



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

# Alhemo

Estensione dell'indicazione terapeutica nell'emofilia A e B senza inibitori

Autore: Chiara Pavanello  
Revisore: Gloria Ravegnini

Settembre 2025

**Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha espresso parere positivo per l'estensione dell'indicazione terapeutica di Alhemo (concizumab), autorizzandone l'uso a partire dai 12 anni di età in pazienti con emofilia di tipo A grave senza inibitori del fattore VIII e in pazienti con emofilia di tipo B, da moderata a severa, senza inibitori del fattore IX.**

### **Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione**

Alhemo (concizumab) è un anticorpo monoclonale umanizzato che agisce legandosi all'inibitore del fattore Xa (FXa), contrastando l'inibizione del fattore tissutale (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI), una proteina che inibisce la fase iniziale della coagulazione fisiologica. Il farmaco agisce indipendentemente dal fattore VIII (FVIII) e dal fattore IX (FIX), e a monte di questi fattori, potenziando la fase iniziale della coagulazione e consentendo così una produzione di trombina sufficiente a prevenire i sanguinamenti. È somministrato per via sottocutanea con posologia giornaliera. Il farmaco è già approvato per la profilassi degli episodi emorragici in adolescenti e adulti, a partire dai 12 anni di età, con emofilia A con inibitori del FVIII e con emofilia B con inibitori del FIX.

### **Descrizione della patologia e delle alternative disponibili**

L'emofilia A e l'emofilia B sono malattie emorragiche congenite rare, a trasmissione recessiva legata al cromosoma X. Entrambe le forme sono causate da una carenza di fattori specifici della coagulazione, il FVIII per l'emofilia A e il FIX per l'emofilia B. Questi fattori sono essenziali per la via intrinseca della coagulazione e la loro carenza compromette l'attivazione del FX, con conseguente ridotta generazione di trombina e formazione di coaguli instabili. La prevalenza dell'emofilia A è comunemente stimata in circa 1 caso su 5.000 maschi nati vivi, mentre quella dell'emofilia B è di circa 1 su 30.000.

Clinicamente, le due forme sono molto simili e la gravità della malattia dipende dal grado di carenza del fattore specifico. Nelle forme gravi (FVIII <1% o FIX ≤2%), in assenza di trattamento, si verificano frequenti sanguinamenti spontanei, soprattutto a livello articolare e muscolare, con conseguente disabilità; nelle forme moderate o lievi, le emorragie si manifestano in genere in seguito a traumi o interventi. Il trattamento di riferimento è la terapia sostitutiva con FVIII o FIX ricombinanti, somministrata in profilassi o al bisogno. Le molecole a emivita prolungata oggi disponibili consentono una riduzione della frequenza delle infusioni, ma restano problematici l'accesso venoso e la possibile produzione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) da parte del paziente stesso che riducono l'efficacia della terapia. Negli ultimi anni, in Europa sono state approvate terapie non sostitutive, che offrono possibilità di trattamento anche ai pazienti con inibitori. In particolare, emicizumab, un anticorpo bispecifico che mima la funzione del FVIII, è indicato per la profilassi nei pazienti con emofilia A, con o senza inibitori, e si somministra per via sottocutanea a intervalli settimanali o mensili. Inoltre, è disponibile anche marstacimab, per i pazienti con emofilia A e B grave senza inibitori.

Infine, per pazienti adulti selezionati, sono disponibili anche terapie geniche (valoctocogene roxaparvovec per l'emofilia A, etranacogene dezaparvovec per la B), che offrono la possibilità di correggere il difetto genetico con una singola somministrazione, pur con limitazioni legate alla risposta immunitaria e alla durata dell'effetto.

### **Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione**

L'estensione dell'indicazione di concizumab (Alhemo) nei pazienti con emofilia A grave o emofilia B moderata/severa senza inibitori si basa sui risultati dello studio di fase III *explorer8*, multicentrico, in aperto, randomizzato. Lo studio ha coinvolto 148 pazienti maschi di età ≥12 anni con emofilia A

o B senza inibitori, valutando l'efficacia della profilassi quotidiana con concizumab rispetto alla terapia con fattori della coagulazione *on-demand* del gruppo di controllo. Il trattamento con concizumab ha determinato una riduzione significativa del tasso annualizzato di sanguinamenti (*annualised bleeding rate*, ABR) rispetto al gruppo di controllo. In particolare, nei pazienti con emofilia A l'ABR è stato ridotto dell'86% (RR 0,14; IC 95%: 0,06-0,32), mentre nei pazienti con emofilia B la riduzione è stata del 79% (RR 0,21; IC 95%: 0,09-0,49). Inoltre, il 51% dei pazienti trattati non ha avuto alcun sanguinamento durante il periodo di osservazione, rispetto al 5% nel gruppo di confronto. Il profilo di sicurezza è risultato complessivamente favorevole. Gli eventi avversi più comuni sono stati infezioni delle alte vie respiratorie e aumenti asintomatici dei D-dimero. Sono stati segnalati tre eventi tromboembolici non fatali, che hanno portato alla revisione del protocollo con l'introduzione di misure di mitigazione del rischio, tra cui l'aggiustamento individuale del dosaggio. Non si sono osservati nuovi segnali di tossicità inattesi. I dati di *patient reported outcome* dallo studio *explorer8* forniscono ulteriore evidenza del valore percepito di concizumab anche dal punto di vista del paziente. A 24 settimane, i pazienti riferiscono miglioramenti significativi nella qualità della vita generale e specifica (valutata tramite i questionari Haem-A-QoL e SF-36v2), una riduzione del carico di trattamento e una marcata preferenza per il farmaco a somministrazione sottocutanea rispetto alla terapia *on-demand*.

## Bibliografia

1. [EMA. Alhemo – Summary of positive opinion.](#)
2. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, et al. Haemophilia. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):45. Published 2021 Jun 24. doi:10.1038/s41572-021-00278-x
3. Castaman G, Jimenez-Yuste V, Mahlangu J. Concizumab, a Non-Replacement Therapy for Persons with Hemophilia with Inhibitors. *J Clin Med.* 2025;14(9):2961. Published 2025 Apr 25. doi:10.3390/jcm14092961
4. Chowdary P, Angchaisuksiri P, Apte S, et al. Concizumab prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (*explorer8*): a prospective, multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Haematol.* 2024;11(12):e891-e904. doi:10.1016/S2352-3026(24)00307-7
5. Angchaisuksiri P, von Mackensen S, Apte S, et al. Concizumab prophylaxis in people with hemophilia A or B without inhibitors: patient-reported outcome results from the phase 3 *explorer8* study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2025;9(2):102705. Published 2025 Feb 20. doi:10.1016/j.rpth.2025.102705