

Allegato B

Tabella 1. Prodotti contenenti **FVIII** di origine plasmatica o ricombinante attualmente registrati in Italia.

PRODOTTI A DERIVAZIONE PLASMATICA, ATC B02BD02 E ATC B02BD06*

Denominazione Prodotto (Ditta Produttrice)	Classe SSN	Metodi di purificazione	Metodi di inattivazione virale	Attività specifica (UI/mg proteina)	Commenti
Alphanate* (Grifols)	A, p.t.	Precipitazione/ cromatografia di affinità con eparina come ligando	Solvente/detergente (TNBP/Tween 80) + calore secco per 72 ore a 80°C	~100	sì albumina sì vWF vWF:RCo/ FVIII:C = 1.03
Beriate P (CSL Behring)	A, p.t.	Cromatografia a scambio ionico	Pastorizzazione per 10 ore a 60°C	170	no albumina no vWF
EMOCLOT (Kedrion)	A, p.t.	Precipitazione con idrossido di alluminio, cromatografia a scambio ionico, filtrazione	Solvente/detergente (TNBP/Tween 80) + calore secco per 30 min a 100°C	>80	no albumina sì vWF
Fanhdi* (Grifols)	A, p.t.	Precipitazione cromatografia con eparina come ligando	Solvente/detergente (TNBP/Tween 80) + calore secco per 72 ore a 80°C	~100	sì albumina sì vWF vWF:RCo/ FVIII:C = 1.48
Octanate (Octapharma)	A, p.t.	Adsorbimento su gel di idrossido di alluminio, cromatografia a scambio ionico, filtrazione	Solvente/detergente (TNBP/Polisorbato 80) + calore secco per 30 min a 100°C		Albumina- no VWF
Haemate P* (CSL Behring)	A, p.t.	Precipitazioni multiple	Pastorizzazione 10 ore at 60°C	~38	sì albumina sì vWF vWF:RCo FVIII:C = 2.4
Haemoctin (Biotest)	A, p.t.	Precipitazione con idrossido di alluminio, cromatografia a scambio anionico	Solvente/detergente (TNBP/Tween 80) + calore secco per 30 min a 100°C	103,5	no albumina no vWF
Talate* (Baxter)	A, p.t.	Cromatografia a scambio ionico	Detergente (Polisorbato 80) + riscaldamento al vapore per 10 ore a 60°C	70	sì albumina sì vWF vWF:RCo/ FVIII:C = 1.1
Wilate* (Octapharma)	A, p.t.	Precipitazione con idrossido di alluminio, cromatografia a scambio ionico, cromatografia per esclusione	Solvente/detergente (TNBP/Octoxynol) + calore secco per 120 min a 100°C	>100	no albumina sì vWF vWF:RCo/ FVIII:C = 1.0

PRODOTTI DA DNA-RICOMBINANTE (rFVIII), ATC B02BD02

Denominazione Prodotto (Ditta Produttrice)	Classe SSN	Metodi di purificazione	Metodi di inattivazione virale	Attività specifica (UI/mg proteina)	Commenti
Recombinante rAHF (Baxter) Octocog alfa	A, p.t.	Immunoaffinità con MoAb di origine murina + cromatografia a scambio ionico	Nessuno	>4000	sì albumina no vWF
Kogenate Bayer (Bayer) Octocog alfa	A, p.t.	Cromatografia a scambio ionico + cromatografia per immunoaffinità con MoAb di origine murina + cromatografia con chelante metallico + gel filtrazione e cromatografia a scambio cationico	Solvente/detergente (TNBP/Polisorbato 80)	2600–6800	no albumina no vWF
Helixate NexGen (CSL Behring)[#] Octocog alfa	A, p.t.	Cromatografia a scambio ionico + cromatografia per immunoaffinità con MoAb di origine murina + cromatografia con chelante metallico + gel filtrazione e cromatografia a scambio cationico	Solvente/detergente (TNBP/Polisorbato 80)	2600–6800	no albumina no vWF
Advate rAHF (Baxter) Octocog alfa	A, p.t.	Immunoaffinità con MoAb di origine murina + cromatografia a scambio ionico	Solvente/detergente (TNBP/Triton X -100/ Polisorbato 80)	4000–10000	no albumina no vWF
ReFacto AF (Pfizer) Moroctocog alfa	A, p.t.	Cromatografia a scambio ionico, cromatografia a interazione idrofobica, cromatografia per esclusione, cromatografia per affinità a ligando sintetico (27 aminoacidi)	Solvente/detergente (TNBP/Triton X-100), nanofiltrazione (filtri da 35 nm)	7600–13800	no albumina no vWF

*Indicazione all'uso per Emofilia A e malattia di von Willebrand; [&] Tutte le confezioni contengono un kit per la ricostituzione e tutto il materiale necessario per effettuare l'infusione; MoAb: anticorpi monoclonali; [^] Prodotto distribuito in confezione contenente siringa preriempita con solvente; [#] Ditta concessionaria della distribuzione
[°] Kedrion distribuisce in Italia Emoclot prodotto in conto lavorazione da plasma derivato da donatori volontari abituali italiani e testato con Tri-NAT (HCV-RNA, HIV-RNA, HBV-DNA). Commercializza, inoltre, il prodotto derivato da plasma estero, testato con Penta-NAT (HCV-RNA, HIV-RNA, HAV-RNA, HBV-DNA e Parvo-B19 DNA). In virtù dell'eccedenza del prodotto in conto-lavorazione la maggior parte di EMOCLOT deriva dalla lavorazione del plasma italiano.

Tabella 2. Prodotti contenenti FIX di origine plasmatica o ricombinante attualmente registrati in Italia.**PRODOTTI A DERIVAZIONE PLASMATICA, ATC B02BD04**

Denominazione Prodotto (Ditta Produttrice)	Classe SSN	Metodi di purificazione	Metodi di inattivazione virale	Attività specifica (UI/mg proteina)	Commenti
Aimafix (Kedrion) ^o	A, p.t.	Scambio ionico, cromatografia per affinità con eparina, filtrazione	Solvente/detergente (TNBP/Tween 80) + calore secco 30 min a 100°C	100	antitrombina eparina no albumina
AlphaNine (Grifols)	A, p.t.	Scambio ionico + cromatografia con doppio ligando polisaccaridico	Solvente/detergente + nanofiltrazione	>210	eparina no antitrombina no albumina
FIXNOVE (Baxter)	A, p.t.	Scambio ionico + cromatografia a interazione idrofobica	Detergente (Polisorbato 80) + riscaldamento al vapore per 10 ore a 60°C, 1 ora a 80°C	~100	no antitrombina no eparina
Haemobionine (Biotest)	A, p.t.	Scambio ionico + immunaffinità con Mo Ab + cromatografia a interazione idrofobica	Solvente/detergente + nanofiltrazione (filtri da 15 nm)	>100	eparina no albumina
Octanine (Octapharma)	A, p.t.	Cromatografia a scambio ionico, cromatografia per affinità con eparina, ultrafiltrazione/diafiltrazione	Solvente/detergente + nanofiltrazione	≥100	eparina no albumina
Mononine (CSL Behring)	A, p.t.	Cromatografia per immunoaffinità con MoAb di origine murina	Sodio tiocianato + ultrafiltrazione (filtri da 35 nm)	>190	no albumina

PRODOTTI DA DNA-RICOMBINANTE (rFIX), ATC B02BD09

Denominazione Prodotto (Ditta Produttrice)	Classe SSN	Metodi di purificazione	Metodi di inattivazione virale	Attività specifica (UI/mg proteina)	Commenti
BeneFIX (Pfizer) Nonacog alfa	A, p.t.	Cromatografia a scambio ionico; cromatografia per affinità con diversi chelanti	Nanofiltrazione (filtri da 20 nm)	>200	no albumina

^o Tutte le confezioni contengono un kit per la ricostituzione e tutto il materiale necessario per effettuare l'infusione. [^] Prodotto distribuito in confezione contenente siringa preriempita con solvente; MoAb: anticorpi monoclonali.

^o Kedrion distribuisce in Italia AIMAFIX prodotto in conto lavorazione da plasma derivato da donatori volontari abituali italiani e testato con Tri-NAT (HCV-RNA, HIV-RNA, HBV-DNA). Commercializza, inoltre, il prodotto derivato da plasma estero, testato con Penta-NAT (HCV-RNA, HIV-RNA, HAV-RNA, HBV-DNA e Parvo-B19 DNA). In virtù dell'eccedenza del prodotto in conto-lavorazione la maggior parte di AIMAFIX deriva dalla lavorazione del plasma italiano.

Tabella 3. CONCENTRATI DEL COMPLESSO PROTROMBINICO. CARATTERISTICHE DEI CONCENTRATI DI COMPLESSO PROTROMBINICO ATTUALMENTE REGISTRATI IN ITALIA

Prodotto* (Ditta produttrice) AIC	Classe SSN	Metodo di purificazione	Metodi di inattivazione virale	Contenuto in fattori della coagulazione (UI/ml)				Proteine Anticoagulanti (UI/ml)			Eparina (UI/ml)
				II	VII	IX	X	PC	PS	AT	
UMAN COMPLEX® (Kedrion) AIC 023309103	A p.t.	Cromatografia a scambio ionico	Solvente/detergente (TNBP/Tween 80) + calore secco per 30 min a 100°C	25	-	25	20	-	-	≤ 0.125	≤ 12.5
Protromplex TIM 3® (Baxter) AIC 023288032	A p.t.	Cromatografia a scambio ionico	Detergente (Polisorbato 80) + trattamento a vapore per 10 ore a 60°C, 1 ora a 80°C	30	-	30	30	-	-	-	≤ 1.5
Confidex® (CSL Behring) AIC 038844015	H	Cromatografia a scambio ionico	Pasteurizzazione per 10 ore a 60°C; nanofiltrazione (filtri da 75 e 35 nm)	20-48	10-25	20-31	22-60	15-45	12-38	0.2-1.5	0.4-2.0
Pronativ® (Octapharma) AIC 039240015	H	Cromatografia a scambio ionico	Solvente/detergente (TNBP/Polisorbato 80) + nanofiltrazione (filtri da 20 nm)	14-38	9-24	25	18-30	13-31	12-32	NQ	5.0-12.5

Abbreviazioni: PC, proteina C; PS, proteina S; AT, antitrombina; NQ, non quantizzata. *Tutti i prodotti sono commercializzati in formulazioni da 500 UI, eccetto il Protromplex® (600 UI). Il volume di ricostituzione è per tutti i prodotti 20 ml; tutti i prodotti vengono distribuiti in confezioni che contengono un kit per la ricostituzione e tutto il materiale necessario per effettuare l'infusione.

Tabella 4. Caratteristiche dei prodotti per il trattamento dei pazienti con **inibitore** registrati in Italia

Denominazione Prodotto (Ditta Produttrice)	Classe SSN; confezioni disponibili	Metodo di purificazione	Metodi di inattivazione ed esclusione virale	Commenti
FEIBA TIM 3 (Baxter) ATC B02BD03	A, p.t.	Adsorbimento, filtrazione, cromatografia a scambio ionico	Vapore a 60°C per 10 ore + 80°C per 1 ora, nanofiltrazione (filtri da 75 e 35 nm)	APCC (Fattori II, VII, IX e X in forma attivata e zimogena), tracce di FVIII
NovoSeven* (Novo Nordisk) Eptacog alfa ATC B02BD08	H	Cromatografia a scambio ionico, immunoaffinità con anticorpi monoclonali di origine murina	Triton X-100, nanofiltrazione (filtro da 20 nm)	FVII ricombinante attivato (rFVIIa)

Abbreviazioni: **F**, fattore; **APCC**, concentrato di complesso protrombinico attivato; **UF**: Unità FEIBA; **KUI**: 1 KUI corrisponde a 1000 UI

& Tutte le confezioni contengono un kit per la ricostituzione e tutto il materiale necessario per effettuare l'infusione

*Conservazione a temperatura ambiente; dopo la ricostituzione la concentrazione del rFVIIa è pari a 1 mg/ml; il prodotto finito contiene saccarosio (come stabilizzante, la cui concentrazione nel prodotto ricostituito è di 10 mg/ml) e metionina (come antiossidante). Il prodotto è registrato anche per il trattamento di deficit congenito di FVII e tromboastenia di Glanzmann con alloanticorpi anti-GP IIb-IIIa e/o HLA e storia di refrattarietà alla trasfusione di piastrine.

ALTRI CONCENTRATI DI FATTORI DELLA COAGULAZIONE PER MALATTIE RARE**Tabella 5.** Concentrati purificati di fattori della coagulazione utilizzabili per il trattamento della vWD e di MEC rare.

Denominazione Prodotto (Ditta Produttrice)	Indicazione ad uso in pazienti con	Metodi di purificazione	Metodi di inattivazione virale	Attività specifica (UI/mg proteine totali)	Commenti
CONFIDEX (CSL Behring)	Deficit FII, FX, Deficit congenito combinato dei fattori vitamina K dipendenti	Precipitazione multipla; adsorbimento	Pasteurizzazione (60 °C per 10 ore); nanofiltrazione	2,5 (attività FIX)	Proteina C 300-900 IU/flacone; antitrombina III, eparina, albumina
Fibrogammin P* (CSL Behring)	Deficit FXIII	Cromatografia a scambio ionico	Pasteurizzazione (60 °C per 10 ore)	250-1250	Sì albumina
Haemocompletan* (CSL Behring)	Deficit Fibrinogeno	Adsorbimento su idrossido di alluminio; filtrazione sterile	Pasteurizzazione (60 °C per 20 ore)	1,7 [^]	Sì albumina
HEMOLEVEN* (LFB)	Deficit FXI	Adsorbimento su filtro; Cromatografia a scambio ionico	Solvente/Detergente (TNBP/Tween 80) + Nanofiltrazione (15 nm)	50-150	Eparina: 30-60 UI/flacone + Antitrombina 25-55 UI/flaconi + Inibitore C1 esterasi 17-40 UI
WILFACTIN (LFB, distribuito da Kedrion)	Deficit vWF	Adsorbimento su gel di alluminio; Cromatografia a scambio ionico e per affinità	Solvente/Detergente + nanofiltrazione + calore secco	≥50	Sì albumina FVIII + (≤10 UI/100 RCo

*Non registrato in Italia, commercializzato con procedura di importazione diretta da estero. [^]mg FI/mg proteine totali.