



ASSOCIAZIONE ITALIANA CENTRI EMOFILIA

**Gestione del paziente con Emofilia A grave
senza inibitore in profilassi con Emicizumab**
con particolare riferimento alle condizioni di
emergenza/urgenza

In collaborazione con



condiviso con



Edizione Settembre 2020



ASSOCIAZIONE ITALIANA CENTRI EMOFILIA

**Gestione del paziente con Emofilia A grave
senza inibitore in profilassi con Emicizumab**
con particolare riferimento alle condizioni di
emergenza/urgenza

in collaborazione con
Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISET)

condiviso con

Società Italiana di Biochimica Clinica (SIBioC)
Società Italiana di Medicina d'Emergenza-Urgenza (SIMEU)
Società Italiana di Medicina di Emergenza ed Urgenza Pediatrica (SIMEUP)
Società Italiana di Patologia clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL)

Prefazione

L'introduzione di emicizumab nella pratica clinica come trattamento di profilassi dei pazienti con emofilia A grave senza inibitore di qualsiasi età rappresenta un'ulteriore sfida per i Centri Emofilia. Non vi è dubbio che questa nuova opzione terapeutica, che va ad aggiungersi all'armamentario dei prodotti per la terapia sostitutiva, siano essi ad emivita standard o prolungata, costituisce un'opportunità innovativa di grande valore, grazie soprattutto alla via di somministrazione sottocutanea e a intervalli diluiti nel tempo. Non di meno, essa costituisce un nuovo impegno per i Centri che si trovano a dover costruire nuovi protocolli di gestione e monitoraggio dei pazienti, garantire valutazioni di efficacia e sicurezza del trattamento, specie a lungo termine e, in particolare, per ciò che attiene alla prevenzione dell'artropatia cronica. Non da poco sono, inoltre, le implicazioni per il monitoraggio di laboratorio.

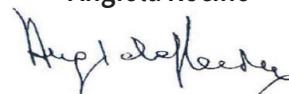
Problematica si configura anche la gestione dei pazienti che richiedano interventi assistenziali in emergenza/urgenza per episodi emorragici acuti, procedure invasive a scopo diagnostico-terapeutico, interventi chirurgici. Tali condizioni potrebbero, infatti, dover essere affrontate, in prima istanza, non direttamente da specialisti del settore ma da clinici specialisti in altre aree mediche e chirurgiche. Per tale motivo, il Gruppo di Lavoro 'Linee Guida' e il Consiglio Direttivo dell'AICE hanno deciso di elaborare un documento nel quale si forniscono indicazioni utili per la gestione di condizioni di emergenza/urgenza in pazienti emofilici A gravi in profilassi con emicizumab. Tali indicazioni sono state condivise in primo luogo con la Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISET) e, quindi, con le Società Scientifiche cui fanno capo i professionisti che operano nei Pronto Soccorso (PS)/Dipartimenti di Emergenza e nei Laboratori (SIMEU, SIMEUP, SIBioC, SIPMeL).

Il documento sottolinea il ruolo di riferimento fondamentale dello specialista del Centro Emofilia che, idealmente, dovrebbe essere sempre reperibile o almeno contattabile.

L'AICE è, tuttavia, consapevole che ciò non è sempre possibile nella variegata realtà dei Sistemi Sanitari Regionali nel nostro Paese. Per tale motivo, qualora non fosse definita una reperibilità istituzionale dello specialista del Centro Emofilia, il documento raccomanda che procedure di gestione dell'emergenza/urgenza per il paziente in profilassi con emicizumab siano preventivamente concordate tra i PS/Dipartimenti di Emergenza e i Centri Emofilia e formalizzate con il coinvolgimento delle Direzioni Sanitarie di competenza, in modo che a tali documenti si possa far riferimento in caso di necessità, fino a quando non sia possibile instaurare un diretto contatto con lo specialista del Centro Emofilia.

Ci auguriamo che questo documento possa rappresentare uno strumento non solo per la definizione di protocolli specifici aziendali/interaziendali per l'approccio al paziente in profilassi con emicizumab, ma costituisca un ulteriore passo in avanti per instaurare rapporti di fattiva collaborazione con specialisti in altri settori della Medicina e della Chirurgia, nonché con le Istituzioni di competenza, a livello regionale e nazionale, al fine di rendere operativi i principi sanciti dall'Accordo Stato Regioni¹ riguardo alla definizione dei percorsi assistenziali in emergenza/urgenza per le persone affette da malattie emorragiche congenite che, ancor oggi, malgrado varati nel 2013, non risultano pienamente applicati in tutte le Regioni italiane.

Angiola Rocino



Presidente Reggente AICE

¹ Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sulla definizione dei percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da malattie emorragiche congenite, n. 66 del 13.03.2013.

Sviluppo e cronologia del documento

La prima stesura del documento è stata redatta dal Gruppo di Lavoro 'Linee Guida', presieduto da Angiola Rocino, Presidente Reggente dell'AICE, coordinato da Antonio Coppola e costituito da Giancarlo Castaman, Massimo Franchini, Renato Marino, Gianna Franca Rivolta, Rita Carlotta Santoro, Cristina Santoro e Ezio Zanon, con la collaborazione di Maria Elisa Mancuso.

Tale versione, approvata dal Consiglio Direttivo AICE (Presidente Reggente: A. Rocino; Past President: G. Di Minno; Consiglieri: C. Biasoli, R. De Cristofaro, R. Marino; Rappresentante ISS: A. Giampaolo) e dal Comitato Scientifico AICE (Presidente: M. Morfini; Componenti: G. Castaman, M. Franchini, G. Gamba, H.J. Hassan, M.G. Mazzucconi, A. Tosetto), è stata inviata ai Soci AICE via e-mail il 10.04.2020.

Hanno inviato commenti e/o proposte di revisione i Soci: A. Borchiellini, D. Cultrera, A.C. Giuffrida, P. Gresele, A.C. Molinari, B. Pollio, A. Tagliaferri.

La versione finale del documento, risultante dalla revisione da parte del Gruppo di Lavoro, approvata dal Consiglio Direttivo e dal Comitato Scientifico AICE, ha ottenuto il parere favorevole dei Soci mediante consultazione online attraverso il sito ufficiale AICE (www.aiceonline.org), indetta il 20.04.2020 e conclusasi il 27.04.2020. Il documento è stato pubblicato sul sito AICE in data 28.04.2020.

Il documento e la sua versione inglese, in pubblicazione sulla rivista *Haemophilia*, sono stati trasmessi dapprima al Consiglio Direttivo della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET), quindi a quelli di: Società Italiana di Biochimica Clinica (SIBioC), Società Italiana di Medicina d'Emergenza-Urgenza (SIMEU), Società Italiana di Medicina di Emergenza ed Urgenza Pediatrica (SIMEUP), Società Italiana di Patologia clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL). Tra luglio e agosto 2020 tali Società hanno approvato i contenuti e la diffusione del testo definitivo qui pubblicato, quale documento collaborativo multidisciplinare intersocietario.

**Gestione del paziente con Emofilia A grave
senza inibitore in profilassi con Emicizumab**

con particolare riferimento alle condizioni di
emergenza/urgenza

INDICE

1.	Emicizumab: indicazioni, gestione del trattamento e monitoraggio di laboratorio	Pagina 9
1.1	Uso di concentrato di FVIII in pazienti con emofilia A grave senza inibitore in corso di profilassi con emicizumab	Pagina 10
1.2	Monitoraggio di laboratorio nel paziente con emofilia A grave senza inibitore in profilassi con emicizumab	Pagina 11
2.	Gestione del paziente con emofilia A grave senza inibitore in profilassi con emicizumab in Pronto Soccorso	Pagina 14
2.1	Gestione del paziente emofilico A grave senza inibitore con emorragia in atto o sospetta in corso di profilassi con emicizumab	Pagina 16
2.2	Gestione del paziente con emofilia A grave senza inibitore che necessita di interventi di chirurgia o manovre invasive di emergenza in corso di profilassi con emicizumab	Pagina 17
	Bibliografia	Pagina 19
	Vademecum per la gestione di emofilici A gravi senza inibitore in profilassi con Hemlibra®	Pagina 21

1. Emicizumab: indicazioni, gestione del trattamento e monitoraggio di laboratorio

L'anticorpo monoclonale umanizzato bispecifico emicizumab (Hemlibra®, F. Hoffmann-La Roche, Basilea, Svizzera), in grado di mimare la funzione cofattoriale del Fattore VIII attivato (FVIIIa) legandosi al Fattore IX attivato (FIXa) ed al Fattore X (FX) promuovendo così l'attivazione di quest'ultimo [1], è stato autorizzato in Italia nel dicembre 2018 [2] per la profilassi degli episodi emorragici in pazienti con emofilia A con livello di FVIII <2% ed inibitore ad alta risposta anamnestica (picco storico >5 UB/ml) di qualunque età [3-4]. Nel marzo 2020 [5-6] il farmaco è stato registrato anche per la profilassi delle emorragie nei pazienti affetti da emofilia A grave (FVIII <1%) senza inibitori, in tutte le fasce d'età [7-8].

Hemlibra® viene somministrato per via sottocutanea (s.c.). Similmente al trattamento del paziente con inibitore, anche nell'emofilia A grave senza inibitore è prevista una dose di carico di 3 mg/kg s.c. una volta a settimana per le prime 4 settimane. A seguire, la dose di mantenimento può essere di 1,5 mg/Kg una volta a settimana, 3 mg/Kg ogni 2 settimane o 6 mg/Kg ogni 4 settimane [5].

Lo schema posologico di carico consente di raggiungere la concentrazione plasmatica del farmaco al cosiddetto 'stato stazionario' dopo le prime 4 somministrazioni, attestandosi in media sui 40-50 µg/ml [1]. In attesa del raggiungimento di tali concentrazioni, si consiglia di proseguire, nei pazienti in profilassi con concentrato di FVIII, le infusioni di concentrato per almeno una settimana dopo l'inizio della somministrazione delle dosi di carico di emicizumab, o più a lungo, anche per tutto il periodo di 4 settimane, in relazione allo specifico rischio emorragico del paziente (fenotipo emorragico, stato articolare, attività fisica, stile di vita) [9]. Le dosi di mantenimento consentono, poi, di mantenere livelli plasmatici di emicizumab costanti nel tempo e non sono raccomandate modifiche del dosaggio del farmaco. Non sono richiesti, inoltre, aggiustamenti posologici in relazione all'età del paziente o ad eventuali comorbidità (alterazioni della funzionalità epatica o renale) [5]. La profilassi con emicizumab si è dimostrata molto efficace nel ridurre la frequenza emorragica,

Tabella 1. Dati disponibili in letteratura sulla frequenza emorragica di pazienti con emofilia A senza inibitore in profilassi con emicizumab

Studio	Pazienti		Dose emicizumab e follow-up		Frequenza annuale di emorragie (95% IC)*			
	n	Caratteristiche			Trattate	Totali	Spontanee	Articolari
Trial Clinici								
HAVEN 3 Mahlangu et al, 2018 [7]	36	≥12 anni, in precedenza trattati on demand	1.5 mg/Kg/sett.	29 sett.	1.5 (0.9-2.5)	2.5 (1.6-3.9)	1.0 (0.5-1.9)	1.1 (0.6-1.9)
	35		3 mg/Kg/2 sett.	30 sett.	1.3 (0.8-2.3)	2.6 (1.6-4.3)	0.3 (0.0-0.8)	0.9 (0.4-1.7)
	63	≥12 anni, in precedenza in profilassi	1.5 mg/Kg/sett.	34 sett.	1.6 (1.1-2.4)	3.3 (2.2-4.8)	0.5 (0.2-0.9)	1.2 (0.7-2.0)
HAVEN 4 Pipe et al, 2019 [8]	36	≥12 anni	6 mg/kg/4 sett.	24 sett.	2.4 (1.4-4.3)	4.5 (3.1-6.6)	0.6 (0.3-1.5)	1.7 (0.8-3.7)
HOHOEMI Shima et al, 2020 [9]	6	<12 anni, in precedenza in profilassi	3 mg/Kg/2 sett.	40 sett.	1.3 (0.6-2.9)	14.1 (7.6-26.2)	0.2 (0.0-1.6)	0.9 (0.3-2.3)
	7		6 mg/kg/4 sett.	34 sett.	0.7 (0.2-2.6)	21.8 (9.2-51.8)	NV	NV
Studi 'real-world'								
Ebbert et al, 2020 [10]	18	15 FVIII <1% 7 pz. <18 anni	1.5 mg/Kg/sett.	31 sett. [^]	NA	0.9±0.4°	NA	0.1±0.1°
McCary et al, 2020 [11]	74	Età media 8.8 anni; 49 pz. <12 anni	1.5 mg/Kg/sett. (20%); 3 mg/Kg/2 sett. (70%)	35 sett.	0.4 (0.2-0.6)	0.9 (0.4-1.4)	NA	0.1 (0-0.2)

IC, intervallo di confidenza; NA, non applicabile; NV, non valutabile; sett., settimana

* Calcolato secondo modello di regressione binomiale negativa nei trial clinici. [^] Lo studio includeva pazienti passati a profilassi con emicizumab dal momento della autorizzazione negli USA (per i pazienti senza inibitore, ottobre 2018) fino a maggio 2019. [°] Media ± 1 deviazione standard

soprattutto degli episodi spontanei, nei pazienti con emofilia A grave con e senza inibitore [3,4,7,8] ma non è in grado di normalizzare il processo coagulativo e garantire una protezione antiemorragica assoluta. È, pertanto, possibile che i pazienti presentino episodi emorragici secondari a trauma, o più raramente spontanei, che necessitino di trattamento con concentrato di FVIII. Nei trial clinici e nelle limitate esperienze real-world nei pazienti senza inibitore in profilassi con emicizumab [7,8,10-12] è riportata una frequenza media di emorragie che abbiano richiesto trattamento di 1-2 per anno (Tabella 1).

Anche in caso di manovre invasive o interventi di chirurgia maggiore o minore, inoltre, può rendersi opportuno o necessario un trattamento di profilassi di possibili sanguinamenti con concentrato di FVIII. L'indicazione al trattamento sostitutivo e lo schema terapeutico devono essere definiti caso per caso, sulla base del rischio emorragico della procedura e delle condizioni cliniche del singolo paziente.

Le informazioni sulla gestione di emorragie, traumi, procedure invasive e chirurgia nei pazienti con emofilia A grave senza inibitore in profilassi con emicizumab sono al momento limitate.

È, pertanto, di fondamentale importanza definire approcci uniformi e condivisi, in particolare per l'assistenza in emergenza/urgenza, vale a dire in tutte quelle situazioni in cui i pazienti potrebbero essere valutati e gestiti, almeno in prima istanza, non direttamente da specialisti dei Centri Emofilia. Per tale motivo, come nel caso dei pazienti con inibitore in profilassi con emicizumab [13], l'AICE ha ritenuto opportuno delineare principi generali e raccomandazioni utili per la gestione dei pazienti con emofilia A grave senza inibitore in profilassi con questo nuovo agente, con particolare riferimento alle condizioni di emergenza/urgenza cui, sia pur raramente, i pazienti potrebbero andare incontro. Ancora similmente, AICE ha voluto condividere tali indicazioni con le Società Scientifiche che si occupano di emostasi (Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi, SISET), delle problematiche dell'Emergenza/Urgenza (Società Italiana di Medicina d'Emergenza-Urgenza, SIMEU; Società Italiana di Medicina di Emergenza ed Urgenza Pediatrica, SIMEUP) e di Biochimica Clinica/Medicina di Laboratorio (Società Italiana di Biochimica Clinica, SIBioC; Società Italiana di Patologia clinica e Medicina di Laboratorio, SIPMeL)², affinché, nelle singole realtà assistenziali, i Centri Emofilia italiani possano farsi promotori di procedure e percorsi condivisi da tutti gli attori coinvolti in tale gestione (Pronto Soccorso [PS]/Dipartimenti di Emergenza, Laboratori) e formalizzati con la collaborazione delle Direzioni Sanitarie di competenza.

Nel presente documento non si affronteranno gli aspetti relativi alle scelte del clinico riguardo alla prescrizione di emicizumab nei pazienti con emofilia A grave senza inibitore, in relazione alle loro caratteristiche (età, esposizione ai concentrati di FVIII, rischio emorragico e di artropatia cronica, gestibilità e risultati clinici della profilassi con concentrato di FVIII, comorbilità e terapie concomitanti). Questi temi saranno oggetto di un altro specifico documento, redatto sulla scorta delle limitate evidenze disponibili e delle opinioni degli specialisti italiani raccolte mediante una survey online.

1.1 Uso di concentrato di FVIII in pazienti con emofilia A grave senza inibitore in corso di profilassi con emicizumab

Nei trial clinici [7,8,10] la somministrazione di concentrati di FVIII per emorragie intercorrenti o procedure invasive/chirurgia in pazienti con emofilia A grave senza inibitore in profilassi con emicizumab non si associava ad eventi avversi seri e, in particolare, a complicanze trombotiche o ad episodi di microangiopatia trombotica, come invece osservato in pazienti con inibitore trattati con concentrato

² Il documento finale e la sua versione in inglese, destinata a pubblicazione su rivista internazionale del settore, sono stati approvati dai Consigli Direttivi delle Società scientifiche coinvolte tra giugno e luglio 2020.

di complesso protrombinico attivato (aPCC) a dosi >100 U/Kg per più di 24 ore in concomitanza ad emicizumab [3]. Il numero relativamente ridotto di pazienti e di episodi emorragici trattati, nonché la durata limitata nel tempo del periodo di osservazione impongono, tuttavia, di proseguire una accurata osservazione dei pazienti e la raccolta di maggiori informazioni circa l'utilizzo del farmaco nella comune pratica clinica (dati di real life).

La profilassi con emicizumab mitiga il difetto coagulativo del paziente ma l'entità di tale effetto non è, attualmente, quantificabile sulla base dei test di laboratorio disponibili. Va, inoltre, considerato che l'affinità del FVIIIa per gli specifici siti di legame dei substrati (FIXa e FX) è circa 10 volte superiore rispetto a quella di emicizumab [14]. Ne deriva che, in presenza di FVIII, si realizza un rapido spiazzamento del farmaco e la promozione della generazione di trombina resta sostanzialmente affidata alle concentrazioni di FVIII presenti in circolo. Alcuni studi in vitro e recenti dati in un modello murino suggeriscono un'attività emostatica additiva di emicizumab quando si somministrano basse dosi di FVIII [15]. Ad oggi, tuttavia, non è noto se e a quali concentrazioni di FVIII si possa realizzare un effetto emostatico additivo di emicizumab in ambito clinico.

Raccomandazioni generali

- I pazienti in profilassi con emicizumab devono essere accuratamente istruiti circa la gestione di episodi emorragici sospetti o conclamati a domicilio. È opportuno che il Centro Emofilia sia prontamente contattato dal paziente all'insorgere della sintomatologia emorragica o del sospetto di emorragia (vedi paragrafo successivo), in particolare in caso di emorragie potenzialmente gravi.
- Particolare attenzione deve essere rivolta all'educazione dei pazienti riguardo alla gestione di sintomi articolari acuti, al fine di evitare che il trattamento sia inappropriato o ritardato. Tali sintomi, infatti, possono dipendere da fenomeni infiammatori e non da emorragia, soprattutto in assenza di traumi e in articolazioni con danno conclamato e dolore cronico. In questi casi il Centro Emofilia dovrà definire l'indicazione a valutazione diagnostica clinica e/o strumentale.
- Tutti i concentrati di FVIII disponibili, sia ad emivita standard (SHL) che ad emivita prolungata (EHL), possono essere utilizzati per il trattamento di emorragie intercorrenti o per la prevenzione antiemorragica in caso di procedure invasive/chirurgia.
- Nella gestione delle emorragie e per la profilassi antiemorragica in caso di procedure invasive/chirurgia, le dosi di concentrato di FVIII da utilizzare sono simili a quelle generalmente raccomandate nel paziente con emofilia A grave, in particolare per la prima somministrazione, qualunque sia il tipo e la sede dell'emorragia.
- Come generalmente raccomandato per tutti i pazienti con emofilia A grave in profilassi, affinché sia garantito un trattamento adeguato e tempestivo di episodi intercorrenti, anche ai pazienti in profilassi con emicizumab deve essere assicurata una scorta domiciliare di concentrato di FVIII, pari ad almeno 2-3 dosi di 50 UI/Kg ciascuna, da utilizzare in caso di necessità e da portare con sé in occasione di viaggi o in vacanza, nonché in caso di accesso al PS e dipartimenti di emergenza.
- Ai pazienti in trattamento con emicizumab deve essere rilasciata dal Centro Emofilia di riferimento una scheda identificativa o altro documento che riporti la patologia coagulativa, il trattamento in corso e le indicazioni sulla prima somministrazione (dosi e modalità di infusione) del concentrato di FVIII in caso di emorragie sospette o manifeste o per interventi chirurgici o manovre invasive a scopo diagnostico e/o terapeutico, oltre ai riferimenti per i contatti con il Centro Emofilia, in particolare quelli da utilizzare in caso di emergenza/urgenza.

1.2 Monitoraggio di laboratorio nel paziente con emofilia A grave senza inibitore in profilassi con emicizumab

La presenza di emicizumab nel plasma determina importanti interferenze sui test coagulativi, che devono essere ben conosciute e tenute nella giusta considerazione per un adeguato monitoraggio di laboratorio dei pazienti in trattamento con tale farmaco [16,17]. È, pertanto, fondamentale che del trattamento in corso con emicizumab siano resi consapevoli sia gli specialisti alla cui prima osservazione dovesse giungere il paziente, quanto il Laboratorio, affinché questo possa eseguire una corretta scelta dei test da eseguire, nonché fornire una corretta interpretazione dei risultati.

Sono di seguito riportate alcune informazioni utili al fine di consentire quanto indicato. Durante il trattamento di profilassi con emicizumab, il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) e tutti i test di coagulazione che si basano sull'aPTT non sono attendibili. L'aPTT viene influenzato fin dalle prime somministrazioni di emicizumab, risultando accorciato fino a tempi al di sotto del limite inferiore del range di normalità. Questo test non riflette, pertanto, la reale attività coagulativa che non è normalizzata. Parimenti, il dosaggio dei livelli plasmatici di FVIII coagulante (FVIII:C) eseguito con metodo coagulativo one stage (aPTT-dipendente) fornisce valori artificialmente al di sopra del range di normalità. Il dosaggio del FVIII:C con metodo cromogenico con reagente di origine bovina è, invece, insensibile ad emicizumab e fornisce dati attendibili sui livelli di FVIII circolante. Tale metodo va utilizzato anche per i dosaggi di FVIII nel corso della ricerca e titolazione dell'inibitore secondo il metodo Bethesda e la sua modificazione secondo Nijmegen. Per quanto riguarda gli altri test coagulativi comunemente utilizzati, il tempo di protrombina (PT) è scarsamente influenzato da emicizumab, potendo risultare solo lievemente allungato. Il dosaggio del fibrinogeno PT-derivato risulta, invece, sottostimato. Al fine di ottenere risultati attendibili è, pertanto, necessario ricorrere alla determinazione dei livelli di fibrinogeno circolante mediante metodo Clauss. Non sono riportate interferenze di emicizumab nei dosaggi dell'antitrombina (attività funzionale),

Tabella 2. Interferenze di emicizumab sui test coagulativi comunemente effettuati in emofilici A e raccomandazioni per il loro utilizzo clinico#.

Test	Risultati attesi in presenza di emicizumab	Raccomandazioni
Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT)	Iper-reattivo. Normalizzato/accorciato già a basse concentrazioni di emicizumab	Non utilizzabile. Può rivelare (allungamento) mancata aderenza/risposta al trattamento
Tempo di protrombina (PT)	Lieve interferenza. Modesto allungamento	Può essere utilizzato nella pratica clinica
Fibrinogeno, PT-derivato	Influenzato per l'interferenza sul PT.	Non utilizzabile
Fibrinogeno, metodo di Clauss	Non influenzato	Da utilizzare per misurare i livelli di fibrinogeno
FVIII coagulante metodo one stage	Iper-reattivo. Livelli normali o, più spesso, al di sopra del range di normalità	Non utilizzabile per misurare i livelli di FVIII, ma per valutare l'attività di emicizumab*
FVIII coagulante metodo cromogenico, reagenti di origine bovina	Insensibile ad emicizumab [^] , sensibile a FVIII.	Da utilizzare per misurare i livelli di FVIII in pazienti in profilassi con emicizumab e concomitante trattamento con concentrato di FVIII
FVIII coagulante metodo cromogenico, reagenti di origine umana	Sensibile (dose-dipendente) ad emicizumab. Riflette l'attività procoagulante di emicizumab	Non utilizzabile per misurare i livelli di FVIII, ma per valutare l'attività di emicizumab [°]
Ricerca inibitore - metodo Bethesda basato su test one stage	Falsi negativi	Non utilizzabile per la ricerca e titolazione degli inibitori anti-FVIII
Ricerca inibitore - metodo Bethesda basato su test cromogenico reagenti di origine bovina	Responsivo al FVIII e agli inibitori anti-FVIII	Da usare per la ricerca e titolazione degli inibitori anti-FVIII

NA: non applicabile. # Interferenze di emicizumab sono riportate anche per altri test coagulativi non utilizzati di routine in emofilici A. Per dettagli vedi le referenze 13, 16-18. * Il test one stage modificato, calibrato contro emicizumab, può essere utilizzato per misurare la concentrazione plasmatica di emicizumab. [^] Il farmaco non promuove l'attivazione del FX in presenza di FIX attivato bovino. [°] Calibrato contro emicizumab, come per il test one-stage modificato.

del D-dimero e nella valutazione del tempo di trombina. Queste informazioni, riportate nel documento già pubblicato sulla gestione dei pazienti con inibitore in profilassi con emicizumab [13] e nel position paper intersocietario prodotto in collaborazione tra SISET, AICE, SiBioC e SIPMeL [18], sono riassunte nella Tabella 2.

La misurazione della concentrazione plasmatica di emicizumab, possibile presso laboratori specialistici utilizzando il dosaggio del FVIII:C con metodo one stage opportunamente modificato o il metodo cromogenico con reagente di origine umana e calibratori plasmatici a concentrazioni di emicizumab certificate [19], non è generalmente necessaria nella comune pratica clinica [13,18], in considerazione della riproducibilità delle concentrazioni di emicizumab allo stato stazionario e dello spiazzamento del farmaco in presenza di FVIII. Il dosaggio di emicizumab, comunque, può essere utile, oltretutto a scopi di ricerca, per la valutazione dell'aderenza al trattamento o nel sospetto di sviluppo di anticorpi neutralizzanti il farmaco (anticorpi anti-farmaco, ADA, anti-drug antibodies) [20]. Riguardo ai test coagulativi globali, la tromboelastometria rotazionale (ROTEM), in particolare con metodi non attivati (NATEM), e i test di generazione di trombina (TGA), non vi sono al momento indicazioni univoche sulle modalità di esecuzione e di interpretazione che ne consentano la validazione e l'applicazione nella comune pratica clinica. Non di meno, tali test offrono interessanti spunti per l'uso a scopo di ricerca, dai quali potrebbero scaturire ulteriori dati per verificarne il possibile utilizzo nella comune pratica clinica, nell'ambito del monitoraggio dell'efficacia terapeutica della profilassi con emicizumab, così come della profilassi mediante terapia sostitutiva [17,21,22].

Raccomandazioni generali

- Il PT e il dosaggio del fibrinogeno con metodo di Clauss (ma non quello PT-derivato) possono essere utilizzati nei pazienti con emofilia A grave in profilassi con emicizumab. L'aPTT e il dosaggio del FVIII:C con metodo one stage non devono essere usati, poiché il riscontro di aPTT normale/accorciato e di elevati livelli di FVIII:C non riflettono il reale assetto coagulativo del paziente e potrebbero trarre in inganno il clinico.
- Il riscontro di un allungamento dell'aPTT può far sospettare una mancata aderenza al trattamento da parte del paziente o la perdita di efficacia di emicizumab per sviluppo di anticorpi antifarmaco neutralizzanti [20]. L'aPTT risulterà, infatti, allungato se le concentrazioni in circolo di emicizumab si riducessero fino a raggiungere livelli inferiori a 5 µg/ml. Se ne consiglia, pertanto, l'esecuzione solo al fine di evidenziare tali possibili situazioni.
- In caso di riscontro di un aPTT allungato, dopo aver escluso la mancata aderenza del paziente al trattamento prescritto, può essere indicata la determinazione della concentrazione plasmatica di emicizumab, da effettuare presso laboratori specialistici. In ogni caso, tale informazione non modifica le indicazioni per il trattamento di emorragie intercorrenti e in preparazione a manovre invasive/interventi chirurgici di seguito riportate.
- Qualora per il trattamento di emorragie intercorrenti o in preparazione a manovre invasive/chirurgia venga instaurata una terapia sostitutiva con concentrato di FVIII, il monitoraggio dei livelli plasmatici di FVIII:C deve essere effettuato utilizzando il metodo cromogenico con reagente di origine bovina.
- Nel sospetto di insorgenza di un anticorpo inibitore del FVIII, la ricerca e la relativa titolazione dell'inibitore deve essere effettuata utilizzando il metodo cromogenico con reagente di origine bovina.

³ nei Principi di trattamento e raccomandazioni per la terapia sostitutiva dell'Emofilia AICE 2018 [22] si raccomanda monitoraggio nei PUPs trattati con qualsiasi tipo di concentrato di FVIII ad emivita standard o prolungata ogni 4-5 giorni di ED per i primi 20 ED, poi almeno ogni 10 ED fino al raggiungimento dei 50 ED e, successivamente, almeno ogni 3 mesi fino al raggiungimento dei 150 ED

- Anche nei pazienti con emofilia A grave in profilassi con emicizumab è norma di buona pratica clinica eseguire il test per la ricerca e la titolazione dell'inibitore anti-FVIII, utilizzando il metodo sopra indicato, secondo quanto raccomandato per il monitoraggio dei pazienti precedentemente non esposti (PUPs) e minimamente trattati (MTPs) con meno di 150 giorni di esposizione (ED)³ ai concentrati di FVIII, così come nei pazienti precedentemente trattati con più di 150 ED (PTPs), almeno annualmente, prima di procedere ad interventi chirurgici, nonché in tutte le condizioni in cui risulti clinicamente indicato, particolarmente qualora si osservasse una minore efficacia clinica del trattamento sostitutivo e/o livelli di FVIII inferiori all'atteso [23,24].
- Nel caso i test coagulativi non vengano eseguiti presso un laboratorio che operi in stretta collaborazione con un Centro Emofilia, ma siano praticati presso un laboratorio centralizzato non specialistico, è fondamentale che sia segnalato il trattamento in corso con emicizumab e che il laboratorio, consapevole delle interferenze di emicizumab sui test di laboratorio, abbia a disposizione i contatti telefonici del Centro di riferimento del paziente, anche per urgenze.
- A causa della lunga emivita di emicizumab [1], le indicazioni su riportate sono da applicarsi anche al monitoraggio di laboratorio di pazienti che abbiano sospeso il trattamento con tale farmaco da meno di 6 mesi.
- ROTEM e TGA non sono utilizzabili nei pazienti in profilassi con emicizumab per il monitoraggio della terapia in caso di eventi emorragici acuti o di procedure invasive/chirurgia, al di fuori di protocolli di ricerca.

2. Gestione del paziente con emofilia A grave senza inibitore in profilassi con emicizumab in Pronto Soccorso

Sono di seguito indicati i principi fondamentali per la gestione del paziente emofilico grave senza inibitore in profilassi con emicizumab che acceda ad un PS in emergenza/urgenza. Si premette che è sempre indicato il coinvolgimento diretto o, comunque, la stretta collaborazione dello specialista del Centro Emofilia di riferimento. Ove non fosse definita una reperibilità istituzionale dello specialista del Centro Emofilia, si raccomanda che procedure di gestione dell'emergenza/urgenza per il paziente in profilassi con emicizumab siano preventivamente concordate tra i PS/Dipartimenti di Emergenza e i Centri Emofilia e formalizzate con il coinvolgimento delle Direzioni Sanitarie di competenza, in modo che a tali documenti si possa far riferimento in caso di necessità, fino a quando non sia possibile instaurare un diretto contatto con lo specialista del Centro Emofilia.

- All'arrivo in PS, è fondamentale che il paziente in trattamento con emicizumab sia prontamente identificato mediante presa visione di una scheda informativa o altro documento rilasciato dal Centro Emofilia di riferimento che attesti la patologia coagulativa, la presenza o meno di anticorpi inibitori anti-FVIII, il trattamento in corso e l'eventuale dose di concentrato di FVIII da somministrare, come primo intervento terapeutico, in caso di emorragia evidente o sospetta, nonché i contatti telefonici del Centro Emofilia che ha in carico il paziente, compreso quello di reperibilità in urgenza, ove attivo.
- È mandatorio che lo specialista del Centro Emofilia di riferimento del paziente sia prontamente contattato per concordare la gestione dell'emergenza/urgenza, l'eventuale trattamento con concentrato di FVIII, il relativo dosaggio, l'uso di terapie adiuvanti/alternative, quali antifibrinolitici (acido tranexamico) ed eventuali misure di emostasi locale.
- L'attenuazione del fenotipo emorragico nei pazienti affetti da emofilia A grave in profilassi con emicizumab può determinare una riduzione del numero e/o della gravità delle emorragie che

richiedono trattamento sostitutivo. Ciò può modificare l'assunto, ad oggi sempre applicato, di instaurare la terapia sostitutiva con FVIII al primo insorgere di qualsiasi sintomo o segno o solo nel sospetto di emorragia. Per tale motivo, è consigliato il consulto con il Centro Emofilia di riferimento del paziente che potrà indicare se è opportuno/necessario intraprendere il trattamento con FVIII o se può essere attuato un approccio "watch and wait", mantenendosi in stretto contatto con il Centro Emofilia. Le emorragie maggiori e quelle a rischio di complicanze pericolose per la vita o di esiti invalidanti devono, in ogni caso, essere sempre prontamente trattate mediante somministrazione di concentrato di FVIII ed essere valutate, nel più breve tempo possibile, dallo specialista del Centro Emofilia.

- Nel sospetto di una emorragia rilevante in atto o se il paziente riferisce di aver subito un trauma, è sempre indicato effettuare tutte le indagini strumentali idonee ad accertare o escludere, con ragionevole certezza, la presenza di un'emorragia e definirne l'entità, previa somministrazione di una dose standard di concentrato di FVIII, ancor prima di aver preso contatti con lo specialista del Centro Emofilia di riferimento. Le dosi standard da utilizzare sono quelle raccomandate nel paziente con emofilia A grave, riportate nei Principi di trattamento e raccomandazioni per la terapia sostitutiva dell'Emofilia AICE 2018 [23] e nella Tabella 3. Non di meno, per la scelta della dose nell'ambito dei range raccomandati, è opportuna un'accurata valutazione della specifica condizione clinica e, ove disponibili, dei dati di farmacocinetica e farmacodinamica del FVIII del paziente, nonché uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio dell'efficacia del trattamento con la dose prescelta.

Tabella 3. Dosi per la prima infusione di concentrato di FVIII per il trattamento delle emorragie e per la profilassi del sanguinamento chirurgico in pazienti con emofilia A grave

Condizione clinica	Dose FVIII** (UI/Kg)
Ematoma o ematoma di lieve o media gravità	20 – 30
Ematoma muscolare grave (ileopsoas o muscoli profondi, compressione vascolo-nervosa)	40 – 50
Emorragia cerebrale/spinale Emorragia gastro-intestinale Emorragie del collo-faringe [^]	50 – 100
Emorragia renale	20 – 30
Trauma accidentale di media gravità Trauma cranico	30 – 50 50 – 100
Chirurgia maggiore [°]	50 – 100
Chirurgia minore [°]	30 – 40
Procedure endoscopiche gastro-intestinali ad alto rischio [#]	40 – 50

** applicabili sia a concentrati di FVIII ad emivita standard che ad emivita prolungata.

[^] Emorragie con rischio di compressione delle vie aeree. [°] Dose da somministrare prima dell'intervento.

[#] Ad es. polipectomia, trattamento di varici, sfinterotomia biliare o pancreatica, posizionamento di PEG e altre procedure chirurgiche [26].

- Tali raccomandazioni potranno essere rivalutate in seguito all'acquisizione di nuovi e maggiori dati di letteratura dalla comune pratica clinica e dagli studi sulle interazioni tra emicizumab e FVIII, qualora supportino un potenziale effetto emostatico additivo.
- In caso di emorragia o di procedure invasive/chirurgia in urgenza, il medico di PS non deve modificare lo schema terapeutico di profilassi con emicizumab (es. somministrazione di dosi aggiuntive o salto della dose successiva programmata), a meno di specifica indicazione da parte del medico specialista del Centro Emofilia di riferimento.
- In considerazione della lunga emivita di emicizumab, come già segnalato riguardo ai test di laboratorio, tutte le indicazioni riportate nei paragrafi seguenti vanno applicate anche ai pazienti che abbiano

sospeso il trattamento con emicizumab da meno di 6 mesi. Anche in questi casi, pertanto, le strategie di gestione, trattamento e monitoraggio di laboratorio devono essere concordate con gli specialisti del Centro Emofilia di riferimento del paziente.

2.1 Gestione del paziente emofilico A grave senza inibitore con emorragia in atto o sospetta in corso di profilassi con emicizumab

Come tutti i pazienti affetti da emofilia, anche coloro che sono in profilassi con emicizumab devono essere istruiti dallo specialista del Centro Emofilia di riferimento sulle modalità di intervento in caso di traumi o di comparsa di sintomi suggestivi di emorragia in atto. In particolare, i pazienti devono contattare prontamente il Centro Emofilia per valutare la necessità di trattamento con una infusione del concentrato di FVIII in uso, sia esso SHL che EHL. Sono di seguito riportati i principi fondamentali di gestione e trattamento.

- Nel sospetto di emorragie di lieve entità può essere considerato di attuare un accurato monitoraggio della sintomatologia, soprassedendo ad effettuare un'infusione di concentrato di FVIII. Nel contempo, è comunque indicato valutare se l'emorragia sospetta o clinicamente evidente sia suscettibile di gestione mediante misure di emostasi locale, uso di antifibrinolitico o altre misure aggiuntive.
- Il cambio del paradigma di trattamento dei pazienti con emofilia grave e l'adozione di un approccio 'watch and wait' sono particolarmente importanti in caso di sintomi suggestivi di emartro in un paziente adulto con artropatia conclamata e dolore cronico. In questi casi e in tutte le situazioni dubbie, l'ecografia articolare, facilmente eseguibile, può supportare la valutazione clinica per definire se la sintomatologia acuta sia ascrivibile ad emorragia o a fenomeni infiammatori.
- In caso di traumi modesti o emorragie minori, i presidi locali (compressione, apposizione di ghiaccio, emostasi locale, antifibrinolitici per uso topico) possono risultare sufficienti a prevenire/arrestare l'emorragia. L'acido tranexamico per uso sistemico (10 mg/kg e.v. o 15-25 mg/kg per os, ripetibile ogni 8 ore) o topico può essere sufficiente per ottenere il completo controllo di emorragie, quali: epistassi, gengivorragie (uso per collutorio di 1-2 fiale da 500 mg per 2 min x 4/die) ed altre emorragie mucose, salvo in caso di macroematuria (in particolare di possibile origine dalle alte vie urinarie), in cui l'utilizzo di antifibrinolitici è sconsigliato.
- Nel caso si decida per il trattamento sostitutivo, si consiglia di utilizzare la dose di FVIII raccomandata in relazione alla tipologia, sede ed entità clinica dell'evento, almeno per la prima somministrazione di concentrato (Tabella 3).
- In caso di emorragia che possa porre a rischio la vita del paziente o comportare esiti invalidanti (es. emorragia intracranica) o classificabili come "gravi" per entità dei sintomi o sede (es. ematoma muscolare con rischio di sindrome compartimentale, emorragia gastro-intestinale), il trattamento con concentrato di FVIII deve essere pronto e tempestivo, utilizzando la dose iniziale usualmente raccomandata in relazione alla tipologia dell'evento (Tabella 3). In questi casi il paziente dovrà essere strettamente osservato e rivalutato dal medico specialista del Centro Emofilia di riferimento, il quale dovrà indicare le modalità di prosecuzione della terapia e di monitoraggio clinico e di laboratorio.
- In ogni caso, anche se non ricoverato o trattenuto in PS in regime di osservazione breve, il paziente dovrà essere rivalutato dallo specialista del Centro Emofilia di riferimento, entro 12-24 ore, per verificare efficacia terapeutica e decorso clinico e confermare o modificare le indicazioni terapeutiche già fornite.

- Nel sospetto che l'emorragia possa riflettere una perdita di efficacia di emicizumab (incremento della frequenza di emorragie, eventi spontanei o gravi) per problemi di aderenza al trattamento del paziente (es. mancata o errata somministrazione per diverse settimane) o, raramente, per sviluppo di ADA neutralizzanti l'emicizumab, può essere indicata l'esecuzione di un test aPTT. Tale test risulterà prolungato solo se la concentrazione plasmatica di emicizumab sia $<5 \mu\text{g/ml}$. In questi casi dovrà essere programmato un approfondimento diagnostico con misurazione delle concentrazioni di emicizumab, presso i laboratori specialistici ove i test allo scopo siano disponibili. In tal caso lo specialista del Centro Emofilia di riferimento del paziente provvederà ad avviare l'opportuno iter di approfondimento di concerto con il Laboratorio specialistico di riferimento. Va, comunque, sottolineato che l'eventuale sviluppo di ADA neutralizzanti l'emicizumab non ha effetti inibenti il FVIII, per cui non sono influenzati i livelli di FVIII basali del paziente, né la misurazione dei livelli di FVIII dopo trattamento, né la risposta clinica alla somministrazione del concentrato.
- In caso di emorragia grave e/o scarsamente responsiva al trattamento sostitutivo con FVIII, è opportuno valutare la presenza ed il titolo di inibitore anti-FVIII, effettuandone il dosaggio mediante metodo cromogenico con reagente bovino.

2.2 Gestione del paziente con emofilia A grave senza inibitore che necessita di interventi di chirurgia o manovre invasive di emergenza in corso di profilassi con emicizumab

Come già evidenziato, la profilassi con emicizumab nel paziente affetto da Emofilia A grave senza inibitore attenua l'entità del difetto coagulativo ma non ne determina la completa normalizzazione. L'effetto pro-emostatico del farmaco, inoltre, non è, ad oggi, misurabile con i test convenzionali [16,17]. Non è, pertanto, ancora chiaro quale possa essere l'impatto della profilassi con emicizumab sulla riduzione del rischio emorragico in caso di manovre invasive e interventi chirurgici e la relativa necessità di attuare un trattamento sostitutivo con FVIII. Inoltre, il numero limitato di procedure chirurgiche, specie maggiori, riportato nei trial clinici pre-registrativi accentua tali incertezze. I dati disponibili consentono di fornire le seguenti indicazioni generali per la gestione di manovre invasive o chirurgia in regime di emergenza/urgenza in pazienti con emofilia A grave in profilassi con emicizumab, che i medici di PS e gli specialisti consultati dovranno accuratamente concordare con lo specialista del Centro Emofilia di riferimento del paziente, relativamente all'indicazione e dosi del concentrato di FVIII e all'uso di terapie adiuvanti/alternative (acido tranexamico, misure di emostasi locale).

- Le procedure invasive e gli interventi chirurgici devono essere gestiti da o, quantomeno, in stretta collaborazione con Centri Emofilia con adeguata esperienza e, soprattutto, in grado di garantire l'opportuno monitoraggio di laboratorio, anche in urgenza, in caso di somministrazione di concentrato di FVIII, mediante il dosaggio di FVIII:C con metodo cromogenico con reagente bovino.
- In caso di procedure invasive o chirurgia minore (inserzione di cateteri venosi centrali, endoscopia con biopsia, procedure odontostomatologiche) è possibile, previa indicazione da parte dello specialista del Centro Emofilia, eseguire la procedura senza ricorrere a preliminare somministrazione di concentrato di FVIII. L'acido tranexamico, anche per uso topico (collutorio), risulta particolarmente indicato nel caso di procedure odontostomatologiche. Deve, comunque, essere garantita la disponibilità di dosi adeguate di concentrato di FVIII da somministrare, tempestivamente, in caso di complicanze emorragiche peri- o post-operatorie. Tale precauzione deve essere indicata dallo specialista del Centro Emofilia e condivisa con gli specialisti coinvolti nella gestione del paziente.
- In caso di procedure invasive a maggior rischio emorragico, comprese quelle endoscopiche operative

gastro-enteriche [26], o chirurgia maggiore, si raccomanda di somministrare una dose pre-operatoria di concentrato di FVIII (SHL o EHL), da ripetere nel post-operatorio in base all'andamento clinico e secondo indicazioni dello specialista del Centro Emofilia. La dose da utilizzarsi per la prima somministrazione del concentrato è quella massima raccomandata in pazienti con emofilia A grave (Tabella 3), in relazione alla tipologia e al rischio emorragico correlato allo specifico tipo di intervento chirurgico cui deve essere sottoposto il paziente. Dosi e tempi delle ulteriori somministrazioni potranno essere definite in base all'andamento clinico e in relazione al monitoraggio di laboratorio dei livelli di FVIII post-operatori.

- È possibile associare acido tranexamico a dosi standard, per via sistemica o per uso topico, ove indicato e come già descritto.
- In caso di chirurgia/procedura ad alto rischio di sanguinamento, è consigliabile utilizzare il trattamento sostitutivo con FVIII a dosi tali da mantenere livelli plasmatici minimi di FVIII >50%. A tale scopo, è norma di buona pratica clinica attuare, almeno quotidianamente, il monitoraggio di laboratorio del FVIII con test cromogenico e reagente di origine bovina.
- Si raccomanda che, come per gli episodi emorragici, anche per le procedure invasive ad alto rischio o per complicanze emorragiche peri- e post-operatorie, la valutazione e la gestione degli approcci di trattamento avvengano direttamente ad opera o sotto stretta supervisione degli specialisti del Centro Emofilia di riferimento.

Bibliografia

1. Shima M, Hanabusa H, Taki M, et al. Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. *New Engl J Med*. 2016;374(21):2044-2053.
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 26 novembre 2018 (n. 1846/2018). Classificazione del medicinale per uso umano Hemlibra ai sensi dell'articolo 8, comma 10 della Legge 24 dicembre 1993, n. 537. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, serie generale*, n. 284, 06.12.2018; 47-49.
3. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818.
4. 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(24):2127-2138.
5. Hemlibra. Summary of product characteristics. Disponibile alla pagina web: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra> Accesso 25.08.2020.
6. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 21 febbraio 2020 (n. 206/2020). Regime di rimborsabilità e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale per uso umano Hemlibra. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, serie generale*, n. 71, 18.03.2020; 26-28.
7. 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(9):811-822.
8. 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(6):e295-e305.
9. National Hemophilia Foundation. Recommendation on the use and management of emicizumab kxwh (Hemlibra®) for hemophilia A with and without inhibitors. MASAC Document #258. Disponibile alla pagina web: https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/258_emicizumab.pdf Accesso 25.08.2020.
10. Shima M, Nogami K, Nagami S, 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(6):979-987.
11. Ebbert PT, Xavier F, Seaman CD, Ragni MV. Emicizumab prophylaxis in patients with haemophilia A with and without inhibitors. *Haemophilia* 2020;26(1):41-46.
12. McCary I, Guelcher C, Kuhn J, et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. *Haemophilia* 2020;26(4):631-636.
13. Castaman G, Santoro C, Coppola A, et al. Emergency management in patients with haemophilia A and inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AIICE practical guidance in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and Siset. *Blood Transfus*. 2020;18(2):143-151.
14. Lenting PJ, Denis CV and Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood*. 2017;130(23): 2463-2468.
15. Ferriere S, Peyron I, Christophe OD, et al. A hemophilia A mouse model for the in vivo assessment of emicizumab function. *Blood*. 2020;136(6):740-748.

16. Adamkewicz JI, Chen DC, Paz-Priel I. Effects and interferences of emicizumab, a humanised bispecific antibody mimicking activated Factor VIII cofactor function, on coagulation assays. *Thromb Haemost* 2019;119(7):1084-1093.
17. Müller J, Pekrul I, Pötzsch B, Berning B, Oldenburg J, Spannagl M. Laboratory Monitoring in Emicizumab-Treated Persons with Hemophilia A. *Thromb Haemost*. 2019;119(9):1384-1393.
18. Tripodi A, Santoro RC, Testa S, et al. Position paper on laboratory testing for patients with haemophilia. A consensus document from SISET, AICE, SIBioC and SIPMeL. *Blood Transfus*. 2019;17(3):229-236.
19. Tripodi A, Chantarangkul V, Novembrino C, et al. Emicizumab, the Factor VIII Mimetic Bispecific Monoclonal Antibody and its Measurement in Plasma. *Clin Chem Lab Med* 2020. In press.
20. Paz-Priel I, Chang T, Asikanius E, et al. Immunogenicity of emicizumab in people with haemophilia A (PwHA): Results from the HAVEN 1-4 studies. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):633 [abstract].
21. Yada K, Nogami K, Ogiwara K, Shida Y, Furukawa S, Yaoi H, Takeyama M, Kasai R, Shima M. Global coagulation function assessed by rotational thromboelastometry predicts coagulation-steady state in individual hemophilia A patients receiving emicizumab prophylaxis. *Int J Hematol* 2019;110(4):419-430.
22. Minami H, Nogami K, Yada K, Ogiwara K, Furukawa S, Soeda T, Kitazawa T, Shima M. Emicizumab, the bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, potentiates coagulation function in factor XI-deficient plasma in vitro. *J Thromb Haemost* 2019;17(1):126-37.
23. Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE). Principi di Trattamento e Aggiornamento delle Raccomandazioni per la Terapia Sostitutiva dell'Emofilia A e B. Disponibile alla pagina web: <https://aiceonline.org/?p=9792> Accesso 28.07.2020.
24. 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(4):575-579.
25. Santagostino E, Oldenburg J, Chang T et al. Surgical experience from four phase III studies (HAVEN 1-4) of emicizumab in persons with haemophilia A (PwHA) with or without FVIII inhibitors. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(Suppl1):11 [abstract].
26. National Hemophilia Foundation. MASAC Recommendation for bleeding prophylaxis in bleeding disorder patients undergoing GI endoscopy. MASAC Document #261. Disponibile alla pagina web: <https://www.hemophilia.org/Researchers-Healthcare-Providers/Medical-and-Scientific-Advisory-Council-MASAC/MASAC-Recommendations/MASAC-Recommendations-for-Bleeding-Prophylaxis-in-Bleeding-Disorder-Patients-Undergoing-GI-Endoscopy> Accesso 25.08.2020

Vademecum per la gestione di emofilici A gravi senza inibitore in profilassi con Hemlibra®

Emicizumab: informazioni generali

- Emicizumab (Hemlibra®) è un anticorpo monoclonale umanizzato che mima la funzione del FVIII, autorizzato per la profilassi degli episodi emorragici in pazienti con emofilia A grave (FVIII<1%) senza inibitore o con livello di FVIII <2% ed inibitore anti-FVIII ad alta risposta anamnestic, di qualsiasi età.
- Si somministra per via sottocutanea (s.c.) alla dose di carico di 3 mg/kg una volta alla settimana per 4 settimane e, successivamente, alla dose di mantenimento di 1,5 mg/kg una volta alla settimana, 3 mg/Kg ogni 2 settimane o 6 mg/Kg ogni 4 settimane.
- La profilassi con emicizumab riduce significativamente ma non annulla il rischio emorragico dei pazienti, che possono, pertanto, presentare episodi emorragici, specialmente post-traumatici, o necessitare di procedure invasive/chirurgia. In tutte queste circostanze può rendersi necessario trattamento con concentrato di FVIII.
- Emicizumab presenta una lunga emivita. Le indicazioni riportate sono, pertanto, applicabili anche pazienti che abbiano sospeso la profilassi con tale farmaco da meno di 6 mesi.

Monitoraggio mediante esami di laboratorio

- **L'aPTT e tutti i test di coagulazione che si basano sull'aPTT non sono attendibili** in quanto iper-responsivi (aPTT accorciato, livelli di fattori normali o al di sopra della norma) in presenza di emicizumab.
- Il dosaggio del FVIII e dell'inibitore richiede il metodo cromogenico con reagente di origine bovina.
- Il monitoraggio delle concentrazioni di emicizumab (effettuabile presso laboratori specialistici dei Centri Emofilia) non è generalmente necessario ai fini clinici, salvo nel sospetto di inefficacia del farmaco.

Gestione del paziente in Pronto Soccorso

- Il paziente in trattamento con emicizumab deve essere prontamente assistito.
- Il paziente dispone di una scheda informativa che riporta i contatti dello specialista del Centro Emofilia e le informazioni essenziali per la sua gestione in regime di emergenza/urgenza.
- Lo specialista del Centro Emofilia deve essere prontamente contattato per concordare la gestione del paziente, l'eventuale trattamento con concentrato di FVIII, terapie adiuvanti ed il successivo monitoraggio clinico e di laboratorio. In mancanza di una reperibilità istituzionale, far riferimento ai protocolli di gestione già in precedenza condivisi con il Centro Emofilia, fino alla possibilità di contatto effettivo.
- Possono essere utilizzati, in caso di trattamento sostitutivo con FVIII, tutti i concentrati disponibili, sia ad emivita standard (SHL) che ad emivita prolungata (EHL).
- In caso di traumi minori ed emorragie lievi è possibile considerare un accurato monitoraggio della sintomatologia, soprassedendo al trattamento con concentrato di FVIII e attuando, ove indicato, terapia con antifibrinolitici e misure di emostasi locale.
- Pazienti con traumi maggiori, emorragie gravi o a rischio di vita o di esiti invalidanti devono essere prontamente trattati con **dosi di concentrato di FVIII simili a quelle generalmente raccomandate**

nel paziente con emofilia A grave per la tipologia e sede dell'evento (Tabella) ed essere valutati, nel più breve tempo possibile, dallo specialista del Centro Emofilia.

- Procedure invasive o chirurgiche minori possono essere gestite, previa indicazione dello specialista del Centro Emofilia, senza trattamento preliminare con concentrato di FVIII o utilizzando acido tranexamico; per procedure invasive a maggior rischio emorragico e chirurgia maggiore deve essere somministrata una dose pre-operatoria di concentrato di FVIII, in relazione alla sede e rischio emorragico correlato allo specifico intervento. Dosi e tempi di ulteriori somministrazioni andranno definite in relazione all'andamento clinico e al monitoraggio di laboratorio dei livelli di FVIII.

Tabella - Dosi per la prima infusione di concentrato di FVIII per il trattamento delle emorragie e per la profilassi del sanguinamento chirurgico in pazienti con emofilia A grave

Condizione clinica	Dose FVIII** (UI/Kg)
Ematoma o ematoma di lieve o media gravità	20 – 30
Ematoma muscolare grave (ileopsoas o muscoli profondi, compressione vascolo-nervosa)	40 – 50
Emorragia cerebrale/spinale Emorragia gastro-intestinale Emorragie del collo-faringe [^]	50 – 100
Emorragia renale	20 – 30
Trauma accidentale di media gravità Trauma cranico	30 – 50 50 – 100
Chirurgia maggiore [°]	50 – 100
Chirurgia minore [°]	30 – 40
Procedure endoscopiche gastro-intestinali ad alto rischio [#]	40 – 50

** applicabili sia a concentrati di FVIII ad emivita standard che ad emivita prolungata.

[^] Emorragie con rischio di compressione delle vie aeree. [°] Dose da somministrare prima dell'intervento.

[#] Ad es. polipectomia, trattamento di varici, sfinterotomia biliare o pancreatica, posizionamento di PEG e altre procedure chirurgiche endoscopiche [26].

