di densitometria ossea femorale e lombare almeno una volta e con cadenza da stabilire in base al quadro individuale al fine di prevenire o trattare osteopenia e osteoporosi.

AICE raccomanda l'eradicazione dell'infezione da HCV con farmaci antivirali diretti (DAA) in tutte le persone con emofilia e infezione cronica da HCV.

AICE suggerisce la sorveglianza attiva dell'insorgenza di epatocarcinoma con valutazione clinico-laboratoristica e strumentale almeno annuale nelle persone con emofilia ed epatopatia cronica/cirrosi anche dopo eradicazione dell'infezione da HCV mediante terapia antivirale.

AICE suggerisce la valutazione regolare e periodica del profilo di rischio cardiovascolare in tutte le persone con emofilia A e B di età adulta al fine di instaurare opportuna prevenzione e/o adeguata terapia medica.

La gestione delle comorbilità è tra i cardini del trattamento multidisciplinare delle persone con emofilia, storicamente rivolto a condizioni strettamente correlate alle manifestazioni emorragiche, come l'artropatia e le patologie muscolo-scheletriche, o a complicanze del trattamento, quali le infezioni trasfusionali e le loro conseguenze a lungo termine (epatopatia evolutiva nei vari stadi ed epatocarcinoma a seguito di infezioni da HBV e HCV; neoplasie correlate all'infezione da HIV), ma anche per l'incremento dell'aspettativa di vita che può favorire la comparsa di patologie tipiche dell'anziano (malattie cardiovascolari, metaboliche, oncologiche, urologiche, neurodegenerative, ecc).

È di grande importanza dare adeguato spazio nella periodica valutazione dello stato di salute delle persone con emofilia all'aggiornamento delle informazioni cliniche relative a patologie associate e ai farmaci concomitanti in uso, in modo da rilevare eventuali condizioni di incremento del rischio emorragico e conseguenti necessità di personalizzazione della profilassi, nonché possibili eventi avversi in caso di utilizzo di prodotti di recente introduzione. Le persone con emofilia devono seguire le strategie di prevenzione delle comorbilità con le stesse modalità poste in atto nella popolazione generale ed effettuare, nell'ambito delle valutazioni almeno annuali praticate presso il centro, indagini ematochimiche generali, in relazione all'età e alle condizioni cliniche già note.

Non è scopo precipuo di questo documento affrontare nei dettagli i vari aspetti della prevenzione, diagnosi e trattamento delle comorbilità, con le relative implicazioni per le persone con emofilia. Ciò nonostante, sono di seguito discusse alcune condizioni meritevoli di continua o rinnovata attenzione nella gestione multidisciplinare delle comorbilità in persone con emofilia.

Le persone con emofilia presentano un rischio di riduzione della densità ossea 3-4 volte superiore (429) cui consegue un aumentato rischio di fratture patologiche (430) in confronto alla popolazione generale. Numerosi fattori possono contribuire a sbilanciare il metabolismo osseo verso il riassorbimento, in particolare una ridotta attività fisica e terapie concomitanti (steroidi, farmaci antiretrovirali). Nel monitoraggio delle condizioni muscolo-scheletriche delle persone con emofilia, va considerata la valutazione della densità ossea, in particolare nei pazienti di età superiore a 50 anni o con multipli fattori di rischio (scarsa mobilità, storia di fratture per traumi lievi, farmaci o altre patologie note per essere associate a riduzione della densità ossea). Ciò allo scopo di adottare le strategie comportamentali (incremento dell'attività fisica, prevenzione del rischio di cadute) e farmacologiche più opportune.

L'evoluzione dei prodotti terapeutici per l'emofilia, insieme a quella dei trattamenti antivirali hanno drasticamente ridotto l'impatto delle complicanze correlate alle infezioni trasfusionali nella popolazione dei pazienti con emofilia (431). I farmaci antivirali ad azione diretta disponibili sono altamente efficaci nell'eradicazione virale, e diversi studi ne hanno dimostrato l'efficacia e la tollerabilità anche nelle persone con emofilia (431,432). Va inoltre proseguito un monitoraggio ecografico periodico, almeno annuale, anche nei pazienti che hanno eradicato l'infezione, in quanto persiste sempre un rischio residuo di comparsa di epatocarcinoma. Queste valutazioni sono utili ad evidenziare anche quadri di steatosi epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD, Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease), con non trascurabile impatto sul danno epatico e sul rischio cardiovascolare, notevolmente diffuse anche nelle persone con emofilia (429).

Sono disponibili in letteratura esperienze crescenti circa il trattamento delle malattie cardiovascolari e tromboemboliche nelle persone con emofilia, utilizzando farmaci antiaggreganti e anticoagulanti. Queste situazioni rappresentano, in ogni caso, una sfida molto impegnativa, visto l'aumentato rischio emorragico a esse associato (396). È essenziale che le persone con emofilia adottino strategie di prevenzione primaria e secondaria di queste patologie analoghe a quelle della popolazione generale, comprendendo misure comportamentali e farmacologiche volte al controllo dei fattori di rischio tradizionali, ove presenti.

Tra i fattori di rischio cardiovascolare particolare attenzione va riservata all'ipertensione arteriosa che è il principale fattore di rischio per emorragia intracranica nelle persone con emofilia, indipendentemente dalla gravità del difetto coagulativo (433).

4.2.11 Aspetti specifici di gestione delle portatrici di emofilia e delle donne con emofilia

AICE suggerisce l'esecuzione del dosaggio dei livelli di FVIII e FIX in tutte le donne note o potenzialmente portatrici del difetto genetico causa di emofilia nel probando noto.

AICE raccomanda l'esecuzione del dosaggio del FVIII sia con metodo cromogenico che one stage nelle donne con emofilia A e nelle portatrici sintomatiche di emofilia A.

AICE suggerisce l'uso di acido tranexamico in eventuale associazione con terapia ormonale per la gestione della menometrorragia.

AICE suggerisce preferibilmente la profilassi intermittente con concentrati EHL di FVIII/FIX in caso di menometrorragia non controllata da acido tranexamico in associazione a terapia ormonale.

AICE suggerisce di mantenere livelli di FVIII/FIX stabilmente superiori al 50% al momento di eventuali indagini invasive prenatali (villocentesi, amniocentesi), del parto e della partoanalgesia.

Le donne che presentano una variante patogenetica nel gene *F8* o *F9* vengono comunemente definite portatrici di emofilia A o B (18). La casuale inattivazione del cromosoma X (fenomeno della lyonizzazione dovuto alla metilazione della cromatina) fa sì che si rilevi un ampio range di livelli circolanti di FVIII/FIX, compreso tra valori normali (50-150%) e valori ridotti (< 40%), tali da poter determinare un fenotipo emorragico simile a quello dell'emofilia osservata nei soggetti di sesso maschile affetti dalla malattia. Secondo i dati disponibili, approssimativamente il 30% delle portatrici presenta livelli ridotti di FVIII/FIX (434). La nuova nomenclatura proposta dall'ISTH distingue donne con emofilia e portatrici di emofilia in base ai livelli plasmatici di FVIII/FIX. Sono definite donne con emofilia tutti i soggetti di sesso femminile con livelli circolanti di FVIII/FIX inferiori al 40% e portatrici quelli con livelli superiori al 40%. In rapporto al fenotipo emorragico si distinguono inoltre portatrici sintomatiche o asintomatiche (24). Le donne con emofilia vengono definite affette da emofilia grave, moderata o lieve a seconda del livello residuo di FVIII/FIX nel plasma.

L'acido tranexamico (15-25 mg/kg ogni 6-8 ore) rappresenta il farmaco di scelta per la gestione dei sanguinamenti mucosi. Per la gestione delle menometrorragie può essere utile l'impiego della terapia ormonale (18,435) con formulazioni orali, sottocutanee o transdermiche di solo progesterone o di estroprogestinici oltre all'opzione del sistema a rilascio intrauterino di levonorgestrel. In caso questi due presidi terapeutici non fossero in grado di garantire un controllo delle manifestazioni emorragiche, la donna potrà ricevere trattamento con desmopressina o con concentrati di FVIII, in caso di emofilia A, o concentrati di FIX in caso di emofilia B, secondo i percorsi decisionali e le modalità di gestione già descritte. In presenza di menometrorragie ripetute è essenziale una valutazione ginecologica specialistica, volta a escludere altre possibili cause organiche del sintomo (es. endometriosi).

Un momento peculiare nella gestione delle donne con emofilia è quello della gravidanza, durante la quale i livelli di FVIII possono aumentare in maniera significativa, fino a normalizzarsi, a differenza di quanto avviene per i livelli di FIX che tendono a restare immutati (18,436). È pertanto importante programmare una valutazione dei livelli di FVIII/FIX nel terzo trimestre in modo da definire la preparazione emostatica in vista del parto. Per l'esecuzione di procedure di diagnosi prenatale invasiva, anestesia epidurale ed espletamento del parto sono considerati sicuri livelli di FVIII/FIX superiori al 50%, che devono essere mantenuti per almeno 3 giorni dopo un parto naturale e per almeno 5 giorni dopo un parto cesareo, onde ridurre il rischio di emorragia post-partum (18,436,437).

BIBLIOGRAFIA

1. Associazione Italiana Centri Emofilia. Statuto. Disponibile alla pagina web: https://aiceonline.org/?page_id=590. Accesso 31.01.2025.
2. Mancuso ME, Mahlangu JN, Pipe SW. The changing treatment landscape in haemophilia: from standard half-life clotting factor concentrates to gene editing. *Lancet* 2021; 397:630-40.
3. Mannucci PM. Hemophilia treatment innovation: 50 years of progress and more to come. *J Thromb Haemost.* 2023; 21:403–12.
4. Abdelgawad HAH, Foster R, Otto M. Nothing short of a revolution: Novel extended half-life factor VIII replacement products and non-replacement agents reshape the treatment landscape in hemophilia A. *Blood Rev.* 2024;64:101164.
5. Hermans C, Reding MT, Astermark J, Klamroth R, Mancuso ME. Clinical studies of extended-half-life recombinant FVIII products for prophylaxis in adults and children: A critical review from the physician's perspective. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022; 174:103678.
6. Mahlangu JN. Updates in clinical trial data of extended half-life recombinant factor IX products for the treatment of haemophilia B. *Ther Adv Hematol.* 2018; 9:335-46.
7. Abbonizio F, Biffoni M, Arcieri R, Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE), Giampaolo A. Registro Nazionale Coagulopatie Congenite. Rapporto 2022 (Rapporto ISTISAN 24/4). 2022. Disponibile alla pagina web: <https://www.iss.it/-/rapporto-istisan-24/4-registro-nazionale-coagulopatie-congenite-rapporto-2022-francesca-abbonizio-mauro-biffoni-romano-arcieri-associazione-italiana-centri-emofilia-aice-e-adele-giampaolo> Accesso 31.01.2025.
8. van Drigalski A, Chowdary P, Kulkarni R, et al. Efanesoctocog alfa prophylaxis for patients with severe hemophilia A. *N Engl J Med.* 2023;388:310-8.
9. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med.* 2017; 377:809-18.
10. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med.* 2018;379:811-22.
11. Négrier C, Mahlangu J, Lehle M, et al. Emicizumab in people with moderate or mild haemophilia A (HAVEN 6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2023;10: e168-77.
12. Jiménez-Yuste V. Non-factor therapies for hemophilia: achievements and perspectives. *Semin Thromb Hemost.* 2025; 51:23-27.
13. VandenDriessche T, Pipe SW, Pierce GF, Kaczmarek R. First conditional marketing authorization approval in the European Union for hemophilia A gene therapy. *Mol Ther.* 2022; 30:3335-6.
14. Heo YA. Etranacogene Dezaparvovec: First Approval. 2023. *Drugs.* 2023; 83:347-52.
15. Skinner MW, Nugent D, Wilton P, et al. Achieving the unimaginable: Health equity in haemophilia. *Haemophilia.* 2020;26:17-24.
16. Hermans C, Pierce GF. Towards achieving a haemophilia-free mind. *Haemophilia.* 2023; 29:951-3.
17. Associazione Italiana Centri Emofilia. Principi di Trattamento e Aggiornamento delle Raccomandazioni per la Terapia Sostitutiva dell'Emofilia A e B. 2018. Disponibile alla pagina web: <https://aiceonline.org/?p=9792> Accesso 31.01.2025.
18. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020;26 Suppl 6:1-158.

19. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008; 14:361-74.
20. Accordo della Conferenza Stato-Regioni sulla “Definizione dei percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da Malattie Emorragiche Congenite (MEC)”, 13.03.2013. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale n. 107 del 09.05.2013. Disponibile alla pagina web: https://www.gazzettaufficiale.it/gazzetta/serie_generale/caricaDettaglio?dataPubblicazioneGazzetta=2013-05-09&numeroGazzetta=107 Accesso 31.01.2025.
21. Gringeri, A.; Mannucci, P.M.; Italian Association of Haemophilia Centres Italian Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Patients with Haemophilia and Inhibitors. *Haemophilia* 2005; 11:611-619.
22. Associazione Italiana Centri Emofilia. Terapia genica dell'emofilia A e B. 2024. Disponibile alla pagina web: <https://aiceonline.org/?p=23370> Accesso 31.01.2025.
23. van Galen KPM, d'Oiron R, James P, et al. A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2021; 19:1883-7.
24. van Galen KPM, Lavin M, Skouw-Rasmussen et al. European Haemophilia Consortium (EHC) and the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD). European principles of care for women and girls with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2021; 27:837-47.
25. Castaman G, Santoro C, Coppola A, et al. Emergency management in patients with haemophilia A and inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE practical guidance in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and Siset. *Blood Transfus* 2020; 18:143-51.
26. Coppola A, Castaman G, Santoro RC, et al. Management of patients of patients with severe haemophilia a without inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE recommendations with focus on emergency in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and Siset. *Haemophilia* 2020; 26:937-45.
27. Associazione Italiana Centri Emofilia. Documento di consenso. Il ruolo del laboratorio di emostasi nella gestione del paziente con emofilia. 2021. Disponibile alla pagina web: <https://aiceonline.org/?p=17617> Accesso 31.01.2025.
28. Di Minno MND, Napolitano M, Giuffrida AC, et al; Italian Association of Haemophilia Centres Musculoskeletal Working Group. Diagnosis and treatment of chronic synovitis in patients with haemophilia: consensus statements from the Italian Association of Haemophilia Centres. *Br J Haematol* 2022;196:871-83.
29. Marino R, Coppola A, Santoro RC, on behalf of the AICE Guideline Working Group. Towards the update of recommendations for treatment of hemophilia: the AICE surveys about emicizumab in patients with and without inhibitors. *Blood Transfus* 2023;21(Suppl 4): s519.
30. Albisetti M, Ardila J, Astermark J, et al. International Society on Thrombosis and Haemostasis Clinical Practice Guideline for Treatment of Congenital Haemophilia-A Critical Appraisal. *Haemophilia* 2024; Dec 6.doi: 10.1111/hae.15135. Online ahead of print.
31. Skinner MW, Albisetti M, Ardila J, et al. Contrasting Approaches in the Implementation of GRADE Methodology in Guidelines for Haemophilia and Von Willebrand Disease. *Haemophilia* 2024; Dec 9. doi: 10.1111/hae.15136. Online ahead of print.
32. Centro Nazionale Sangue. Linee Guida per l'adozione di ulteriori misure per la sicurezza del sangue e degli emocomponenti. 20 giugno 2014. Disponibile alla pagina web: http://www.centronazionalesangue.it/sites/default/files/LG%20CNS%2004-20.06.2014%20Rev.0_0.pdf Accesso 31.01.2025.
33. Franchini M, Lippi G. Recombinant Factor VIII concentrates. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36:493-7.

34. Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E. Defining extended half-life rFVIII. A critical review of the evidence. *Haemophilia* 2018; 24:348-358.
35. Bray GL, Gomperts ED, Courter SG. A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients. *Blood* 1994; 83: 2428-35.
36. Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, Hernández Navarro F, Warrier I, Schroth PC, Spotts G, Ewenstein BM; rAHF-PFM Clinical Study Group. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J Thromb Haemost* 2008;6 :1319-26.
37. Garger S, Severs J, Regan L, Hesslein A, Ignowski J, Wu P, Long E, Gupta S, Liu S, Wang W. BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: manufacturing processes and product characteristics. *Haemophilia* 2017;23: e67-e78.
38. Recht M, Nemes, Matysiak M et al. Clinical evaluation of moroctocog alfa (AF-CC), a new generation of B-domain deleted recombinant factor VIII (BDDrFVIII) for treatment of haemophilia A: demonstration of safety, efficacy, and pharmacokinetic equivalence to full-length recombinant factor VIII. *Haemophilia* 2009;15:869-80.
39. Thim L, Vandahl B, Karlsson J et al. Purification and characterization of a new recombinant factor VIII (N8). *Haemophilia* 2010; 16:349-59.
40. Kannicht C, Ramstrom M, Kohla G et al. Characterisation of the post-translational modifications of a novel, human cell line derived recombinant human factor VIII. *Thromb Res* 2013; 131:78-88.
41. Zollner, S., Raquet E, Claar P, et al. Non-clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of rVIII-SingleChain, a novel recombinant single-chain factor VIII. *Thromb Res* 2014; 134:125-31.
42. Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian™1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. *Haemophilia* 2013; 19:691-7.
43. Kulkarni R, Karim FA, Glamocanin S, et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian™3) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in paediatric patients with severe haemophilia A: safety, efficacy and pharmacokinetics. *Haemophilia* 2013; 19:698-705.
44. Tiede A, Oldenburg J, Lissitchkov T, Knaub S, Bichler J, Manco-Johnson MJ. Prophylaxis vs. on-demand treatment with Nuwiq® (Human-cl rhFVIII) in adults with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2016; 22:374-80.
45. Lissitchkov T, Hampton K, von Depka M, et al. Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (human-cl rhFVIII; Nuwiq®) in adults with severe haemophilia A: efficacy and safety. *Haemophilia* 2016; 22:225-31.
46. Klukowska A, Szczepański T, Vdovin V, et al. Long-term tolerability, immunogenicity and efficacy of Nuwiq® (human-cl rhFVIII) in children with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2018; 24:595-603.
47. Kavakli K, Yang R, Rusen L, et al. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). *J Thromb Haemost*. 2015; 13:360-9.
48. Saxena K, Lalezari L, Oldenburg J, et al. Efficacy and safety of BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: results from the LEOPOLD I trial. *Haemophilia* 2016; 22:706-712.
49. Ljung R, Kenet G, Mancuso ME, et al. BAY 81-8973 safety and efficacy for prophylaxis and treatment of bleeds in previously treated children with severe haemophilia A: results of the LEOPOLD Kids Trial. *Haemophilia* 2016; 22:354-360.

50. Mahlangu J, Kuliczowski K, Karim FA, et al. Efficacy and safety of rVIII-Single Chain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. *Blood* 2016; 128:630-637.
51. Mahlangu J, Abdul Karim F, Stasyshyn O, et al. Recombinant single-chain factor VIII in severe hemophilia: Long-term safety and efficacy in previously treated patients in the AFFINITY extension study. *Res Pract Thromb Hemost* 2022;6: e12665.
52. Stasyshyn O, Djambas Khayat C, Iosava G, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. *J Thromb Haemost* 2017; 15:636-44.
53. European Medicine Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasmaderived FVIII products - EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev. 2 - 12.10.2017. Disponibile alla pagina web: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500237866.pdf. Accesso 31.01.2025
54. Lisner RJ, Abraham A, Altisent C et al. Simoctocog Alfa (Nuwiq) in Previously Untreated Patients with Severe Haemophilia A: Final Results of the NuProtect Study. *Thromb Haemost* 2021; 121:1400-8.
55. Hassan Y, Matsushita T, Belhani M et al. Safety and efficacy of turoctocog alfa in the prevention and treatment of bleeds in previously untreated paediatric patients with severe haemophilia A: Results from the guardian 4 multinational clinical trial. *Haemophilia* 2020; 26:64-72.
56. Mahlangu J, Mancuso ME, Fischer K, et al. Extension study with rVIII-single chain in Previously Untreated Patients (PUPs) with severe hemophilia A. *Haemophilia* 2025; 31:214-23.
57. Shah A, Delesen H, Garger S, Lalezari S. Pharmacokinetic properties of BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII. *Haemophilia* 2015; 21:766–771.
58. Klamroth R, Simpson R, von Depka-Prodzinski M, et al. Comparative pharmacokinetics of rVIII Single-Chain and octocog alfa (Advate) in patients with severe hemophilia A. *Haemophilia* 2016;22:730-738.
59. Lissitchkov T, Klukowska A, Pasi J, et al. Efficacy and safety of simoctocog alfa (Nuwiq®) in patients with severe hemophilia A: a review of clinical trial data from the GENA program. *Ther Adv Hematol* 2019; 10:2040620719858471.
60. Dumont JA, Liu T, Low SC, et al. Prolonged activity of a recombinant factor VIII-Fc fusion protein in hemophilia A mice and dogs. *Blood* 2012; 119:3024-30.
61. Turecek PL, Bossard MJ, Graninger M, et al. BAX855, a PEGylated rFVIII product with prolonged half-life. Development, functional and structural characterisation. *Hamostaseologie* 2012;32(Suppl1): S29-S38.
62. Stennicke HR, Kjalke M, Karpf DM, et al. A novel B-domain O-glycoPEGylated FVIII (N8-GP) demonstrates full efficacy and prolonged effect in hemophilic mice models. *Blood* 2013; 121:2108- 2116.
63. Coyle TE, Reding MT, Lin JC, et al. Phase I study of BAY 94-9027, a PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII with an extended half-life, in subjects with hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2014;12:488-496.
64. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014; 123:317-325.
65. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood*. 2015 27; 126:1078-1085.
66. Reding MT, Ng HJ, Poulsen LH, et al. Safety and Efficacy of BAY 94-9027, a Prolonged-Half-Life Factor VIII. *J Thromb Haemost* 2017; 15:2115-2124.

67. Giangrande P, Andreeva T, Chowdary P, et al. Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A. *Thromb Haemost* 2017;117:252-261.
68. Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2015;13:967-77.
69. Santagostino E, Kenet G, Fischer K, Biss T, Ahuja S, Steele M. PROTECT VIII Kids: BAY 94-9027 (PEGylated Recombinant Factor VIII) safety and efficacy in previously treated children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2020; 26: e55-e65.
70. Mullins ES, Stasyshyn O, Alvarez.Roman MT, et al. Extended half-life pegylated, full-length recombinant factor VIII for prophylaxis in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2017; 23:238-46.
71. Meunier S, Alamelu J, Ehrenfort S, et al. Safety and efficacy of a glycoPEGylated rFVIII (turoctocog alpha pegol, N8-GP) in paediatric patients with severe haemophilia A. *Thromb Haemost* 2017;117:1705-13.
72. Nolan B, Mahlangu J, Pabinger I et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the treatment of severe haemophilia A: Final results from the ASPIRE extension study. *Haemophilia* 2020; 26:494-502.
73. Chowdary P, Mullins ES, Konkle BA et al. Long-term safety and efficacy results from the phase 3b, open-label, multicentre continuation study of ruriotocog alfa pegol for prophylaxis in previously treated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2020; 26: e168-78.
74. Reding MT, Pabinger I, Holme PA et al. Confirmed long-term safety and efficacy of prophylactic treatment with BAY 94-9027 in severe haemophilia A: final results of the PROTECT VIII extension study. *Haemophilia* 2021; 27: e347-56.
75. Giangrande P, Karim FA, Nemes L et al. Long-term safety and efficacy of N8-GP in previously treated adults and adolescents with hemophilia A: Final results from pathfinder2. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (Suppl 1): 5-14.
76. Oldenburg J, Hay C, Peyvandi F, et al. A-SURE Study Group. Superior Prophylactic Effectiveness of a Recombinant FVIII-Fc Over Standard Half-Life FVIII in Hemophilia A: A-SURE Study. *Eur J Haematol.* 2025; 114:248-57.
77. Brennan Y, Parikh S, McRae S, Tran H. The Australian experience with switching to extended half-life factor VIII and IX concentrates: On behalf of the Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Haemophilia.* 2020; 26:529-35.
78. George C, Parikh S, Carter T, Mccosker J, Carlino S, Tran H. Evaluation of treatment and outcome for patients with haemophilia A and haemophilia B on extended half-life (EHL) factor products: A 12-month data analysis. *Haemophilia.* 2023; 29:1283-90.
79. Tagliaferri A, Matichecchia A, Rivolta GF, et al. Optimising prophylaxis outcomes and costs in haemophilia patients switching to recombinant FVIII-Fc: a single-centre real-world experience. *Blood Transfus* 2020;18:374-85.
80. Nummi V, Lehtinen AE, Iorio A, Szanto T, Lassila R. Switching from standard to extended half-life FVIII prophylaxis in haemophilia A: Comparison of factor product use, bleed rates and pharmacokinetics. *Haemophilia.* 2022;28: e237-44.
81. Megías-Vericat JE, Bonanad Boix S, Berrueco Moreno R, et al. Pharmacokinetic and clinical improvements after PK-guided switch from standard half-life to extended half-life factor VIII products. *Thromb Res* 2022;216:35-42.
82. Bidlingmaier C, Heller C, Langer F, Miesbach W, Scholz U, Oldenburg J, Nüesch E, Palmborg H, Santagostino E, Tiede A. Real-world usage and effectiveness of recombinant factor VIII/factor IX Fc in

- hemophilia A/B: final data from the 24-month, prospective, noninterventional PREVENT study in Germany. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024; 8:102482.
83. Zanon E, Porreca A, Napolitano A, Simion C, Simioni P. FVIII half-life products: A real-world experience. *Thromb Res* 2025;249:109306.
 84. Matino D, Germini F, Chan AKC, Decker K, Iserman E, Chelle P, Edginton AN, Oladoyinbo O, Trinari E, Keepanasseril A, Iorio A. Canadian clinical experience on switching from standard half-life recombinant factor VIII (rFVIII), octocog alfa, to extended half-life rFVIII, damoctocog alfa pegol, in persons with haemophilia A 12 years followed in a Comprehensive Hemophilia Care Program in Canada. *Haemophilia* 2024;30:345-54.
 85. Königs C, Ozelo MC, Dunn A, et al. First study of extended half-life rFVIII-Fc in previously untreated patients with hemophilia A: PUPs A-LONG final results. *Blood*. 2022; 139:3699-707.
 86. Kenet G, Young G, Chuansumrit A, et al. The immunogenicity, safety, and efficacy of N8-GP in previously untreated patients with severe hemophilia A: pathfinder6 end-of-trial results. *J Thromb Haemost* 2023; 21:3109-16.
 87. Sidonio RF Jr, Thompson AA, Peyvandi F, et al. Immunogenicity, safety, and efficacy of rurioctocog alfa pegol in previously untreated patients with severe hemophilia A: interim results from a phase 3, prospective, multicenter, open-label study. *Expert Rev Hematol* 2023; 16:793-801.
 88. Hermans C, Pierce G. Ultralong Factor VIII: a major step forward toward a hemophilia free mind. *J Thromb Haemost* 2024; 22:1844-6.
 89. Konkle BA, Shapiro AD, Quon DV, et al. BIVV001 Fusion Protein as Factor VIII Replacement Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med* 2020; 383:1018-1027.
 90. Lissitchkov T, Willemze A, Katragadda S, Rice K, Poloskey S, Benson C. Efanesoctocog alfa for hemophilia A: results from a phase 1 repeat-dose study. *Blood Adv* 2022; 6:1089-1094.
 91. Malec L, Peyvandi F, Chan KCA, et al. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Children with Severe Hemophilia A. *N Engl J Med* 2024; 391:235-246.
 92. Klamroth R, P'ng S, Susen S, et al. Clinical outcomes over 3 years of once-weekly efanesoctocog alfa treatment in adults and adolescents with severe hemophilia A: second interim analysis from the phase 3 XTEND-ed long-term extension study. *Blood* 2024; 144:717-8 (abstract).
 93. Malec L, Nolan B, Chan KA, et al. Two-year clinical outcomes of once-weekly efanesoctocog alfa prophylaxis in children with severe hemophilia A: second interim analysis of the XTEND-ed phase 3 study [abstract OC 50.2]. *ISTH Congress 2024, Bangkok, Thailand*.
 94. White GC 2nd, Beebe A, Nielsen B. Recombinant FIX. *Thromb Haemost* 1997; 78:261-5.
 95. Chevreux G, Faid V, Andre MH, Tellier Z, Bihoreau N. Differential investigations from plasma-derived and recombinant Factor IX revealed major differences in post-translational modifications of activation peptides. *Vox Sang* 2013; 104:171-4.
 96. Bjorkman S, Shapiro A, Berntorp E. Pharmacokinetics of recombinant factor IX in relation to age of the patient: implication for dosing in prophylaxis. *Haemophilia* 2001; 7:133-9.
 97. Turecek PL, Abbuhl B, Tangada SD et al. Nonacog gamma, a novel recombinant factor IX with low factor IXa content for treatment and prophylaxis of bleeding episodes. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8: 163-77.
 98. Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Ghandehari H, Chapman M, Fritsch S, Wong WY, Pavlova BG, Abbuehl BE. Efficacy and safety of a recombinant factor IX (Bax326) in previously treated patients with severe or moderately severe haemophilia B undergoing surgical or other invasive procedures: a prospective, open-label, uncontrolled, multicentre, phase III study. *Haemophilia*. 2014; 20:651-8.

99. Windyga J, Stasyshyn O, Lissitchkow T, et al. Safety, Immunogenicity, and Hemostatic Efficacy of Nonacog Gamma in Patients with Severe or Moderately Severe Hemophilia B: A Continuation Study. *Clin Appl Thromb Haemost* 2020; 26:1076029620950836.
100. Metzner HJ, Pipe SW, Weimer T, Schulte S. Extending the pharmacokinetic half-life of coagulation factors by fusion to recombinant albumin. *Thromb Haemost* 2013; 110:931-9.
101. Santagostino E, Negrier C, Klamroth R et al. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. *Blood* 2012; 120:2405–11.
102. Kenet G, Chambost H, Male C et al. Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in children. Results of a phase 3 trial. *Thromb Haemost* 2016; 116:659-68.
103. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T et al. Long-acting recombinant factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood* 2016; 127: 1761-9.
104. Kenet G, Chambost H, Male C, et al. Long-term safety and efficacy of recombinant coagulation factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in previously treated pediatric patients with hemophilia B: results from a phase 3b extension study. *Thromb Haemost*. 2020;120(4):599–606.
105. Mancuso ME, Lubetsky A, Pan-Petes B, et al. Long-term safety and efficacy of rIX-FP prophylaxis with extended dosing intervals up to 21 days in adults/adolescents with hemophilia B. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1065–1074.
106. Shapiro AD, Ragni MV, Valentino LA et al. Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia patients. *Blood* 2012; 119:666-7.
107. Powell J, Pasi J, Ragni M, et al. Phase 3 study of long-acting recombinant factor IX Fc in haemophilia B. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2313-2323.
108. Fischer K, Kulkarni R, Nolan B et al. Recombinant factor IX fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG): results from a multicentre, non-randomized phase 3 study. *Lancet Haematol* 2017; 4: e75-e82.
109. Pasi KJ, Fischer K, Ragni M et al. Long-term safety and sustained efficacy for up to 5 years of treatment with recombinant factor IX Fc fusion protein in subjects with haemophilia B: Results from the B-YOND extension study. *Haemophilia* 2020;26: e262-71.
110. Negrier C, Knobe K, Tiede A, Giangrande P, Moss J. Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. *Blood* 2011; 118:2695-27.
111. Collins PW; Young G, Knobe K et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood* 2014; 124:3880-3886.
112. Tiede A, Abdul-Karim F, Carcao M et al. Pharmacokinetics of a novel extended half-life glycoPEGylated factor IX, nonacog beta pegol (N9-GP) in previously treated patients with haemophilia B: results from two phase 3 clinical trials. *Haemophilia* 2017; 23:547-555.
113. Carcao M, Zak M, Abdul Karim F, Hanabusa H, Kearney S, Lu MY, Persson P, Rangarajan S, Santagostino E. Nonacog beta pegol in previously treated children with hemophilia B: results from an international open-label phase 3 trial. *J Thromb Haemost*. 2016; 14:1521-9.
114. Young G, Collins PW, Colberg T. Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigm™4). *Thromb Res* 2016; 141:69-76.

115. Nolan B, Klukowska A, Shapiro A, et al. Final results of the PUPs B-LONG study: evaluating safety and efficacy of rFIXFc in previously untreated patients with hemophilia B. *Blood Adv* 2021; 5:2732-39.
116. Chan AK, Alamelu J, Barnes C et al. Nonacog beta pegol (N9-GP) in hemophilia B: First report on safety and efficacy in previously untreated and minimally treated patients. *Res Pract Haemost Thromb* 2020; 4:1101-13.
117. Lemons R, Wang M, Curtin J et al. Safety and efficacy of recombinant Factor IX fusion protein (rIX-FP) in previously untreated patients with haemophilia B. *TH Open* 2024;08: e155-e163.
118. Iorio A, Fischer K, Blanchette V, et al. Tailoring treatment of haemophilia B: accounting for the distribution and clearance of standard and extended half-life FIX concentrates. *Thromb Haemost* 2017; 117:1023-30.
119. Mann DM, Stafford KA, Poon MC, Matino D, Stafford DW. The function of extravascular coagulation factor IX in haemostasis. *Haemophilia* 2021; 27:332-9.
120. Rampotas A, Desborough MJR, Raza-Burton S, et al. A single centre retrospective study of low dose prophylaxis with extended half-life factor IX for severe haemophilia B. *Haemophilia* 2020;26:278-81.
121. Hermans C, Marino R, Lambert C, et al. Real-World Utilisation and Bleed Rates in Patients with Haemophilia B Who Switched to Recombinant Factor IX Fusion Protein (rIX-FP): A Retrospective International Analysis. *Adv Ther* 2020;37:2988-98.
122. Matino D, Iorio A, Keepanasseril A, et al. Switching to nonacog beta pegol in hemophilia B: Outcomes from a Canadian real-world, multicenter, retrospective study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022 Mar 31;6(3): e12661.
123. Tagliaferri A, Molinari AC, Peyvandi F, et al. IDEAL study: A real-world assessment of pattern of use and clinical outcomes with recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in patients with haemophilia B in Italy. *Haemophilia* 2023;29:135-44.
124. Coppola A, Peyvandi F, Banov L, et al; Ideal Study Group. Real-world experience of rIX-FP prophylaxis at dosing intervals of 14 days or more in adult patients with haemophilia B in Italy - Results from IDEAL Part B. *Haemophilia*. 2024; 30:1067-70.
125. Castaman G, Linari S. Current and emerging biologics for the treatment of haemophilia Expert Opin Biol Ther. 2019; 19:801-10.
126. Shima M, Hanabusa H, Taki M, et al. Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016; 374:2044–53.
127. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Eficizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood*. 2017; 130:2463-68.
128. Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood* 2019;134:2127-38.
129. Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019;6: e295-e305.
130. Skinner MW, Négrier C, Paz-Priel I, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on long-term, self-reported physical health in persons with haemophilia A without Factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 and HAVEN 4 studies. *Haemophilia* 2021; 27:854-65.
131. Mancuso ME, Mahlangu J, Sidonio Jr R, et al. Health-related quality of life and caregiver burden of emicizumab in children with haemophilia A and factor VIII inhibitors-Results from the HAVEN 2 study. *Haemophilia* 2020; 26:1009-18.

132. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood*. 2021; 137:2231-42.
133. Mahlangu J, Jiménez-Yuste V, Ventriglia G, et al. Long-term outcomes with emicizumab in hemophilia A without inhibitors: results from the HAVEN 3 and 4 studies. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024; 8:102364.
134. Young G, Pipe SW, Kenet G, et al. Emicizumab is well tolerated and effective in people with congenital hemophilia A regardless of age, severity of disease, or inhibitor status: a scoping review. *Res Pract Thromb Haemost* 2024;8:102415.
135. Levy GG, Asikanius E, Kuebler P et al. Safety analysis of rFVIIa with emicizumab dosing in congenital hemophilia A with inhibitors: Experience from the HAVEN clinical program. *J Thromb Haemost* 2019; 17:1470-7.
136. Kenet G, Fuji. Safety of recombinant activated factor VII for treatment of breakthrough bleeds in patients with congenital haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis: Review of the real-world evidence. *Haemophilia* 2024; 30:267-75.
137. Susen S, Gruel Y, Godier A, et al. Management of bleeding and invasive procedures in haemophilia A patients with inhibitor treated with emicizumab (Hemlibra®): proposals from the French network on inherited bleeding disorders (MHEMO), the French Reference Centre on Haemophilia, in collaboration with the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). *Haemophilia*. 2019; 25:731-7.
138. Holstein K, Albisetti M, Bidlingmaier C, et al, Standige Kommission Hamophilie' of the German SASfTHR. Practical guidance of the GTH haemophilia board on the use of emicizumab in patients with haemophilia A. *Hamostaseologie*. 2020; 40:561-71.
139. Schmitt C, Emrich T, Chebon S, et al. Low immunogenicity of emicizumab in persons with haemophilia A. *Haemophilia* 2021;27:984-92.
140. Valsecchi C, Gobbi M, Beeg M, Adams T, Castaman G, Schiavone L, et al. Characterization of the neutralizing anti-emicizumab antibody in a patient with hemophilia A and inhibitor. *J Thromb Haemost* 2021; 19:711-8.
141. Shima M, Nogami K, Nagami S, Yoshida S, Yoneyama K, Ishiguro A, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia* 2019; 25:979-87.
142. Pipe SW, Collins P, Dhalluin C, et al. Emicizumab prophylaxis in infants with hemophilia A (HAVEN 7): primary analysis of a phase 3b open-label trial. *Blood* 2024; 123:1355-64.
143. McCary I, Guelcher C, Kuhn J, Butler R, Massey G, Guerrera MF, et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. *Haemophilia* 2020; 26:631–36.
144. Levy-Mendelovich S, Greenberg-Kushnir N, Budnik I et al. Emicizumab prophylaxis in infants: Single-centre experience. *Br J Haematol* 2024; 204:1375-82.
145. Wall C, Xiang H, Palemr B, et al. Emicizumab prophylaxis in haemophilia A with inhibitors: Three years follow-up from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). *Haemophilia* 2023; 29:743-52.
146. Garcia J, Zia A. Real-world case series and summary of current literature of infants and toddlers with severe hemophilia A with inhibitor on prophylaxis with emicizumab. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(5): e28942.
147. Levy-Mendelovich S, Brutman-Barazani T, Budni, I et al. Real-World Data on Bleeding Patterns of Hemophilia A Patients Treated with Emicizumab. *J Clin Med* 2021; 10:4303.
148. Arcudi S, Gualtierotti R, et al. Real-world data on emicizumab prophylaxis in the Milan cohort. *Haemophilia* 2022;28: e141-4.

149. Glonnegger H, Andresen F, Kapp F, Malvestiti S, Büchsel M, Zieger B. Emicizumab in children: bleeding episodes and outcome before and after transition to Emicizumab: BMC Pediatrics 2022;22:287.
150. van der Zwet K, de Kovel M, Motwani J et al. The PedNet Investigators. Bleeding control improves after switching to emicizumab: Real-world experience of 177 children in the PedNet registry. Haemophilia 2024; 30:685-92.
151. Arcudi S, Gualtierotti R, Scalabrino E, et al. Predictive parameters for spontaneous joint bleeding during emicizumab prophylaxis. Blood Adv 2024;8:2901-7.
152. Hande Kizilocak H, Guerrera MF, Young G. Neutralizing antidrug antibody to emicizumab in patients with severe hemophilia A: Case report of a first noninhibitor patient and review of the literature. Res Pract Thromb Hemost 2023;7: e102194.
153. Jiménez-Yuste V, Oldenburg J, Tzeng E, Lim E, Sanabria F, Mahlangu J. Emicizumab is efficacious in people with hemophilia A with comorbidities aged 50 years: analysis of 4 phase III trials. Res Pract Thromb Haemost. 2024; 8:102405.
154. Østergaard H, Lund J, Greisen PJ, Kjellerv S, Henriksen A, Lorenzen N, et al. A factor VIIIa-mimetic bispecific antibody, Mim8, ameliorates bleeding upon severe vascular challenge in hemophilia A mice. Blood. 2021;138(14):1258-68.
155. Lauritzen B, Bjelke M, Björkdahl O, Bloem E, Keane K, Kjalke M, et al. A novel next-generation FVIIIa mimetic, Mim8, has a favorable safety profile and displays potent pharmacodynamic effects: Results from safety studies in cynomolgus monkeys. J Thromb Haemost. 2022;20(6):1312-24.
156. Lentz SR, Chowdary P, Gil L, et al. FRONTIER1: a partially randomized phase 2 study assessing the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of Mim8, a factor VIIIa mimetic. J Thromb Haemost 2024;22:990-1000.
157. Teranishi-Ikawa Y, Soeda T, Koga H, et al. A bispecific antibody NXT007 exerts a hemostatic activity in hemophilia A monkeys enough to keep a nonhemophilic state. J Thromb Haemost 2024;22:430-40.
158. Waters EK, Sigh J, Friederich U, et al. Concizumab, an anti-tissue factor pathway inhibitor antibody, induces increased thrombin generation in plasma from haemophilia patients and healthy subjects measured by the thrombin generation assay. Haemophilia 2017; 23:769-76.
159. Mahlangu J, Lamas JL, Zupancic-Salek S, Wang M, Morales JC, Malan DR, et al. A phase 1b/2 study of the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of PF-06741086, an anti-TFPI monoclonal antibody, in patients with severe hemophilia A or B. Res Pract Haemost Thromb 2019;3:85-6.
160. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. N Engl J Med. 2017;377: 819-28.
161. Prince R, Bologna L, Manetti M, et al. Targeting anticoagulant protein S to improve hemostasis in hemophilia. Blood 2018; 131:1360–71.
162. Leong L, Byun T, Kim B, Huck I. Pre-Clinical Characterization of VGA039, an Anti-Protein S Monoclonal Antibody Being Developed as a Universal Hemostatic Agent for Various Bleeding Disorders. Blood 2022;140(Suppl 1): 1666-1667.
163. Polderdijk SG, Adams TE, Ivanciu L, Baglin TP, Huntington JA. Design and characterization of an APC-specific serpin for treatment of hemophilia. Blood 2017; 129:105–13.
164. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Eichler H, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors. Blood Adv 2022; 6:3422-3432.

165. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, et al; explorer7 Investigators. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2023;389:783-94.
166. Chowdary P, Angchaisuksiri P, Apte S, et al. Concizumab prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (explorer8): a prospective, multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial *Lancet Hematol* 2024; 11: e891-e904.
167. Mahlangu JN, Lamas JL, Morales JC, et al. A phase 1b/2 clinical study of marstacimab, targeting human tissue factor pathway inhibitor, in haemophilia. *Br J Haematol* 2023;200:229-39.
168. Mahlangu J, Luis Lamas J, Cristobal Morales J, et al. Long-term safety and efficacy of the anti-tissue factor pathway inhibitor marstacimab in participants with severe haemophilia: Phase II study results. *Br J Haematol*. 2023 Jan; 200:240-248.
169. Matino D, Palladino A, Taylor CT, et al. Marstacimab Prophylaxis in Hemophilia A/B Without Inhibitors: Results from the Phase 3 BASIS Trial. *Blood* 2025;146:1654-63.
170. Matino D et al. Long-Term Efficacy of Marstacimab in Adults and Adolescents with Severe Hemophilia A or B Without Inhibitors Who Completed the BASIS Trial. *EAHAD* 2025. Oral Communication, Latest Clinical Trial Session.
171. Pasi KJ, Lissitchov T, Mamonov V et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with investigational siRNA therapeutic fitusiran – Results of the phase 1 inhibitor cohort. *J Thromb Haemost* 2021; 19:1436-46.
172. Pipe SW, Pasi J, Lissitchkov T, et al. Long-Term Durability, Safety and Efficacy of Fitusiran Prophylaxis in People with Hemophilia a or B, with or without Inhibitors - Results from the Phase II Study. *Blood* 2020;136(Suppl1):3-4.
173. Tiede A. Thromboembolic risks of non-factor replacement therapies in hemophilia. *Hamostaseologie*. 2017; 37:307-10.
174. Young G, Srivastava A, Kavakli K, et al. Efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B with inhibitors (ATLAS-INH): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:1427-1437.
175. Srivastava A, Rangarajan S, Kavakli K, et al. Fitusiran prophylaxis in people with severe haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (ATLAS-A/B): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2023;10:e322-32.
176. Kenet G, Nolan B, Zulfikar B, et al. Fitusiran prophylaxis in people with hemophilia A or B who switched from prior BPA/CFC prophylaxis: the ATLAS-PPX trial. *Blood* 2024;143:2256-69.
177. Young G, Kavakli K, Klamroth R et al. Safety and efficacy of fitusiran antithrombin-based dose regimen in people with hemophilia A or B. *Blood* 2025;145:2966-77.
178. Roberts HR. The use of agents that by-pass factor VIII inhibitors in patients with haemophilia. *Vox Sanguinis* 1999;77(Suppl 1):38-41.
179. Lloyd Jones M, Wight J, Paisley S, Knight C. Control of Bleeding in Patients with Haemophilia A with Inhibitors: A Systematic Review. *Haemophilia* 2003; 9:464–520.
180. Astermark J, Rocino A, Von Depka M, et al; EHTSB. Current use of by-passing agents in Europe in the management of acute bleeds in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13:38-45.
181. Collins PW, Chalmers E, Hart DP et al. Diagnosis and Treatment of Factor VIII and IX Inhibitors in Congenital Haemophilia. *Br J Haematol* 2013; 160:153-170.
182. Cromwell C, Aledort LM. FEIBA: A Prohemostatic Agent. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38:265-267.

183. Turecek PL, Váradi K, Gritsch H, Schwarz HP. FEIBA: mode of action. *Haemophilia* 2004;10 (Suppl 2):3-9.
184. Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, Bertrand M, Rothschild C, Lauroua P. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. French FEIBA Study Group. Factor Eight Bypassing Activity. *Thromb Haemost*. 1997; 77:1113-9.
185. Hilgartner M, Aledort L, Andes A, Gill J. Efficacy and safety of vapor-heated anti-inhibitor coagulant complex in hemophilia patients. FEIBA Study Group. *Transfusion* 1990 Sep;30(7):626-30.
186. Zulfikar B, Aydogan G, Salcioglu Z, et al; FEIBA Investigators Team. Efficacy of FEIBA for acute bleeding and surgical haemostasis in haemophilia A patients with inhibitors: a multicentre registry in Turkey. *Haemophilia* 2012; 18:383-91.
187. Négrier C, Lienhart A, Numerof R, et al. SURgical interventions with FEIBA (SURF): international registry of surgery in haemophilia patients with inhibitory antibodies. *Haemophilia*. 2013 May;19(3): e143-50.
188. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med* 2011; 365:1684–92.
189. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* 2013;20:65-72.
190. Hedner U. Treatment of patients with factor VIII and factor IX inhibitors with special focus on the use of recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost* 1999; 82:531–9.
191. Hedner U. Factor VIIa and its potential therapeutic use in bleeding associated pathologies. *Thromb Haemost* 2008; 100:557–62.
192. Hvid I, Rodriguez-Merchan EC. Orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors: an overview. *Haemophilia* 2002; 8:288–91.
193. Key NS, Aledort LM, Beardsley D, et al. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost* 1998; 80:912–18.
194. Salaj P, Brabec P, Penka M, et al. Effect of rFVIIa dose and time to treatment on patients with haemophilia and inhibitors: analysis of HemoRec registry data from the Czech Republic. *Haemophilia* 2009; 15:752-9.
195. Franchini M, Coppola A, Tagliaferri A, Lippi G. FEIBA versus NovoSeven in hemophilia patients with inhibitors. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39:772-8.
196. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia* 2007;13(Suppl 1):1-22.
197. Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, Erhardtsen E, Abrams ZS, Kenet G; NovoSeven trial (F7HAEM-1510) investigators. Home treatment of haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. A multi-centre, randomised, double-blind, cross-over trial. *Thromb Haemost* 2006; 95:600-5.
198. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Scaraggi F, Mannucci PM. A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2006;4: 367-71.
199. Astermark J, Donfiled SM, DiMichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) study. *Blood* 2007; 109:546-51.

200. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, Serban MA. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2007;5:1904-13.
201. Young G, Auerswald G, Jimenez-Yuste V, Lambert T, Morfini M, Santagostino E, Blanchette V. PRO-PACT: retrospective observational study on the prophylactic use of recombinant factor VIIa in hemophilia patients with inhibitors. *Thromb Res* 2012; 130:864-70.
202. Miesbach W, Carcao M, Mahlangu J, Dargaud Y, Jimenez-Yuste V, Hermans C. Eptacog beta for the management of patients with haemophilia A and B with inhibitors: a European perspective. *Haemophilia* 2024; 30:257-66.
203. Wang M, Lawrence JB, Quon DV, et al. PERSEPT 1: a phase 3 trial of activated eptacog beta for on-demand treatment of haemophilia inhibitor-related bleeding. *Haemophilia* 2017; 23:832-43.
204. Pipe SW, Hermans C, Chitlur M, et al. Eptacog beta efficacy and safety in the treatment and control of bleeding in paediatric subjects (<12 years) with haemophilia A or B with inhibitors. *Haemophilia* 2022; 28:548–56.
205. Escobar M, Luck J, Averianov Y, et al. PERSEPT 3: a phase 3 clinical trial to evaluate the haemostatic efficacy of eptacog beta (recombinant human FVIIa) in perioperative care in subjects with haemophilia A or B with inhibitors. *Haemophilia* 2021; 27:911-20.
206. Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, Capitanio A. 1-Deamino-8-D-Arginine vasopressin: A new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrand's disease. *Lancet* 1977; i: 869-72.
207. Kaufmann JE, Oksche A, Wollheim CB et al. Vasopressin-induced von Willebrand factor secretion from endothelial cells involves V2 receptors and cAMP. *Blood* 2000; 106: 107–8.
208. Loomans JL, Kruip MJHA, Carcao M, et al. Desmopressin in moderate hemophilia A patients: a treatment worth considering. *Haematologica* 2018; 103:550-7.
209. Zwagemaker AF, Kloosterman FR, Coppens M, et al. Desmopressin for bleeding in non-severe hemophilia A: Suboptimal use in a real-world setting. *Res Pract Thromb Haemost* 2022;6: e12777.
210. Seary ME, Feldman D, Carcao MD. DDAVP responsiveness in children with mild or moderate haemophilia A correlates with age, endogenous FVIII:C level and with haemophilic genotype. *Haemophilia* 2012; 18: 50-5.
211. Nolan B, White B, Smith J, O'Reilly C, Fitzpatrick B, Smith OP. Desmopressin: therapeutic limitations in children and adults with inherited coagulation disorders. *Br J Haematol* 2000; 109:865-9.
212. Rodeghiero F, Castaman G, Di Bona E, Ruggeri M. Consistency of responses to repeated DDAVP infusions in patients with von Willebrand's disease and hemophilia A. *Blood* 1989;74:1997-2000.
213. Castaman G, Mancuso ME, Giacomelli SH, Tosi A, Santagostino E, Mannucci PM, Rodeghiero F. Molecular and phenotypic determinants of the response to desmopressin in adult patients with mild hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2009; 7:1824-31.
214. Revel-Vilk S, Blanchette VS, Sparling C, Stain AM, Carcao MD. DDAVP challenge tests in boys with mild/moderate haemophilia A. *Br J Haematol*. 2002 Jun;117(4):947-51.
215. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol* 1992; 82: 87-93. 112.
216. Miesbach W, Krekeler S, Dück O, Llugaliu B, Asmelash G, Schüttrumpf J, Alesci SR, Grossmann R. Clinical assessment of efficacy and safety of DDAVP. *Hamostaseologie* 2010; 30 (Suppl 1): S172-5.

217. Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. *Am J Hematol* 1989; 31:199-202. 114.
218. Ramos-Levi AM, Duran Rodriguez-Hervada A, Mendez-Bailon M, Marco-Martinez J. Drug-induced hyponatremia: an updated review. *Minerva Endocrinol* 2014; 39:1-12.
219. Wei R, Jin L, Huang J, Luo B. Desmopressin-induced posterior reversible encephalopathy syndrome. *Intern Med.* 2012;51(21):3081-4.
220. Byrnes JJ, Larcada A, Moake JL. Thrombosis following desmopressin for uremic bleeding. *Am J Hematol* 1988; 28:63-5.
221. Bond L, Bevan D. Myocardial infarction in a patient with hemophilia treated with DDAVP. *N Engl J Med* 1988; 318:121. 115.
222. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood* 2005; 105: 3382. 117.
223. Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, Kadir RA. A Systematic Review: The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia* 2012; 18: 25-33.
224. Franchini M, Focosi D, Mannucci PM. Tranexamic Acid: An Evergreen Hemostatic Agent. *Semin Thromb Hemost* 2024; 50:733-738.
225. Sindet-Pedersen S, Stenbjerg S. Effect of local antifibrinolytic treatment with tranexamic acid in hemophiliacs undergoing oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1986; 44: 703-7.
226. Sindet-Paedersen S. Distribution of tranexamic acid to plasma and saliva after oral administration and mouth rinsing: a pharmacokinetic study. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 1005–1008.
227. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, Pattacini C, Pozzoli D, Lorenz C, Del Dot L, Ugolotti G, Dell'aringa C, Gandini G. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005; 11: 504-9.
228. Hewson I, Makhmalbaf P, Street A, McCarthy P, Walsh M. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. *Haemophilia* 2010; 17: e185-8.
229. Anderson JA, Brewer A, Creagh D, Hook S, Mainwaring J, McKernan A, Yee TT, Yeung CA. Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders. *Br Dent J* 2013;215:497-504.
230. Coppola A, Windyga J, Tufano A, Yeung C, Di Minno MND. Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD009961.
231. Franchini M, Mannucci PM. Adjunct agents for bleeding. *Curr Opin Hematol* 2014; 21:503-8.
232. Franchini M, Mengoli C, Marietta M, et al. Safety of intravenous tranexamic acid in patients undergoing major orthopaedic surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Blood Transfus.* 2018; 16:36-43.
233. Alshryda S, Mason J, Sarda P, et al. Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following total hip replacement: a randomized controlled trial (TRANX-H). *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95:1969–1974.
234. van Itterbeek H, Vermeylen J, Verstraete M. High obstruction of urine flow as a complication of the treatment with fibrinolysis inhibitors of haematuria in haemophiliacs. *Acta Haematol* 1968; 39: 237-42.

235. Vujkovic B. A successful treatment of life-threatening bleeding from polycystic kidneys with antifibrinolytic agent tranexamic acid. *Blood Coag Fibrinol* 2006; 17:589-91.
236. Peces R, Aguilar A, Vega C, Cuesta E, Peces C, Selgas R. Medical therapy with tranexamic acid in autosomal dominant polycystic kidney disease patients with severe haematuria. *Nefrologia*. 2012;32(2):160-5. [Spanish].
237. Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi KJ, et al. Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med* 2022; 386:1013-25.
238. Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M et al. Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B. *N Engl J Med* 2023;388:706-18.
239. Cuker A et al. Gene therapy with Fidanacogene Elaparvovec in adults with hemophilia B. *N Engl J Med* 2024; 391:1108-18.
240. Thornburg C, Pipe SW, Cantore A, Unzu C, Jones M, Miesbach WA. Clinical perspective: Advancing hemophilia treatment through gene therapy approaches. *Mol Ther* 2025; 33:2350-62.
241. Pasi KJ, Ranagarajan S, Mitchell N, et al. Multi-year follow-up of AAV5-hFVIII-SQ gene therapy for hemophilia A. *NEJM* 2020;382:29-40.
242. Symington E, Rangarajan S, Lester W et al. Valoctocogene roxaparvovec gene therapy provides durable haemostatic control for up to 7 years for haemophilia A. *Haemophilia* 2024;30:1138-47.
243. Mahalangu J, Kaczmarek R, von Drygalski A, et al. Two-Year Outcomes of Valoctocogene Roxaparvovec Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med* 2023; 388:694-705.
244. Madan B, Ozelo MC, Raheja P, et al. Three-year outcomes of valoctocogene Roxaparvovec Therapy for Hemophilia A. *J Thromb Hemost* 2024; 22:1880-93.
245. Leavitt AD, et al. Efficacy, safety, and quality of life 4 years after valoctocogene roxaparvovec gene transfer for severe hemophilia A in the phase 3 GENER8-1 trial. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024;8: e102615.
246. von Drygalski A, Gomez E, Giermasz A, et al. Completion of Phase 2b trial of etranacogene dezaparvovec gene therapy in patients with hemophilia B over 5 years. *Blood Adv* 2025;9:3543-52.
247. Coppens M, Pipe SW, Miesbach W, et al. Etranacogene dezaparvovec gene therapy for haemophilia B (HOPE-B): 24-month post-hoc efficacy and safety data from a single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2024;11: e265-75.
248. Leebeek FWG, Recht M, Key NS, et al. Etranacogenedezaparvovec in haemophilia B: a 48-month post hoc responder analysis of HOPE-B. *Res Pract Thromb Haemost* 2025;9(Suppl2):230 (abstract).
249. Miesbach W, Foster GR, Peyvandi F. Liver-related aspects of gene therapy for hemophilia: need for collaborations with hepatologists. *J Thromb Haemost*. 2023; 21:200-3.
250. La Mura V, Cardinale V, De Cristofaro R, et al. Liver-related aspects of valoctocogene roxaparvovec gene therapy for hemophilia A: expert guidance for clinical practice. *Blood Adv*. 2024 Nov 26;8(22):5725-5734.
251. Nathwani AC, McIntosh J, Sheridan B. Liver Gene Therapy. *Hum Gene Ther*. 2022; 33:879-88.
252. Bowyer A et al. Factor VIII and Factor IX Activity Measurements for Hemophilia Diagnosis and Related Treatments. *Semin Thromb Hemost*. 2022. doi: 10.1055/s-0042-1758870.
253. Batty P, Lillicrap D. Gene therapy for hemophilia: Current status and laboratory consequences. *Int J Lab Hematol*. 2021;43(Suppl. 1):117-23.

254. Agarwal S, Sandza K, Obrochta Moss K, et al. Blood biodistribution and vector shedding of valoctocogene roxaparvovec in people with severe hemophilia A. *Blood Adv.* 2024;8:4606-4615.
255. European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS). Annual Report 16. Published by European Haemophilia Safety Surveillance, 22 October 2024.
256. Peyvandi F, Garagiola I, Mannucci PM. Post-authorization pharmacovigilance for hemophilia in Europe and the USA: Independence and transparency are keys. *Blood Rev* 2021; 49:100828.
257. Robinson F, Wilkes S, Schafer N, et al. Patient-centered pharmacovigilance: priority actions from the inherited bleeding disorders community. *Ther Adv Drug Saf.* 2023; 14:20420986221146418.
258. Warriar I, Ewenstein B, Koerper M, et al. FIX inhibitors and anaphylaxis in haemophilia B. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19:23-27.
259. Thorland EC, Dost JB, Lusher JM et al. Anaphylactic response to FIX replacement therapy in haemophilia B patients: complete gene deletions confer the highest risk. *Haemophilia* 1999; 5: 101-105.
260. Franchini M, Makris M, Santagostino E, Coppola A, Mannucci PM. Non-thrombotic-, non-inhibitor-associated adverse reactions to coagulation factor concentrates for treatment of patients with hemophilia and von Willebrand's disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia* 2012;18: e164-72.
261. Lisiecka MZ. Polyethylene glycol and immunology: aspects of allergic reactions and their mechanisms, as well as ways to prevent them in clinical practice. *Immunol Res.* 2024; 7:675-82.
262. Tabor E. The epidemiology of virus transmission by plasma derivatives: clinical studies verifying the lack of transmission of hepatitis B and C viruses and HIV type 1. *Transfusion* 1999; 39: 1160-8. 26.
263. Isfordink CJ, van Erpecum KJ, van der Valk M, Mauser-Bunschoten EP, Makris M. Viral hepatitis in haemophilia: historical perspective and current management *Br J Haematol.* 2021; 195:174-85.
264. Di Minno G, Navarro D, Perno CF, Canaro M, Gürtler L, Ironside JW, Eichler H, Tiede A. Pathogen reduction/inactivation of products for the treatment of bleeding disorders: what are the processes and what should we say to patients? *Ann Hematol.* 2017; 96:1253-70.
265. Farrugia A. The Evolution of the Safety of Plasma Products from Pathogen Transmission-A Continuing Narrative. *Pathogens.* 2023; 12:318.
266. Azzi A, Ciappi S, Zakvrewska K, Morfini M, Mariani G, Mannucci PM. Human parvovirus B19 infection in hemophiliacs first infused with two high-purity, virally attenuated, factor VIII concentrates. *Am J Hematol* 1992; 39: 228-30.
267. Soucie JM, Monahan PE, Kulkarni R, et al. Evidence for the continued transmission of parvovirus B19 in patients with bleeding disorders treated with plasma-derived factor concentrates. *Transfusion* 2013; 53:1143-4.
268. Candura F, Pati I, De Fulvio L, et al. Comprehensive analysis of parvovirus B19 infection in blood donors: epidemiological trend and implications for transfusion safety and management strategies in Italy. *Blood Transfus* 2025; 23:168-175.
269. Di Minno G, Canaro M, Ironside JW, Navarro D, Perno CF, Tiede A, Guertler L. Pathogen safety of long-term treatments for bleeding disorders: (un)predictable risks and evolving threats. *Semin Thromb Haemost* 2013; 39: 779- 793.
270. Marano G, Pupella S, Vaglio S, Liumbruno GM, Grazzini G. Zika virus and the never-ending story of emerging pathogens and transfusion medicine. *Blood Transfus* 2016; 14:95-100.

271. Cardeñoso Domingo L, Roy Vallejo E, Zurita Cruz ND, et al; PREDINMUN-COVID Group. Relevant SARS-CoV-2 viremia is associated with COVID-19 severity: Prospective cohort study and validation cohort. *J Med Virol* 2022; 94:5260-70.
272. Saá P, Fink RV, Bakkour S, et al; NHLBI Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-IV-Pediatric (REDS-IV-P). Frequent detection but lack of infectivity of SARS-CoV-2 RNA in presymptomatic, infected blood donor plasma. *J Clin Invest* 2022;132: e159876.
273. Pozzo di Borgo A, Rochette S, Gaussen A, et al. Transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease through blood transfusion and plasma-derived products: a narrative review of observed and modeled risks. *Transfus Med Rev* 2023; 37:150747.
274. Thomas S, Roberts B, Domanovic D, et al. Safety profile of plasma for fractionation donated in the United Kingdom, with respect to variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Vox Sang* 2023; 118:345-53.
275. Brown P, Cervenakova L, McShane LM, Barber P, Rubenstein R, Drohan WN. Further studies of blood infectivity in an experimental model of transmissible spongiform encephalopathy, with an explanation of why blood components do not transmit Creutzfeldt-Jakob disease in humans. *Transfusion* 1999; 39: 1169–78. 47.
276. Brown P. Blood infectivity, processing and screening tests in transmissible spongiform encephalopathy. *Vox Sang* 2005; 89: 63–70.
277. Zaman SM, Hill FG, Palmer B, Millar CM, et al. The risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease among UK patients with bleeding disorders, known to have received potentially contaminated plasma products. *Haemophilia* 2011; 17: 931-7.
278. Urwin P, Thanigaikumar K, Ironside JW, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in 2 plasma product recipients, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2017; 23:893-7.
279. Pierce GF, O'Mahony B, Kaczmarek R, Mekhuzla S, Skinner MW. Recommending defunct therapies is a safety risk for hemophilia. *Blood Transfus* 2025; 23:189-90.
280. Prezotti ANL, Frade-Guanaes JO, Yamaguti-Hayakawa GG, Ozelo MC. Immunogenicity of Current and New Therapies for Hemophilia A. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15:911.
281. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E, et al.; PedNet and Research of Determinants of Inhibitor development (RODIN) Study Group. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood* 2013; 121:4046-55.
282. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9: 418- 35. 55.
283. Hay CR, Palmer B, Chalmers E, Liesner R, Maclean R, Rangarajan S, Williams M, Collins PW; United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. *Blood* 2011; 117: 6367-70.
284. Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, Astermark J, Brons PP, Castaman G, INSIGHT Study Group. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood* 2013; 122:1954-62.
285. Eckhardt CL, Menke LA, Van Ommen CH et al. Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593-->Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009;7: 930-7.
286. Hay CR, Ludlam CA, Colvin BT et al. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. UK Haemophilia Centre Directors Organisation. *Thromb Haemost* 1998; 79: 762–6.
287. Franchini M, Santoro C, Coppola A. Inhibitor incidence in previously untreated patients with severe haemophilia B: a systematic literature review. *Thromb Haemost* 2016; 116:201-3.

288. Male C, Andersson NG, Rafowicz A, et al. Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. *Haematologica*. 2021 Jan 1;106(1):123-129.
289. Belvini D, Salviato R, Radossi P, Pierobon F, Mori P, Castaldo G, Tagariello G; AICE HB Study Group. Molecular genotyping of the Italian cohort of patients with hemophilia B. *Haematologica* 2005; 90: 635-42.
290. DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. *Br J Haematol* 2007; 138: 305-15.
291. Chitlur, M.; Warrier, I.; Rajpurkar, M.; Lusher, J.M. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). *Haemophilia* 2009, 15, 1027-1031.
292. Batorova A, Morongova A, Tagariello G, et al. Challenges in the management of hemophilia B with inhibitors. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39:767-771.
293. Cormier M, Batty P, Tarrant J, Lillicrap D. Advances in knowledge of inhibitor formation in severe haemophilia A. *Br J Haematol* 2020;189:39-53.
294. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Mazzucconi MG, Tagliaferri A, Messina M, Mannucci PM. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *Br J Haematol* 2005; 130:422-7.
295. Gouw SC, Fijnvandraat K. Identifying non-genetic risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39:740-751.
296. Astermark J, Voorberg J, Lenk H, DiMichele D, Shapiro A, Tjønnfjord G, Berntorp E. Impact of inhibitor epitope profile on the neutralizing effect against plasma-derived and recombinant factor VIII concentrates in vitro. *Haemophilia* 2003; 9:567-72.
297. Delignat S, Dasgupta S, André S, Navarrete AM, Kaveri SV, Bayry J, André MH, Chtourou S, Tellier Z, Lacroix-Desmazes S. Comparison of the immunogenicity of different therapeutic preparations of human factor VIII in the murine model of hemophilia A. *Haematologica* 2007;92:1423-6.
298. Dasgupta S, Repessé Y, Bayry J, Navarrete AM, Wootla B, Delignat S, Irinopoulou T, Kamaté C, Saint-Remy JM, Jacquemin M, Lenting PJ, Borel-Derlon A, Kaveri SV, Lacroix-Desmazes S. VWF protects FVIII from endocytosis by dendritic cells and subsequent presentation to immune effectors. *Blood* 2007; 109:610-2.
299. Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V, et al; FVIII-LFB and Recombinant FVIII study groups. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood* 2006; 107:46-51.
300. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, Escuriola Ettinghausen C, Tedgard U, van den Berg HM for the CANAL Study group. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109: 4693-7.
301. Chalmers EA, Brown SA, Keeling D, Liesner R, Richards M, Stirling D, et al. Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2007; 13: 149-55.
302. Mancuso ME, Mannucci PM, Rocino A, Garagiola I, Tagliaferri A, Santagostino E. Source and purity of factor VIII products as risk factors for inhibitor development in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2012;10:781-90.
303. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al. PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2013; 368:231-9.
304. Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S et al, Recombinant FVIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood* 2014;124:3398-3407.

305. Collins PW, Benedict PP, Chalmers EA, et al. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in UK children with severe hemophilia A 2000-2011. *Blood* 2014; 124:3389-3397.
306. Calvez T, Chambost H, d'Oiron R, Dalibard V, Demiguel V, Doncarli A, Gruel Y, Huguenin Y, Lutz P, Rothschild C, Vinciguerra C, Goudemand J; for FranceCoag Collaborators. Analyses of the FranceCoag cohort support differences in immunogenicity among one plasma-derived and two recombinant factor VIII brands in boys with severe hemophilia A. *Haematologica* 2018; 103:179-89.
307. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, et al. Inhibitor development according to concentrate. Four year results from the European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost* 2015;113.
308. Iorio A, Halimeh S, Holzhauser S, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010; 8:1256-65.
309. Franchini M, Coppola A, Rocino A, Santagostino E, Tagliaferri A, Zanon E, Morfini M; on behalf the Italian Association of Hemophilia Centers (AICE) Working Group. Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia A: a 2013 update. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39: 752-66.
310. Marcucci M, Mancuso ME, Santagostino E, Kenet G, Elalfy M, Holzhauser S, Bidlingmaier C, Escuriola Ettingshausen C, Iorio A, Nowak-Göttl U. Type and intensity of FVIII exposure on inhibitor development in PUPs with haemophilia A. A patient-level meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2015; 113:958-67.
311. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med* 2016; 374:2054-64.
312. European Medicine Agency. Factor VIII medicines: no clear and consistent evidence of difference in risk of inhibitor development between classes. EMA/603417/2017. 15 Sep 2017.
313. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, et al. Trends in treatment of severe haemophilia and impact on inhibitor assessment by the EUHASS Registry. *Haemophilia* 2025; 31:433-40.
314. Castaman G, Fijnvandraat K. Molecular and clinical predictors of inhibitor risk and its prevention and treatment in mild hemophilia A. *Blood*. 2014 Oct 9;124(15):2333-6.
315. White GC, DiMichele D, Mertens K et al. Utilization of previously treated patients (PTPs), noninfected patients (NIPs) and previously untreated patients (PUPs) in the evaluation of new factor VIII and factor IX concentrates. Recommendation of the Scientific Subcommittee of Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1999; 81:462.
316. Aledort LM, Navickis RJ, Wilkes MM. Can B-domain deletion alter the immunogenicity of recombinant factor VIII? A meta-analysis of prospective clinical studies. *J Thromb Haemost* 2011; 9:2180-2192.
317. Xi M, Makris M, Marcucci M, Santagostino E, Mannucci P, Iorio A. Inhibitor development in previously treated Haemophilia A patients: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1655-62.
318. Coppola A, Marrone E, Conca P, et al. Safety of Switching Factor VIII Products in the Era of Evolving Concentrates: Myths and Facts. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42:563-76.
319. Rubinger M, Lillicrap D, Rivard GE, Teitel J, Carcao M, Hensman C, Walker I; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. A prospective surveillance study of factor VIII inhibitor development in the Canadian haemophilia A population following the switch to a recombinant factor VIII product formulated with sucrose. *Haemophilia* 2008; 14:281-6.

320. Rea C, Dunkerley A, Sørensen B, Rangarajan S. Pharmacokinetics, coagulation factor consumption and clinical efficacy in patients being switched from full-length FVIII treatment to B-domain-deleted r-FVIII and back to full-length FVIII. *Haemophilia* 2009; 15: 1237-1242.
321. Bacon CL, Singleton E, Brady B, et al. Low risk of inhibitor formation in haemophilia A patients following en masse switch in treatment to a third-generation full length plasma and albumin-free recombinant factor viii product (ADVATE). *Haemophilia* 2011;17: 407-411.
322. Hay CRM, Palmer BP, Chalmers EA, et al. The incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia A following a major switch from full-length to B-domain-deleted factor VIII: a prospective cohort comparison. *Haemophilia* 2015; 21:219-26.
323. Bidlingmaier C, Heller C, Langer F, et al. Real-world usage and effectiveness of recombinant factor VIII/factor IX Fc in hemophilia A/B: final data from the 24-month, prospective, noninterventional PREVENT study in Germany. *Res Pract Thromb Haemost* 2024;8:102482.
324. Kozma GT, Shimizu T, Ishida T, Szebeni J. Anti-PEG antibodies: Properties, formation, testing and role in adverse immune reactions to PEGylated nano-biopharmaceuticals. *Adv Drug Deliv Rev.* 2020;154-155:163-75.
325. Yang Q, Lai SK. Anti-PEG immunity: emergence, characteristics, and unaddressed questions. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2015; 7:655-77.
326. Valsecchi C, Gualtierotti R, Arcudi S, et al. Reduced FVIII recovery associated with anti-FVIII PEG antibodies after BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccination. *Blood Adv* 2023;7:174-7.
327. Pezeshkpoor B, Sereda N, Berkemeier AC, et al. Antidrug antibodies against the polyethylene glycol moiety inhibit the procoagulant activity of therapeutic polyethylene glycolated factor VIII. *J Thromb Haemost* 2023;21:1503-514.
328. Hillarp A, Holme PA, Wåland EP, Le MS, Henriksson CE, Tjønnhørd GE, Måseide RJ. Report on 4 cases with decreased recovery due to neutralizing antibodies specific for PEGylated recombinant factor VIII. *J Thromb Haemost.* 2023; 21:2771-5.
329. Oldenburg J, Benson G, Chowdary P, et al. Cases of less-than-expected FVIII activity in previously treated patients during post-marketing surveillance of N8-GP. *Haemophilia* 2023;29:1475-82.
330. Scharer I. The need for highly purified products to treat haemophilia B. *Acta Haematologica* 1995; 94: 2-7.
331. Rocino A, Franchini M, Coppola A. Treatment and Prevention of Bleeds in Haemophilia Patients with Inhibitors to Factor VIII/IX. *J Clin Med* 2017; 6:46.
332. Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia* 2002; 8:83-90.
333. Abshire T. Safety update on recombinant factor VIIa in the treatment of congenital and acquired hemophilia. *Semin Hematol* 2008;45(Suppl 1): S3–S6.
334. Aledort LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1700-8.
335. Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, Di Minno G, Mannucci PM. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia* 2012; 18: e173-87.
336. Makris M, Lassila R, Kennedy M. Challenges in ageing persons with haemophilia. *Haemophilia* 2024;30 Suppl 3:5-11.

337. Hay CRM, Nissen F, Pipe SW. Mortality in congenital hemophilia A - a systematic literature review. *J Thromb Haemost*. 2021;19(Suppl 1):6-20.
338. Tagliaferri A, Rivolta GF, Iorio A, et al. Italian Association of Hemophilia Centers. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990-2007. *Haemophilia*. 2010; 16:437-46.
339. Van Der Valk P, Makris M, Fischer K, et al. Reduced cardiovascular morbidity in patients with hemophilia: results of a 5-year multinational prospective study. *Blood Adv* 2022;6:902-8.
340. Hoffman M. Thrombosis and novel hemophilia therapies: the fine line between clotting and bleeding. *Blood Adv* 2021;5:3736.
341. Josset L, Rezigue H, Dargaud Y. Thrombin generation assay to support hematologists in the era of new hemophilia therapies. *Int J Lab Hematol* 2025; 47:212-20.
342. Abbatista M, Ciavarella A, Noone D, Peyvandi F. Hemorrhagic and thrombotic adverse events associated with emicizumab and extended half-life factor VIII replacement drugs: EudraVigilance data of 2021. *J Thromb Haemost* 2023; 21:546-5.
343. Cho H, Yoo KY, Shin J-Y, Lee E-K, Choi BK. Comparison of thrombotic adverse events in patients treated with factor VIII products and emicizumab using the 2018-2022 US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System data. *J Thromb Haemost* 2024; 22:1640-8.
344. Morrison JP, Sharma AK, Rao D, Pardo ID, Garman RH, Kaufmann W, Bolon B. Fundamentals of translational neuroscience in toxicologic pathology: optimizing the value of animal data for human risk assessment. *Toxicol Pathol* 2015;43:132-9.
345. Ivens IA, Achanzar W, Baumann A, et al. PEGylated Biopharmaceuticals: Current Experience and Considerations for Nonclinical Development. *Toxicol Pathol* 2015; 43:959-83.
346. Baumann A. PEGylated biologics in haemophilia treatment: Current understanding of their long-term safety. *Haemophilia*. 2020;26: e11-3.
347. Walsh KS, Mrakotsky C, Carcao M, Chan AKC, Nielsen PH, Holst H, Shapiro K. Nonacog beta pegol prophylaxis in children with hemophilia B: safety, efficacy, and neurodevelopmental outcomes for up to 8 years. *Res Pract Thromb Haemost* 2024; 8:102341.
348. Carcao M, Kearney S, Lu MY, Taki M, Rubens D, Shen C, Santagostino E. Long-Term Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) Administered for at Least 5 Years in Previously Treated Children with Hemophilia B. *Thromb Haemost* 2020;120:737-46.
349. Baumann A, Piel I, Hücke F, Sandmann S, Hetzel T, Schwarz T. Pharmacokinetics, excretion, distribution, and metabolism of 60-kDa polyethylene glycol used in BAY 94–9027 in rats and its value for human prediction. *Eur J Pharm Sci* 2019; 130:11-20.
350. Huber M, Knottnerus JA, Green L, et al. How should we define health? *BMJ* 2011;343: d4163.
351. Fischer K, Hermans C, on behalf of the European Haemophilia Therapy Standardisation Board (EHTSB). The European Principles of Haemophilia Care: a pilot investigation of adherence to the principles in Europe. *Haemophilia* 2013; 19:35-43.
352. Giangrande P, Calizzani G, Menichini I, Candura F, Mannucci PM, Makris M. The European standards for Haemophilia Centres. *Blood Transfus* 2014;12(Suppl 3): S525-30.
353. Coppola A, Santoro C, Franchini M, et al. Emerging issues on comprehensive hemophilia care: preventing, identifying, and monitoring age-related comorbidities. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39:794-802.

354. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, et al. Randomized, Controlled, Parallel-Group Trial of Routine Prophylaxis Versus On-Demand Treatment With rFVIII-FS in Adults with Severe Hemophilia A (SPINART). *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1119-27.
355. National Hemophilia Foundation. MASAC Recommendations concerning prophylaxis (regular administration of clotting factor concentrate to prevent bleeding). Document 179. Disponibile alla pagina web: <http://www.hemophilia.org/NHFWeb/MainPgs/MainNHF.aspx?menuid=57&contentid=1007> Accesso 12.04.2025.
356. Rocino A, Coppola A, Franchini M, et al. Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. *Blood Transfus* 2014; 12:575-98.
357. Richards M, Williams M, Chalmers E, et al. 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. *Br J Haematol* 2015; 149:498-507.
358. Di Minno MND, Ambrosino P, Franchini M, Coppola A, Di Minno G. Arthropathy in patients with moderate hemophilia A: A systematic review of the literature. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:723-31.
359. den Uijl IE, Biesma D, Grobee D, Fischer K. Outcome in moderate hemophilia. *Blood Transfus* 2014;12(Suppl 1): S330-336.
360. Maseide P, Berntorp E, Astermark J et al. Joint health and treatment modalities in Nordic patients with moderate haemophilia A and B - The MoHem study. *Haemophilia* 2020; 26:891-7.
361. Calcaterra IL, Picasso F, Valeri F, et al. Joint health in people with moderate haemophilia A. A cross-sectional multicenter study. *Res Pract Thromb Hemost* 2025; 9:102737.
362. Jiménez-Yuste V, Álvarez-Román MT, Martín-Salces M, et al. Comparative analysis of Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US) scores in persons with nonsevere hemophilia A and B reveals a high degree of joint damage in both disease types. *Res Pract Thromb Hemost* 2023; 7:102207.
363. Kloosterman FR, Zwagemaker AF, Bagot CN, et al. The bleeding phenotype in people with nonsevere hemophilia. *Blood Adv* 2022; 6:4256-65.
364. Iorio A, Konigs C, Reding MT, Rotellini D, Skinner MW, Mancuso ME, Berntorp E. Prophylaxis use of clotting factor replacement in people with non-severe haemophilia A. A review of the literature. *Haemophilia* 2023; 29:33-44.
365. Zwagemaker AF, Kloosterman FR, Hemke R, et al. Joint status of patients with nonsevere hemophilia. *J Thromb Haemost* 2022; 20:1126-37.
366. Castaman G, Peyvandi F, De Cristofaro R, Pollio B, Di Minno MND. Mild and moderate hemophilia A: Neglected conditions, still with unmet needs. *J Clin Med* 2023;12:1368.
367. Coffin D, Skinner MW, Thornburg CD, et al. Development of the World Federation of Hemophilia Shared Decision-Making Tool. *Haemophilia* 2024; 30:1298-308.
368. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, et al. Home management of haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10:118-33.
369. Fischer K, Poonnose P, Dunn AL, et al. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research. *Haemophilia* 2017; 23:11-24.
370. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Disponibile alla pagina web: <https://www.who.int/classifications/icf/en>. Accesso 12.04.2025.

371. Aquino CC, Borg Debono V, Germini F, et al. Outcomes for studies assessing the efficacy of hemostatic therapies in persons with congenital bleeding disorders. *Haemophilia*. 2021; 27:211-20.
372. Cortesi P, Fornari C, Conti S, et al. The value-based healthcare approach to haemophilia: Development of outcome measures for the evaluation of care of people with haemophilia. *Haemophilia* 2024; 30:437-48.
373. Manco-Johnson MJ, Warren BB, Buckner TW, Funk SM, Wang M. Outcome measures in haemophilia: Beyond ABR (Annualized Bleeding Rate). *Haemophilia*. 2021; 27 (Suppl 3):87-95.
374. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2014;12:1935-9.
375. Hilliard P, Funk S, Zourikian N, et al. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia* 2006; 12:518-25.
376. St-Louis J, Abad A, Funk S, et al. The Hemophilia Joint Health Score version 2.1 Validation in Adult Patients Study: A multicenter international study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;6: e12690.
377. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost* 2013; 109:1170-9.
378. Tagliaferri A, Franchini M, Rivolta GF, Farace S, Quintavalle G, Coppola A. Pain assessment and management in haemophilia: A survey among Italian patients and specialist physicians. *Haemophilia* 2018; 24:766-73.
379. Santoro C, Di Minno MND, Corcione A, et al. Improving assessment and management of pain in hemophilia: an Italian Delphi consensus statement. *Blood Rev*. 2022; 51:100885.
380. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357: 535-44.
381. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood* 2015; 125:2038-44.
382. Boulden Waerren B, Thornill D, Stein D, et al. Young adult outcomes of childhood prophylaxis for severe for severe hemophilia A: results of the Joint Outcome Continuation Study. *Blood Adv* 2020; 4:2451-9.
383. Arvanitakis A, Jepsen C, Andersson NG, Baghaei F, Astermark J. Primary prophylaxis implementation in Swedish haemophilia A patients. *Haemophilia* 2024; 30:671-7.
384. Khanji C, Nuabor W, Gould T, Kim HK, Barrows S, Herbel B, Njue A. Systematic Literature Review of Outcomes Associated with Adherence to Haemophilia Drug Therapy. *Haemophilia* 2025; 31:187-206.
385. den Uijl IEM, Fischer K, van der Bom JG, et al. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia* 2011; 17:41-4.
386. Soucie JM, Monahan PE, Kulkarni R, Konkle BA, Mazepa MA. The frequency of joint hemorrhages and procedures in nonsevere hemophilia A vs B. *Blood Adv* 2018; 2:2136-44.
387. Kizilocak H, Marquez-Casas E, Malvar J, et al. Determining the approximate factor VIII level of patients with severe haemophilia A on emicizumab using in vivo global haemostasis assays. *Haemophilia* 2021; 27:730-5.
388. Ljung R, Auerswald G, Benson G, et al. Novel coagulation factor concentrates: issues relating to their clinical implementation and pharmacokinetic assessment for optimal prophylaxis in haemophilia patients. *Haemophilia* 2013; 19:481-6.

389. Iorio A, Blanchette V, Blatny J, Collins P, Fischer K, Neufeld E, for the Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders. Estimating and interpreting the pharmacokinetic profiles of individual patients with hemophilia A or B using a population pharmacokinetic approach: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Hemost* 2017; 15:2461-5.
390. Alvarez-Roman MT, Fernandez-Bello I, de la Corte-Rodriguez H, et al. Experience of tailoring prophylaxis using factor VIII pharmacokinetic parameters estimated with myPKFit[®] in patients with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia* 2017; 23: e50–4.
391. Hajducek DM, Chelle P, Hermans C. Population pharmacokinetic models for FVIII/FIX concentrates: WAPPS Hemo project. *Haemophilia* 2020; 26:384–400.
392. Tagliaferri A, Franchini M, Coppola A, et al. Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs. *Haemophilia* 2008; 14: 945-51.
393. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson, H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Medicine* 1994; 236:391-9.
394. Tagliaferri A, Feola G, Molinari AC, et al. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. *Thromb Haemost* 2015; 114:35-45.
395. Gringeri A, Lambert T, Street A, Aledort L; Adolescent/Adult Prophylaxis Expert Working Group of the International Prophylaxis Study Group. Tertiary prophylaxis in adults: is there a rationale? *Haemophilia* 2012; 18:722-8.
396. Schutgens REG, Jimenez-Yuste V, Escobar M, et al. Antithrombotic Treatment in Patients with Hemophilia: an EHA-ISTH-EAHAD-ESO Clinical Practice Guidance. *Hemasphere* 2023;7: e900.
397. Gringeri A, Lundin B, Mackensen SV, Mantovani L, Mannucci PM. A Randomized Clinical Trial of Prophylaxis in Children with Hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011; 9: 700-10.
398. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992;232:25-32.
399. Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, et al. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start? The German experience. *Haemophilia* 1998; 4:413-7.
400. van den Berg HM, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP, et al. Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 2001; 112:561-5.
401. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada Prophylaxis Study Group. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1228-36.
402. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999; 105:1109-13.
403. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. The effect of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood* 2002; 99:2337-41.
404. Coppola A, Di Minno MND, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol* 2010; 150:515-28.
405. Hay CR, DiMichele DM. International Immune Tolerance S. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012; 119:1335-44.

406. Hart DP, Alamelu J, Bhatnagar N, et al. Immune tolerance induction in severe haemophilia A: A UKHCDO inhibitor and paediatric working party consensus update. *Haemophilia* 2021; 27:932-7.
407. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia* 2019; 25:676-684.
408. Escuriola-Ettingshausen C, Auerswald G, Konigs C et al. Optimizing the management of patients with haemophilia A and inhibitors in the era of emicizumab: Recommendations from a German expert panel. *Haemophilia* 2021;27: e305-13.
409. Di Minno G, Coppola A, Margaglione M, et al. Predictors of inhibitor eradication by primary immune tolerance induction in severe haemophilia A with high responding inhibitors. *Haemophilia* 2022; 28:55-64.
410. Cortesi P, Fornari C, Conti S, et al. The value-based healthcare approach to haemophilia: Development of outcome measures for the evaluation of care of people with haemophilia. *Haemophilia* 2024; 30:437-48.
411. Klamroth R, von Drygalski A, Hermans C, et al. Perioperative Management with Efanesoctocog Alfa in Patients with Haemophilia A in the Phase 3 XTEND-1 and XTEND-Kids Studies. *Haemophilia*. 2025; 31:391-400.
412. Curtin J, Santagostino E, Karim FA et al. Simplifying surgery in haemophilia B: Low factor IX consumption and infrequent infusions in surgical procedures with rIX-FP. *Thromb Res* 2020; 188:85-9.
413. Escobar MA, Tehranchi R, Karim FA, et al. Low-factor consumption for major surgery in haemophilia B with long-acting recombinant glycoPEGylated factor IX. *Haemophilia*. 2017; 23:67-76.
414. Gruppo R, Lopez-Fernandez MF Wynn TT et al. Perioperative haemostasis with full-length, PEGylated, recombinant factor VIII with extended half-life (rurioctocog alfa pegol) in patients with haemophilia A: Final results of a multicentre, single-arm phase III trial. *Haemophilia* 2019; 25:773-781.
415. Santagostino E, Lalezari S, Reding MT, et al. Safety and efficacy of BAY 94–9027, an extended-half-life factor VIII, during surgery in patients with severe hemophilia A: results of the PROTECT VIII clinical trial. *Thromb Res*. 2019; 183:13-19.
416. Tosetto A, Neff A, Lentz SR et al. Turoctocog alfa pegol provides effective management for major and minor surgical procedures in patients across all age groups with severe haemophilia A: Full data set from the pathfinder 3 and 5 phase III trials. *Haemophilia* 2020; 26:450-458.
417. Ozelo MC. Surgery in patients with hemophilia: is thromboprophylaxis mandatory? *Thromb Res*. 2012 Oct;130 Suppl 1: S23-6.
418. Linari S, Pieri L, Carulli C, Demartis F, Fjerza R, Prisco D, Castaman G. Is pharmacological thromboprophylaxis necessary in persons with haemophilia undergoing major orthopaedic surgery? *Haemophilia* 2024; 30:865-7.
419. Kruse-Jarres R, Peyvandi F, Oldenburg J, et al. Surgical outcomes in people with hemophilia A taking emicizumab prophylaxis: experience from the HAVEN 1-4 studies. *Blood Adv* 2022; 6:6140-50.
420. Castaman G, Peyvandi F, Kremer Hovinga JA, et al. Surgical Experience from the STASEY Study of Emicizumab Prophylaxis in People with Hemophilia A with Factor VIII Inhibitors. *TH Open* 2024;8: e42-e54.
421. Bon A, Morfini M, Dini A, et al. Desensitization and immune tolerance induction in children with severe factor IX deficiency, inhibitors and adverse reactions to replacement therapy: a case report and literature review. *Ital J Pediatr* 2015; 41:12.
422. Castaman G, Bonetti E, Messina M, et al. Inhibitors in haemophilia B: the Italian experience. *Haemophilia* 2013; 19:686-90.

423. Gray E, Kitchen S, Bowyer A, et al. Laboratory measurement of factor replacement therapies in the treatment of congenital haemophilia: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. *Haemophilia* 2020; 26:6–16.
424. Young GA, Perry DJ, International Prophylaxis Study Group. Laboratory assay measurement of modified clotting factor concentrates: a review of the literature and recommendations for practice. *J Thromb Haemost* 2019; 17:567–573.
425. Bowyer AE, Gosselin RC. Factor VIII and Factor IX Activity Measurements for Hemophilia Diagnosis and Related Treatments. *Semin Thromb Hemost* 2023; 49:609–20.
426. Augustsson C, Norstrom E, Andersson NG, Zetterberg E, Astermark J, Strandberg K. Monitoring standard and extended half-life products in hemophilia: assay discrepancies for factor VIII and IX in pre- and postinfusion samples. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; 4:1114–20.
427. Lancellotti S, Sacco M, Tardugno M, Mancuso ME, De Cristofaro R. Measurement of extended half-life recombinant FVIII molecules: In vitro and ex vivo evidence of relevant assay discrepancies. *Res Pract Thromb Haemost* 2023; 7:100070.
428. Pouplard C, Caron C, Aillaud MF, et al. The use of the new ReFacto AF Laboratory Standard allows reliable measurement of FVIII:C levels in ReFacto AF plasma samples by a one-stage clotting assay. *Haemophilia* 2011; 17: e958-62.
429. Shen MC, Chiou SS, Chou SC, et al. Prevalence of non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Associated Factors in Patients with Moderate or Severe Hemophilia: A Multicenter-Based Study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2022; 28:10760296221128294.
430. Divaris E, Konstantidinis I, Karvouni P, et al. Fracture risk in people with haemophilia A and B: A systematic review and meta-analysis. *Haemophilia* 2025;31:365-72.
431. Isfordink CJ, van Erpecum KJ, van der Valk M, Mauser-Bunschoten EP, Makris M. Viral hepatitis in haemophilia: historical perspective and current management. *Br J Haematol* 2021; 195:174-85.
432. Mancuso ME, Linari S, Santagostino E, Bartolozzi D, D'Ambrosio R, Borghi M, et al. High rate of sustained virologic response with direct acting antivirals in hemophiliacs with HCV infection: a multicenter study. *Liver Int* 2020; 40:1062–8.
433. Zanon E, Pasca S, Demartis F, et al. Intracranial Haemorrhage in Haemophilia Patients Is Still an Open Issue: The Final Results of the Italian EMO.REC Registry. *J Clin Med* 2022; 11:1969.
434. Ay C, Thom K, Abu-Hamdeh F, Horvath B, Quehenberger P, Male C, Mannhalter C, Pabinger I. Determinants of factor VIII plasma levels in carriers of haemophilia A and in control women. *Haemophilia* 2010; 16:111-7.
435. Curry N, Bowles L, Clark TJ, et al. Gynaecological management of women with inherited bleeding disorders. A UK Haemophilia Centres Doctors' Organisation Guideline. *Haemophilia* 2022; 28:917-37.
436. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia* 2008; 14: 56-64.
437. Dunkley S, Curtin JA, Marren AJ, Heavener RP, McRae S, Curnow JL. Updated Australian consensus statement on management of inherited bleeding disorders in pregnancy. *Med J Aust* 2019; 210:326-32.

Tabella 1. Prodotti contenenti Fattore VIII di origine plasmatica e ricombinante registrati in Italia°

A. Prodotti a derivazione plasmatica (ATC B02BD02 e ATC B02BD06*)						
Prodotto (Azienda Produttrice)	Metodi di purificazione	Metodi di inattivazione/ esclusione virale	Attività specifica (UI/mg proteina)	Commenti	Confezioni disponibili^{&}	Stabilità
Alphanate ^{®*} (Grifols)	Precipitazione; cromatografia di affinità con eparina come ligando	Solvente/detergente (TNBP/Tween 80) + calore secco per 72 ore a 80°C	~100	albumina + VWF + VWF:RCo/FVIII:C = 1,2	250 UI - 5 mL solv 500 UI - 5 mL solv 1000 UI - 10 mL solv 1500 UI - 10 mL solv	≤30°C Dopo ric. 3 h ≤25°C
Beriate ^{®^} (CSL Behring)	Cromatografia a scambio ionico	Pasteurizzazione per 10 ore a 60°C ultrafiltrazione su filtri da 0,45-0,2 µm	~400	albumina – VWF –	1000 UI - 10 mL solv	2-8°C Per periodi fino a un mese ≤25°C Dopo ric. 8 h ≤25°C
EMOCLOT [®] EMOWIL [®] KLOTT ^{®°°} (Kedrion)	Precipitazione con idrossido di alluminio; cromatografia a scambio ionico; filtrazione	Solvente/detergente (TNBP/Tween 80) + calore secco per 30 min a 100°C	~80	albumina – VWF + VWF/FVIII ≥ 0.25	500 UI - 10 mL solv 1000 UI - 10 mL solv	2-8°C Fino a 6 mesi consecutivi ≤25°C Dopo ric. utilizzo immediato
Fanhdi ^{®*} Plitate ^{®°°} (Grifols)	Precipitazione; cromatografia con eparina come ligando	Solvente/detergente (TNBP/Tween 80) + calore secco per 72 ore a 80°C	~100	albumina + VWF + VWF:RCo/FVIII:C = 1,2	250 UI - 10 mL solv 500 UI - 10 mL solv 1000 UI - 10 mL solv 1500 UI - 15 mL solv	≤30°C Dopo ric. 12h ≤25°C
Haemate P ^{®*^} (CSL Behring)	Precipitazioni multiple	Pasteurizzazione 10 ore a 60°C	FVIII 2-6 VWF:RCo 5- 17	albumina + VWF + VWF:RCo/FVIII:C = 2,4	500 UI - 10 mL solv 1000 UI - 15 mL solv	≤25°C Dopo ric. 3h ≤25°C
Haemoctin [®] (Biotest Pharma, in licenza a Grifols)	Cromatografia a scambio anionico	Solvente/detergente (TNBP/Tween 80) + calore secco per 30 min a 100°C	100	albumina - VWF - VWF/FVIII = 0.39	250 UI - 5 mL solv 500 UI - 10 mL solv 1000 UI - 10 mL solv	≤25°C Dopo ric. utilizzo immediato

Octanate® (Octapharma)	Adsorbimento su gel di idrossido di alluminio; cromatografia a scambio ionico; filtrazione in condizioni di sterilità	Solvente/detergente (TNBP/Polisorbato 80) + calore secco per 30 min a 100°C	≥100	albumina- VWF+ VWF/FVIII ≤0,6	500 UI - 5 mL solv 1000 UI - 5 mL solv	2-8°C Dopo ric. utilizzo immediato
Talate®* (Takeda, in licenza a BIOVIIIx)	Cromatografia a scambio ionico	Solvente/detergente (TNBP/Octoxynol 9 Triton X100/ Polisorbato 80) + riscaldamento al vapore 10 h a 60°C	70	albumina + VWF + VWF:RCo/FVIII:C =0,75	1000 UI - 10 mL solv§	2-8°C Dopo ric. 3 h ≤25°C
Wilate®* (Octapharma)	Adsorbimento su gel di idrossido di alluminio; cromatografia a scambio ionico; cromatografia ad esclusione dimensionale	Solvente/detergente (TNBP/Octoxynol) + calore secco 120 min a 100°C	≥67	albumina – VWF + VWF:RCo/FVIII:C = 1,1	500 UI - 5 mL solv §§ 1000 UI - 10 mL solv	2-8°C Fino a 2 mesi ≤25°C Dopo ric. 4 h ≤25°C

B. Prodotti da DNA ricombinante a emivita standard (ATC B02BD02)						
Prodotto (Azienda Produttrice) <i>Molecola FVIII</i>	Metodi di purificazione	Metodi di inattivazione/ esclusione virale	Attività specific (UI/mg proteina)	Commenti	Confezioni disponibili®	Stabilità
Recombinante® (Takeda; in licenza a BIOVIIIx) <i>octocog alfa</i>	Immunoaffinità con MoAb di origine murina + cromatografia a scambio ionico	Nessuno	~ 4000 - 8000	Cellule CHO; rFVIII full length; albumina nella formulazione finale; VWF in tracce	250 UI + 10 mL solv 500 UI + 10 mL solv 1000 UI +10 mL solv	2-8°C Fino a 6 mesi 15-25°C Dopo ric. 3 h ≤25°C

Advate® (Takeda; in licenza a BIOVIIIx) <i>octocog alfa</i>	Immunoaffinità con MoAb di origine murina + cromatografia a scambio ionico	Solvente/detergente (TNBP/Triton X -100/ Polisorbato 80)	~4000 - 10000	Cellule CHO in mezzo di coltura protein-free; rFVIII full lenght; trealosio nella formulazione finale	250 UI + 2 mL solv 500 UI + 2 mL solv 1000 UI + 2 mL solv 1500 UI + 2 mL solv 2000 UI + 5 mL solv 3000 UI + 5 mL solv	2-8°C Fino a 6 mesi 15-25°C Dopo ric. 3 h ≤25°C
ReFacto AF® e ReFacto FuseNGO® (Pfizer) <i>moroctocog alfa</i>	5 fasi cromatografiche: a scambio cationico; per affinità a ligando sintetico (27 aa); a scambio anionico; a interazione idrofobica; per esclusione;	Solvente/detergente (TNBP/Triton X-100), nanofiltrazione (filtri con pori da 35 nm)	7600 - 13800	Cellule CHO in mezzo di coltura protein-free; rFVIII BDD; saccarosio come stabilizzante nella formulazione finale	250UI + 4 mL solv 500UI + 4 mL solv 1000 UI + 4 mL solv 2000 UI + 4 mL solv 3000 UI + 4 mL solv^^	2-8°C Fino a 3 mesi ≤25°C Dopo ric. 3 h ≤25°C
NovoEight® (Novo Nordisk) <i>turoctocog alfa</i>	Cromatografia per immunoaffinità con MoAb da cellule CHO; cromatografia a scambio anionico; cromatografia per esclusione	Detergente (Triton X 100); doppia nanofiltrazione (filtri con pori da 20 nm)	8300	Cellule CHO in mezzo di coltura protein-free; rFVIII BDT; saccarosio nella formulazione finale	250 UI + 4 mL solv 500 UI + 4 mL solv 1000 UI + 4 mL solv 1500 UI + 4 mL solv 2000 UI + 4 mL solv 3000 UI + 4 mL solv	2-8°C Fino a 9 mesi ≤30°C, fino a 3 mesi 30-40°C Dopo ric. 24 h a 2-8°C, 4 h ≤40°C
Nuwiq® (Octapharma; in licenza a Kedrion) <i>simoctocog alfa</i>	cromatografia a scambio ionico; cromatografia di affinità; cromatografia per esclusione	Solvente/detergente (TNBP/Triton X-100); nanofiltrazione (filtri con pori da 20 nm)	9500	Cellule HEK in mezzo di coltura protein-free; rFVIII BDD; saccarosio nella formulazione finale	500UI - 2,5mL solv# 1000 UI - 2,5mL solv 1500 UI - 2,5mL solv 2000 UI - 2,5mL solv 3000 UI - 2,5mL solv 4000 UI - 2,5mL solv###	2-8°C Fino a 1 mese ≤25°C Dopo ric. 24 h ≤25°C
Kovaltry® (Bayer) <i>octocog alfa</i>	Cromatografia a scambio ionico; ultrafiltrazione; cromatografia per immunoaffinità (MoAb); cromatografia con chelante metallico	Detergente (Triton X 100); nanofiltrazione (filtri con pori da 20 nm)	4000	Cellule BHK in mezzo di coltura protein-free; rFVIII full lenght + gene HSP70; saccarosio nella formulazione finale	250 UI - 2,5 mL solv 500 UI - 2,5 mL solv 1000 UI - 2,5mL solv 2000 UI - 5mL solv 3000 UI - 5mL solv	2-8°C Fino a 12 mesi <25°C Dopo ric. 3 h ≤25°C

Afstyla® (CSL Behring) <i>Ionoctocog alfa</i>	4 fasi cromatografiche: immunoaffinità; scambio ionico; scambio cationico; scambio ionico (2); per esclusione	Solvente/detergente (TNBP/Polisorbato 80) nanofiltrazione (filtri con pori da 19 nm)	7400 - 16000	Cellule CHO in mezzo di coltura protein- free; rFVIII 'single chain', deleto di gran parte del dominio B e primi 4 aa del dominio A3; saccarosio nella formulazione finale	500 UI - 2,5 mL solv 1000 UI - 2,5 mL solv 1500 UI - 5 mL solv 2000 UI - 5 mL solv 3000 UI - 5 mL solv	2-8°C Fino a 3 mesi ≤25°C Dopo ric. 48 h ≤25°C
---	---	--	--------------	---	--	--

C. Prodotti da DNA ricombinante a emivita prolungata (ATC B02BD02)

Prodotto (Azienda Produttrice) <i>Molecola FVIII</i>	Metodi di purificazione	Metodi di inattivazione/ esclusione virale	Attività specific (UI/mg proteina)	Commenti	Confezioni disponibili ^{&}	Stabilità
Elocta® (SOBI) <i>efmoroctocog alfa</i>	Centrifugazione e filtrazione su membrana a scambio ionico Cromatografia a interazione idrofobica Ultrafiltrazione	Detergente (Triton X-100); nanofiltrazione (filtri da 15nm)	4000 - 10200	Cellule HEK in mezzo di coltura protein-free; rFVIII BDD, legame covalente con Fc di IgG1 umana ricombinante	250UI - 3 mL solv 500UI - 3 mL solv § 1000UI - 3 mL solv 1500UI - 3 mL solv 2000UI - 3 mL solv 3000UI - 3 mL solv	2-8°C Fino a 6 mesi ≤30°C Dopo ric. 6 h ≤30°C
Adynovi® (Takeda) <i>rurioctocog alfa pegol</i>	Immunoaffinità con MoAb di origine murina sintetizzati in colture cellulari protein-free + cromatografia a scambio ionico	Solvente/detergente (TNBP/Triton X -100/ Polisorbato 80)	4000 - 6500	Cellule CHO in mezzo di coltura protein-free; rFVIII full length; legame random con - branched (20 kDa, 2x10 kDa)	250 UI - 2 mL solv 500 UI - 2 mL solv 1000 UI - 2 mL solv 2000 UI - 5 mL solv	2-8°C Fino a 3 mesi ≤30°C Dopo ric. 3 h ≤30°C

Jivi® (Bayer) <i>damoctocog alfa pegol</i>	Cromatografia a scambio anionico; cromatografia per immunoaffinità con MoAb; cromatografia a scambio cationico; ultrafiltrazione	Detergente (Triton X 100); nanofiltrazione (filtri da 20 nm)	10000	Cellule BHK in mezzo di coltura protein-free; rFVIII BDD K1804C; legame "sito-specifico" con PEG-branched (60 kDa, 2x30 kDa)	250UI - 2.5 mL solv 500UI - 2.5 mL solv 1000UI - 2.5 mL solv 2000UI - 2.5 mL solv 3000UI - 2.5 mL solv	2-8°C Fino a 6 mesi ≤25°C Dopo ric. 3 h a t ambiente
Esperoct® (Novo Nordisk) <i>turoctocog alfa pegol</i>	Cromatografia per immunoaffinità con MoAb; cromatografia a scambio anionico; cromatografia per esclusione	Detergente (Triton X 100); doppia nanofiltrazione (filtri da 20 nm)	9500	Cellule CHO in mezzo di coltura protein-free; rFVIII BDT; legame sito-specifico con PEG 40 kDa (glicopeghilazione)	500 UI - 4 mL solv 1000 UI - 4mL solv 1500 UI - 4mL solv 2000 UI - 4 mL solv 3000 UI - 4mL solv	2-8°C Fino a 12 mesi ≤30°C, fino a 3 mesi 30-40°C Dopo ric. 24 h a 2-8°C, 4 h ≤30°C, 1 h 30-40°C

Altuvect ^{***} (SOBI) <i>efanesoctocog alfa</i>	Cromatografia per affinità; cromatografia a scambio anionico; cromatografia a modalità mista. Ultrafiltrazione	Detergente (Triton X 100); nanofiltrazione (filtri < 20 nm)	7300-9700	Cellule HEK in mezzo di coltura protein-free; due costrutti con legame disolfuro: rFVIII BDD-XTEN-Fc IgG1 e D'D3 VWF-XTEN-Fc IgG1	250 UI - 3 mL solv 500 UI - 3 mL solv § 1000 UI - 3 mL solv 2000 UI - 3 mL solv 3000 UI - 3 mL solv 4000 UI - 3 mL solv	2-8°C Fino a 6 mesi ≤30°C Dopo ric. uso immediato
--	--	---	-----------	---	--	--

aa: aminoacidi; BD: B-domain; BDD: B-domain delecto; BDT: B-domain troncato; BHK: baby hamster kidney; CHO: chinese hamster ovary; Fc IgG1: Frammento cristallizzabile delle Immunoglobuline G1; FL: full length; HEK: human embryonic kidney; HPPs: human plasma proteins; HSP70: heat shock protein 70; MoAb: anticorpi monoclonali; ND: non disponibile; ric.: ricostituzione; PEG: polietilenglicole; RCo: cofattore ristocetinico; solv: solvente; TNBP: tri-n-butyl-fosfato; VWF: Fattore von Willebrand.

*Tutti i prodotti sono prescrivibili in Classe A, con piano terapeutico. *Indicazione all'uso per Emofilia A e malattia di von Willebrand; &Tutte le confezioni contengono o prevedono la distribuzione di materiale per la ricostituzione e l'infusione del prodotto. ^Il prodotto, con la stessa denominazione, è distribuito in Italia anche in conto lavorazione da plasma raccolto da donatori volontari abituali italiani. °°Prodotto distribuito in Italia in conto lavorazione da plasma raccolto da donatori volontari abituali italiani. °°°Il prodotto è stato autorizzato da EMA nel giugno 2024 ed è in via di registrazione in Italia. **Sono registrate formulazioni fl 250 UI, 500 UI e 2000 UI ma non disponibili. § E' registrata fl 750 UI ma non disponibile. §§ Sono registrate fl 450 UI e 900 UI ma non disponibili. ^^Disponibile solo per ReFacto FuseNGO. #Sono registrate fl 250 UI e 2500 UI ma non disponibili. ## Prescrivibile in Classe C, su piano terapeutico di centri ospedalieri o di specialisti.

Tabella 2. Regimi di profilassi con concentrati di rFVIII secondo le indicazioni riportate in scheda tecnica

CONCENTRATI		REGIME/I DI PROFILASSI	NOTE
Emivita Standard (SHL)	Recombinate®	20-40 UI/Kg a intervalli di 2-3 giorni	
	Advate®	20-40 UI/Kg a intervalli di 2-3 giorni < 6 anni: 20-50 UI/Kg 3-4 giorni alla settimana	
	Refacto AF®	20-40 UI/kg ad intervalli di 2-3 giorni	
	Kovaltry®	20-40 UI/Kg 2-3 volte alla settimana < 6 anni: 20-50 UI/Kg 2-3 giorni alla settimana o a giorni alterni	
	Novoeight®	20-40 UI/kg ogni 2 giorni o 20-50 UI/Kg 3 giorni alla settimana Adulti e adolescenti anche 40-60 UI/kg ogni 3 giorni o due giorni alla settimana	
	Nuwiq®	20-40 UI/Kg a intervalli di 2-3 giorni	
	Afstyla®	20-50 UI/Kg 2-3 giorni alla settimana Pazienti pediatrici: 30-50 UI/Kg 2-3 giorni alla settimana	
Emivita Estesa (EHL)	Elocta®	50 UI/Kg a intervalli di 3-5 giorni La dose può essere regolata in un intervallo tra 25 e 65 UI/Kg	Nei bambini di età inferiore ai 12 anni possono essere necessarie somministrazioni a intervalli più frequenti o dosi più elevate
	Adynovi®	40-50 UI/Kg due volte alla settimana a intervallo di 3-4 giorni	Aggiustamenti delle dosi e degli intervalli tra le somministrazioni possono essere presi in considerazione sulla base dei livelli di FVIII raggiunti e della predisposizione individuale al sanguinamento

	Jivi®	45-60 UI/kg ogni 5 giorni. A seconda delle caratteristiche cliniche del paziente, la dose può essere di 60 UI/kg ogni 7 giorni o di 30-40 UI/kg due volte alla settimana	Nei pazienti in sovrappeso la dose massima/infusione non deve superare le 6.000 UI.
	Esperoct®	50 UI/kg ogni 4 giorni	Aggiustamenti della dose e differenti intervalli di somministrazione possono essere considerati sulla base dei livelli di fattore VIII e della tendenza individuale al sanguinamento
	Altuvect®*	50 UI/Kg una volta a settimana	

* Il prodotto è stato autorizzato da EMA nel giugno 2024, ed è in via di registrazione in Italia.

Tabella 3. Principali dati di efficacia e sicurezza dei concentrati di rFVIII EHL negli studi registrativi in PTPs

Farmaco	Studi fase 3 (n pazienti)			Studi di estensione (n pazienti)
	ABR*	Pazienti con ABR 0, %	Sicurezza	ABR*
Elocta®	Adolescenti e adulti (n=165) Profilassi personalizzata: 1.6 (0.0;4.7) Profilassi settimanale: 3.6 (1.9;8.4) Pediatrici (n=71) Profilassi bisettimanale: 1.96 (0.0;3.96) < 6 aa: 0.0 (0.0;3.96) > 6 aa: 2.01 (0.0;4.04)	45.3 17.4 46.4	No inibitori o sospensioni 7 NNA basali No inibitori o sospensioni NNA: 5 basali, 6 in studio	Adolescenti e adulti (n=158) Profilassi personalizzata: 0.7 (0.0;2.7) Profilassi settimanale: 2.2 (0.4;5.1) Profilassi modificata: 4.1 (1.2;8.8) Pediatrici (n=59) Profilassi personalizzata: < 6aa: 1.2 (0.6;2.4) > 6aa: 1.6 (0.6;3.6)
Jivi®	Adolescenti e adulti (n=131) Profilassi bisettimanale (HB): 4.1 (2.0; 10.6) Profilassi bisettimanale (NR): 1.9 (0.0; 5.2) Profilassi ogni 5 gg: 1.9 (0.0; 4.2) Profilassi ogni 7 gg: 3.9 (0.0; 6.5) Profilassi ogni 7 gg, fine studio: 0.7 (0.0;1.7) Pediatrici (n=73) <6 anni: 2.5 (1.2; 5.2) >6 anni: 2.9 (0.0; 6.7)	15.4 45.5 44.2 37.2 50.0 16 28.6	No inibitori 2 sospensioni (per reazioni da ipersensibilità) No inibitori 12 sospensioni (per reazioni da ipersensibilità e/o perdita di efficacia; 11 pazienti di età <6 anni)	Adolescenti e adulti (n=107) Profilassi bisettimanale: 1.6 (0.8; 3.6) Profilassi ogni 5 gg: 1.2 (0.0; 4.6) Profilassi ogni 7 gg: 0.7 (0.0; 1.7) Frequenza variabile: 3.1 (1.1; 5.9) Pediatrici (n=69) < 6 aa: 1.5 (0.7; 2.8) >6 aa: 2.9 (0.0; 6.7)
Adynovi®	Adolescenti e adulti (n=138) Profilassi bisettimanale: 1.9 (0.0; 5.8) Pediatrici (n=66) Profilassi bisettimanale: 2.0 (0.0;3.9)	39.6 38	No inibitori o sospensioni NNA: 9 basali, 7 durante lo studio No inibitori o sospensioni NNA: 16 basali, 5 in corso	Adulti (n=110) Profilassi bisettimanale: 2.23 (1.85-2.69) Profilassi PK-guidata: 2.64 (1.70-4.08) Adolescenti (n=29) Profilassi bisettimanale: 2.17 (1.67-2.81) Profilassi PK-guidata: 1.38 (0.58-3.32)

				Pediatrici (n=72) < 6 aa Profilassi bisettimanale: 1.52 (1.04-2.23) Profilassi PK-guidata: 2.44 (0.71-8.36) >6aa Profilassi bisettimanale: 2.00 (1.32-3.03) Profilassi PK-guidata: 4.98 (3.15-7.86)
Esperoct®	Adolescenti e adulti (n=186) Profilassi ogni 4 gg: 1.3 (0.0;4.6) Pediatrici (n=68) Profilassi bisettimanale: 2.0 (0.0;2.8)	40 42.6	1 inibitore 3 NNA basali No inibitori; 2 sospensioni (1 per reazione allergica) NNA: 23 basali, 1 durante lo studio	Adolescenti e adulti (n=134) Profilassi ogni 4 gg: 0.84 (0;2.41) Profilassi ogni 7 gg: 1.7 (0.4;6.4) Pediatrici (n=62) Profilassi bisettimanale 0.81 (0.20; 1.62)

Altuvoc®	Adolescenti e adulti (n=133) Profilassi settimanale: 0.0 (0.0;1.04) Pediatrici (n=74) Profilassi settimanale: 0.0 (0.0;1.02)	65 64	No inibitori, 9 sospensioni NNA: 11 basali, 4 nel corso dello studio No inibitori, 2 sospensioni No NNA	Adolescenti e adulti (n= 146)** Profilassi ogni 7 gg: 0.0 Pediatrici (n=52)** Profilassi settimanale: 0.0
-----------------	---	--------------	---	--

*Sono riportate le mediane e il range interquartile (IQR), fatta eccezione per gli studi di estensione con Adynovi, da cui si ricavano le medie con l'intervallo di confidenza al 95% (95% IC); **dati dalla seconda interim analysis, pubblicati in forma di abstract (ref. 92 e 93).

aa: anni. ABR: annualized bleeding rate. gg: giorni. EHL: Extended half-life. HB: pazienti 'Heavy Bleeders' non randomizzati a regimi con intervallo prolungato NNA: anticorpi non neutralizzanti (contro FVIII, PEG o farmaco nel complesso). NR: pazienti eleggibili ma non randomizzati a regimi con intervallo prolungato. PK: farmacocinetica; PTPs: pazienti precedentemente trattati (Previously Treated Patients).

Tabella 4. Prodotti contenenti Fattore IX di origine plasmatica e ricombinante registrati in Italia°

A. Prodotti di derivazione plasmatica (ATC B02BD04)						
Prodotto (Azienda Produttrice)	Metodi di purificazione	Metodi di inattivazione/ esclusione virale	Attività specifica (UI/mg proteina)	Commenti	Confezioni disponibili^{&}	Stabilità
Aimafix® IXED® ^{oo} (Kedrion)	Scambio ionico, cromatografia per affinità con eparina, filtrazione	Solvente/detergente (TNBP/Tween 80) + nanofiltrazione (con membrane filtranti da 35 nm + 15 nm) + calore secco 30 min a 100°C	≥150	antitrombina eparina no albumina	500 UI - 10mL solv 1000UI - 10mL solv.	2-8°C Uso immediato dopo ric.
AlphaNine® (Grifols)	Scambio ionico + cromatografia con doppio ligando polisaccaridico	Solvente/detergente + nanofiltrazione	>10	eparina no antitrombina no albumina	500 UI - 10 mL solv 1000 UI - 10 mL solv 1500UI - 10 mL solv	2-8°C Uso immediato dopo ric.
FIXNOVE® (Takeda)	Scambio ionico + cromatografia a interazione idrofobica	Detergente (Polisorbato 80) + riscaldamento al vapore per 10 ore a 60°C e 1 ora a 80°C	>50	no antitrombina no eparina	1200 UI - 10 mL solv	2-8°C Fino a 3 mesi a ≤25°C Dopo ric. 3 h ≤25°C
Octanine ® (Octapharma)	Cromatografia a scambio ionico, cromatografia per affinità con eparina, ultrafiltrazione/diafiltrazione	Solvente/detergente + nanofiltrazione	>100	eparina no albumina	500 UI - 5 mL solv 1000 UI - 10 mL solv	≤25°C Dopo ric. 8 h ≤25°C

B. Prodotti da DNA ricombinante a emivita standard (ATC B02BD04)						
Prodotto (Azienda Produttrice) <i>Molecola FIX</i>	Metodi di purificazione	Metodi di inattivazione/ esclusione virale	Attività specifica (UI/mg proteina)	Commenti	Confezioni disponibili ^{&}	Stabilità
BeneFIX [®] (Pfizer) <i>nonacog alfa</i>	4 fasi cromatografiche: a scambio ionico; in solfato di cellulosa; in ceramica di idrossiapatite; per affinità con chelanti metallici	3 fasi di filtrazione, inclusa nanofiltrazione (filtri con pori da 20 nm)	>200	Cellule CHO in mezzo di coltura privo di proteine umane o animali; saccarosio come stabilizzante nella formulazione finale.	250 UI - 5 mL solv 500 UI - 5 mL solv 1000 UI - 5 mL solv 1500 UI - 5 mL solv 2000 UI - 5 mL solv 3000 UI - 5 mL solv	≤30°C Dopo ric. 3 h ≤25°C
Rixubis [®] (Takeda; in licenza a BIOVIIIx) <i>nonacog gamma</i>	Cromatografia a scambio ionico	Solvente/detergente (TNBP/Triton X 100/Polisorbato 80) nanofiltrazione (filtri con pori da 15 nm)	~200-390	Cellule CHO in mezzo di coltura protein-free; saccarosio quale stabilizzante nella formulazione finale.	250 UI - 5 mL solv 500 UI - 5 mL solv 1000 UI - 5 mL solv 2000 UI - 5 mL solv 3000 UI - 5 mL solv	≤30°C Dopo ric. 3 h ≤30°C

C. Prodotti da DNA ricombinante a emivita prolungata (ATC B02BD04)						
Prodotto (Azienda Produttrice) <i>Molecola FIX</i>	Metodi di purificazione	Metodi di inattivazione/ esclusione virale	Attività specifica (UI/mg proteina)	Commenti	Confezioni disponibili ^{&}	Stabilità
Idelvion [®] (CSL Behring) <i>albutrepenonacog alfa</i>	Due cromatografie a scambio anionico (POROS HQ 50 + Fractogel EMD); cromatografia a	Solvente/detergente (TNBP/Polisorbato 80) due passaggi di nanofiltrazione	54-85	Cellule CHO in mezzo di coltura protein-free. Proteina di fusione con albumina umana	500 UI - 2,5 mL solv* 1000 UI - 2,5 mL solv 2000 UI - 5 mL solv	≤25°C Dopo ric. 8 h ≤25°C

	interazione idrofobica; cromatografia per affinità	(filtri con pori da 20 nm).		ricombinante		
Alprolix® (SOBI) <i>eftrenonacog alfa</i>	Centrifugazione e filtrazione; ultrafiltrazione; cromatografia di affinità con Proteina A (MabSelect SuReTM); cromatografia scambio anionico; cromatografia di pseudo-affinità (Q Sepharose FF)	Detergente (Triton X 100); nanofiltrazione (filtri con pori di 15 nm)	55-84	Cellule HEK in mezzo di coltura protein-free; legame covalente con frammento Fc di IgG1 umana ricombinante	250 UI - 5 ml solv 500 UI - 5 ml solv 1000 UI - 5 ml solv 2000 UI - 5 ml solv 3000 UI - 5 ml solv	2-8°C Fino a 6 mesi ≤30°C Dopo ric. 6 h ≤30°C
Refixia® (Novo Nordisk) <i>nonacog beta pegol</i>	Cromatografia per immunoaffinità con MoAb; cromatografia a scambio anionico e a interazione idrofobica; cromatografia per esclusione; ultrafiltrazione	Detergente (Triton X 100); nanofiltrazione (filtri con pori di 20 mm)	~144	Cellule CHO in mezzo di coltura protein-free; legame sito-specifico con PEG 40 kDa (glicopegilazione)	500 UI - 4 mL solv 1000 UI - 4 mL solv 1500 UI - 4 mL solv 2000 UI - 4 mL solv 3000 UI - 4 mL solv	2-8°C Fino a 12 mesi ≤30°C Dopo ric. 24 h 2-8°C, 4 h ≤30°C

°Tutti i prodotti sono prescrivibili in Classe A, con piano terapeutico. °°prodotto in conto lavorazione derivante da plasma raccolto da donatori volontari abituali italiani. *Sono registrate fl 250 UI e 3500 UI ma non disponibili.

CHO; cinese hamster ovary; Fc IgG1: Frammento cristallizzabile delle Immunoglobuline G1; HEK: human embryonic kidney; MoAb: anticorpi monoclonali; PEG: polietilenglicole; TNBP: tri-n-butyl-fosfato

Tabella 5: Regimi di profilassi con concentrati di rFIX secondo le indicazioni riportate in scheda tecnica

CONCENTRATI		REGIME/I DI PROFILASSI	NOTE
Emivita Standard (SHL)	Benefix®	40 UI/Kg a intervalli di 3-4 giorni	In alcuni casi, specialmente nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli di somministrazione più brevi e/o dosi più elevate.
	Rixubis®	> 12 anni: 40-60 UI/kg a intervalli di 3-4 giorni < 12 anni: 40-80 UI/Kg a intervalli di 3-4 giorni	

Emivita Estesa (EHL)	Idelvion®	> 12 anni: 35-50 UI/kg una volta alla settimana. Alcuni pazienti che mostrano un controllo ottimale della patologia con regime di somministrazione una volta alla settimana possono essere indirizzati a praticare un regime a dose fino a 75 UI/kg e intervalli di somministrazione ogni 10 o 14 giorni. <12 anni: 35-50 UI/kg una volta alla settimana	Per pazienti di età >18 anni, può essere presa in considerazione un'ulteriore estensione dell'intervallo di somministrazione
	Alprolix®	>12 anni: 50 UI/kg una volta alla settimana, regolando la dose in base alla risposta individuale, oppure 100 UI/kg una volta ogni 10 giorni, regolando l'intervallo di somministrazione in base alla risposta individuale. Pazienti < 12 anni: 50-60 UI/Kg ogni 7 giorni	Alcuni pazienti ben controllati con un regime di somministrazione a intervallo di 10 giorni possono eventualmente essere passati a un intervallo tra le somministrazioni di 14 giorni o più.
	Refixia®	40 UI/kg una volta alla settimana.	Possono essere considerati aggiustamenti della dose e somministrazione a differenti intervalli sulla base dei livelli di FIX e della tendenza individuale al

			sanguinamento.
--	--	--	----------------

Tabella 6. Principali dati di efficacia e sicurezza dei concentrati di rFIX EHL negli studi registrati in PTPs

Farmaco	Studi fase 3 (n pazienti)			Studi di estensione (n pazienti)
	ABR*	Pazienti con ABR 0, %	Sicurezza	ABR*
Alprolix®	Adolescenti e adulti (n=87) personalizzata: 1.4 (0.0;3.4) Profilassi settimanale: 3.0 (1.0;4.4) Pediatrici (n=30) Profilassi bisettimanale < 6aa: 1.1 (0.0;2.9) > 6aa: 2.01 (0.0;4.2)	Profilassi 42 23 33	No inibitori 1 sospensione 4 NNA basali No inibitori	Adolescenti e adulti Profilassi personalizzata: 1.9 (0.8;4.0) Profilassi settimanale: 2.3 (0.4;5.2) Profilassi modificata: 2.9 (1.1; 5.4) Pediatrici Profilassi settimanale: < 6 aa: 1.0 (0.0;2.3) > 6 aa: 1.1 (0.5;2.3) Profilassi personalizzata > 6 aa: 3.7 (3.5;5.2)
Idelvion®	Adolescenti e adulti (n=68) Profilassi ogni 7 gg: 0.0 (0; 1.9) Profilassi ogni 10 gg: 0.0 (0;1.8) Profilassi ogni 14 gg: 1.1 (0; 2.7) Pediatrici (n=27) Profilassi ogni 7 gg: 3.1 (0.9; 5.9)	NR 66.7	No inibitori e NNA 2 sospensioni (1 reazione da ipersensibilità) No inibitori e NNA	Adolescenti e adulti (n=91) Profilassi ogni 7 gg: 1.3 (0.4;4.2) Profilassi ogni 10 gg: 0.8 (0.3; 4.9) Profilassi ogni 14 gg: 0.9 (0;2.9) Profilassi ogni 21gg: 0.3 (0;2.5) Pediatrici (n=37) Profilassi ogni 7 gg: 2.0 (0.7; 4.7) Profilassi ogni 10 gg: 3.5 (0.8; 6.7) Profilassi ogni 14 gg: 5.6 (2.0; 6.9)
Refixia®	Adolescenti e adulti (n=74) Profilassi settimanale 1.04 (0.0; 4.0) Pediatrici (n=25) Profilassi settimanale 1.0 (NR)	39.6 38	No inibitori NNA: 3 basali, 1 in studio No inibitori e NNA	Adolescenti e adulti (n=49) Profilassi settimanale: 0.0 (0.0;1.0)

*Sono riportate le mediane con il range interquartile (IQR), quest'ultima non riportata nello studio di fase 3 pediatrico di Refixia. aa: anni. ABR: tasso di emorragie annualizzato (Annualized Bleeding Rate). gg: giorni. NNA: anticorpi non neutralizzanti (contro FIX, PEG o farmaco nel complesso). NR: non riportato. PTPs: pazienti precedentemente trattati (Previously Treated Patients).

Tabella 7. Prodotti per la terapia non sostitutiva registrati o in via di autorizzazione in Italia

PRODOTTO		STATO REGISTRATIVO E INDICAZIONI	REGIME DI PROFILASSI	Confezioni disponibili
MIMETICI DEL FVIIIa	Emicizumab (Hemlibra® Roche)	Registrato in Italia per: Emofilia A con inibitore ad alta risposta anamnestica con FVIII residuo <2% Emofilia A grave senza inibitore Emofilia A moderata con fenotipo emorragico grave**	Carico: 3 mg/Kg ogni 7 giorni per 4 settimane Mantenimento: 1,5 mg/Kg ogni 7 giorni 3 mg/Kg ogni 14 giorni 1,5 mg/Kg ogni 28 giorni	Concentrazione 30 mg/mL - fl 12 mg/0.4 mL - fl 30 mg/1 mL Concentrazione 150 mg/mL - fl 60 mg/0.4 mL - fl 105 mg/0.7 mL - fl 150 mg/ 1 mL
RIBILANCIANTI DELL'EMOSTASI Anticorpi monoclonali anti-TFPI*	Concizumab (Alhemo® Novo Nordisk)	Autorizzato da EMA per: Emofilia A e B con inibitore, età ≥ 12 anni	Carico: 1 mg/Kg Mantenimento: 0,20 mg/Kg/die dal giorno successivo alla dose di carico fino a definizione della dose individuale (0,15 – 0,20 – 0,25 mg/Kg) mediante dosaggio dopo 4 settimane della concentrazione del farmaco^	15 mg/1.5 mL (10 mg)° 60 mg/1.5 mL (40 mg)° 150 mg/1.5 mL (100 mg)° 300 mg/3 mL (100 mg)°
	Marstacimab (Hypmavzi® Pfizer)	Autorizzato da EMA per: Emofilia A e B grave senza inibitore, età ≥ 12 anni e peso almeno 35 Kg	Carico: 300 mg Mantenimento: 150 mg/Kg ogni 7 giorni; possibile incremento della dose a 300 mg/Kg in pazienti ≥50 Kg se controllo inadeguato delle emorragie	150 mg/1 mL°°

*Entrambi i prodotti al momento autorizzati da EMA in questa classe sono anticorpi monoclonali diretti contro il dominio Kunitz 2 del TFPI. **Secondo i criteri di rimborsabilità definiti da AIFA: insorgenza precoce del primo sanguinamento (<6 mesi) o del primo ematoma spontaneo (<2 anni); frequenza di 2 o più emorragie spontanee trattate negli ultimi 12 mesi; sanguinamento spontaneo in sede critica (muscolare, intracranica o comunque potenzialmente pericolosa per la vita); segni precoci di danno articolare alla valutazione ecografica o funzionale; artropatia clinicamente evidente. ^La dose di profilassi resta 0,20 mg/Kg/die se la concentrazione plasmatica di concizumab risulta 200-4000 ng/mL; per concentrazioni <200 ng/mL, la dose viene incrementata a 0,25 mg/Kg/die, mentre in pazienti con concentrazioni >4000 ng/mL, la dose è ridotta a 0,15 mg/Kg/die. Ulteriori valutazioni della concentrazione di concizumab sono possibili dopo 8 settimane di trattamento con la stessa dose di mantenimento, ove necessario in relazione alla situazione clinica. °Penna pre-riempita. °°Siringa o penna pre-riempita

Tabella 8. Principali dati di efficacia e sicurezza degli agenti non sostitutivi negli studi registrativi[§]

A. EMICIZUMAB						
Studio clinico	Popolazione in studio	Pazienti, n	Disegno dello studio	Efficacia - Model-based ABR (95% IC)	Sicurezza	Risultati a più lungo termine
HAVEN 1	Emofilia A con inibitore di età ≥ 12 anni	109	2 bracci randomizzati 2 bracci non randomizzati	ABR: 5.5 (3.6-8.6) ABR per emorragie trattate: 2.9 (1.7-5.0)	2 trombosi, 3 TMA, 2 ADA (0 neutralizzanti)	HAVEN 1-4 , n=401 Mediana 120 settimane ABR° 2.6 (2.2-3.1) ABR per emorragie trattate° 1.4 (1.10-1.74) 74.1% 0 emorragie 3 TMA, 4 eventi trombotici#
HAVEN 2	Emofilia A con inibitore di età < 12 anni	88	Braccio singolo, tutti i pazienti hanno ricevuto emicizumab	ABR: 1.5 mg/kg ogni 7 gg: 3.2 (1.94-5.22) 3 mg/kg ogni 14 gg: 1.5 (0.62-3.4) 6 mg/kg ogni 28 gg: 3.8 (1.4-10.11) ABR per emorragie trattate: 1.5 mg/kg ogni 7 gg: 0.3 (0.17-0.50) 3 mg/kg ogni 14 gg: 0.2 (0.03-1.72) 6 mg/kg ogni 28 gg: 2.2 (0.69-6.81)	No trombosi o TMA 4 ADA (1 neutralizzante) 1 reazione allergica	
HAVEN 3	Emofilia A senza inibitore di età ≥ 12 anni	152	Studio randomizzato di confronto tra profilassi con emicizumab e terapia sostitutiva in profilassi o a domanda	ABR: 1.5 mg/kg ogni 7 gg 2.5 (1.6-3.9) 3 mg/kg ogni 14 gg 2.6 (1.6-4.3) ABR per emorragie trattate: 1.5 mg/kg ogni 7 gg: 1.5 (0.9-2.5) 3.0 mg/kg ogni 14 gg: 1.3 (0.8-2.3)	No trombosi o TMA 6 ADA (0 neutralizzanti)	
HAVEN 4	Emofilia A con e senza inibitore di età ≥ 12 anni	48	Studio di farmacocinetica	ABR: 4.5 (3.1-6.6) ABR per emorragie trattate: 2.4 (1.4-4.3)	No trombosi o TMA 2 ADA (0 neutralizzanti)	HAVEN 3-4 , n=191 Mediana 248 settimane ABR° 2.1 (1.73-2.54) ABR per emorragie trattate° 1.4 (1.10-1.74) 78.8% 0 emorragie 2 eventi trombotici ritenuti non correlati^ 8 ADA transitori
HAVEN 6	Emofilia A moderata e lieve	73	Braccio singolo, tutti i pazienti hanno ricevuto emicizumab	ABR: 2.3 (1.67–3.12) ABR per emorragie trattate: 0.9 (0.55-1.52)	1 trombosi [¶] , no TMA 2 ADA (2 neutralizzanti)	ND

B. CONCIZUMAB						
Studio clinico	Popolazione in studio	Pazienti, n	Disegno dello studio	Efficacia - mediano ABR (IQR)	Sicurezza	Risultati a più lungo termine
Explorer 7	Emofilia A e B con inibitore di età ≥ 12 anni	114	2 bracci randomizzati 2 bracci non randomizzati	ABR: 2.2 (0.0-5.3) ABR per emorragie trattate: 0.0 (0.0-1.6)	2 reazioni ipersensibilità 1 trombosi* 33 ADA (26%), 8 neutralizzanti in vitro, senza effetti clinici	ND

C. MARSTACIMAB						
Studio clinico	Popolazione in studio	Pazienti, n	Disegno dello studio	Efficacia – ABR mediano (IQR)	Sicurezza	Risultati a più lungo termine
BASIS	Emofilia A grave e B con FIX $\leq 2\%$ senza inibitore di età ≥ 12 anni e peso ≥ 35 Kg	116	2 bracci non randomizzati	ABR per emorragie trattate [#] : precedente OD: 2.02 (0.00-4.25) precedente RP: 2.02 (0.00-6.09)	11 reazioni ipersensibilità** 1 trombosi ^{°°} 23 ADA (20%), 22 transitori; 6 neutralizzanti in vitro, senza effetti clinici	ND

ABR: tasso di emorragie annualizzato (Annualized Bleeding Rate). ADA: anticorpi antifarmaco. IC: intervallo di confidenza. IQR: intervallo inter-quartile. OD: trattamento a domanda. RP: profilassi continua. TMA: microangiopatia trombotica.

§Sono presentati in tabella gli studi relativi a emicizumab, registrato in Italia, e ai due prodotti autorizzati da EMA e in valutazione da AIFA, concizumab e marstacimab. [°]Model-based, 95% IC. [¶]trombosi emorroidaria. [#]2 eventi trombotici non correlati a concomitante terapia con aPCC, 1 occlusione di PICC (HAVEN 1) e 1 infarto miocardico (HAVEN 3), [^]2 eventi coronarici, uno dei quali alla revisione dei dati senza evidenza di trombosi; ^{*}infarto renale in concomitanza di trattamento per emorragia con rFVIIa in un paziente con fattori di rischio concomitanti (obesità, ipercolesterolemia, multiple rimozioni e posizionamenti di dispositivi di accesso venoso centrale), prima dell'introduzione delle strategie di mitigazione del rischio. [#]Dati presentati per 33 pazienti in OD e 83 in RP prima del trattamento con il farmaco in studio. ^{**}Reazioni sistemiche o localizzate (congiuntiviti, rinito, rash, eczema, prurito), tutte non gravi e di breve durata. ^{°°}Occlusione di un port-a-cath, rapidamente risolta mediante lavaggio con soluzione fisiologica. E' riportato un caso di trombosi emorroidaria sottoposto a drenaggio chirurgico senza sospensione del trattamento.

Tabella 9. Caratteristiche dei prodotti per la terapia genica in emofilia A e B e principali dati di efficacia e sicurezza negli studi registrativi

Prodotto (Azienda produttrice)	Transgene	Vettore, cellula di produzione	Indicazione dose	Studio pazienti n	Efficacia	Sicurezza	Risultati a più lungo termine
Roctavian® <i>Valoctocogene roxaparvovec</i> (BioMarin)	F8 BDD codon- optimized	AAV5 Baculovirus linea cellulare di insetto	Emofilia A grave ≥18 anni [^] 6x10 ¹³ vg/Kg	GENEr8-1 132	A 104 settimane di follow-up: ABR*: 0.0 (0.0-0.4) - 0.7 ABR 0: 84% FVIII (CSA): 22.0 (16.4- 27.7)**; ≥40%: 15.9%; ≥5-<40%: 58.3%; ≥3-5%: 10.6%; <3%:15.2%	Incremento ALT: 88%, steroidi 78.4% Anafilassi 2.2% No inibitori, episodi trombotici e neoplasie	A 4 anni: ABR: 0.0 - 0.9* ABR 0: 74% FVIII (CSA): 16.1±2.5%^^ ≥40%: 7.7%; ≥5-<40%: 52.3%; ≥3-<5%: 13.8%; <3%:26.2% Incremento ALT: 43%, steroidi 0 No inibitori e episodi trombotici; 1 neoplasia°
Hemgenix® & <i>Etranacogene dezaparvovec</i> (CSL Behring)	F9 variante Padova codon- optimized	AAV5 Baculovirus linea cellulare di insetto	Emofilia B con livello FIX ≤2% ≥18 anni [#] 2x10 ¹³ gc/Kg	HOPE-B 53	A 18 mesi di follow-up: ABR [§] : 1.51 (0.81-2.82) ABR 0: 63% FIX (OSA): a 6 mesi 39.0±18.7% (8.2-97.1)°°; a 18 mesi 36.9±21.4% (4.5-122%)	Incremento ALT: 20%, steroidi 17% No inibitori, episodi trombotici e neoplasie [§]	A 48 mesi: ABR: 0.40 (0.24-0.67)** ABR 0: 72% FIX (OSA) 37.4±16.7% (4.7-80.1%)°° Assenza di epatotossicità tardiva

*per emorragie trattate; mediana (IQR, range interquartile) - media. **Media (95% IC). ^Negatività per anticorpi anti-AAV5, non storia di inibitore. °Un caso di leucemia linfoblastica acuta a cellule B, nesso di causalità con il trattamento improbabile. §Approvato da EMA, in valutazione da parte di AIFA. #Non storia di inibitore; dati limitati in pazienti con anticorpi anti-AAV5 con titolo >1:678 che possono ridurre l'efficacia della terapia. §Emorragie totali; modello di regressione binomiale negativa (95% IC), valutazione mesi 7-18. °°Media± 1 deviazione standard (range); ^^Media± errore standard (SE). §Un caso di epatocarcinoma, considerato non correlato al trattamento dopo analisi di integrazione del vettore.

AAV5: Virus adeno-associato, sierotipo 5. ABR: tasso di emorragie annualizzato (Annualized Bleeding Rate). BDD: deleto del dominio B. CSA: dosaggio con metodo cromogenico. FVIII: Fattore VIII. gc: copie genoma. OSA: metodo coagulante one-stage. vg: genomi del vettore.

Tabella 10. Definizione dei regimi di profilassi in relazione agli obiettivi del trattamento

Regime di profilassi	Definizione	Obiettivi
Profilassi primaria	Profilassi regolare continua iniziata precocemente, in assenza di danno articolare documentabile all'esame fisico documentati da indagini strumentali, idealmente in assenza di episodi di emartro clinicamente evidenti e comunque prima di un secondo episodio e dei 3 anni di età	Preservare salute articolare e equilibrio muscolo-scheletrico ottimale. Garantire possibilità di condurre vita attiva, in maniera non dissimile da quella dei coetanei; prevenire ogni limitazione psico-fisica che possa interferire con la qualità di vita
Profilassi secondaria	Profilassi regolare continua iniziata dopo due o più episodi di emartro clinicamente evidenti, prima dell'insorgenza di chiaro danno articolare, in genere dopo i 3 anni di età	Preservare salute articolare e sviluppo muscolo-scheletrico senza significative limitazioni funzionali. Garantire vita attiva, paragonabile a quella dei coetanei, in assenza di significative limitazioni psico-fisiche che possano limitare la qualità di vita
Profilassi terziaria	Profilassi regolare continua iniziata dopo l'insorgenza di danno articolare documentabile da indagini strumentali, iniziata, in genere, in età adolescenziale o adulta	Limitare la progressione del danno articolare e dell'impatto dell'artropatia in termini di dolore e limitazioni funzionali. Mantenere uno stile di vita attiva, ridurre le limitazioni psico-fisiche e l'impatto dell'artropatia sulla qualità di vita

Tabella 11. Caratteristiche della profilassi con prodotti sostitutivi e non sostitutivi per l'emofilia A senza inibitore

Caratteristica/dato	Terapia sostitutiva (concentrati di FVIII)	Terapia non sostitutiva (emicizumab)*
Indicazioni autorizzate	Emofilia A di tutte le gravità Tutte le età per i concentrati SHL e EHL^ a eccezione di quelli contenenti PEG che sono utilizzabili solo in pazienti di età ≥ 12 anni	Tutte le età. Emofilia A grave e moderata con fenotipo emorragico grave°
Via di somministrazione	endovenosa	Iniezione sottocutanea
Frequenza di somministrazione	Da ogni 2 giorni a ogni 7 giorni Variabile in relazione al tipo di prodotto, agli obiettivi clinici e alla risposta PK individuale	Ogni 7 giorni, ogni 14 giorni o ogni 28 giorni Predefinita, indipendente da obiettivi clinici e caratteristiche individuali
Efficacia emostatica	Variabile in relazione al tempo intercorso dall'infusione (picco e valle), al tipo di prodotto, alla dose e frequenza delle infusioni e alla PK individuale Modulabile con variazioni del regime di profilassi (dose, frequenza) in relazione agli obiettivi clinici	Fissa nella fase di mantenimento (stimata nel range dell'emofilia lieve) Non modulabile con variazioni del regime di profilassi
Trattamento episodico	Dosi aggiuntive o a frequenza modificata dello stesso prodotto in uso per la profilassi	Non utilizzabile; necessario il ricorso a trattamento con concentrati di FVIII
Inibitore	Possibile sviluppo di inibitore anti-FVIII, rischio correlato alla storia di precedenti esposizioni Ridotta efficacia o inefficacia in presenza di	Rara insorgenza di ADA neutralizzanti Efficace in presenza di inibitori anti-FVIII

	inibitore, in relazione al titolo	
Monitoraggio di laboratorio	Possibile con test standardizzati (da valutare l'uso di test specifici per alcuni concentrati) Praticato abitualmente per il monitoraggio del trattamento (livelli di FVIII al picco e a valle, ricerca inibitore, eventuali valutazioni di PK individuale)	Non richiesto ai fini di monitoraggio del trattamento e, al momento, non attuabile a causa della mancanza di test validati Interferenze sui comuni test coagulativi di laboratorio (aPTT ratio ridotto e livelli di FVIII falsamente molto elevati con metodo one stage; necessario l'utilizzo del metodo cromogenico con reagenti di origine bovina in caso di indicazioni a dosare FVIII e/o inibitore)
Evidenze di efficacia e sicurezza disponibili	A lungo termine per concentrati SHL A breve-medio-lungo termine per concentrati EHL	A medio termine

*Al momento unico prodotto autorizzato in Italia. ^Si comprende in questo gruppo anche efanesoctocog alfa, non ancora registrato in Italia, che rappresenta un prodotto EHL di nuova generazione. °Secondo criteri definiti da AIFA (vedi Capitolo 2)

ADA, anticorpi anti-farmaco; APTT, tempo di tromboplastina parziale attivata; EHL, extended half-life; FVIII, fattore VIIIPEG, polietilenglicole; PK, farmacocinetica; SHL, standard half-life;

Tabella 12. Indicatori suggeriti per la valutazione degli esiti di gestione e trattamento delle persone con emofilia

Esiti clinici	Esiti riportati dal paziente	Indicatore/strumento suggerito	Ulteriori valutazioni*	Frequenza valutazione
Eventi emorragici, frequenza e tipologia		Eventi emorragici totali (ABR) Eventi emorragici articolari (AJBR) Monitoraggio <i>target joint</i> ** Emorragie gravi o inattese°	Eventi emorragici spontanei e traumatici	In tempo reale, comunque ad ogni accesso, almeno annuale
Sicurezza del trattamento		Eventi avversi Inibitore anti-FVIII/FIX^ Dosaggio FVIII/FIX#		Ad ogni accesso, almeno annuale
Stato fisico/funzionale corporeo, in particolare muscolo-scheletrico		Esami ematochimici di routine HJHS 2.1 HEAD-US Monitoraggio <i>problem joint</i> **		Almeno annuale
	Dolore	VAS/NRS Wong-Baker in età pediatrica	BPI Short Form (v.2) Utilizzo di farmaci analgesici/antinfiammatori	Ad ogni accesso
	Attività/partecipazione, HRQoL	EQ-5D-5L	HAL/PED-HAL Questionari specifici di HRQoL Hemo-Sat	Almeno annuale
	Aderenza al trattamento	Registrazioni terapia domiciliare		Almeno annuale

*da effettuarsi ove disponibili; **definite come articolazioni in cui si siano verificate tre o più emorragie spontanee nell'arco di 6 mesi (373); °in relazione alla storia clinica del paziente, alle circostanze dell'evento e al trattamento sostitutivo; ^in base alla storia di esposizioni al concentrato o in caso di sospetto clinico; #In corso di terapia sostitutiva, per valutazioni degli esiti della profilassi, di farmacocinetica o in caso di eventi specifici (emorragie, sospetto di ridotta efficacia clinica); °°definite come articolazioni che presentino dolore cronico, limitazione del movimento o chiari segni di danno alle indagini strumentali (436).

ABR, Annual/ized Bleeding Rate; AJBR, Annual/ized Joint Bleeding Rate; BPI Short Form (v.2), Brief Pain Inventory forma breve (versione 2); EQ-5D-5L, EuroQoL 5 dimensioni e 5 livellia; HAL, Haemophilia Activity List; HEAD-US, Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound; Hemo-Sat, questionario di soddisfazione del trattamento; HJHS 2.1, Haemophilia Joint Health Score, versione 2.1; HRQoL, Health-Related Quality of Life; NRS, numerical rating scale; PED-HAL, Pediatric Hemophilia Activity List; VAS visual analogic scale.

Tabella 13. Indicazioni per il monitoraggio dell'insorgenza di inibitore in pazienti con emofilia A e B

- **All'inizio della storia infusionale con i concentrati di FVIII o FIX**
 - Nei pazienti con emofilia A e B grave e non grave in trattamento a domanda o in regime di profilassi
 - ogni 4-5 ED nei primi 20 ED
 - ogni 10 ED tra 20 e 50 ED
 - ogni 3-6 mesi tra 50 e 150 ED
 - almeno annualmente dopo 150 ED
 - Nei pazienti con emofilia B grave
 - In caso di comparsa di reazioni allergiche
 - Nei pazienti con emofilia A non grave in trattamento a domanda
 - ogni 4-5 ED fino al raggiungimento di almeno 100 ED
 - almeno annualmente dopo che siano stati raggiunti 100 ED
 - **Prima di un intervento chirurgico**
 - **Dopo trattamento intensivo con i concentrati (>5 ED consecutivi)**
 - **In caso di incremento della frequenza/gravità di emorragie in corso di profilassi a dosi adeguate e praticata con buona aderenza**
 - **In caso di risposta clinica non ottimale al trattamento di un episodio emorragico o in occasione di profilassi per chirurgia o procedure invasive**
 - **In caso di riscontro di recovery in vivo, emivita del concentrato o livelli di FVIII o FIX pre-infusione inferiori all'atteso**
-

ED, giorni di esposizione (exposure days) a FVIII o FIX esogeno.

Tabella 14. Dosaggi dei concentrati di FVIII o FIX per il trattamento a domanda nei pazienti con emofilia A e B^{17,18}

Condizione clinica	Emofilia A Dose FVIII* (UI/Kg)	Emofilia B Dose FIX* (UI/Kg)	Durata del trattamento** (giorni)
Ematoma o ematoma muscolare di lieve o media gravità	20 – 30	40 – 60	1-2
Ematoma muscolare grave (ileopsoas o muscoli profondi, con compressione vascolo-nervosa o anemizzazione)			
Trattamento iniziale	40 – 50	60 – 80	1-2
Mantenimento	20 – 30	30 – 60	3-5
Emorragia cerebrale/spinale			
Emorragia gastro-intestinale			
Emorragie del collo-faringe^			
Trattamento iniziale	50 – 100	50 – 100	1-7
Mantenimento	20 – 30	20 – 40	8-21
Emorragia renale	20 – 30	30 – 40	5-7
Trauma accidentale di media gravità	30 – 50	40 – 60	
Trauma cranico	50 – 100	50 – 100	
Chirurgia maggiore°	50 – 100	50 – 100	
Chirurgia minore°°	30 – 40	50 – 80	

*Sia nel trattamento di episodi emorragici che per la gestione degli interventi chirurgici, è sempre indicato un attento monitoraggio della risposta clinica individuale e dei livelli minimi circolanti di FVIII/IX prima della successiva infusione, ciò vale in particolare se si utilizzano i concentrati ad emivita prolungata. Il dosaggio dei livelli plasmatici di FVIII/IX dopo infusione di concentrato è spesso necessario al fine di verificare che siano effettivamente raggiunti i livelli attesi in rapporto alla dose somministrata (recupero *in vivo*)

entro i limiti attesi). **La durata del trattamento va comunque valutata in relazione all'andamento clinico e fino a completa risoluzione dell'emorragia. ^Emorragie con rischio di compressione delle vie aeree. °Dosaggio da somministrare prima dell'intervento. La copertura emostatica successiva all'intervento chirurgico viene mantenuta per 7-15 giorni con dosaggi di FVIII o FIX tali da assicurare livelli plasmatici superiori a 40-50%. °°Dosaggio da somministrare prima dell'intervento. La copertura emostatica successiva all'intervento chirurgico viene mantenuta per 3-5 giorni a seconda del tipo di procedura, con dosaggi di FVIII/ FIX tali da assicurare livelli plasmatici superiori a 40-50%.

Tabella 15. Indicazioni per l'esecuzione di uno studio di farmacocinetica di un concentrato di FVIII o FIX

-
- Wash out adeguato dall'ultima infusione, in relazione alla tipologia del concentrato in uso (pari almeno a due emivite)
 - Valutazione in assenza di episodi emorragici acuti o di condizioni in cui possa verificarsi un'attivazione del sistema immune o uno stato infiammatorio.
 - Determinare peso e altezza del paziente; negli emofilici A determinazione del gruppo ABO e dosaggio del VWF.
 - Effettuare un test per la presenza di inibitore anti-FVIII o anti-FIX utilizzando il metodo Bethesda modificato secondo Nijmegen.
 - Infusione del concentrato: 30-50 UI/Kg, durata dell'infusione < 10 minuti
 - Tempi di esecuzione dei prelievi:

Concentrati di FVIII SHL:	0 - 30 $\pm$ 10 min* - 1 h - 3 $\pm$ 1 h* - 9 $\pm$ 1 h, 24 $\pm$ 2 h - 48 $\pm$ 2 h - 72 $\pm$ 2 h [^]
Concentrati di FVIII EHL:	0 - 30 $\pm$ 10 min* - 1 h - 3 $\pm$ 1 h* - 9 $\pm$ 1 h, 24 $\pm$ 2 h - 48 $\pm$ 2 h - 72 $\pm$ 2 h - 96 $\pm$ 2 h ^{^#}
Concentrati di FIX SHL:	0 - 30 $\pm$ 10 min* - 1 h - 3 $\pm$ 1 h* - 9 $\pm$ 1 h, 24 $\pm$ 2 h - 48 $\pm$ 2 h - 72 $\pm$ 2 h - 96 $\pm$ 2 h [^]
Concentrati di FIX EHL:	0 - 30 $\pm$ 10 min* - 1 h - 3 $\pm$ 1 h* - 9 $\pm$ 1 h, 24 $\pm$ 2 h - 48 $\pm$ 2 h - 72 $\pm$ 2 h - 96 $\pm$ 2 h - 120 h* - 144 h* - 168 h 192 h ^{^#} - 216 h ^{^#} - 240 h ^{^#}
 - Eseguire preferibilmente tutti i dosaggi nella stessa sessione di analisi, utilizzando il test di laboratorio più idoneo per il tipo di concentrato utilizzato
-

*valutazioni risparmiabili nei pazienti di età <6 anni e con problemi di accesso venoso; [^]idealmente lo studio dovrebbe essere protratto fino a ritorno ai livelli basali pre-infusione; [#]in caso di possibili regimi con infusioni a intervalli più prolungati, lo studio va protratto fino al tempo massimo dell'intervallo infusionale previsto.