

Con il contributo incondizionato di CSL Behring

CSL Behring

Biotherapies for Life™

PHARMASTAR★

il Giornale on-line sui Farmaci

LE MALATTIE RARE IN ITALIA

FOCUS SU EMOFILIA B

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



32 PAGINE
12 INTERVISTE
11 ARTICOLI

LE MALATTIE RARE IN ITALIA

- LE MALATTIE RARE IN ITALIA
- FOCUS SU COAGULOPATIE ED EMOFILIA B
- EZIOPATOGENESI DELL'EMOFILIA B
- CARATTERIZZAZIONE E QUADRO CLINICO DELL'EMOFILIA B
- EPIDEMIOLOGIA DELL'EMOFILIA B
- DIAGNOSI
- TRATTAMENTI DISPONIBILI
- GESTIONE DEL PAZIENTE AFFETTO DA EMOFILIA B IN ITALIA
- COSTI DELL'EMOFILIA E QUALITÀ DELLA VITA
- IL COMMENTO DELL'ESPERTO
- CONCLUSIONI



LE MALATTIE RARE IN ITALIA

Le malattie rare sono una classe altamente eterogenea di patologie, accomunate da una prevalenza inferiore a 5 casi ogni 10.000 abitanti, secondo la definizione adottata dall'Unione Europea [1]. Queste rappresentano una criticità importante per i Sistemi Sanitari, sia per le numeriche sia per la gestione del paziente e i costi associati. Infatti, se è vero che per definizione una malattia rara colpisce pochi pazienti, è altrettanto vero che esistono 5.000-8.000 malattie rare, per un totale di 27-36 milioni di pazienti soltanto in EU (il 6-8% della popolazione) [1]. In Italia sono circa 19.000 i nuovi casi diagnosticati ogni anno.



- Piano Nazionale Malattie Rare (PNMR) 2013-16 consulta il link: <https://tinyurl.com/yc568eoa>
- Per le novità introdotte dall'aggiornamento dei LEA consulta il link: <https://tinyurl.com/y7wkrnao>

GUARDA IL VIDEO

Si stima che solamente il 5% delle malattie rare abbia un trattamento specifico approvato [2] la maggior parte di esse risulta quindi oggi orfana di trattamento. L'Italia ha cercato di incentivare l'accesso al mercato dei farmaci orfani, ovvero farmaci per malattie rare per le quali non esistono terapie sufficienti o in grado di apportare benefici significativi rispetto alle terapie approvate, con una procedura negoziale di prezzo e rimbor-





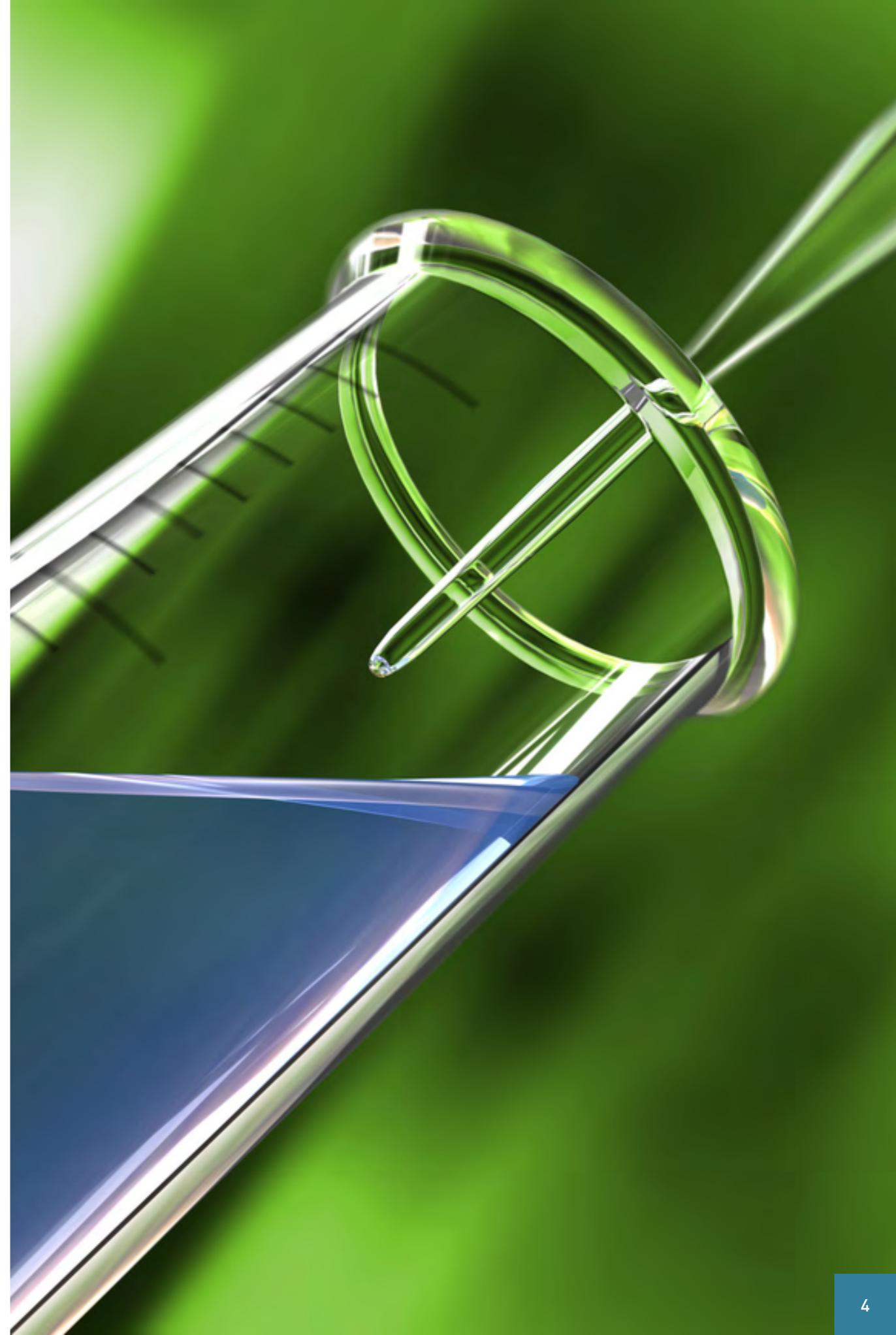
Dott.ssa Domenica Taruscio

Istituto Superiore di Sanità, tanti progetti a supporto delle malattie rare

GUARDA IL VIDEO

so più rapida. Il Decreto-Legge 158/2012 (convertito in Legge 189/2012) [3] ha infatti introdotto la possibilità per i farmaci orfani e per malattie rare di iniziare il processo di prezzo e rimborso presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) subito dopo il parere positivo del CHMP (prima del rilascio dell'autorizzazione europea all'immissione in commercio da parte della Commissione Europea), mentre il Decreto-Legge 69/2013 (convertito in Legge 98/2013) [4] ne riduce le tempistiche di negoziazione di legge da 180 a 100 giorni. Alle azioni intraprese dal Parlamento vanno ricondotti anche il Piano Nazionale per le Malattie Rare per il periodo 2013-2016 [5] e la recente revisione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), nei quali 110 malattie rare sono state aggiunte a quelle già trattate in regime di esenzione.

Come già descritto, sono pochi i trattamenti specifici per le malattie rare approvati e spesso per il clinico si rende il ricorso all'utilizzo *off-label* di farmaci in commercio, ovvero l'utilizzo di un farmaco per trattare una patologia per la quale non è stato approfonditamente studiato e/o non è autorizzato. L'efficacia dell'utilizzo *off-label* di un farmaco può essere supportata da evidenze di letteratura e raramente è provata con studi clinici





Dott.ssa Paola Torreri

Malattie rare: importanza delle reti di riferimento europee e dei centri italiani

GUARDA IL VIDEO

randomizzati. In Italia la comunità scientifica ha a disposizione gli strumenti normativi della legge 648/96 (farmaci a carico del SSN utilizzati *off-label* per una specifica indicazione o non ancora negoziati per quella indicazione quando non vi è una valida alternativa terapeutica) e della legge 79/2014 (medicinali a carico del SSN per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché nota e conforme a ricerche cliniche, secondo parametri di economicità e appropriatezza pur presente una valida alternativa terapeutica). Tali strumenti costituiscono un'opportunità qualora il clinico intraveda in un farmaco in via

di sviluppo un valore significativo per la cura di una patologia che non ha trattamenti adeguati.

La lista dei farmaci come da legge 648/96 è attualmente in fase di revisione.

In questo contesto, un'altra interessante possibilità è data dalla pratica del *repurposing*, mediante la quale si cerca di trovare nuove indicazioni terapeutiche per farmaci esistenti. Non si tratta semplicemente di un'estensione dell'indicazione originaria, in quanto dosaggi e metodo di somministrazione possono cambiare notevolmente, rendendo necessari opportuni accertamenti di *safety* ed efficacia. Il vantaggio per il paziente è una terapia specifica con sicurezza ed efficacia provate e valutate durante l'iter registrativo a livello europeo, accompagnato da tempi di sviluppo inferiori rispetto ai farmaci di nuova registrazione.

La gestione del paziente affetto da una malattia rara è complessa e richiede nella maggior parte dei casi un team multidisciplinare di esperti, oltre alla creazione di *network* tra gli specialisti coinvolti per condividere esperienze e tecnologie non soltanto a livello nazionale, ma anche a livello internazionale. In questo l'Italia ha dimostrato di essere all'avanguardia, con la creazione di un registro nazionale per le malattie rare, attivo dal 2001, che raccoglie i dati epidemiologici dei pazienti affetti da queste patologie, nel quale convergono le informazioni dei singoli registri regionali, per un totale di circa 200.000 pazienti, e del Centro



Nazionale Malattie Rare (CNMR) con sede presso l'Istituto Superiore di Sanità.

Su tutto il territorio nazionale sono attive reti regionali per le malattie rare, i cui sistemi informatici permettono non soltanto la condivisione delle informazioni di ciascun paziente tra specialisti e il monitoraggio di prescrizioni e consumo di farmaci, ma anche la definizione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali per ciascuna patologia, con precisa assegnazione di competenze e responsabilità.

Nel marzo 2017 sono state create le prime 24 reti europee di riferimento per le malattie rare (European Reference Network, ERN) volte a fornire ai pazienti affetti da malattie rare assistenza di qualità ed economicamente sostenibile [6]. All'interno della rete, è possibile condividere informazioni ed esperienze. Inoltre, i coordinatori possono utilizzare una piattaforma informatica per convocare comitati consultivi "virtuali" con clinici specialisti in diverse discipline per riesaminare diagnosi e trattamenti prescritti al paziente. I clinici hanno la possibilità, previo consenso, di segnalare casi specifici ai membri delle ERN del Paese del paziente e avviare il confronto (http://ec.europa.eu/health/ern/scope_it). Sono state accreditate oltre 900 unità di assistenza sanitaria altamente specializzate provenienti da più di 300 ospedali in 26 Paesi [6]. Le reti ERN ReCONNECT (per le patologie del tessuto muscolare e del connettivo) [7], MetabERN (malattie metaboliche) [8] ed ERN BOND (malattie dell'osso) [9] sono attualmente coordinate da clinici italiani.

La necessità di creare Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali (PDTA) per le malattie rare è stata sostenuta anche dal Ministero della Salute, attraverso il Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016.

In particolare viene indicato il PDTA quale strumento di gestione per definire la migliore presa in carico del paziente con il fine di



GUARDA IL VIDEO

rispondere a specifici bisogni clinici, economici e organizzativi relativi al contesto locale. Scopo del PDTA è di favorire l'integrazione multi- e trans-disciplinare, ridurre i ritardi diagnostici e la variabilità clinica, contribuire a diffondere la medicina basata sulle prove di efficacia e permettere di valutare le performance complessive, non solo assistenziali, ma anche legate alla ricerca.

L'introduzione dei PDTA consentirebbe pertanto un utilizzo più efficiente ed efficace delle risorse disponibili, migliorando l'appropriatezza delle cure e la continuità dell'assistenza.

Al momento la realizzazione dei PDTA non è ancora una pratica omogeneamente diffusa nelle regioni italiane, anche se il numero di PDTA attivati è in lenta, ma continua crescita (230 nel 2016, ovvero +55 dal 2014) (MonitoRare 2017- Terzo rapporto sulla condizione della persona con Malattia Rara in Italia).

FOCUS SU COAGULOPATIE ED EMOFILIA B

Le coagulopatie ereditarie sono malattie rare annoverate tra le alterazioni dell'emostasi e causate da difetti di uno o più fattori coinvolti nel meccanismo della coagulazione.

L'emofilia (dal greco αίμα [sangue] e φιλία [amicizia, affezione]) è una coagulopatia di origine genetica ereditata attraverso il cromosoma X (X-linked) e caratterizzata da emorragie spontanee o sanguinamenti prolungati dovuti a un deficit dei fattori chiave coinvolti nella cascata coagulativa, il processo fisiologico che permette la formazione di coaguli nel normale processo di emostasi del sangue.

Le due principali forme di emofilia - emofilia A ed emofilia B - differiscono per il fattore di coagulazione deficitario: mentre l'emofilia A è dovuta alla carenza di Fattore VIII (FVIII) della coagulazione, l'emofilia B è causata dalla carenza di Fattore IX (FIX). Inoltre, l'emofilia B è 4-5 volte meno frequente dell'emofilia A.

L'ereditarietà recessiva legata al cromosoma sessuale X ne specifica l'epidemiologia di genere: i maschi, possedendo una sola copia del cromosoma X, esprimono clinicamente la malattia se il gene è difettoso, mentre le femmine in genere risultano essere portatrici asintomatiche o con sintomi lievi grazie alla presenza dell'altro normale cromosoma X che impedisce l'espressione della malattia.

Il maschio (XY) figlio di una femmina portatrice ha una probabilità del 50% di essere emofilico, se figlio di un emofilico sarà sano, mentre la femmina figlia di un emofilico sarà invariabilmente portatrice (**figura 1**).

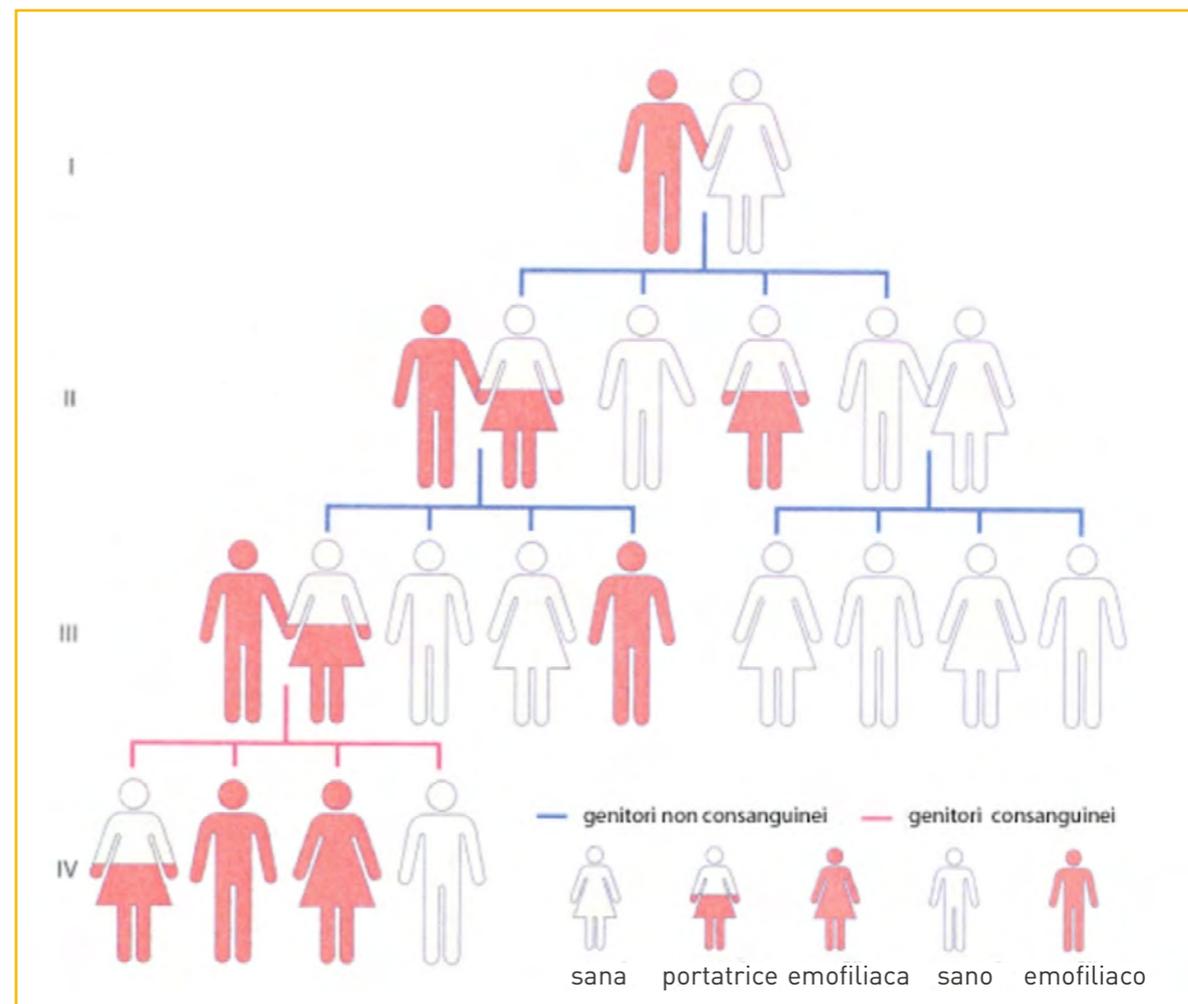


Figura 1. Principi di trasmissione genetica dell'emofilia B.

Il 30 % circa dei casi non presentano una storia familiare e sono dovuti alla mutazione spontanea insorta nel cromosoma X materno.

L'emofilia è anche nota come Royal Disease (malattia regale) per aver colpito, nei secoli, diversi membri delle case reali europee. Capostipite della diffusione del gene anomalo è la Regina Vittoria che regnò dal 1837 al 1901 e risultò essere una portatrice sana di emofilia B [10, 11].

- L'emofilia è una patologia genetica rara che porta alla mancanza di un fattore della coagulazione e quindi a una ridotta funzionalità del processo coagulativo.
- Poiché l'ereditarietà è legata al cromosoma X, i maschi risultano clinicamente affetti mentre le femmine in genere sono portatrici asintomatiche o con sintomi lievi.
- Nell'emofilia A il fattore deficitario è il Fattore VIII (FVIII), nell'emofilia B il Fattore IX (FIX).



EZIOPATOGENESI DELL'EMOFILIA B

L'emofilia B è un disordine ereditario recessivo della coagulazione, legato al cromosoma X, causato da deficit di attività del Fattore IX della coagulazione (FIX), una serin proteasi vitamina K-dipendente cruciale per l'amplificazione del processo di coagulazione del sangue.

La patologia è stata identificata per la prima volta nel 1952 quando si notò la sua assenza in un ragazzo, di nome Stephen Christmas, da cui emofilia B e FIX sono anche noti come malattia di Christmas e Fattore di Christmas [12, 13].

Più di 1.000 mutazioni del gene F9 (33,5 Kb, 8 esoni, mRNA di 1,4 Kb), codificante per FIX (415 aminoacidi divisi in 6 domini), localizzato sul braccio lungo del cromosoma X in posizione Xq27.1-q27.2, sono state descritte, e alcune di esse portano alla sintesi di proteine ipofunzionali o non-funzionali.

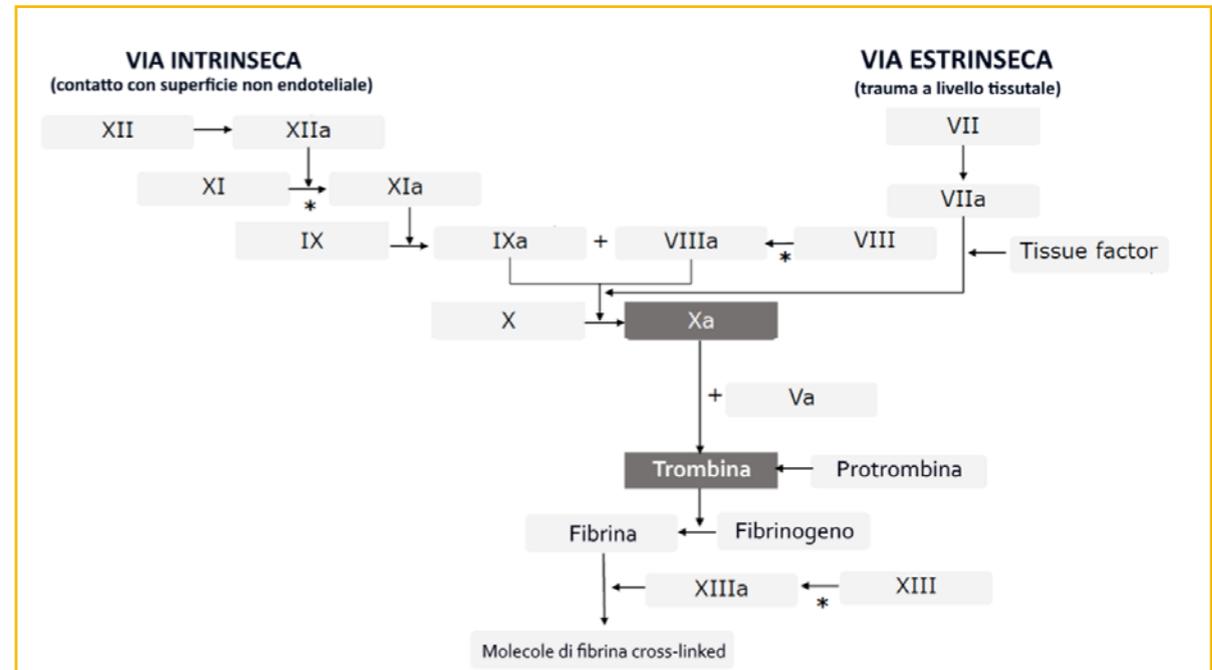
Importanti delezioni del fattore IX sono relativamente rare e interessano solo 1-3% di tutti i casi di emofilia B. Più del 95% delle mutazioni riguardano singoli nucleotidi o piccole delezioni/sostituzioni distribuite lungo tutto il gene.

Al contrario, una rara mutazione del Fattore IX comporta invece un'aumentata attività di coagulazione e risulta quindi essere causa di aumentato rischio di trombosi venosa profonda [14].

Un elenco di tutte le mutazioni di fattore IX viene compilato e mantenuto nel database internazionale delle mutazioni del Fattore IX presso l'*University College* di Londra [15].

Poiché il fattore X può essere attivato sia dal Fattore VIII che dal Fattore IX, la coagulazione non è del tutto assente se uno dei

due fattori è deficitario (**Figura 2**), ma risulta molto ritardata, con formazione di un coagulo fragile responsabile di un rischio emorragico aumentato, direttamente dipendente dall'entità del deficit stesso e dall'attività residua dei fattori.



*reazione catalizzata dalla trombina

Figura 2. Fisiologia della cascata coagulativa.

- Nell'Emofilia B, nonostante l'assenza o alterata funzione del Fattore IX, la cascata coagulativa non è del tutto interrotta, poiché anche il Fattore VIII attiva il Fattore X tramite la via comune, portando comunque anche se in modo ridotto e rallentato, alla generazione di trombina.

CARATTERIZZAZIONE E QUADRO CLINICO DELL'EMOFILIA B

Dal punto di vista clinico l'emofilia B è indistinguibile dall'emofilia A: entrambe le patologie si caratterizzano infatti per la ricorrenza di eventi emorragici, spesso spontanei e prolungati, dovuti alla carenza di fattore della coagulazione.

In genere, le emorragie esordiscono quando i neonati affetti iniziano a deambulare. La gravità dei segni clinici dipende dall'entità del deficit di FIX (**Tabella 1**).

La gravità della malattia (fenotipo) si definisce a seconda del livello di attività coagulante (*trough level*) di FIX:

1. se l'attività biologica del Fattore IX è inferiore a 1%, l'emofilia si presenta con frequenti episodi di emorragia spontanea e sanguinamenti patologici secondari a minimi traumi, oppure a interventi chirurgici o a estrazioni dentali (**emofilia B grave**);



 **GUARDA IL VIDEO**

Gravità	Livelli di attività del Fattore IX	Episodi di sanguinamento	Prevalenza
Grave	<1 UI/100 ml (<1% dei livelli normali)	Emorragie spontanee all'interno di articolazioni o muscoli.	36,2% dei casi
Moderata	1-5 UI/100 ml (1-5% dei livelli normali)	Emorragie spontanee occasionali; sanguinamenti prolungati in seguito a traumi minori o chirurgia.	21,4% dei casi
Lieve	5-40 UI/100 ml (5-40% dei livelli normali)	Emorragie spontanee rare. Eventi emorragici gravi in caso di traumi maggiori o chirurgia.	42,4% dei casi

Tabella 1. Caratterizzazione della gravità dell'emofilia B.



2. se l'attività biologica del Fattore IX è compresa tra 1% e 5%, l'emofilia si caratterizza per sanguinamenti patologici secondari a piccoli traumi, interventi chirurgici o estrazioni dentali, mentre l'emorragia spontanea è occasionale (**emofilia B moderata**);
3. se l'attività biologica del Fattore IX è compresa tra 5% e 40%, l'emofilia si manifesta con sanguinamenti secondari a traumi maggiori, interventi chirurgici o estrazioni dentali e si verificano solo rari eventi di emorragia spontanea (**emofilia B lieve**).

Le emorragie si localizzano spesso intorno alle articolazioni (emartri) e nei muscoli (ematomi), ma può essere coinvolto ogni organo o apparato a seguito di traumi o di lesioni: emorragie gastro-intestinali (ematemesi, melena, proctorragia), emorragie in cavità (emotorace, emoperitoneo, emopericardio), emorragie dell'oro-faringe, emoftoe, epistassi, emorragie oculari, ematomi

spinali. Sebbene rare, alcune di esse possono presentarsi come urgenze mediche, che devono essere precocemente diagnosticate e trattate, specie se possono mettere in pericolo le funzioni vitali (es. emoftoe, emorragie linguali). Il soggetto emofilico ha anche un elevato rischio di emorragia cerebrale. L'ematuria spontanea è abbastanza comune e costituisce un segno altamente suggestivo della malattia.

In genere le persone affette da emofilia oltre alle problematiche tipiche dello stato emorragico presentano anche altre complicanze correlate alla malattia.

I soggetti con emofilia B grave, se non adeguatamente trattati fin dall'infanzia, in seguito ai ricorrenti sanguinamenti a livello delle articolazioni (soprattutto ginocchia, caviglie e gomiti) possono sviluppare artropatia cronica, con danni progressivi ai tessuti articolari, conseguente dolore cronico ed esiti permanenti e invalidanti.

In particolare, l'artropatia negli stadi avanzati compromette la capacità di movimento e deambulazione con importanti limitazioni nello svolgimento di una vita attiva e autonoma. Gli esiti ortopedici possono essere permanenti includendo deformità, disallineamenti, compromissione della mobilità.

Gli episodi emorragici intramuscolari possono causare, oltre che dolore acuto, anche compromissione funzionale. Tra questi va ricordato l'ematoma del muscolo ileo-psoas che comporta un elevato rischio di danno permanente del nervo femorale se non trattato adeguatamente.

Tali complicanze conducono a un significativo effetto negativo sulla qualità della vita e sugli aspetti psicologici del paziente. In particolare nei pazienti di giovane età si segnalano frequenti episodi di depressione che, unitamente alla disabilità fisica, ne compromettono la partecipazione sociale e l'integrazione nella comunità, spesso causando isolamento sociale. Globalmente, questi gravi danni possono interferire con le attività quotidiane dei pazienti e di coloro che se ne prendono cura (per esempio scuola, lavoro, cura personale), provocando peggioramento della qualità di vita (riduzione dell'utilità del 20-40% rispetto ai soggetti sani), riduzione della produttività e aumento dell'utilizzo di risorse sanitarie e non, a causa delle limitazioni funzionali e occupazionali.

Di conseguenza, l'emofilia B viene ad associarsi a un considerevole peso economico per il paziente e per le famiglie, oltre che per il Servizio Sanitario Nazionale.

- L'emofilia B è una malattia rara.
- Il Registro Nazionale Coagulopatie Congenite riporta, in Italia, 859 pazienti affetti da emofilia B nel 2015 di cui 311 (36,2%) in forma grave, 184 (21,4%) in forma moderata e 364 (42,4%) in forma lieve.

EPIDEMIOLOGIA DELL'EMOFILIA B

La prevalenza globale dell'emofilia B è stimata in circa 1:30.000 maschi (Orphanet).

La Federazione Mondiale dell'Emofilia (WFH) ha stimato in circa 400.000 i casi di emofilia nel mondo, di cui soltanto 1/3 ufficialmente diagnosticati. In circa il 30-33% dei nuovi casi non si riscontra alcuna familiarità alla malattia, che è probabilmente causata da mutazioni genetiche ([16, 17]).

Secondo i dati raccolti nel Registro Nazionale Coagulopatie Congenite (RNCC) dell'Istituto Superiore di Sanità, relativi al 94% dei 54 Centri Emofilia presenti sul territorio nazionale, su un totale di 10.825 soggetti (l'7,9% dei quali affetti da emofilia B), nel 2015 la prevalenza dell'emofilia B nella popolazione italiana totale risulta 1,4/100.000 abitanti (intervallo di confidenza 95%: 1,3-1,5); nella popolazione italiana maschile risulta 2,9/100.000 maschi (intervallo di confidenza 95%: 2,7-3,1) [2].

Essendo una coagulopatia legata al cromosoma X, nel 98,7% dei casi (848 su 859) si tratta di pazienti maschi.

Dati preliminari riportano 2 nuove nascite di pazienti affetti da emofilia B nel 2015.

Degli 859 pazienti affetti da emofilia B e registrati nel RNCC, 311 (36,2%) hanno emofilia B grave, 184 (21,4%) una forma moderata e 364 (42,4%) una forma lieve.

La prevalenza dell'emofilia B grave, moderata e lieve nella popolazione maschile, distinta per fasce di età, è riportata nella **figura 3**.

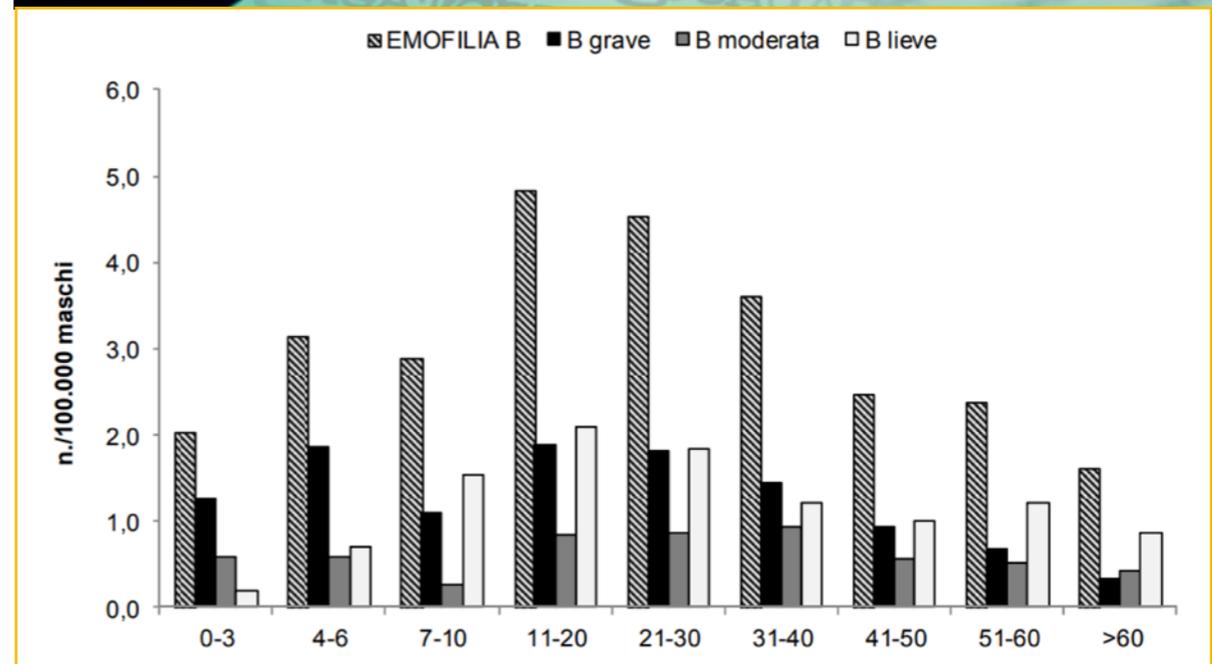


Figura 3. Prevalenza dell'emofilia B nella popolazione maschile, distinta per gravità clinica e fasce di età (2015)

DIAGNOSI

Il primo aspetto sul quale si basa la diagnosi di emofilia è la storia clinica personale e familiare del paziente: il medico valuta le manifestazioni cliniche e/o i dati di laboratorio che hanno indotto a sospettare la presenza dell'emofilia e raccoglie informazioni relative a eventuali episodi analoghi precedenti, esaminando la possibile esistenza di una familiarità (presenza di difetti della coagulazione in consanguinei), di altre malattie e i relativi trattamenti in corso. Le informazioni raccolte in questa fase possono permettere al medico di porre un sospetto diagnostico, mentre per la diagnosi definitiva, con eventuale identificazione del tipo di emofilia e la gravità, sono necessarie indagini di laboratorio su un campione di plasma ottenuto da prelievo di sangue venoso.

La diagnosi viene verificata mediante un semplice test della coagulazione che misura il tempo di tromboplastina parziale (aPTT), il quale nel paziente emofilico risulta più lungo del normale, mentre tempo di protrombina (PT), tempo di sanguinamento e conta piastrinica sono normali.

Il dosaggio specifico dei singoli fattori di coagulazione carenti (FVIII e FIX) permette poi la diagnosi definitiva e la distinzione tra le due forme di emofilia, indistinguibili dal punto di vista clinico.

Le analisi di genetica molecolare possono ulteriormente confermare e definire il difetto genetico alla base del deficit di FIX.

Le tecniche di diagnosi prenatale disponibili vanno sempre più affinandosi sia in precisione sia in precocità e sicurezza e permettono alle coppie a rischio (ossia con familiarità per l'emofilia B nel ramo materno e/o con nota presenza di un cromosoma X mutato) di conoscere in fasi relativamente precoci della gravi-



danza (I/II trimestre) se il feto è affetto da emofilia. Tale indagine è riservata ai casi potenziali di emofilia grave. Le analisi dei fattori della coagulazione possono essere effettuate sul sangue venoso e sul sangue del cordone ombelicale, mentre è possibile analizzare direttamente il DNA fetale, grazie a tecniche di biologia molecolare, per stabilire il sesso e il corredo cromosomico del nascituro per escludere la presenza di eventuali anomalie cromosomiche. Nel caso di un feto di sesso maschile si può, quindi, procedere alla diagnosi molecolare per verificare la tipologia di cromosoma X ricevuto dalla madre: il cromosoma X portatore del gene F9 o il cromosoma X con il gene sano. Queste indagini possono essere effettuate tramite il prelievo dei villi coriali (villocentesi), tra la 10a e la 12a settimana di gestazione, e del liquido amniotico (amniocentesi), tra la 16a e la 18a settimana di gestazione. Esiste oggi anche la possibilità di determinare il sesso fetale tramite prelievo di sangue venoso della madre. Se si sospettasse la presenza di feto maschio si procederà quindi al prelievo dei villi o all'amniocentesi.

- L'emofilia deve essere sospettata in presenza di sintomi emorragici e in caso di familiarità della malattia.
- Semplici test di laboratorio possono confermare la diagnosi di emofilia.
- La diagnosi prenatale è oggi possibile tramite l'implementazione di metodologie precise, precoci e sicure.

TRATTAMENTI DISPONIBILI

Non vi è una cura definitiva per l'emofilia B. Le attuali strategie terapeutiche prevedono il trattamento dei sintomi e la prevenzione dei danni tissutali permanenti.

Inizialmente i derivati plasmatici (*plasma-derived* FIX, pdFIX) e, successivamente, i prodotti ricombinanti (*recombinant* FIX, rFIX), hanno rivoluzionato il trattamento dell'emofilia attraverso la diffusa adozione di terapie a domicilio in regime di profilassi. Questa pratica ha permesso, nell'ultimo decennio, di migliorare significativamente la qualità e l'aspettativa di vita delle persone colpite da emofilia.

L'inizio del trattamento moderno dell'emofilia si colloca tra gli anni '80 e '90, quando concentrati liofilizzati contenenti fattore VIII e IX si resero disponibili su larga scala. Ciò ha consentito il



 **GUARDA IL VIDEO**

controllo delle emorragie e dei danni muscolo-scheletrici, riducendo il numero di visite in ospedale e migliorando sensibilmente non solo la qualità ma anche l'aspettativa di vita dei pazienti.

Nel 1984 la clonazione del gene F9 ha aperto la strada alla produzione industriale, attraverso la tecnologia del DNA ricombinante, ha permesso lo sviluppo di fattori ricombinanti che sono diventati disponibili sul mercato nel 1998. Tale progresso tecnologico ha reso la terapia per il trattamento dell'emofilia sicura e largamente disponibile [18]. Oltre a ciò, la tecnologia del DNA ricombinante ha consentito di abolire il rischio infettivo (HIV, HCV, HBV) associato all'uso dei concentrati plasmaderivati fino al 1985. Inoltre, l'adozione degli screening approfonditi sui donatori e le tecniche virucidiche applicate ai concentrati hanno portato alla virtuale abolizione del rischio infettivo anche con l'uso degli attuali concentrati plasmaderivati.



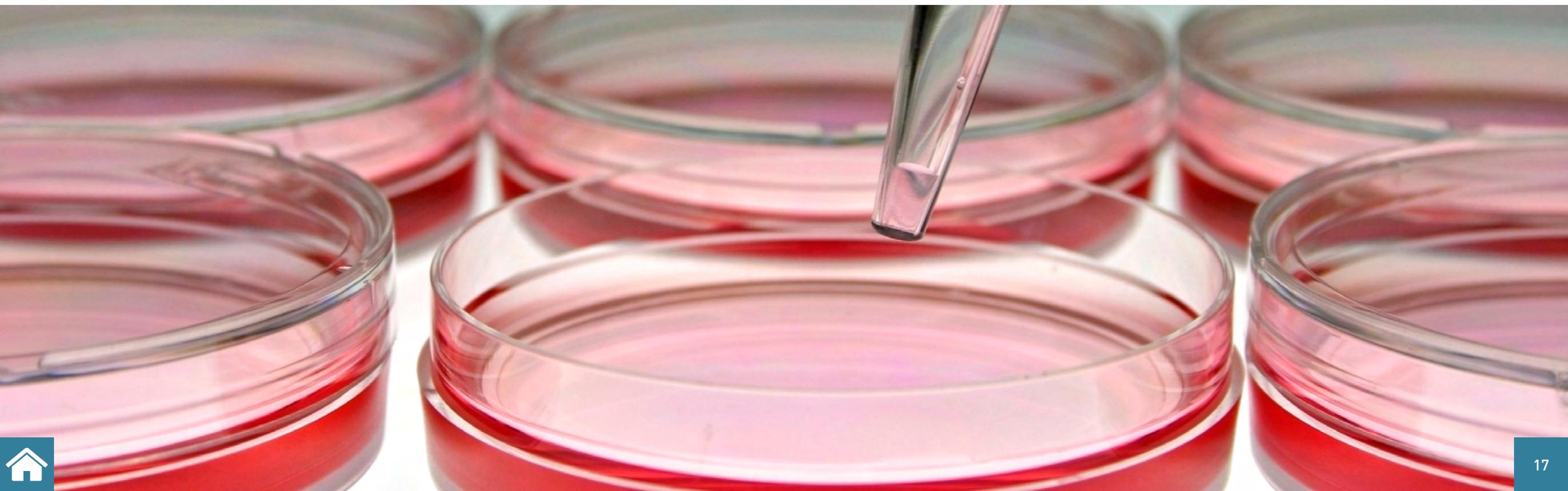
Il principale problema attuale è legato allo sviluppo di autoanticorpi anti-rFIX, che compaiono fortunatamente solo nel 3-5% dei casi di emofilia B grave, rispetto a circa il 30 % dei pazienti con emofilia A, rendendo la terapia sostitutiva inefficace. Tuttavia, l'introduzione di programmi di induzione di immunotolleranza, basati sull'infusione per un lungo periodo di grandi dosi quotidiane di fattore della coagulazione, consente l'eliminazione degli inibitori in alcuni di questi pazienti, ma in modo minore rispetto agli emofilici A. Va ricordato che l'inibitore nell'emofilia B compare in genere in pazienti con delezione parziale o totale del gene del FIX o con particolari mutazioni "null", cioè che non portano alla sintesi di FIX. Questi pazienti, a differenza dei pazienti con emofilia A e inibitori, possono andare incontro a gravi reazioni allergiche/anafilattiche continuando l'uso del fattore sostitutivo e devono quindi essere trattati con gli agenti by-passanti. In rari casi si sono adottati protocolli di desensibilizzazione, con risultati incostanti.

Se non trattata, l'emofilia grave è di solito fatale durante l'infanzia o l'adolescenza. Un trattamento inappropriato o inadeguato

causa delle emorragie articolari e degli ematomi ricorrenti può causare deficit motori che si associano a disabilità grave con rigidità, deformazione delle articolazioni e necessità di chirurgia ortopedica, soprattutto negli attuali emofilici di 40-50 anni d'età e oltre. Tuttavia, gli attuali approcci terapeutici consentono di prevenire queste complicazioni e la prognosi è favorevole: quanto prima viene somministrata la terapia sostitutiva e tanto più appropriato e personalizzato è l'approccio terapeutico rispetto al quadro clinico del paziente, tanto migliore è la prognosi.

I soggetti malati di emofilia devono evitare le situazioni che possono provocare traumi ed emorragie e l'assunzione di farmaci antinfiammatori non steroidei (come ad esempio l'aspirina), i quali possono aggravare il difetto coagulativo.

Nonostante l'alimentazione non influisca direttamente sulla coagulazione, è tuttavia importante che i soggetti emofilici seguano un'alimentazione equilibrata in quanto le frequenti emorragie li espongono facilmente alla comparsa di anemia. La dieta deve quindi garantire un sufficiente apporto di ferro (carni rosse) e vitamine del gruppo B (carni, latticini e legumi).



La terapia di sostituzione con FIX esogeno fornisce una temporanea correzione del deficit del fattore della coagulazione, aumentandone i livelli plasmatici e, di conseguenza, prevenendo o arrestando le emorragie.

Due sono le strategie terapeutiche adottate:

1. la somministrazione di FIX esogeno per un episodio emorragico (trattamento *on-demand*) e risolvere quindi la specifica emorragia acuta;
2. la terapia di prevenzione delle emorragie (profilassi) allo scopo di preservare la normale funzionalità muscolo-scheletrica.

L'obiettivo del trattamento di profilassi è quello di mantenere l'attività minima del FIX (*trough level*) superiore all'1-5%, potenzialmente modificando il grado dell'emofilia B da grave a moderato o, persino, a lieve. Di conseguenza, per ridurre la gravità dell'emofilia B e le sue sequele cliniche, uno dei principali obiettivi del trattamento dei pazienti gravi è la profilassi con prodotti di sostituzione del FIX.

L'opinione condivisa si basa sul mantenimento del *trough level* di FIX circolante >1% per ridurre la frequenza di emorragie articolari spontanee [19].

Un aumentato tempo di permanenza al di sotto di tale livello è infatti associato a un aumentato rischio di emorragie massive ed emartrosi [20].

A tal proposito, il dibattito della comunità scientifica si sta recentemente orientando sulla rivalutazione del *trough level* minimo, alla luce di alcune recenti evidenze:



Dr. Cristina Cassone

Cosa chiedono i pazienti con emofilia B?
Un nuovo trattamento migliora la qualità di vita

GUARDA IL VIDEO

- un'analisi di regressione multivariata in pazienti con emofilia A ha mostrato come per ogni aumento dell'1% nell'attività del fattore della coagulazione, si ottiene una riduzione del 18% nella frequenza dei sanguinamenti [21];
- il numero di emorragie articolari diminuisce approssimativamente a 0 in pazienti in presenza di livelli funzionali del fattore della coagulazione >12% [22].

Il trattamento di profilassi (**Tabella 2**), oltre a ridurre drasticamente l'incidenza di tutti i tipi di episodi emorragici, è altamente efficace nel preservare le articolazioni dalle lesioni infiammatorie e degenerative, tipiche dell'artropatia cronica emofilica. Al fine di raggiungere un tale obiettivo bisogna, però, che la profilassi venga intrapresa prima del compimento del terzo anno di vita o comunque subito dopo il manifestarsi del primo emartro (profilassi primaria). L'efficacia di tale pratica terapeutica nei bambini è ampiamente dimostrata da una notevole mole di studi retrospettivi e da due studi prospettici randomizzati, condotti

Definizione	Tipo di trattamento
Profilassi primaria	Trattamento regolare continuo* iniziato in assenza di malattia articolare osteocondrale, documentata dall'esame fisico e/o da studi con tecniche di <i>imaging</i> , iniziata prima di un secondo episodio di emartro, clinicamente evidente, in un'articolazione maggiore e dell'età di 3 anni.
Profilassi secondaria	Trattamento regolare continuo* iniziato dopo uno o più sanguinamenti in un'articolazione maggiore e prima della comparsa di malattia articolare documentata dall'esame fisico e studi con tecniche di <i>imaging</i> .
Profilassi terziaria	Trattamento regolare continuo* iniziato dopo la comparsa di malattia articolare documentata dall'esame fisico e radiografie planari delle articolazioni affette.
Profilassi intermittente periodica	Trattamento effettuato allo scopo di prevenire le emorragie per un periodo di tempo non eccedente le 45 settimane in 1 anno.
* Continuo implica l'intenzione di effettuare il trattamento per 52 settimane all'anno e per un minimo di 45 settimane (85%) con una frequenza di somministrazioni definita a priori.	

Tabella 2. Definizioni di profilassi nel trattamento dell'emofilia.

l'uno negli USA (Studio JOS) [23], l'altro in Italia (studio ESPRIT) [24]. Tali evidenze sono alla base di molteplici raccomandazioni che hanno reso, oggi, la profilassi primaria e secondaria lo *standard of care* in tutti i bambini emofilici gravi. Raccomandata dalla Organizzazione Mondiale della Sanità, dalla linee guida della *World Federation of Haemophilia*, sancita dagli *European Principles of Haemophilia Care della European Association of Hemophilia and Allied Disorders* (EAHAD) e raccomandata dai Principi di terapia delle MEC, recentemente riformulati dell'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) [25], la profilassi continua è ampiamente utilizzata in Italia. I dati sull'efficacia della profilassi nell'emofilia B sono più scarsi, a causa delle difficoltà nel condurre studi su casistiche sufficientemente numerose, vista la minore prevalenza della patologia. Molte indicazioni sono, perciò, estrapolate dagli studi sugli emofilici A.

Tutti i concentrati di FIX attualmente disponibili sono altamente efficaci nel trattamento e nella profilassi degli episodi emorragici [26].

La scelta del concentrato di FIX per la terapia sostitutiva degli emofilici B è sostanzialmente guidata dalle considerazioni riportate nelle Raccomandazioni generali dell'AICE [25]:

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



dott. Fabio Lena

Emofilia B, ruolo del farmacista nell'introduzione dei nuovi farmaci long acting



prof. Giancarlo Castaman

Emofilia B, cosa cambierà con i nuovi farmaci long acting?

GUARDA IL VIDEO

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

GUARDA IL VIDEO

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



Negli ultimi anni, si è assistito a un rinnovato interesse della ricerca verso la terapia genica, che, in linea teorica, resterebbe a oggi l'unico trattamento in grado di curare in modo definitivo l'emofilia B. Gli attuali trattamenti disponibili hanno dimostrato di migliorare sia l'aspettativa sia la qualità di vita dei pazienti affetti da emofilia. Le terapie prevedono infusioni per via endovenosa, in genere 2 o 3 volte a settimana in funzione dell'emivita dei FIX disponibili [27]. Per tale ragione, la ricerca scientifica ha esplorato e applicato soluzioni innovative per arrivare a prolungare l'emivita delle molecole attualmente disponibili. I potenziali vantaggi che ne deriverebbero potrebbero includere una migliore e prolungata protezione dal sanguinamento, oltre che la riduzione della frequenza di somministrazione. Approcci innovativi implementati a questo scopo utilizzano tecnologie di fusione tra il Fattore IX ricombinante e proteine esistenti comunemente nell'organismo. In particolare sono stati sviluppati rFIX fusi con la porzione Fc delle immunoglobuline IgG1 e con l'albumina umana: in pratica, si utilizza qualcosa di fisiologico per aumentare la permanenza in circolo del Fattore IX.

- Non esiste una cura definitiva per l'emofilia B, ma solo terapie sintomatiche: il trattamento si basa sulla supplementazione di FIX con derivati plasmatici o proteine ricombinanti.
- Il trattamento preventivo (profilassi) è fondamentale per preservare la normale funzionalità muscolo-scheletrica e sta diventando l'opzione di prima scelta rispetto al trattamento on-demand dopo un evento emorragico.
- I concentrati ricombinanti sono i prodotti di scelta nel trattamento dei pazienti precedentemente non trattati e le nuove tecnologie sono volte anche a migliorare la qualità della vita del paziente, unendo efficacia, sicurezza e una ridotta frequenza di somministrazione.
- La ricerca sull'emofilia è inoltre rivolta alla terapia genica, possibile svolta nella cura della malattia.

GESTIONE DEL PAZIENTE AFFETTO DA EMOFILIA B IN ITALIA

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

In molte regioni italiane, dal 1976, il trattamento domiciliare è stato reso possibile grazie a leggi regionali *ad hoc* che permettono, dopo idoneo corso di formazione, di abilitare i pazienti e/o i loro assistenti a eseguire la terapia a domicilio senza la presenza del personale sanitario.

I Centri Emofilia organizzano periodicamente corsi di autoinfusione domiciliare, rilasciando un patentino di autorizzazione.

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

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

I pazienti che eseguono l'autoinfusione hanno il dovere di registrare le infusioni praticate (data e ora di infusione, tipo di concentrato, unità infuse, numero dei lotti) e gli episodi emorragici



dr. Andrea Cammilli

Emofilia B, nuovi sfide terapeutiche e criticità assistenziali

GUARDA IL VIDEO

(data, ora di insorgenza dell'emorragia e di risoluzione, giorni persi di lavoro/scuola). Inoltre devono sottoporsi a periodici *check-up* presso il Centro Emofilia.

L'AICE ha da tempo avviato un percorso di sviluppo di un Sistema di Accreditamento Professionale dei Centri che trattano le sindromi emofiliche e rare malattie emorragiche ereditarie e acquisite. Il progetto è finalizzato al conseguimento, da parte dei Centri, di elevati standard professionali, nonché alla adozione di politiche di miglioramento continuo e di *best practice*, "attestati" a seguito di un processo di valutazione rigoroso e indipendente che mira ad assicurare la massima trasparenza sui livelli di qualità garantiti.

I pazienti emofilici, in Italia, sono regolarmente seguiti dai Centri Emofilia (CE), distribuiti sul territorio nazionale e coordinati dall'AICE (**Figura 4**). Lo scopo dell'AICE consiste nella promozione di un approccio uniforme alla gestione delle malattie emorragiche. In dettaglio, l'AICE si occupa dello sviluppo di strategie terapeutiche applicabili in modo omogeneo su tutto il territorio nazionale e della promozione di attività di ricerca clinica collaborative, finalizzate a una migliore conoscenza, gestione e trattamento delle coagulopatie. I Centri Emofilia o CE presenti sul territorio italiano sono 54, localizzati 10 al Nord-Ovest, 16 al Nord-Est, 9 al Centro, 15 al Sud e 5 nelle Isole.

In alcune regioni sono organizzati in una rete secondo il modello *Hub and Spoke* e utilizzano una stessa cartella clinica ambulatoriale *web-based* che contiene i dati salienti di tutti i pazienti.



 **GUARDA IL VIDEO**



DISTRIBUZIONE DEI CENTRI EMOFILIA SUL TERRITORIO NAZIONALE

Figura 4.

ABRUZZO

- 36** Centro Emofilia Pescara
Ospedale Civile dello Spirito Santo - Pescara
- 37** Centro Emofilia Chieti
Ospedale SS. Annunziata - Chieti

CALABRIA

- 50** Centro Emofilia Cosenza
Ospedale Civile dell'Annunziata - Cosenza
- 51** Centro Emofilia Catanzaro
Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciacio" - Catanzaro
- 52** Centro Emofilia Reggio Calabria
Azienda Ospedaliera Bianchi Melacrino Morelli - Reggio Calabria

CAMPANIA

- 39** Centro Emofilia Napoli Federico II
Azienda Universitaria Policlinico Federico II - Napoli
- 40** Centro Emofilia Napoli Pausilipon
Ospedale Aorn Santobono - Pausilipon - Posillipo (NA)
- 41** Centro Emofilia Napoli San Giovanni Bosco
Ospedale San Giovanni Bosco - Napoli
- 42** Centro Emofilia Vallo della Lucania
Ospedale San Luca - Vallo della Lucania (SA)

EMILIA ROMAGNA

- 19** Centro Emofilia Piacenza
Ospedale Piacenza - Piacenza
- 20** Centro Emofilia Parma
Dipartimento Medico Polispecialistico - Parma
- 21** Centro Emofilia Reggio Emilia
Arcispedale S. Maria Nuova Reggio Emilia - Reggio Emilia
- 22** Centro Emofilia Modena
Ospedale Policlinico - Modena
- 23** Centro Emofilia Bologna
Azienda Ospedaliera S. Orsola - Malpighi - Bologna
- 24** Centro Emofilia Ferrara
Azienda Ospedaliera - Università di Ferrara - Ferrara
- 25** Centro Emofilia Ravenna
Presidio Ospedaliero di Ravenna - Ravenna
- 26** Centro Emofilia Cesena
Ospedale M. Bufalini - Cesena



FRIULI-VENEZIA GIULIA

- 17** **Centro Emofilia Udine**
Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia - Udine

LAZIO

- 32** **Centro Emofilia Roma Bambino Gesù**
Divisione di Ematologia Pediatrica
Bambino Gesù IRCCS - Roma
- 33** **Centro Emofilia Roma Gemelli**
Policlinico A. Gemelli - Roma
- 34** **Centro Emofilia Roma Università La Sapienza**
Università La Sapienza
Azienda Policlinico Umberto I - Roma
- 35** **Centro Emofilia Latina**
Ospedale S. Maria Goretti - Latina

LIGURIA

- 18** **Centro Emofilia Genova**
IRCCS Giannina Gaslini - Genova

LOMBARDIA

- 5** **Centro Emofilia Pavia**
Policlinico San Matteo - Pavia
- 6** **Centro Emofilia Milano Policlinico**
Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico
Milano
- 7** **Centro Emofilia Milano Niguarda**
Emostasi e Trombosi
Ospedale Niguarda Ca' Granda - Milano
- 8** **Centro Emofilia Brescia**
Spedali Civili di Brescia - Brescia
- 9** **Centro Emofilia Cremona**
Azienda Ospedaliera Cremona - Cremona

MARCHE

- 29** **Centro Emofilia Macerata**
SIT - Ospedale di Macerata - Macerata

MOLISE

- 38** **Centro Emofilia Termoli (CB)**
Azienda Ospedaliera S. Timoteo - Termoli (CB)

PIEMONTE

- 1** **Centro Emofilia Ivrea**
Ospedali Riuniti del Canavese - Ivrea
- 2** **Centro Emofilia Torino**
Ospedale Infantile Regina Margherita - Torino
- 3** **Centro Emofilia Torino Le Molinette**
Ospedale San Giovanni Battista - Le Molinette
Torino
- 4** **Centro Emofilia Alessandria**
Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio
Alessandria

PUGLIA

- 43** **Centro Emofilia Foggia**
Foggia
- 44** **Centro Emofilia Bari Policlinico**
Az. Ospedaliera-Universitaria
Consorziale Policlinico - Bari
- 45** **Centro Emofilia Bari Policlinico
Pediatria**
Ospedale Policlinico Consorziale - Bari
- 46** **Centro Emofilia Monopoli**
Ospedale S. Giacomo - Monopoli (BA)
- 47** **Centro Emofilia Scorrano**
Presidio Ospedaliero I. Veris delli Ponti
Scorrano (L.F)

SARDEGNA

- 48** **Centro Emofilia Sassari**
Ospedale SS Annunziata - Sassari
- 49** **Centro Emofilia Cagliari**
Università degli Studi di Cagliari - Cagliari

SICILIA

- 53** **Centro Emofilia Palermo G. di Cristina**
Ospedale dei Bambini G. di Cristina
Istituto di Pediatria - Palermo
- 54** **Centro Emofilia Palermo
Azienda Universitaria**
Azienda Universitaria Policlinico - Palermo
- 55** **Centro Emofilia Catania**
Ospedale Ferrarotto - Catania

TOSCANA

- 27** **Centro Emofilia Firenze**
Dipartimento DEA e Medicina generale
e d'urgenza - Firenze
- 28** **Centro Emofilia Arezzo**
Ospedale San Donato - Arezzo

TRENTINO-ALTO ADIGE

- 10** **Centro Emofilia Trento**
Ospedale di Trento - Trento
- 11** **Centro Emofilia Bolzano**
Ospedale San Maurizio - Bolzano

UMBRIA

- 30** **Centro Emofilia Orvieto**
Ospedale S. Maria delle Stelle - Orvieto (TR)
- 31** **Centro Emofilia Perugia**
Ospedale Santa Maria della Misericordia
Loc. S. Andrea delle Fratte - Perugia

VENETO

- 12** **Centro Emofilia Verona**
Ospedale Civile Maggiore - Verona
- 13** **Centro Emofilia Verona**
Ospedale Policlinico G.B. Rossi - Verona
- 14** **Centro Emofilia Vicenza**
Ospedale San Bortolo - Vicenza
- 15** **Centro Emofilia Padova**
Azienda Ospedaliera di Padova - Padova
- 16** **Centro Emofilia Castelfranco Veneto**
Ospedale Castelfranco Veneto
Castelfranco Veneto (TV)

Distribuzione Nord, Centro, Sud e Isole secondo la ripartizione ISTAT

COSTI DELL'EMOFILIA E QUALITÀ DELLA VITA

Lo studio di Kodra et al. [28] ha valutato l'impatto dell'emofilia nel contesto italiano. Dallo studio è emerso un peggioramento della qualità di vita, soprattutto nei pazienti adulti, rispetto ai bambini e ai *caregiver*: più del 75% dei pazienti adulti lamenta problemi fisici, mentre il 43% degli adulti e il 54% dei genitori soffre di disturbi d'ansia.

Lo stesso studio ha analizzato anche i costi dal punto di vista della società. Nel 2012, il costo medio annuale di un paziente con emofilia è stato di 117.732€. I farmaci rappresentano la voce di costo più importante: il 92% del totale. È stata inoltre stimata una riduzione di produttività media di 2 ore al giorno con un costo medio annuale di 2.739,94 € [28].

Risultati simili sono stati riportati da uno studio europeo in Bulgaria, Francia, Germania, Ungheria, Italia, Spagna Svezia e Regno Unito [29]. Il costo annuale del paziente con emofilia è risultato compreso tra €6,660 per la Bulgaria e €194,490 in Germania, con profonde differenze tra Paese e Paese. In Ungheria, Italia, Spagna e Germania, infatti, il 90% dei costi è rappresentato dai farmaci, mentre per Bulgaria, Francia e Svezia la voce preponderante sono i costi di ospedalizzazione, visite e analisi.



Prof. Francesco Saverio Mennini

Epidemiologia dell'emofilia B e costi di vecchi e nuovi trattamenti

 **GUARDA IL VIDEO**

È importante sottolineare che con i tradizionali fattori di derivazione plasmatica sono necessarie somministrazioni frequenti. Inoltre, la somministrazione endovenosa continuativa comporta la necessità di garantire la buona qualità degli accessi venosi, talora problematica nei bambini. Questo incide negativamente sull'aderenza del paziente alla terapia profilattica, soprattutto dei pazienti in età adolescenziale, mettendo a rischio la salute e la fun-



zionalità fisica del paziente stesso. Un miglioramento in questo senso viene dai fattori di origine ricombinante di ultima generazione che, grazie alla emivita prolungata, permettono di arrivare a somministrazioni molto meno frequenti, limitando quindi sia le assenze dal posto di lavoro/scuola di pazienti e *caregiver*, sia le problematiche connesse alla via di somministrazione.

- L'emofilia incide negativamente sulla qualità della vita del paziente.
- Il peggioramento della qualità di vita è in parte legato alla necessità di frequenti somministrazione dei fattori plasmatici e alla via di somministrazione endovenosa.
- Grazie ai fattori ricombinanti di ultima generazione, che richiedono somministrazioni meno frequenti, parte delle problematiche legate a frequenza e via di somministrazione, nella terapia di profilassi, possono essere superate consentendo al paziente una vita normale.
- I costi annuali dell'emofilia sono elevati: mediamente 117.732€ per il paziente con forma grave, la voce di costo prevalente sono i farmaci.

IL COMMENTO DELL'ESPERTO

Prof. Giancarlo Castaman

L'attuale trattamento dell'emofilia B ha raggiunto livelli qualitativi elevati. La recente introduzione per uso clinico di concentrati ricombinanti modificati in modo da estendere l'emivita in circolo del FIX dalle attuali 24 – 28 ore fino alle 90 – 95 ore consente di garantire particolari vantaggi. Primo, la riduzione del numero di infusioni che dalle due mediamente usate alla settimana in corso di profilassi possono passare a una somministrazione ogni 10-14 giorni, con indubbi vantaggi soprattutto nei bambini. Secondo, mantenere più facilmente livelli protettivi di FIX significativamente superiori all'1%, garantendo una migliore copertura dal rischio emorragico e favorendo uno stile di vita "fisicamente" più attivo. Sarà importante identificare i pazienti che più appropriatamente possono beneficiare di tali approcci terapeutici, valutando il rapporto costo/beneficio non trascurabile con questi nuovi farmaci. La terapia genica nel trattamento dell'emofilia B sta dimostrando la sua fattibilità e sicurezza, modificando la sua gravità da grave a lieve in una significativa percentuale dei casi finora reclutati negli studi clinici. Rimane il problema della gestione dei rari casi con inibitore che non rispondono all'immunotolleranza o presentano reazioni allergiche/anafilattiche con l'uso dei concentrati di FIX: per questi pazienti lo sviluppo di farmaci alternativi al concentrato tradizionale di fattore della coagulazione potrebbe portare a risultati significativi in un futuro non troppo lontano.



CONCLUSIONI

- Le malattie rare, seppur caratterizzate da una prevalenza inferiore a 5 casi ogni 10.000, rappresentano comunque una problematica per il sistema salute e quello sociale. Ad oggi ne sono state riconosciute 5.000-8.000 che colpiscono circa il 6-8% della popolazione.
- La gestione del paziente affetto da una malattia rara è sempre particolarmente complessa, richiede approcci multidisciplinari e rappresenta un impatto significativo anche per la famiglia o il caregiver.
- Sta diventando sempre più importante lavorare alla definizione di PDTA nell'ottica di una presa in carico ottimale del paziente con l'obiettivo di garantire il miglior livello di assistenza possibile.
- L'emofilia B è una patologia rara di origine genetica dovuta a deficit del fattore IX della coagulazione che riguarda circa 800 pazienti in Italia, di cui il 36% affetti dalla forma grave.
- La terapia ad oggi consiste nell'infusione per via endovenosa del fattore di cui il paziente è carente. La somministrazione del fattore costituisce una terapia salva-vita che, soprattutto in regime di profilassi, consente di ottenere un considerevole beneficio in termini di sopravvivenza e di qualità di vita dei pazienti.
- I più recenti farmaci per il trattamento dell'emofilia B, garantendo un effetto terapeutico prolungato nel tempo, consentono di ridurre il numero di somministrazioni e di aumentare il tempo che intercorre tra una somministrazione e la successiva, con impatto positivo sulla vita dei pazienti nonché sui costi sociali sostenuti da pazienti e caregiver.
- Per il servizio sanitario nazionale è importante individuare degli strumenti di politica sanitaria che soddisfino i bisogni dei pazienti e la sostenibilità del sistema. Per fare questo è necessario il contributo di tutti i portatori di interesse, da AIFA alle associazioni dei pazienti, dall'Istituto Superiore di Sanità alla Società Scientifica di riferimento (AICE), dai Farmacisti alle aziende farmaceutiche.



BIBLIOGRAFIA

1. https://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy_it.
2. Abbonizio F, Giampaolo A, Arcieri R, Hassan HJ e Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE). Registro Nazionale Coagulopatie Congenite. Rapporto 2015. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2017. (Rapporti ISTISAN 17/14)
3. Legge 8 novembre 2012, n. 189. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un piu' alto livello di tutela della salute (GU n. 263 del 10-11-2012 - Suppl. Ordinario n.201).
4. Legge 9 agosto 2013, n. 98. Conversione, con modificazioni, del decreto-legge 21 giugno 2013, n. 69, recante disposizioni urgenti per il rilancio dell'economia (G.U. n. 194 del 20 agosto 2013).
5. Ministero della Salute - Piano Nazionale Malattie Rare 2013-16. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2153_allegato.pdf.
6. http://ec.europa.eu/health/ern/policy_it.
7. http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ern/docs/ernreconnect_factsheet_en.pdf.
8. http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ern/docs/metabern_factsheet_en.pdf.
9. http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ern/docs/ernbond_factsheet_en.pdf.
10. Belvini D, Salviato R, Radossi P, Are A, Davoli P, De Biasi E, Risato R, Tagariello G: La diagnosi genetica delle emofilie A e B. La trasfusione del sangue maggio-giugno 2001, 46:179-188.
11. Franchini M, Mannucci PM: The history of hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2014, 40:571-576.
12. Biggs R, Douglas AS, Macfarlane RG, Dacie JV, Pitney WR, Merskey: Christmas disease: a condition previously mistaken for haemophilia. *Br Med J* 1952, 2:1378-1382.
13. Taylor SA, Duffin J, Cameron C, Teitel J, Garvey B, Lillicrap DP: Characterization of the original Christmas disease mutation (cysteine 206----serine): from clinical recognition to molecular pathogenesis. *Thromb Haemost* 1992, 67:63-65.
14. Simioni P, Tormene D, Tognin G, Gavasso S, Bulato C, Iacobelli NP, Finn JD, Spiezia L, Radu C, Arruda VR: X-linked thrombophilia with a mutant factor IX (factor IX Padua). *N Engl J Med* 2009, 361:1671-1675.
15. Rallapalli PM, Kembell-Cook G, Tuddenham EG, Gomez K, Perkins SJ: An interactive mutation database for human coagulation factor IX provides novel insights into the phenotypes and genetics of hemophilia B. *J Thromb Haemost* 2013, 11:1329-1340.
16. Mannucci PM, Tuddenham EG: The hemophilias--from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001, 344:1773-1779.
17. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, et al: Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013, 19:e1-47.
18. Arcieri R, Molinari AC, Farace S, Mazza G, Garnero A, Calizzani G, Giordano P, Oliovecchio E, Mantovani L, Manzoli L, Giangrande P: Present and future challenges in the treatment of haemophilia: the patient's perspective. *Blood Transfus* 2013, 11 Suppl 4:s82-85.
19. Jimenez-Yuste V, Auerswald G, Benson G, Lambert T, Morfini M, Remor E, Salek SZ: Achieving and maintaining an optimal trough level for prophylaxis in haemophilia: the past, the present and the future. *Blood Transfus* 2014, 12:314-319.
20. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Bjorkman S, Oh M, Fritsch S, Schroth P, Spotts G, Astermark J, Ewenstein B, r AHFPFMSG: Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009, 7:413-420.
21. Den Uijl IE, Fischer K, Van Der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I: Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia* 2011, 17:41-44.
22. Den Uijl IE, Mauser Bunschoten EP, Rosendaal G, Schutgens RE, Biesma DH, Grobbee DE, Fischer K: Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia* 2011, 17:849-853.
23. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, Ingram JD, Manco-Johnson ML, Funk S, Jacobson L, et al: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007, 357:535-544.
24. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM, Group ES: A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011, 9:700-710.
25. Rocino A, Coppola A, Franchini M, Castaman G, Santoro C, Zanon E, Santagostino E, Morfini M, Italian Association of Haemophilia Centres Working P: Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. *Blood Transfus* 2014, 12:575-598.
26. Mannucci PM: Plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates for the treatment of haemophilia A: plasma-derived is better. *Blood Transfus* 2010, 8:288-291.
27. Mannucci PM, Franchini M: Present and future challenges in the treatment of haemophilia: a clinician's perspective. *Blood Transfus* 2013, 11 Suppl 4:s77-81.
28. Kodra Y, Cavazza M, Schieppati A, De Santis M, Armeni P, Arcieri R, Calizzani G, Fattore G, Manzoli L, Mantovani L, Taruscio D: The social burden and quality of life of patients with haemophilia in Italy. *Blood Transfus* 2014, 12 Suppl 3:s567-575.
29. Cavazza M, Kodra Y, Armeni P, De Santis M, Lopez-Bastida J, Linertova R, Oliva-Moreno J, Serrano-Aguilar P, Posada-de-la-Paz M, Taruscio D, et al: Social/economic costs and quality of life in patients with haemophilia in Europe. *Eur J Health Econ* 2016, 17 Suppl 1:53-65.

PHARMASTAR

www.pharmastar.it

Registrazione al Tribunale di Milano

n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar

Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

info@medicalstar.it - www.medicalstar.it



DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano



PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan

www.franbe.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE



Giancarlo Castaman

*Direttore SOD Malattie emorragiche,
Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze*



Marcello Pani

*Direttore Area Farmaceutica e Contratti,
ESTAR (Ente di Supporto Tecnico Amministrativo Regionale) -
Servizio Sanitario Regione Toscana*



Emilia Vaccaro - Video interviste

Giornalista scientifico

PHARMASTAR[★]

il Giornale on-line sui Farmaci

WWW.PHARMASTAR.IT

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

RENDILA NORMALE

Lo diciamo con parole tue

Campagna di
comunicazione
sull'Emofilia

Con il contributo incondizionato di **CSL Behring**
Biotherapies for Life™



Seguici su
YouTube



Visita il nostro sito
www.rendilanormale.it