



Decreto del Commissario ad acta

(delibera del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013)

N. 000469 del **21 NOV. 2013**

Proposta n. 18417 del 19/11/2013

Oggetto:

Razionalizzazione della terapia nell'Emofilia

Estensore

MORGIA ALESSANDRA

Alessandra Morgia

Responsabile del Procedimento

ALESSANDRA MECOZZI

Alessandra Mecozzi

Il Dirigente d'Area

L. LOMBARDOZZI

L. Lombardozzi

Il Direttore Regionale

F. DEGRASSI

Si esprime parere favorevole

Il Sub Commissario

G. A. SPINTA

IL COMMISSARIO AD ACTA
(*delibera del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013*)

DECRETO n. **del**

OGGETTO: Razionalizzazione della terapia nell'Emofilia

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA REGIONALE
IN QUALITA' DI COMMISSARIO AD ACTA

VISTA la Legge costituzionale 18 ottobre 2001, n.3;

VISTO lo Statuto della Regione Lazio;

VISTA la Legge regionale 18 febbraio 2002, n.6 e successive modificazioni;

VISTO il regolamento regionale del 28 marzo 2013, n. 2, concernente: "*Modifiche al regolamento regionale 6 settembre 2002, n. 1 (Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta Regionale)*" ed in particolare l'art. 8, comma 1;

VISTO il D.Lgs. 502/92 e successive modificazioni ed integrazioni recante "Riordino della disciplina in materia sanitaria" che disciplina il sistema di finanziamento a quota capitaria da assicurare alle Regioni per garantire livelli uniformi di assistenza e introduce il sistema di finanziamento e di remunerazione a prestazione dei soggetti pubblici e privati che erogano assistenza sanitaria nonché il principio della libertà di scelta, da parte dell'assistito, delle strutture eroganti;

VISTO l'accordo sottoscritto il 28 febbraio 2007 dal Ministero della Salute, dal Ministero dell'Economia e dal Presidente della Regione Lazio per l'approvazione del Piano di rientro di individuazione degli interventi per il perseguimento dell'equilibrio economico ai sensi dell'art. 1 comma 180 della L. 30 dicembre 2004 n. 311;

VISTA la Delibera di Giunta Regionale del 22/3/2013, n. 53, relativa: "*Modifiche del regolamento regionale del 6 settembre 2002, n. 1, concernente: Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta Regionale*", e successive modificazioni;

VISTO l'Atto di Organizzazione del 9/4/2013, n. A03015, concernente: "*Conferma delle strutture organizzative di base denominate "Aree" ed "Uffici" ai sensi del comma 2 dell'art. 8 del regolamento regionale n. 2 del 28 marzo 2013 "Modifiche al regolamento regionale 6 settembre 2002, n. 1 (Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta Regionale)*";

DATO ATTO che con Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013 è

IL COMMISSARIO AD ACTA
(delibera del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013)

stato conferito al Presidente pro-tempore della Giunta della Regione Lazio, Dr Nicola Zingaretti, l'incarico di Commissario *ad acta* per la prosecuzione del vigente piano di rientro dai disavanzi del settore sanitario della regione Lazio, secondo i Programmi operativi di cui all'articolo 2, comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 191 e successive modifiche ed integrazioni;

DATO ATTO altresì, che con delibera del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2011 il Dr. Giuseppe Antonino Spata è stato nominato Sub Commissario per l'attuazione del Piano di Rientro della Regione Lazio, con il compito di affiancare il Commissario *ad acta* nella predisposizione dei provvedimenti da assumere in esecuzione dell'incarico commissariale di cui alla deliberazione del Consiglio dei Ministri del 23 aprile 2010;

RICONOSCIUTO che lo sviluppo della ricerca e dell'innovazione farmaceutica è comunque un valore imprescindibile per il paziente stesso;

CONSIDERATO che l'incidenza delle due forme di Emofilia è di 1:5000 e di 1:30.000 nati maschi, rispettivamente, per il tipo A e per il tipo B e che in rapporto all'entità della carenza del fattore, si distinguono forme gravi (fattore carente <1%), moderate (fattore carente $1 \leq 5\%$) e lievi (fattore carente $>5 < 40\%$);

CONSIDERATO che il trattamento elettivo dell'Emofilia è costituito dalla terapia sostitutiva, cioè dalla somministrazione del fattore carente (di derivazione plasmatica o di ingegneria genetica DNA ricombinante) "a domanda" in concomitanza di un evento emorragico o "in profilassi";

CONSIDERATO che lo scopo principale della profilassi a lungo termine è la prevenzione del danno articolare e quindi dell'invalidità del paziente;

CONSIDERATO che ad oggi la profilassi iniziata precocemente nel bambino affetto da Emofilia grave è considerata il "*Gold Standard*" del trattamento;

CONSIDERATO che i regimi di profilassi primaria e secondaria "*long-term*" sono illustrati nella sottostante Tabella

<u>Profilassi a dosi intermedie</u> (<i>Utrecht protocol</i>) per la prevenzione degli ematriti intercorrenti	<u>Profilassi ad alte dosi</u> (<i>Malmö protocol</i>) per ottenere livelli pre-infusione del fattore >1%
Emofilia A:	
15-30UI/kg 2-3vv/settimana	25-40 UI/kg 3 vv/settimana
Emofilia B:	
30-50UI/kg 1-2vv/settimana	30-50UI/kg 2vv/settimana

e che il clinico, nella scelta del regime di profilassi, si riserverà di valutare anche

IL COMMISSARIO AD ACTA
(*delibera del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013*)

l'aspetto economico dell'intervento;

CONSIDERATO che si parla sempre più di "*tailored prophylaxis*", cioè un regime di profilassi tagliato su misura sul singolo paziente, che consideri soprattutto il suo fenotipo emorragico, la "*compliance*" della famiglia e del paziente, il rischio di sviluppo di inibitori ed i costi;

CONSIDERATO che la profilassi, prevenendo il danno articolare, giustifica l'eventuale maggior consumo di concentrati. E' dimostrato che curare un'artropatia, una volta sviluppata, è più costoso dal punto di vista sanitario ed in termini di vita sociale e professionale dell'emofilico;

CONSIDERATO, anche alla luce di quanto sopraesposto, necessario elaborare un documento di indirizzo atto a uniformare le modalità prescrittive nella Regione;

CONSIDERATO che nella Regione Lazio insistono centri altamente specializzati nella prevenzione, diagnosi e cura di tale patologia, identificati con Decreto Commissariale U0057/2010;

VISTA la Determinazione B03578 del 14 giugno 2012 che istituisce un gruppo lavoro per l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci per l'Emofilia costituito dai clinici di tutti i centri del decreto succitato, da rappresentanti del nucleo di valutazione HTA della Università Cattolica del Sacro Cuore e da rappresentanti dell'Area Politica del Farmaco regionale;

VISTO che allo stato attuale la terapia sostitutiva nel trattamento dell'emofilia A si suddivide in due tipologie: Concentrato di FVIII ricombinante (derivanti da ingegneria genetica DNA ricombinante) e Concentrato di Fattore VIII plasmaderivato (derivante da processi di frazionamento e purificazione di plasma umano);

CONSIDERATO che la percentuale di prescrizione dei fattori da DNA ricombinante è del 74% rispetto al 26% dei plasmaderivati, valori percentuali in linea con la media nazionale;

CONSIDERATO che il costo/terapia annuo per un paziente adulto di 70 Kg in profilassi, con un dosaggio di Fattore VIII 25-30 mg/kg 3vv/settimana, varia da € 135.000 a € 164.000 con plasmaderivati acquistati e da € 205.000 a € 245.000 con fattori da DNA ricombinante;

CONSIDERATO che l'utilizzo del prodotto plasmatico in conto lavorazione derivante dalla donazione dei cittadini della Regione rappresenta una risorsa importante in termini di abbattimenti dei costi del trattamento, garantendo nel contempo la qualità della cura e che il suo utilizzo, seppure incrementato negli ultimi tre anni, risulta inferiore al

IL COMMISSARIO AD ACTA
(*delibera del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013*)

quantitativo disponibile;

CONSIDERATO che nel 2012 il numero di pazienti affetti da Emofilia A grave trattati in profilassi nella Regione Lazio è stato di circa 300 assistiti (dati DPC);

CONSIDERATO che la spesa sostenuta dalla Regione nel 2012 per l'acquisto dei fattori sostitutivi (plasma derivati e ricombinanti) è stata di € 43.010.597 (Flusso FARMED e Flusso DPC);

VISTO il Percorso Diagnostico Terapeutico per la terapia sostitutiva nell'Emofilia (PDT) che cita, in merito alle scelte effettuate in ambito europeo al fine di garantire la sostenibilità del sistema sanitario, l'esperienza britannica, dove la governance del sistema, attraverso le procedure d'acquisto centralizzata, ha determinato una diminuzione di circa il 50% del prezzo del FVIII ricombinante consentendo al Dipartimento della Salute inglese di non tagliare il bilancio assegnato per il trattamento dell'emofilia, nonostante gli stringenti vincoli economici;

VISTO quanto riportato nel protocollo che testualmente si cita: *“considerato che la terapia sostitutiva dell'Emofilia, soprattutto in caso di profilassi a lungo termine, necessita di fabbisogni progressivamente incrementati dovuti al peso e all'età del paziente, costituendo pertanto una spesa rilevante in termini di risorse sanitarie regionali, si ritiene una valida opzione terapeutica quella di raccomandare, all'interno della stessa tipologia di concentrati, un maggiore utilizzo del prodotto a minor costo, non solo nei pazienti mai trattati ma rivalutando, laddove possibile, anche le terapie in atto”*;

VISTO il documento, elaborato dal nucleo di valutazione HTA della Università Cattolica del Sacro Cuore, in cui si effettua l'analisi farmaco-economica dei costi diretti sanitari e si affrontano le problematiche etiche, che mostra come, a fronte dei diversi costi derivanti dalle opzioni terapeutiche disponibili, un maggior utilizzo del prodotto a minor costo, all'interno della stessa tipologia di concentrati, consenta un contenimento dei costi sanitari senza intaccare la qualità dell'assistenza e della cura, in un'ottica di sostenibilità della spesa;

VISTO l'intendimento della Regione di implementare l'utilizzo dei Piani Terapeutici on line, al fine di monitorare sia l'appropriatezza prescrittiva che il corretto approvvigionamento del farmaco da parte dell'assistito;

VISTA la necessità di un attento monitoraggio e controllo degli aspetti critici delle terapie (aderenza, sviluppo di inibitori, interazioni farmacologiche e effetti avversi);

DATO ATTO che il presente atto, per la sua natura, non è soggetto alla procedura di concertazione con le parti sociali;

IL COMMISSARIO AD ACTA
(*delibera del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013*)

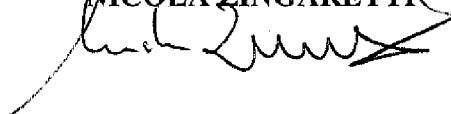
DECRETA

per i motivi di cui in premessa che formano parte integrante e sostanziale del presente provvedimento:

1. di ratificare il Percorso Diagnostico Terapeutico per la terapia sostitutiva nell'Emofilia (PDT), stilato dal gruppo di lavoro che costituisce parte integrante del presente decreto (Allegato A), e verificarne la puntuale applicazione;
2. di ratificare il documento, elaborato dal nucleo di valutazione HTA della Università Cattolica del Sacro Cuore (Allegato B);
3. di confermare l'erogazione in DPC quale via di distribuzione a fronte della prescrizione effettuata esclusivamente nei centri autorizzati;
4. di dare mandato alla Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria, avvalendosi del Gruppo di Lavoro di cui alla Determinazione B03578 del 14 giugno 2012 di:
 - favorire la diffusione e applicazione del protocollo allegato tra tutti gli operatori sanitari e la sua implementazione nei Servizi Sanitari Regionali, anche attraverso programmi di formazione specifica;
 - prevedere la produzione di un modello per la valutazione d'impatto economico ed assistenziale del protocollo a livello regionale, comprensivo anche dei costi totali dell'assistenza, secondo metodologia di Health Technology Assessment (HTA);
 - monitorare l'applicazione del protocollo;

Di pubblicare il presente decreto sul Bollettino Ufficiale della Regione Lazio, nonché di renderla nota sul sito web della Regione Lazio all'indirizzo www.regione.lazio.it nel link dedicato alla sanità.

NICOLA ZINGARETTI



Percorso Diagnostico Terapeutico per il Trattamento dell'Emofilia

Introduzione

Il trattamento e i regimi di profilassi dell' Emofilia A e B sono indirizzati da Linee-guida nazionali (L-G) la cui ultima revisione risale all'anno 2003. ¹

In anni più recenti sono comparsi sul mercato prodotti di seconda e terza generazione che hanno ampliato e modificato le scelte terapeutiche.

I diversi regimi di terapia hanno tuttavia, anche a parità di evidenza scientifica, un differente impatto economico. Analizzando ad esempio le opzioni, risulta evidente che per generazioni di Fattore VIII comparabili su un piano dei requisiti di efficacia, esiste una ampia variabilità di prezzo, che comporta rilevanti conseguenze sulla spesa farmaceutica.

Da tali dati si deduce che il governo della spesa per il trattamento dell'Emofilia non può derivare unicamente dal controllo dell'appropriatezza della prescrizione in base ad indicazioni o limitazioni registrative, come avviene in altre aree terapeutiche, ma soprattutto dall'elaborazione di Protocolli Terapeutici che, nell'ambito delle scelte prioritarie definite nei documenti di raccomandazione nazionali e internazionali, individuino le opzioni preferibili, tenendo conto anche dell' analisi dei costi.

Un simile approccio risulta più appropriato ed efficace di una politica basata sulla limitazione all'impiego di un determinato farmaco in una specifica fascia di prescrizione. Più appropriato perché un Protocollo Terapeutico Regionale che assuma le LG Italiane e quelle internazionali come base, risulta più rispettoso delle posizioni della Comunità Scientifica in materia, garantendo comunque l'accesso a tutte le terapie approvate da AIFA a livello nazionale, laddove, in particolari condizioni non vi siano alternative utilizzabili. Più efficace, in quanto una politica basata sulla limitazione di farmaci per specifiche indicazioni, non necessariamente induce comportamenti prescrittivi virtuosi nell'insieme della prescrizione di un'area terapeutica, a differenza di un intervento più vasto e condiviso con gli specialisti e le Società medico-scientifiche, che più efficacemente è in grado di intervenire nel controllo appropriato della spesa.

Metodologia

Il presente Protocollo Terapeutico Regionale si compone di sette parti:

1. Inquadramento fisiopatologico
2. Approccio terapeutico
3. Insorgenza dell'inibitore
4. Caratteristiche di efficacia e sicurezza della Terapia sostitutiva
5. Analisi di Confronto e Considerazioni
6. Quadro farmaco-economico Regione Lazio
7. Valutazione etica e farmacoeconomica del trattamento dell'emofilia nella Regione Lazio

1) INQUADRAMENTO FISIOPATOLOGICO

Le Emofilie A e B sono dovute rispettivamente alla carenza ereditaria dei Fattori VIII o IX della coagulazione. I geni responsabili della sintesi dei fattori VIII e IX sono situati sul cromosoma X; se mutati, generano il trait recessivo “X-linked” responsabile dell’Emofilia A o B. Si tratta quindi di malattie ad ereditarietà diagenica. Le donne sono pertanto portatrici del *trait* e possono manifestare un quadro fenotipico variabile in rapporto al grado di carenza del fattore. L’incidenza delle due forme di Emofilia è di 1: 5000 e di 1: 30.000 nati maschi, rispettivamente, per il tipo A e per il tipo B. In rapporto all’entità della carenza del fattore, si distinguono forme gravi (fattore carente <1%), moderate (fattore carente 1 ≤5%) e lievi (fattore carente >5<40%). La sintomatologia emorragica è correlata al livello del fattore e al tipo di mutazione sottostante. È possibile tuttavia un quadro sintomatologico grave in pazienti con Emofilia moderata o viceversa. Emartri ed ematomi muscolari sono i sintomi più caratteristici delle Emofilie, in particolar modo nelle forme gravi o moderate con fenotipo grave. Essi possono essere “spontanei” o realizzarsi in seguito a traumi, anche di lieve entità. Tutti gli apparati od organi possono essere sede di sanguinamenti, ma le emorragie cutanee superficiali, quali petecchie ed ecchimosi, non sono tipiche delle Emofilie.

2) APPROCCIO TERAPEUTICO

Gestione dell’Emofilia A e B grave

Il trattamento elettivo dell’Emofilia è costituito dalla terapia sostitutiva, cioè dalla somministrazione del fattore carente “a domanda” in concomitanza di un evento emorragico o “in profilassi”. Per profilassi, si intende un trattamento preventivo atto a scongiurare o prevenire un sanguinamento.

Si distinguono vari tipi di profilassi

1) Profilassi episodica o limitata nel tempo per :

- manovre invasive
- interventi chirurgici
- fisioterapia
- prevenzione di emartri in articolazioni “target” (a cicli)
- necessità di terapia anticoagulante e/o antiaggregante (in alcuni casi può essere necessario eseguire una profilassi “long term” in associazione ad una terapia anticoagulante o antiaggregante che deve essere proseguita per lungo tempo o indefinitamente).

2) Profilassi a lungo termine dall’infanzia all’età adulta

- Lo scopo principale della profilassi a lungo termine è la prevenzione del danno articolare e quindi dell’invalidità del paziente.

Si distingue in: primaria o secondaria. ^{2,3}

a) Profilassi primaria:

è instaurata prima del verificarsi del danno articolare e si pratica con infusioni regolari del fattore in maniera continua (per oltre 45 settimane/anno) ed è definita “long-term”.

b) Profilassi secondaria:

è instaurata dopo evidenza di danno articolare o insorgenza di gravi eventi emorragici (es. emorragia intracranica). Può essere “short-term” o “long-term”.

Nelle Tabella 1 sono riportate le caratteristiche dei vari tipi di profilassi.³

Tabella 1 Definizione dei diversi protocolli di profilassi³

Protocollo	Definizione
Profilassi primaria	Trattamento continuativo*, regolare, iniziato in assenza di malattia articolare osteo-cartilaginea, valutata attraverso l'esame fisico e/o da tecniche di imaging, ed iniziata prima del secondo sanguinamento articolare a livello di una delle grandi articolazioni (caviglie, ginocchia, anche, gomiti, e spalle) e prima dei 3 anni di età
Profilassi secondaria	Trattamento continuativo*, regolare iniziato dopo 2 sanguinamenti a livello di una delle grandi articolazioni (caviglie, ginocchia, anche, gomiti, e spalle), e prima dell'insorgenza di una malattia articolare documentata dall'esame fisico e da tecniche di imaging
Profilassi terziaria	Trattamento continuativo*, regolare iniziato dopo l'insorgenza di malattia articolare documentata dall'esame fisico e da radiografie
Profilassi intermittente	Trattamento somministrato per prevenire sanguinamenti per un periodo che non superi le 45 settimane/anno

*Continuativo: è definito l'intento di trattare per 52 settimane/anno e di ricevere infusioni ad una predefinita frequenza per almeno 45 settimane (85%) nell'anno in considerazione.

Il razionale della profilassi si basa sul fatto che l'artropatia è la maggiore causa di morbidità nell'Emofilia; nelle forme gravi di Emofilia (A o B) i pazienti vanno incontro ad una media di 20-30 emartri all'anno, mentre, in quelle moderate, gli emartri sono in un anno molto rari o addirittura assenti. Tuttavia, anche pochi emartri ricorrenti nella stessa articolazione, la trasformano in una “target joint”, cioè essa diventa particolarmente suscettibile ad ulteriori sanguinamenti, e viene così favorito l'instaurarsi dell'artropatia. La profilassi, mediante l'infusione periodica e regolare del fattore carente, trasforma l'Emofilia grave in moderata, riducendo di fatto o azzerando l'insorgenza di emorragie intra-articolari. Ad oggi la profilassi iniziata precocemente nel bambino affetto da Emofilia è considerata il “Gold Standard” del trattamento, come dimostrato da studi randomizzati eseguiti in bambini affetti da Emofilia A grave.^{4,5}

Nel passaggio dall'adolescenza all'età adulta la profilassi può essere efficacemente continuata “long-term”, anche se personalizzata, tenendo conto delle esigenze del paziente e del suo stile di vita, ma anche rivalutandone periodicamente la tendenza emorragica. La questione della prosecuzione della profilassi in età adulta è ancora controversa da un punto di vista farmacoeconomico. Tuttavia, poiché la profilassi in studi

controllati ha dimostrato chiari benefici clinici, questa strategia terapeutica è consigliata. La continuazione della profilassi in età adulta nei pazienti che l'avevano effettuata in età pediatrica è stata quindi raccomandata sia da WHO (World Health Organization) che da WFH (World Federation of Haemophilia).^{3,6}

Se consideriamo la popolazione di emofilici gravi adulti che non hanno avuto esperienza di profilassi primaria o secondaria dall'età infantile, l'approccio terapeutico a domanda è attualmente quello più diffuso. Tuttavia, da esperienze cliniche recenti, la profilassi secondaria in tali pazienti si è dimostrata efficace nel ridurre l'incidenza di ematomi e di altri eventi emorragici, nel migliorare globalmente la qualità di vita e nel consentire un'attività lavorativa più regolare.^{7,8}

Sulla base dell'evidenza scientifica e della pratica clinica³⁻⁹ si riportano nelle seguenti tabelle i dosaggi raccomandati nei trattamenti a domanda e in profilassi

Tabella 2 Terapia sostitutiva per episodi intercorrenti con concentrato del fattore carente "a domanda" (dosi espresse in unità internazionali/kg)

	Emofilia A	Emofilia B
Episodio emorragico	Dose FVIII (UI/kg)	Dose FIX (UI/kg)
Ematoma o ematoma di lieve/media entità	15-30	20-40
Ematoma o ematoma grave Sanguinamento esterno con anemizzazione Trauma accidentale di media gravità*	30-50	40-60
Trauma cranico* Emorragia cerebrale	50-100 100	50-100 100

* In tali casi instaurare immediatamente la terapia sostitutiva

Tabella 3 Terapia sostitutiva in profilassi con concentrato del fattore carente (FVIII o FIX) per manovre invasive/interventi chirurgici (dosi espresse in unità internazionali/kg)

	Emofilia A	Emofilia B
	Dose FVIII (UI/kg)	Dose FIX (UI/kg)
Estrazione dentaria	50-60 UI/kg: 1 h prima e a 12-24-48 h dopo la prima dose	50-60 UI/kg: 1 h prima e a 12-24-48 h dopo la prima dose

<p>Procedure diagnostiche invasive</p>	<p>50-60 UI/kg: 1 h prima e a 12-24-48 h dopo la prima dose</p>	<p>50-60 UI/kg: 1 h prima e a 12-24-48 h dopo la prima dose</p>
<p>Intervento chirurgico</p>	<p>100 UI/kg 1h pre-intervento e 50 UI/kg a 12-24-36-48-60-72h dalla prima dose nel post-intervento</p> <p>quindi ~50 →30 UI/kg ogni 12 ore fino all'8ª giornata post-operatoria od oltre , a seconda della situazione clinica</p>	<p>100 UI/kg 1h pre-intervento e 50 UI/kg a 12-24-36-48-60-72h dalla prima dose nel post-intervento</p> <p>quindi ~50 →30 UI/kg ogni 12 ore fino all'8ª giornata post-operatoria od oltre , a seconda della situazione clinica</p>

Bisogna considerare che l'emivita del FVIII trasfuso è di 8-12 h, mentre quella del F IX è di 18-24 h. Per ogni UI/kg di FVIII trasfuso, si prevede una resa di 2U/dl, mentre per ogni UI/kg di FIX, la resa prevista è 1U/dl. La copertura emostatica successiva all'intervento chirurgico deve essere mantenuta per 7-15 giorni con dosaggi di F VIII o FIX tali da assicurare livelli plasmatici tra l'80 e il 100% nelle prime 72 ore e del 40-50% successivamente. È buona norma eseguire controlli seriatì dei parametri coagulativi durante il periodo post-operatorio, con il monitoraggio dell'attività del fattore trasfuso. Inoltre, prima di un intervento programmato, è necessario rivalutare il paziente, specie se affetto da Emofilia grave o moderata, per la presenza di inibitore (vedi oltre).

Per quanto riguarda la profilassi in età pediatrica, nonostante la mancanza di elevati livelli di evidenza che supportino la scelta clinica del miglior regime di profilassi, dati consolidati e convincenti indicano che l'inizio precoce della profilassi nel bambino emofilico previene lo sviluppo della artropatia emofilica.

Esistono fondamentalmente due protocolli di profilassi, svedese (Malmö protocol) ed olandese (Utrecht protocol), che si differenziano per il dosaggio di concentrato di fattore consigliato, ma il regime ottimale è da definire soprattutto in rapporto all'età del paziente.

Nella tabella seguente sono riportati i dosaggi dei fattori trasfusi e le frequenze della profilassi primaria e secondaria.⁹

Tabella 4 Regimi di profilassi primaria e secondaria “long-term”

Profilassi a dosi intermedie (<i>Utrecht protocol</i>) per la prevenzione degli ematriti intercorrenti	Profilassi ad alte dosi (<i>Malmö protocol</i>) per ottenere livelli pre-infusione del fattore >1%
<u>Emofilia A:</u>	
15-30UI/kg 2-3vv/settimana	25-40 UI/kg 3 vv/settimana
<u>Emofilia B:</u>	
30-50UI/kg 1-2vv/settimana	30-50UI/kg 2vv/settimana

L’approccio più ragionevole da utilizzare è quello consigliato anche dalle recenti linee guida della World Federation of Haemophilia ³: *“The protocol should be individualized as much as possible based on age, venous access, bleeding phenotype, activity and availability of clotting factor concentrates”*.

Si parla sempre di più infatti di *“tailored prophylaxis”* cioè un regime di profilassi tagliato su misura sul singolo paziente, che consideri soprattutto il suo fenotipo emorragico, la *“compliance”* della famiglia e del paziente, il rischio di sviluppo di inibitori ed i costi.

Per quanto riguarda il primo aspetto si suggerisce di iniziare la profilassi negli emofilici gravi entro i tre anni di vita ma non prima dell’insorgenza del primo ematrito (o del primo grave evento emorragico che abbia messo in pericolo la vita del piccolo paziente, come ad esempio un’emorragia cerebrale. L’inizio della profilassi prima del verificarsi di ematriti condizionerebbe infusioni e medicalizzazioni non necessarie o comunque premature.

Un approccio personalizzato, costituito soprattutto dalla pratica di iniziare nei più piccoli con somministrazione settimanale (*“escalating”* dose) seguita da dosi bi o tri settimanali sulla base della frequenza degli episodi emorragici, è utile per migliorare la *“compliance”* del bambino e dei suoi familiari, per aumentare l’adesione ed il rispetto al protocollo di profilassi scelto, per ridurre la necessità di dispositivi di accesso venoso centrale (CVC) e per iniziare ad istruire i familiari per un futuro trattamento domiciliare. Applicando il trattamento definito *“escalating-dose”*, si inizia con 50 UI/kg/settimana. Se si verificano 3 o più ematriti in una singola articolazione o 4 emorragie di tessuti molli e/o varie articolazioni entro i 3 mesi successivi o 5 o più episodi emorragici in qualsiasi articolazione ed in qualsiasi intervallo di tempo, si passa al dosaggio di 30 UI/kg 2 volte/settimana. Se si verificano ancora eventi come sopra, si aumenta il dosaggio a 25 UI/kg/ a giorni alterni ^{10,11}.

In sintesi, la terapia di profilassi primaria e secondaria “long-term” ha lo scopo di ridurre in maniera significativa o di azzerare la comparsa di ematriti “spontanei”. Se la profilassi è efficace, nel bambino il numero medio degli ematriti/anno dovrebbe tendere a zero; nell’adulto, non dovrebbe essere superiore ad una media di 3-4. Tale strategia si applica anche nei bambini affetti da Emofilia B grave, tenendo conto che, dopo l’inizio con terapia monosettimanale, il regime di trattamento bisettimanale è quello standard

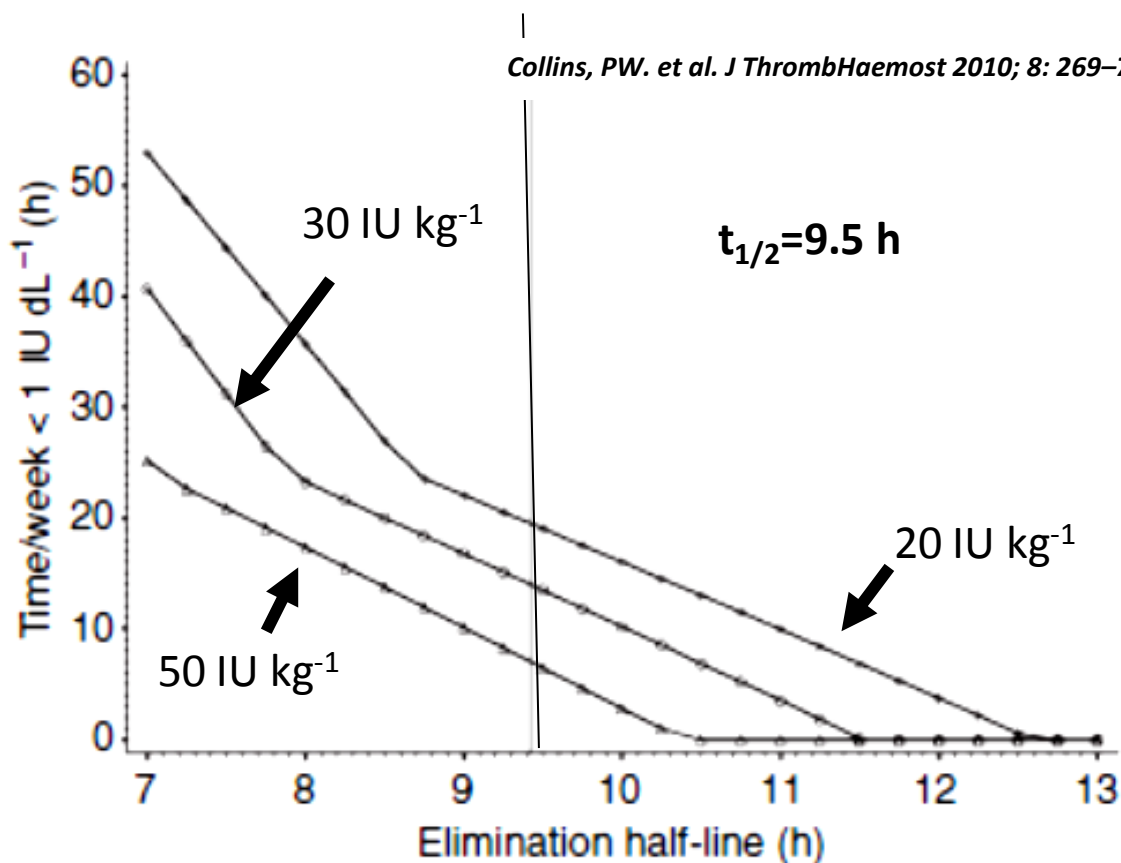
Numerosi dati dimostrano inoltre che un precoce inizio della profilassi, e soprattutto con dosi scalari, ha un effetto protettivo contro lo sviluppo degli inibitori, per una sorta di induzione di tolleranza da parte del sistema

immunitario verso una proteina, il concentrato di fattore antiemofilia, riconosciuta inizialmente come estranea.¹²⁻¹⁴

Per quanto riguarda il problema dei costi, la profilassi, prevenendo il danno articolare, giustifica l'eventuale maggior consumo di concentrati. Infatti è dimostrato che curare un'artropatia, una volta sviluppata inevitabilmente, è più costoso, in termini di fattore usato, soprattutto in chirurgia ortopedica, ed in termini di vita sociale e professionale dell'emofilo.

Sviluppi dell'ottimizzazione della profilassi "long-term".

Recenti studi del gruppo di Collins¹⁵ hanno dimostrato che in base alla farmacocinetica individuale del FVIII la *posologia di infusione del FVIII può variare molto significativamente*, avendo l'obiettivo di mantenere costantemente lungo un'intera settimana i livelli di FVIII sempre >1%. Quest'ultimo è considerato un livello soglia per l'aumento di rischio di fenomeni emorragici. E' stato calcolato che in uno schema di terapia tri-settimanale (es. Lu-Me-Ve), considerando un $t_{1/2}$ normale pari a 9.5 h, si possa ricavare anche il numero di ore/settimana in cui il livello di FVIII rimane <1%. In uno schema di terapia tri-settimanale (Lu-Me-Ve) otteniamo il seguente grafico con tre posologie differenti (20, 30 e 50 IU/Kg):



Come si può constatare, anche alla massima dose di 50 IU/Kg, il paziente permane per circa 7.5 h con FVIII<1%. Poiché è stato calcolato che il tasso annuo di emorragie aumenta del 2,2% per ogni ora/settimana in cui FVIII<1%, nel paziente considerato nell'esempio sopra indicato si verificherà un incremento di episodi emorragici di circa il 33%.¹⁵

Si invitano quindi i Centri Emofilia del Lazio, specialmente nei casi in cui le emorragie non sono controllate con dosaggi elevati di fattori sostitutivi, ad eseguire la determinazione dell'emivita del fattore trasfuso per

identificare il regime più appropriato di profilassi (raccomandazione 2C) da linee guida inglesi.¹⁶ Tale strategia può rappresentare una modalità scientificamente rigorosa per mantenere livelli efficaci di FVIII atti a minimizzare il rischio emorragico, ottimizzando la costo-efficacia del trattamento

Gestione dell'emofilia A lieve

Nei pazienti affetti da Emofilia A lieve, il trattamento alternativo alla terapia sostitutiva con il fattore carente è costituito dalla Desmopressina (DDAVP: 1-desamino-8-D-arginin vasopressina), analogo sintetico dell'ormone vasopressina. Essa è in grado di liberare i depositi di Fattore Von Willebrand e di FVIII, contenuti entro l'endotelio vascolare, e conseguentemente di incrementare i livelli plasmatici di entrambi e di proteggere il FVIII da una rapida proteolisi. È efficace, ha basso costo, non comporta rischio di infezioni virali; è facilmente somministrabile sottocute, oltre che per infusione venosa. La dose singola è pari a 0,3µg/kg. Deve essere usata con cautela nel trattamento dei pazienti ipertesi e/o cardiopatici, perché può provocare tachicardia, rialzo pressorio, ritenzione idrica ed inoltre cefalea e vampate di calore. Deve essere usata con estrema cautela nei bambini al di sotto dei 2 anni, perché può determinare grave iponatriemia. In ogni caso, durante la somministrazione di DDAVP deve essere eseguita una restrizione dell'apporto di liquidi (nell'adulto non più di 1 litro/die) e deve essere monitorato il bilancio idro-elettrolitico. Nell'Emofilia A lieve, è bene eseguire, prima dell'uso terapeutico della DDAVP ed in assenza di sintomi emorragici, un test di efficacia che valuti la risalita del FVIII dopo 30 minuti, un'ora e due ore dalla somministrazione di una singola dose. L'incremento previsto del fattore è mediamente pari a 2-3 volte i livelli basali. I picchi di risposta si hanno a 30 min. dopo infusione venosa e a 60-90 min. dopo somministrazione sottocutanea.¹⁷

Il trattamento con DDAVP può dar luogo ad instaurarsi ad insorgenza del fenomeno di tachifilassi (diminuzione della risposta terapeutica dopo 4/5 somministrazioni ripetute). E' raccomandabile quindi effettuare un attento monitoraggio della risposta terapeutica.

Insorgenza dell'inibitore

Attualmente la complicanza maggiore della terapia sostitutiva nei pazienti affetti da Emofilia è lo sviluppo di allo-anticorpi inibitori, rivolti verso il FVIII o il FIX, riconosciuti come estranei, che inibiscono, in base al loro titolo, totalmente o in parte, l'attività coagulante del fattore infuso. L'insorgenza dell'inibitore si realizza molto più frequentemente in soggetti affetti da Emofilia A piuttosto che da Emofilia B. L'incidenza degli inibitori è di circa il 30% nell'Emofilia A grave, intorno a 1-7% nell'Emofilia A moderata/lieve, mentre nell'Emofilia B è inferiore al 5%. Gli anticorpi inibitori di solito si sviluppano entro le prime 20-25 giornate di esposizione (*EDs: ExposureDays*) al fattore carente (mediana 9-10 giorni): pertanto, i più esposti sono i bambini. Maggiore rischio di insorgenza si ha entro le 50 *EDs*, ma è possibile lo sviluppo anche dopo le 100 *EDs*. Si distinguono tipi di inibitori "*high-responding*", con titolo >5 UB/ml, che determinano i problemi clinici maggiori, "*low-responding*" con titolo ≤5 UB/ml, con minori problemi clinici, transitori "*low-responding*" che regrediscono spontaneamente. I fattori che contribuiscono allo sviluppo di inibitori contro il FVIII sono inerenti sia al paziente (difetto molecolare del FVIII, etnia, familiarità, sistema HLA e citochine, allattamento al seno), sia al trattamento (tipo di prodotto, numero di *EDs*, modalità di esposizione).

In un paziente con inibitore le strategie terapeutiche in nostro possesso dipendono dalla gravità dell'episodio emorragico e dal titolo dell'inibitore al momento dell'evento. Si definisce risposta anamnesticca un incremento dei livelli di inibitore dopo una nuova esposizione al FVIII e si riscontra soltanto in presenza di inibitori ad alto titolo, cioè superiore alle 5 UB/ml. Pertanto, il trattamento dell'Emofilia A con inibitore,

prevede sia il trattamento degli eventi emorragici acuti, sia la possibilità di determinare la scomparsa dell'inibitore, come di seguito riportato.

- Emorragie acute: modalità di trattamento

- Dosaggi incrementati di FVIII

- Agenti by-passanti: aPCC (activatedProthrombinComplexConcentrates) o AICC (Anti-Inhibitor CoagulantComplex), FVII attivato ricombinante (rVIIa)

- Controllo dell'inibitore a lungo termine

- Eradicazione permanente attraverso l'Induzione di Immuno-Tolleranza (ITI)

Gli agenti by-passanti hanno un'efficacia globale simile, variabile dal 64% al 93%. L'uno o l'altro possono non essere emostaticamente efficaci nel 10-30% dei casi, per ragioni non note. Pertanto, è possibile il passaggio dall'uno all'altro prodotto in caso di non risposta. I dosaggi sono riportati nella seguente tabella

	Dosaggi agenti by passanti
aPCC/AICC	50-100 UI/kg ogni 6-12h (non superare 200 UI/kg/die)
rFVIIa	90-120 µg/kg ogni 2-3 h o 270 µg/kg dose singola

Gli agenti by-passanti si sono dimostrati efficaci e sicuri anche nella profilassi degli interventi chirurgici (chirurgia generale/chirurgia ortopedica). È possibile inoltre eseguire anche una profilassi dell'artropatia "long-term" con agenti by-passanti nei pazienti affetti da Emofilia con inibitore "high-responding". I dosaggi e la periodicità riportati in letteratura sono vari e si riferiscono in genere a piccole coorti^{18,19} o, più recentemente, una più vasta popolazione di pazienti in uno studio retrospettivo.²⁰ Uno studio prospettico, randomizzato cross-over (studio "Pro-FEIBA") che paragonava, in pazienti affetti da Emofilia A grave ed inibitore ad alto titolo, 6 mesi di terapia di profilassi con "FEIBA" (AICC agente bypassante) eseguita in 3 giorni non consecutivi della settimana e al dosaggio di 85 UI/kg (\pm 15%), con 6 mesi di terapia a domanda con "FEIBA" (85 UI/kg \pm 15%) per episodi emorragici intercorrenti, ha dimostrato che la terapia di profilassi con "FEIBA", era associata ad una riduzione di tutti i sanguinamenti del 62% (P< 0.001), degli ematriti del 61% (P< 0.001), delle emorragie in "target joints" del 72% (P< 0.001).²¹

L'eradicazione dell'inibitore nell'Emofilia A si può ottenere mediante l'induzione dell'immunotolleranza, che si basa sulla somministrazione ripetuta di F VIII per un lungo periodo di tempo. È oggi l'unico metodo in grado di ridurre o eliminare l'attività inibitoria dell'anticorpo anti FVIII, con una percentuale di successo pari al 70-80%. Nel 2007 sono state pubblicate linee guida riguardanti l'induzione dell'immunotolleranza, elaborate da un gruppo di esperti internazionali. Sono stati puntualizzati i fattori prognostici, le indicazioni sui dosaggi, la durata del trattamento ed i criteri di risposta.²² In particolare, la risposta completa alla immunotolleranza si definisce come la scomparsa persistente dell'inibitore, la normalizzazione del "recovery" e dell'emivita del FVIII trasfuso. Se la risposta non si ottiene prima, la durata dell'immunotolleranza può protrarsi fino a 33 mesi, od anche oltre, a giudizio del clinico. Nel 2012, sono stati pubblicati i risultati di uno studio internazionale prospettico randomizzato sull'induzione di immunotolleranza in bambini con Emofilia A grave ed inibitore ad alto titolo (con picco storico inferiore a 200UB/ml), con livello di inibitore all'inizio dello studio ≤ 10 UB/ml e con storia di inibitore inferiore a 5 anni. Sono state paragonate le alte dosi di FVIII (200UI/kg/die) con le basse dosi (50U/kg 3 vv/settimana) nei bambini inclusi nello studio e trattati a "random": essi erano considerati "good risk patients" per le caratteristiche richieste all'arruolamento. Anche se le percentuali di risposta risultarono paragonabili nei due bracci del trattamento (circa 70%), il tempo per raggiungere l'eradicazione era significativamente inferiore nel gruppo trattato con le alte dosi, mentre nei pazienti che avevano ricevuto le basse dosi, risultarono più frequenti in maniera significativa gli episodi emorragici intercorrenti.²³

Quindi, le alte dosi di FVIII sono efficaci nell'indurre più rapidamente l'immunotolleranza e riducono altresì il rischio di sanguinamenti intercorrenti.

3) CARATTERISTICHE DI EFFICACIA E SICUREZZA DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA

Allo stato attuale la terapia sostitutiva nel trattamento dell'emofilia si suddivide in due tipologie:

1. Concentrati di FVIII ricombinante

Si distinguono in:

- **full-length** : prodotti tramite l'inserzione di vettori di espressione contenenti sequenze di cDNA a lunghezza intera del fattore VIII umano in linee cellulari derivate da criceto
- **B domain deleted**: prodotti tramite l'inserzione di vettori di espressione contenenti sequenze di cDNA con delezione del dominio B del fattore VIII umano in linee cellulari derivate da cellule ovariche di criceto cinese (CHO)

I concentrati ricombinanti di FVIII sono distinti in **generazioni** in base al **contenuto di proteine umane o animali** nel terreno di coltura o nella formulazione finale in accordo alle raccomandazioni del *Medical and Scientific Advisory Council (MASAC)*.

○ **ricombinanti di seconda generazione**: prodotti che contengono proteine umane o animali plasma-derivate solo nel terreno di coltura ma non nella formulazione finale. Sono tutti prodotti full-length.

- **ricombinanti di terza generazione:** prodotti totalmente privi di proteine animali o umane. Attualmente esistono in commercio 2 prodotti: un prodotto full-length; un prodotto B-Domain deleted

Caratteristiche dei ricombinanti in commercio

- Recombinate

Trattamento e profilassi delle emorragie in pazienti con emofilia A (deficienza congenita di Fattore VIII).

Questo prodotto non contiene fattore di von Willebrand e pertanto non è indicato nella malattia di von Willebrand.

Contiene albumina come solvente

➤ II Generazione *Full-length* :

- Kogenate (octagon alfa)

Efficacia: dimostrata in trial clinici nel trattamento *on-demand*, nel trattamento in profilassi
Sicurezza: additivi nel mezzo di coltura: albumina umana, insulina ricombinante; inattivazione virale mediante trattamento solvente detergente; purificazione mediante colonna di cromatografia, ligando di derivazione murina; formulazione finale priva di albumina.

- Helixate (octagon alfa)

Efficacia: dimostrata in trial clinici nel trattamento *on-demand*, nel trattamento in profilassi

Sicurezza: additivi nel mezzo di coltura: albumina umana, insulina ricombinante; inattivazione virale mediante trattamento solvente detergente; purificazione mediante colonna di cromatografia, ligando di derivazione murina; formulazione finale priva di albumina.

➤ III Generazione *Full-length* :

- Advate (octagon alfa)

Efficacia: dimostrata in trial clinici nel trattamento *on-demand*, nel trattamento in profilassi

Sicurezza: additivi nel mezzo di coltura: albumin-free; inattivazione virale mediante trattamento solvente detergente; purificazione mediante colonna di cromatografia, ligando di derivazione murina; formulazione finale priva di albumina.

➤ III Generazione BDD :

- ReFacto AF (morooctagon alfa)

Efficacia: dimostrata in trial clinici nel trattamento *on-demand*, nel trattamento in profilassi

Dimostrata PK equivalenza con FVIII ricombinante di III generazione *Full-length*

Sicurezza: additivi nel mezzo di coltura: *albumin-free*; multipli processi di Rimozione - Inattivazione virale mediante trattamento solvente detergente e membrana di nanofiltrazione; purificazione mediante colonna di cromatografia, ligando sintetico; formulazione finale priva di albumina.

Concentrato di FIX ricombinante

- Benefix (nonacog alfa)

Efficacia: dimostrata in trial clinici nel trattamento on-demand, nel trattamento in profilassi nella terapia dell'Emofilia B. I dati disponibili sono insufficienti per consigliare l'impiego di BeneFIX nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

Sicurezza: additivi nel mezzo di coltura: *albumin-free*; multipli processi di Rimozione - Inattivazione virale mediante trattamento solvente detergente e membrana di nanofiltrazione; purificazione mediante colonna di cromatografia, ligando sintetico; formulazione finale priva di albumina.

2. Concentrato di Fattore VIII plasmatico

Derivano da processi di frazionamento e purificazione di plasma umano. I prodotti attualmente disponibili in commercio sono:

- Emoclot

Efficacia: trattamento e profilassi delle emorragie in pazienti affetti da Emofilia A (deficienza congenita di Fattore VIII);

*Trattamento della deficienza acquisita di Fattore VIII

**Trattamento di emofilici con anticorpi contro il Fattore VIII

Non è indicato nella malattia di von Willebrand.

Sicurezza: Misure standard per prevenire le infezioni conseguenti all'uso di prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle donazioni individuali e dei pool plasmatici per specifici marcatori di infezione e l'inclusione di step di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione dei virus.

Il prodotto utilizzato proviene da donatori residenti nella Regione Lazio ed è inoltre sottoposto a tutte le norme di sicurezza dettate dalla legislazione nazionale sulle lavorazioni plasmatiche.

- Fanhdi

Efficacia: Trattamento e profilassi delle emorragie in pazienti affetti da Emofilia A (deficienza congenita di Fattore VIII);

*Trattamento della deficienza acquisita di Fattore VIII;

**Trattamento di emofilici con anticorpi contro il Fattore VIII;

Trattamento di soggetti con malattia di Von Willebrand.

Sicurezza: Misure standard per prevenire le infezioni conseguenti all'uso di prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle donazioni individuali e dei

pool plasmatici per specifici marcatori di infezione e l'inclusione di step di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione dei virus.

- Alphanate

Efficacia: Trattamento e profilassi delle emorragie in pazienti affetti da Emofilia A (deficienza congenita di Fattore VIII);

*Trattamento della deficienza acquisita di Fattore VIII;

**Trattamento di emofilici con anticorpi contro il Fattore VIII;

Trattamento di soggetti con malattia di Von Willebrand.

Sicurezza: Misure standard per prevenire le infezioni conseguenti all'uso di prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle donazioni individuali e dei pool plasmatici per specifici marcatori di infezione e l'inclusione di step di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione dei virus.

- Haemate

Efficacia: Trattamento e profilassi delle emorragie in pazienti affetti da Emofilia A (deficienza congenita di Fattore VIII);

*Trattamento della deficienza acquisita di Fattore VIII;

**Trattamento di emofilici con anticorpi contro il Fattore VIII;

Trattamento di soggetti con malattia di Von Willebrand.

Sicurezza: Misure standard per prevenire le infezioni conseguenti all'uso di prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle donazioni individuali e dei pool plasmatici per specifici marcatori di infezione e l'inclusione di step di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione dei virus.

- Haemoctin

Efficacia: Trattamento e profilassi delle emorragie in pazienti affetti da Emofilia A (deficienza congenita di Fattore VIII);

Non è indicato nella malattia di von Willebrand.

Sicurezza: Misure standard per prevenire le infezioni conseguenti all'uso di prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle donazioni individuali e dei pool plasmatici per specifici marcatori di infezione e l'inclusione di step di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione dei virus.

- Beriate

Efficacia: Trattamento e profilassi delle emorragie in pazienti affetti da Emofilia A (deficienza congenita di Fattore VIII);

*Può essere impiegato nel trattamento della deficienza acquisita di FVIII acquisita

Non è indicato nella malattia di von Willebrand.

Sicurezza: Misure standard per prevenire le infezioni conseguenti all'uso di prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle donazioni individuali e dei pool plasmatici per specifici marcatori di infezione e l'inclusione di step di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione dei virus.

* Nell'emofilia A acquisita il trattamento standard, per episodi emorragici intercorrenti, è costituito dai prodotti by-passanti. I concentrati di FVIII possono essere usati eccezionalmente o in caso di indisponibilità dei by-passanti (e grave emorragia in atto) o se il titolo dell'inibitore è <5UB/ml, ma sempre con l'opportuna correzione del dosaggio in rapporto al titolo dell'inibitore.

** Nell'emofilia A con inibitore ad alto titolo il trattamento standard, per episodi emorragici intercorrenti, è costituito dai prodotti by-passanti. I concentrati di FVIII possono essere usati eccezionalmente o in caso di indisponibilità dei by-passanti (e grave emorragia in atto). Se il titolo dell'inibitore è <5UB/ml, possono essere utilizzati, ma sempre con l'opportuna correzione del dosaggio in rapporto al titolo dell'inibitore.

I concentrati di FVIII plasma derivati possono essere utilizzati in protocolli di immunotolleranza.

Concentrato plasma derivato di FIX

- Aimafix (Fattore IX della coagulazione del plasma umano)

Trattamento e profilassi delle emorragie in pazienti affetti da emofilia B (deficienza congenita di fattore IX).

***Può essere impiegato nel trattamento della deficienza acquisita di fattore IX.

*** In caso di carenza acquisita non da auto anticorpi

Sicurezza: Misure standard per prevenire le infezioni conseguenti all'uso di prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle donazioni individuali e dei pool plasmatici per specifici marcatori di infezione e l'inclusione di step di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione dei virus.

4) ANALISI DI CONFRONTO E CONSIDERAZIONI

L'avvento e la disponibilità dei prodotti ricombinanti, sia per l'Emofilia A che per l'Emofilia B, dopo l'emergenza delle infezioni da "blood-borne virus" (HIV ed HCV), ha determinato sicuramente una svolta positiva nell'approccio terapeutico a tali patologie, tanto da determinare un uso sempre più crescente, dalla metà degli anni '90 dei prodotti ricombinanti, rispetto a quello dei plasma derivati.

Le Linee guida Italiane del 2000 revisionate da 47 centri nel 2003, pur ribadendo la pari efficacia e l'elevato grado di sicurezza di entrambi i tipi di terapia sostitutiva (plasma derivati e ricombinanti), privilegiavano come prima scelta specialmente nel paziente non trattato il fattore VIII ricombinante.

Allo stato attuale un ulteriore studio ²⁴ ha messo in evidenza che tutti i prodotti possono essere considerati di pari efficacia purché vengano rispettati gli appropriati regimi terapeutici.

Per quel che riguarda la sicurezza, nessun caso di trasmissione "*blood-borne virus*" è stata documentata nell'ultimo decennio. Tale dato è confermato dal progetto di farmacovigilanza europeo (EUHASS) attivo dal 2008 basato sul regolare monitoraggio di 22.242 pazienti.

In merito alle scelte effettuate in ambito europeo al fine di garantire la sostenibilità del sistema sanitario, si ritiene opportuno citare l'esperienza britannica.

Le Linee Guida inglesi sulla scelta e l'uso dei farmaci per il trattamento dell'emofilia e delle coagulopatie ereditarie approvate dal *British Committee for Standards in Haematology* ²⁵ evidenziano come l'efficacia e la sicurezza di un concentrato siano fondamentali nella scelta di un prodotto, ma con limitate risorse sanitarie è importante prendere decisioni che valutino il prezzo in confronto a teorici, ma non dimostrati, vantaggi.

Nel Regno Unito già nel 2006 il Dipartimento della Salute ha iniziato una nuova strategia con lo scopo di tenere sotto controllo il costo del FVIII ricombinante, con il pieno coinvolgimento di tutti i decisori.

Prima di tale data, il prezzo del FVIII ricombinante era circa il doppio di quello dei plasmaderivati. Il rationale clinico alla base della nuova strategia dell'offerta era che tutte le 4 marche di FVIII ricombinante in commercio fossero simili e intercambiabili, in termini di efficacia e sicurezza.

Le voci che hanno composto il punteggio finale ai fini dell'aggiudicazione sono state: efficacia, modalità di approvvigionamento, distribuzione, facilità di somministrazione e prezzo.

Le quote di mercato sono state assegnate secondo un punteggio composito, così da mantenere nel Regno Unito la pluralità esistente di prodotti, mitigare il rischio di carenza di un unico prodotto aggiudicato, mantenendo un certo grado di libertà nella prescrizione, riducendo il numero di pazienti che hanno dovuto cambiare la specialità a base di fattore VIII. Il risultato del programma è stato la diminuzione di circa il 50% del prezzo del FVIII ricombinante. Ma l'effetto principale di tale politica di approvvigionamento ha consentito al Dipartimento della Salute inglese di non tagliare il bilancio assegnato per il trattamento dell'emofilia, nonostante gli stringenti vincoli economici.

Tale modalità di approvvigionamento ha determinato situazioni di cambio terapia i cui effetti sullo sviluppo di inibitori è stato descritto in uno studio (26) presentato durante l'*Annual Meeting of the Scientific and Standardization Committee of ISTH* tenutosi a Liverpool nel luglio 2012 che contiene i dati del registro inglese. Obiettivo del lavoro era quello di verificare se lo *shift* verso un altro fattore ricombinante incrementasse lo sviluppo di inibitori. Dall'analisi sono stati esclusi i pazienti con EDs < 50 e quelli in trattamento con un *follow-up* inferiore a 12 mesi. Dei 523/1214 pazienti sottoposti a *switch* di specialità, solo 3 hanno sviluppato inibitori, tutti transitori (3.3/1000 trattamenti anno), mentre un paziente tra quelli che non hanno eseguito lo *switch* ha manifestato un inibitore ad alto titolo persistente.

Anche il recente studio osservazionale "*Rodin*"(27), in cui vengono esaminati i PUPS, evidenzia nella sezione *switch* che il cambio di terapia non è associato allo sviluppo di inibitore, con HR 0,99

Alla luce di quanto sopra esposto, considerato che la terapia sostitutiva dell'Emofilia, soprattutto in caso di profilassi a lungo termine, necessita di fabbisogni progressivamente incrementati dovuti al peso e all'età del paziente, costituendo pertanto una spesa rilevante in termini di risorse sanitarie regionali, si ritiene una valida opzione terapeutica quella di raccomandare, all'interno della stessa tipologia di concentrati, un maggiore utilizzo del prodotto a minor costo, non solo nei pazienti mai trattati ma rivalutando, laddove possibile, anche le terapie in atto.

Altra strategia per la razionalizzazione delle risorse è rappresentata dal maggior utilizzo del prodotto in conto lavorazione che costituisce una valida risorsa nella cura di tale patologia.

Costituisce inoltre uno strumento importante quello della conoscenza informata del paziente sul valore delle scorte di farmaco detenuto presso il proprio domicilio, scorte che devono essere minimizzate e utilizzate prima del successivo reintegro al fine di evitare perdita di risorse.

Inoltre al fine di garantire il farmaco al paziente acuto le strutture in cui insistono DEA di II livello devono avere a disposizione il concentrato di derivazione plasmatico ottenuto dal prodotto in conto lavorazione da scambio plasma e il concentrato ricombinante che presenta il prezzo d'acquisto minore.

In caso di prodotti vicini alla scadenza devono essere attivate le procedure da parte delle unità di pronto soccorso e delle farmacia aziendale di ritorno al centro di coordinamento regionale della rete dell'emofilia presso il Policlinico Umberto I o in alternativa presso l'ufficio DPC.

5) QUADRO FARMACO-ECONOMICO REGIONE LAZIO

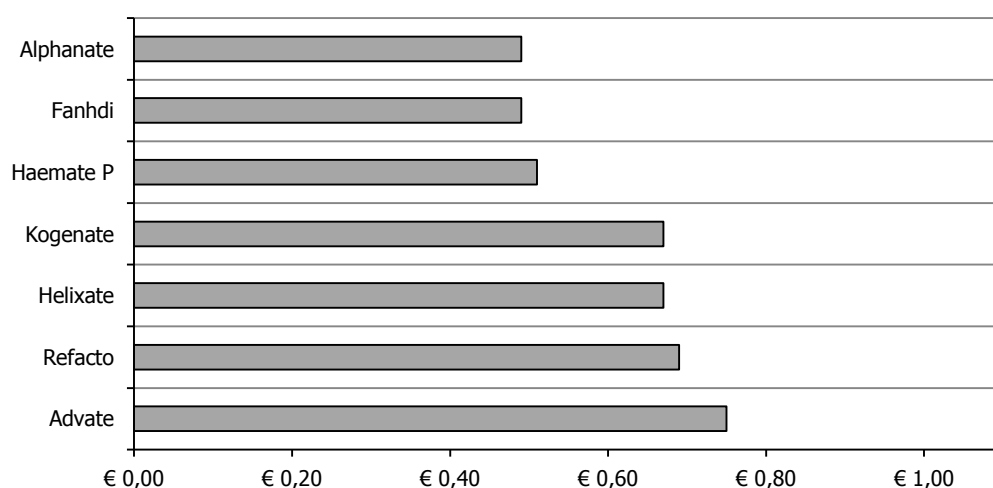
Nella Regione Lazio la distribuzione dei farmaci per il trattamento dell'Emofilia è in regime di Distribuzione Per Conto (DPC).

La DPC prevede un acquisto centralizzato a prezzo di cessione ospedaliero da parte della struttura pubblica e una distribuzione attraverso le farmacie convenzionate del territorio che a fronte del servizio vengono remunerate dalla Regione.

Tale modalità di erogazione costituisce una forma di razionalizzazione delle risorse andando a coniugare il risparmio derivante da un acquisto centralizzato con la capillarità sul territorio delle farmacie.

Allo stato attuale nel Lazio sono presenti ed erogabili tutti i farmaci *branded* di fattore VIII nonché il prodotto derivante dal plasma in conto lavorazione.

Dagli Accordi depositati in Regione dalle singole ditte produttrici il costo ad U.I. al 30/09/2013 è quello descritto nel grafico sottorappresentato:



Non è stato valorizzato nel grafico il costo a U.I. dell'Emoclot perché viene utilizzato esclusivamente quello in conto lavorazione, che per la spesa farmaceutica presenta un costo pari a zero.

In considerazione del fatto che il trattamento dell'Emofilia è prevalentemente domiciliare si sono analizzati i volumi prescrittivi in DPC nel biennio 2011/2012 che mostrano un dato incrementale di circa l'8% dovuto prevalentemente alle caratteristiche dei pazienti trattati (età, peso) piuttosto che a nuovi pazienti trattati.

La rappresentazione grafica di quanto sopradescritto per singolo farmaco è espressa nella seguente tabella:

Farmaco	Unità DPC 2011	Unità DPC 2012	Differenza
ADVATE	19.559.750	20.302.750	743.000
ALPHANATE	2.291.000	3.450.500	1.159.500
EMOCLOT	3.696.500	4.300.000	603.500
FANHDI	4.684.000	5.488.500	804.500
HAEMATE P	1.962.000	2.665.500	703.500
HAEMOCTIN	74.000	353.000	279.000
HELIXATE NEXGEN	4.921.250	5.590.250	669.000
KOGENATE BAYER	8.758.250	8.583.000	-175.250
RECOMBINATE	0	6.000	6.000
REFACTO AF	11.025.000	11.317.750	292.750
Totale	56.971.750	62.057.250	5.085.500

Andando poi a mettere in relazione i volumi erogati e i costi unitari sia del territorio (DPC) che dei consumi ospedalieri (FarMed) per l'anno 2012 la spesa è quella rappresentata nella tabella seguente:

Farmaco	Unità DPC	Unità Farmed	Totale Unità	Unità x resid.	Spesa Farmed	Spesa DPC	Totale Spesa
ALPHANATE	3.450.500		3.450.500			€ 1.836.469	€ 1.836.469
FANHDI	5.488.500	115.091	5.603.591		€ 61.805	€ 2.936.777	€ 2.998.582
HAEMATE P	2.665.500	7.636	2.673.136		€ 4.284	€ 1.486.549	€ 1.490.833
HAEMOCTIN	353.000		353.000			€ 159.203	€ 159.203
EMOCLOT	4.300.000	14.182	4.314.182		€ 1.760	€ 0	€ 1.760
ADVATE	20.302.750	364.909	20.667.659		€ 301.050	€ 16.749.769	€ 17.050.819
REFACTO AF	11.317.750	20.727	11.338.477		€ 15.571	€ 8.528.317	€ 8.543.888
KOGENATE	8.583.000	569.455	9.152.455		€ 424.880	€ 6.275.165	€ 6.700.045
HELIXATE	5.590.250	134.455	5.724.705		€ 97.986	€ 4.126.591	€ 4.224.577
RECOMBINATE	6.000		6.000			€ 4.422	€ 4.422
Totale	62.057.250	1.226.455	63.283.705	11,3	€ 907.336	€ 42.103.261	€ 43.010.597

Da tale analisi di spesa si evince che nella Regione Lazio il regime di profilassi rappresenta la scelta principale nel trattamento dell'Emofilia (11,3 U.I. per residente). Tale scelta di trattamento sicuramente rappresenta un valido strumento terapeutico atto a garantire una buona qualità di vita al paziente affetto da emofilia di grado moderato – grave, ma d'altra parte, in assenza di nuovi provvedimenti o di nuove modalità che modifichino la situazione in essere la spesa per il trattamento dei pazienti emofilici è destinata a crescere a un livello dell'8/10%, che non è sostenibile con i vincoli di bilancio economici regionali.

I prezzi depositati in Regione a seguito della stipula del nuovo Accordo DPC e a seguito della Determina AIFA sono i seguenti:

Farmaco	Prezzo /U.I
Alphanate	€ 0,477
Fanhdi	€ 0,477
Haemoctin	€ 0,380
Haemate	€ 0,500
Kogenate	€ 0,628
Helixate	€ 0,630
Advate	€ 0,650
Refacto	€ 0,685
Recombinate	€ 0,656

Analisi HTA Università Sacro Cuore

Il rationale che sta alla base del documento allegato al presente protocollo di cui costituisce parte integrante è quella di verificare la sostenibilità della profilassi con un prezzo di acquisto dei fattori da DNA ricombinante pari a € 0,60 e, la verifica, attraverso la letteratura disponibile e l'adozione di modelli statistico-matematici (modello di Markov) della possibilità di utilizzo preferenziale della terapia che presenti pari efficacia ma un costo minore all'interno della classe dei ricombinanti nei pazienti adulti.

BIBLIOGRAFIA

1. Santagostino E, Mannucci PM, Bianchi Bonomi A. Guidelines on replacement therapy for haemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. *Haemophilia*. 2000;6(1):1-10.
2. Donadel-Claeyssens S. Current co-ordinated activities of the PEDNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management). *Haemophilia*. 2006;12(2):124-127.
3. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2012;19(1):e1-47.
4. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357(6):535-544.
5. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost*. 2011;9(4):700-710.
6. Berntorp E, Astermark J, Bjorkman S, et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia*. 2003;9 Suppl 1:1-4.
7. Tagliaferri A, Franchini M, Coppola A, et al. Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs. *Haemophilia*. 2008;14(5):945-951.
8. Collins P, Faradji A, Morfini M, Enriquez MM, Schwartz L. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):83-89.
9. van den Berg HM, Fischer K, van der Bom JG. Comparing outcomes of different treatment regimens for severe haemophilia. *Haemophilia*. 2003;9 Suppl 1:27-31; discussion 31.
10. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(6):1228-1236.
11. Hilliard P, Zourikian N, Blanchette V, et al. Musculoskeletal health of subjects with hemophilia A treated with tailored prophylaxis: Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis (CHPS) Study. *J Thromb Haemost*. 2013;11(3):460-466.
12. Morado M, Villar A, Jimenez Yuste V, Quintana M, Hernandez Navarro F. Prophylactic treatment effects on inhibitor risk: experience in one centre. *Haemophilia*. 2005;11(2):79-83.
13. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, et al. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *Br J Haematol*. 2005;130(3):422-427.
14. Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007;109(11):4648-4654.
15. Collins PW, Bjorkman S, Fischer K, et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):269-275.
16. Richards M, Williams M, Chalmers E, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol*. 2010;149(4):498-507.
17. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21(7):615-619.
18. Morfini M, Auerswald G, Kobelt RA, et al. Prophylactic treatment of haemophilia patients with inhibitors: clinical experience with recombinant factor VIIa in European Haemophilia Centres. *Haemophilia*. 2007;13(5):502-507.
19. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2007;5(9):1904-1913.
20. Young G, Auerswald G, Jimenez-Yuste V, et al. PRO-PACT: retrospective observational study on the prophylactic use of recombinant factor VIIa in hemophilia patients with inhibitors. *Thromb Res*. 2012;130(6):864-870.

21. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1684-1692.
22. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia*. 2007;13 Suppl 1:1-22.
23. Hay CR, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119(6):1335-1344.
24. Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, et al. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J Thromb Haemost*. 2008;6(8):1319-1326.
25. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia*. 2008;14(4):671-684.
26. Hay CRM, Collins P, Palmer B, Liesner R, Chalmers E, Hart D., Rangarajan S, Talks K., Williams M, and UKHCDO Inhibitor Working Party The incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia A following a major products switch in the UK: a prospective controlled study in 1214 previously treated patients. 58 Annual Meeting of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH, Liverpool 27-30 June 2012
27. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2013;368(3):231-239.

Valutazione farmacoeconomica ed implicazioni etiche del trattamento dell'emofilia nella Regione Lazio

a cura di

*Marco Marchetti**

*Dario Sacchini***

*Rossella Di Bidino**

*Matteo Ruggeri****

*Americo Cicchetti****

**Unità Valutazione delle Tecnologie, Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma*

***Istituto di Bioetica, Facoltà di Medicina e chirurgia "A. Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

**** Facoltà di Economia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

Settembre 2013

Executive Summary

Introduzione

La varietà dei piani terapeutici seguiti per il trattamento in pazienti adulti e pediatrici dell'emofilia A e B nella Regione Lazio impone una valutazione dell'attuale pratica clinica. Tale valutazione si rende ancora più necessaria alla luce degli scenari demografici ed epidemiologici che si stanno traducendo, negli ultimi anni, in un aumento costante del numero di unità consumate di farmaci.

Di conseguenza, la valutazione condotta si sofferma anche su un'eventuale politica di switch di terapia nell'ambito dei farmaci ricombinanti.

Obiettivi

Nel valutare lo status quo e definirne gli indirizzi, si rende necessario adottare un approccio che tenga conto non solo dell'efficacia, ma anche dei costi associati ai vari profili di trattamento, nonché delle ripercussioni etiche. A tal fine è stata condotta un'analisi etica ed una economica. Le analisi condotte si sono soffermate sulla profilassi di lungo termine dell'emofilia. Sebbene sia possibile optare per un trattamento *on demand* per l'emofilia, alla luce delle evidenze di letteratura e della corrente pratica clinica, ci si è limitati ad investigare la sola profilassi, la quale è capace di garantire *outcome* migliori.

L'analisi etica – alla luce di un sistema di valori dichiarato - è finalizzata sia ad identificare eventuali criticità valoriali relative all'oggetto dell'analisi sia a valutare l'appropriatezza etica dei possibili indirizzi risolutivi e si svolge in tre fasi: 1. *conoscitiva* (sugli aspetti "tecnici" della tecnologia in oggetto a possibile rilevanza etica); 2. *valoriale* (di confronto con il sistema assiologico assunto); 3. *deliberativa* (il parere motivato).

L'obiettivo finale della valutazione economica è di identificare, se presente, il trattamento costo-efficace ed i risparmi potenziali per il SSNR.

La valutazione economica si articola in un'*analisi di budget impact*, ed in un'*analisi di costo efficacia* (ACE). Mentre la budget impact analysis si sofferma sui soli risparmi di spesa farmacologica, l'analisi ACE considera tutti i costi per la società quali i costi farmacologici e gli altri costi medici diretti ed i costi indiretti associati al trattamento in profilassi dei pazienti emofilici.

Materiali e Metodi – Valutazione Economica

Per la *budget impact analysis* sono stati considerati i soli costi (prezzi) per UI dei farmaci attualmente disponibili in Regione per la profilassi di lungo periodo dei pazienti emofilici. Si sono confrontati i prezzi attuali con uno scenario ipotetico ove tutti i farmaci ricombinanti utilizzabili costino €0.60 per UI. La scelta di tale valore è giustificata nel presente documento alla luce della sua sostenibilità economica e dell'evoluzione demografica, epidemiologica ed di negoziazione dei prezzi dei farmaci già in atto.

Al fine di sviluppare l'analisi di costo efficace è stato sviluppato un modello di Markov volto a simulare l'evoluzione della patologia nei pazienti in profilassi a lungo termine. Il modello è composto da 5 stadi: In Vita, Sviluppo Inibitori, Episodio Emorragico, Intervento chirurgico e Morte.

Il modello è stato utilizzato per condurre due distinte valutazioni economiche:

- Studio 1: Si confrontano secondo un'ottica di cost-effectiveness l'attuale situazione di utilizzo dei vari farmaci disponibili per l'emofilia (Arm 1) vs. uno scenario alternativo dove sia disponibile un

farmaco ricombinante ad un prezzo di €0.60 per UI (Arm 2). In questo scenario alternativo si prevede che i pazienti maggiorenni che non abbiano sviluppato inibitori effettuino uno switch di terapia una volta raggiunta la maggiore età. Lo switch si prevede sia fatto verso la terapia combinante meno costosa (€0.60 per UI). I pazienti per cui lo switch non sia possibile, la terapia rimane quella attuale;

- Studio 2. Si confrontano i 5 farmaci ricombinanti (ADVATE, BENEFIX, HELIXATE, KOGENATE, REFACTO) in un'ottica di costo-efficacia. L'intento è dimostrare che, date le evidenze disponibili, i farmaci ricombinanti risultano tra loro equivalenti, anche al fine di supportare la decisione di uniformarne il prezzo per unità.

Le principali fonti utilizzate per popolare il modello sono state il database della Regione Lazio e gli studi rinvenuti in letteratura. Nella Sezione Trattamenti inclusi nel modello si specificano quali trattamenti sono stati inclusi e quali dati sono disponibili per la Regione Lazio per i 259 pazienti che risultano in trattamento ad Ottobre 2012.

L'ottica adottata è quella della società, dato che si vanno a considerare costi diretti ed indiretti. Nei costi diretti sono stati inclusi i costi del trattamento farmacologico, dei ricoveri ospedalieri e delle visite presso i centri emofiliaci.

Materiali e Metodi – Analisi Etica

La metodologia adottata è quella propria dell'Health Technology Assessment (HTA). Nel dettaglio, verrà utilizzata la griglia analitica dell'*HTA Core Model for Medical and Surgical Interventions* dell'*European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA). Tra i diversi approcci etici elencati nell'EUnetHTA Core Model sui quali saggiare la citata griglia, è stato scelto quello centrato sul valore-persona (personalismo ontologicamente fondato, anche denominato "modello triangolare").

Risultati e Discussione

Aspetti economici

Dall'analisi economica risulta un risparmio annuale massimo potenziale di 2.975.794 € per i soli costi farmacologici qualora fosse possibile ricorrere ad una politica di switch di terapia per i farmaci ricombinanti.

Nella budget impact analysis si sono considerati diversi scenari. Nel caso di switch di terapia per i soli pazienti con età > 36, il risparmio si limiterebbe a 1.555.643 €. Mentre il risparmio di 2.975.794 € si basa sull'ipotesi ottimistica che tutti i pazienti maggiorenni possano fare lo switch di terapia non avendo sviluppato inibitori. Si riportano anche nel presente documento stime di risparmio per il SSNR nel caso di uno switch graduale dei pazienti con emofilia. Si ritiene, infatti, realistico che la politica di switch di terapia verrà implementata gradualmente nella pratica clinica.

Farmaco	Classificazione	Prezzo Unità attuale(€)	Prezzo Unità ipotizzato(€)	Spesa attuale(€)	Risparmio per il SSR (€)	
					Ipotesi conservativa	Ipotesi ottimistica
HAEMATE	Plasma derivati	0,51	0,51	1.028.500	0	0
AIMAFIX		0	0	0	0	0
ALPHANATE		0,46	0,46	988.117	0	0
EMOCLOT		0	0	0	0	0

FANHDI		0,46	0,46	3.251.248	0	0
HAEMOCTIN		0,41	0,41	129.888	0	0
ADVATE	Ricombinante	0,75	0,6/0.75	15.668.504	774.208	1.953.954
BENEFIX		0,69	0,6/0.69	1.506.681	82.747	134.464
HELIXATE		0,67	0,6/0.67	3.389.176	101.169	24.088
KOGENATE		0,65	0,6/0.65	5.861.255	197.941	263.921
REFACTO		0,69	0,6/0.69	6.892.715	399.578	599.367
Spesa totale				38.716.084	1.555.643	2.975.794

Dall'analisi di costo efficacia condotta risulta, inoltre, che dal confronto tra i farmaci ricombinanti attualmente presenti sul mercato **non emerge un farmaco superiore in un'ottica di costo efficacia.**

I risultati del modello economico risentono di parametri quali:

- il **costo dei farmaci** per unità;
- la **probabilità di sviluppare inibitori**. I risultati del modello economico sono sensibili alla fonte scientifica utilizzata;
- la **distribuzione per classi di età** dei pazienti sottoposti ai vari trattamenti basati su farmaci ricombinanti.

Per tale motivo, nello Studio 2 particolare attenzione è stata dedicata a tali parametri per ciascun farmaco ricombinante. Si rimanda alla Sezione Studio 2 – Sviluppo inibitori per i dettagli delle elaborazioni effettuate per risalire in particolare alla probabilità di sviluppare inibitori.

Il fatto che non esista un farmaco ricombinante superiore in un'ottica di costo efficacia conferma la possibilità di ricorrere in futuro a **politiche di switch tra farmaci ricombinanti** in un'ottica di *cost-saving*. Sulla base di tali elementi appare possibile, previa valutazione clinica dei pazienti, "switchare" da un regime terapeutico ad un altro.

Lo Studio 1 fornisce una stima del risparmio potenziale per il SSN regionale legato all'introdurre dell'opzione di switch di terapia per i pazienti trattati con farmaci ricombinanti. Ipotizzando che lo switch di terapia sia possibile verso il farmaco ricombinante meno costoso (€0.60 per unità) per tutti i pazienti in profilassi che non abbiano sviluppato inibitori al 18esimo anno di età, in media risulta un risparmio medio per paziente di 42.626€ per l'intero suo orizzonte di vita. I valori sono attualizzati. Si tratta di un risparmio potenziale al netto di tutti i costi addizionali associati all'evoluzione dell'emofilia (sviluppo inibitori, episodi emorragici ed interventi chirurgici). Sull'effettiva entità di tale risparmio per il SSN regionale legata allo switch di terapia incide nettamente la probabilità di sviluppare inibitori. Dalle analisi di sensibilità condotte il risparmio medio per paziente varia da € 42.416 a € 93.995.

Moltiplicando il risparmio medio stimato dal modello per i 259 pazienti attualmente seguiti nella Regione Lazio, il risparmio potenziale varierebbe tra 10.985.744-24.344.705€. A fronte di un risparmio annuale di 2.975.794 € in termini di soli costi farmacologici, nel caso di switch di terapia per tutti i pazienti in trattamento con farmaci ricombinanti.

Le valutazioni economiche realizzate presentano **punti di forza e di debolezza.**

Si tratta del primo modello farmaco-economico rinvenuto in letteratura che prova a tener conto dell'importante aspetto dello sviluppo degli inibitori nel valutare i farmaci utilizzati nella profilassi a lungo

termine dell'emofilia A e B. Inoltre, la coorte utilizzata per le stime rispecchia la popolazione di pazienti attualmente in trattamento nella Regione Lazio. Si è poi tenuto in considerazione anche della distribuzione per età di tale coorte effettiva di pazienti. Nonché si è tentato di tener conto della terapia effettiva applicando i costi medi per pazienti per farmaco risultanti dalle elaborazioni della Regione Lazio.

Si tratta anche della prima valutazione farmaco economica che compara tutti i farmaci ricombinanti.

Invece, la principale limitazione del modello è legata alla debolezza dei dati disponibili in letteratura circa la frequenza dello sviluppo di inibitori nella pratica clinica reale. Si è scelto di utilizzare i dati pubblicati più recentemente e relativi a studi condotti su campioni numericamente consistenti (Gout et al. 2013) o i dati utilizzati in meta analisi il più recenti possibili (Aledort et al. 2011, Franchini et al. 2012). Nel confronto tra ricombinanti la robustezza di tale dato sembra ridotta. Si tratta di frequenze contenute e non sempre disponibili per ciascun farmaco in studi condotti nella reale pratica clinica.

Inoltre, lo studio 1 focalizzato sulla politica di switch di terapia per i pazienti in trattamento con farmaco ricombinanti ipotizza che i pazienti nelle classi di età 0-15 e 16-35 possano usufruire di tale switch nel caso in cui non sviluppino inibitori prima dei 18 anni. Mentre per i pazienti con età > 35 anni fin dal primo ciclo del modello di Markov si ricorre allo switch di terapia. Questo rappresenta una semplificazione delle scelte cliniche che potranno realizzarsi nella realtà. Ma l'analisi di sensibilità condotta sul parametro maggiormente critico (probabilità di sviluppare inibitori) fornisce comunque un range di variabilità nel risparmio potenziale per il SSN regionale.

Aspetti etici

1. L'analisi etica sull'uso dei diversi farmaci ricombinanti per il trattamento dell'emofilia mostra allo stato un profilo positivo alla luce del sistema assiologico assunto, fatte salve le condizioni di attenzione etica relative a: il costante monitoraggio del *profilo efficacia/sicurezza* attraverso:

- a. follow-up di lungo termine e, nel caso di nuovi farmaci, tempestivi studi clinici di confronto diretto tra Standard-of-Care (SOC) e nuovo prodotto, senza escludere le fasce anagraficamente più elevate di popolazione;
- b. la costante sorveglianza sulla sicurezza della filiera produttiva dei farmaci ricombinanti;

2. il rispetto di una autonomia responsabile da parte del paziente. Fatti salvi, infatti, i requisiti generali di una appropriata informazione (offerta e comprensione dell'informazione, libertà e capacità decisionale) ai fini dell'ottenimento del consenso, non sussisterebbero ulteriori istanze etico-deontologiche da adempiere nel caso in oggetto, raccomandando peraltro una partecipazione attiva del paziente attraverso strategie "patient-centred/oriented". Inoltre, rispetto all'impatto sulla dignità percepita dal malato così come sulle sue convinzioni culturali, morali o religiose, va attenzionata la possibilità di un rifiuto della terapia per tali motivi;

3. le istanze di giustizia distributiva. Le istanze di giustizia, alla luce della letteratura/documentazione disponibile, mostrano che lo switch da un ricombinante all'altro sulla base di ragioni economiche (il costo inferiore della eventuale alternativa al trattamento fino al momento praticato) si configura come eticamente accettabile alle seguenti condizioni:

- a. la simile efficacia clinica dei prodotti a confronto (e nel caso di specie essa è confermata);

b. comunque sia, la decisione sul passaggio da un ricombinante all'altro è subordinata ad una valutazione previa sulla indicazione clinica per il singolo paziente a beneficiare dello "switch" così come sul suo consenso realmente informato;

c. il costante monitoraggio della realtà epidemiologica regionale al fine di aggiornare tempestivamente le necessità territoriali dei farmaci e, pertanto, la loro disponibilità; dell'equità inter-/intra-regionale relativamente alla distribuzione dei diversi ricombinanti ed all'accesso ai centri/servizi di cura;

d. perseguire/implementare efficaci strategie di comunicazione/informazione(coinvolgimento sociale basate su dati realistici, non emotivi né ideologici, in ordine: al profilo efficacia/sicurezza dei diversi trattamenti ricombinanti per l'emofilia; al possibile risparmio di risorse derivante dalle possibilità di switch tra ricombinanti, sempre fatta salva la parità di efficacia tra i diversi trattamenti, risparmio finalizzato ad assicurare la sostenibilità del sistema di cure senza penalizzare comunque il diritto del singolo alle migliori cure disponibili. Più in generale, le campagne informative dovrebbero essere finalizzate anche al superamento di alcuni luoghi comuni sociali in tema di assistenza sanitaria, tra i quali segnaliamo: la presunta proporzionalità diretta tra costo del farmaco e la sua efficacia; la aprioristica superiorità di una terapia innovativa rispetto allo SOC e, infine, l'equità concepita secondo un erroneo egualitarismo del tipo "dare tutto a tutti" in modo indifferenziato, senza considerare la singolarità di ogni malato.

In conclusione, gli studi costo-economici e la budget impact analysis che sono stati condotti permettono di supportare:

- eventuali politiche di switch tra farmaci ricombinanti. L'assenza di un farmaco ricombinante "superiore" in un'ottica di costo-efficacia lascia libera la scelta su quale farmaco puntare;
- politiche di allineamento del prezzo dei farmaci ricombinanti al fine di contenere le spese farmacologiche.

L'analisi etica condotta permette di supportare quest'ultimo punto dato che si configura parimenti giustificabile, dal punto di vista della giustizia distributiva, procedere a politiche di allineamento al ribasso del prezzo dei farmaci ricombinanti disponibili.

Sommario

Executive Summary	2
Valutazione economica	9
Introduzione	9
Obiettivi	9
Materiali e metodi	10
Studi condotti	10
Modello di Markov	11
Trattamenti inclusi nel modello.....	13
Budget impact analysis.....	16
Ipotesi conservativa.....	17
Ipotesi ottimistica	18
Ipotesi estrema.....	19
Ipotesi graduale	19
STUDIO 1.....	21
STUDIO 1 - Parametri del modello	21
STUDIO 1 - Risultati.....	29
STUDIO 1 – Analisi di sensibilità	30
STUDIO 1 – Discussione	35
STUDIO 2.....	38
STUDIO 2 – Sviluppo inibitori	39
Scenario Aledort et al. 2011 e Franchini et al. 2012.....	39
Scenario Gout et al. 2013	46
STUDIO 2 – Parametri del modello.....	47
STUDIO 2 – Risultati del modello.....	53
STUDIO 2 – Analisi di sensibilità	57
STUDIO 2 – Discussione	59
Bibliografia – Valutazione economica	60
Analisi etica.....	62
Metodi e Materiali.....	62
Metodologia e sistema assiologico di riferimento adottati	62
Materiali di studio	62

Risultati.....	63
Fase conoscitiva.....	63
Fase valoriale.....	63
Fase deliberativa.....	66
Bibliografia –Analisi etica	66
Allegato 1.....	68

Valutazione economica

Introduzione

Per il trattamento dell'emofilia A e B in profilassi a lungo termine sono disponibili vari farmaci plasma derivati o ricombinanti.

Al fine del contenimento dei costi farmacologici, si rende necessario valutare l'impatto che i diversi approcci terapeutici hanno sul bilancio sanitario regionale.

Nella prassi clinica esistono due possibili approcci per il trattamento dell'emofilia:

- il trattamento *on demand*;
- la profilassi a lungo termine.

L'analisi economica (ed etica) si è concentrata sulla sola profilassi a lungo termine.

Dal punto di vista clinico la scelta risulta supportata dai risultati esposti in Gouw et.al. 2013. Infatti, lo studio RODIN dimostra come la profilassi col fattore VIII in pazienti precedentemente non trattati riduca il rischio di sviluppare inibitori già dopo soli 20 giorni di trattamento. Nei pazienti a basso rischio di mutazioni del gene F8 risulta infatti un *hazard ratio* aggiustato (aHR) pari a 0.61 (CI 95% 0.19-0.2). La riduzione nel rischio è ancora più marcata, negli stessi pazienti, se si guarda allo sviluppo degli inibitori high titer (aHR 0.17, CI 95% 0.028-0.98).

Inoltre, le linee guide della World Health Organization e della World Federation of Hemophilia raccomandano il ricorso alla profilassi.

Diversi studi di farmacoeconomia hanno già affrontato lo stesso tema (Smith 1996, Bohn 1998, Miners 2002, Risebrough 2008, Colombo 2011). I vari studi concludono che nonostante i costi più elevati per la società, la profilassi permette di conseguire migliori *outcome* clinici ed una migliore qualità di vita dei pazienti. Anche Colombo 2011 conferma il profilo di costo efficacia per i pazienti con emofilia A, riportando un ICER per la profilassi primaria e secondaria rispettivamente pari a €40,229 e €40,236 rispetto al trattamento *on demand*.

Gli studi più recenti (Risebrough 2008, Colombo 2011) hanno evidenziato come un parametro molto influente è il costo dei farmaci a base di fattore VIII. Tale conclusione conferma l'importanza dell'attenzione del presente report sul tema del prezzo dei farmaci ricombinanti.

L'analisi economica per la profilassi a lungo termine condotta con riferimento al contesto regionale si è basata su un modello di Markov volto a simulare l'evoluzione della patologia nei pazienti in profilassi a lungo termine.

Obiettivi

1. È stato elaborato un unico economico per rispondere ad una duplice finalità: stimare l'impatto economico potenziale di una politica di switch di terapia per i pazienti emofilici in terapia con farmaci ricombinanti in
 - a. un'ottica di costo efficacia

- b. secondo una budget impact analysis;
2. verificare l'esistenza o meno di un farmaco ricombinante superiore rispetto agli altri in termini di costo-efficacia.

Materiali e metodi

Studi condotti

Dati gli obiettivi posti è stata condotta:

- un'analisi di budget impact;
- un'analisi di costo efficacia. Due distinti studi economici sono stati condotti basandosi sullo stesso modello di Markov.
- Si tratta dello:
 - **Studio 1:** Confronto secondo un'ottica di cost-effectiveness dell'attuale situazione di utilizzo dei vari farmaci disponibili per l'emofilia (Arm 1) vs. uno scenario alternativo dove sia disponibile un farmaco ricombinante ad un prezzo di €0.60 per UI (Arm 2). In questo scenario alternativo si prevede che i pazienti maggiorenni che non abbiano sviluppato inibitori effettuino uno switch di terapia una volta raggiunta la maggiore età. Lo switch si prevede sia fatto verso la terapia combinante meno costosa (€0.60 per UI). I pazienti per cui lo switch non sia possibile, la terapia rimane quella attuale;

Studio 2: Confronto secondo un'ottica di cost-effectiveness dei vari ricombinanti attualmente disponibili. Il modello di Markov utilizzato è il medesimo dello Studio 1. Si vanno a caratterizzare i parametri dell'ipotetica coorte cercando il più possibile di distinguerli per farmaco ricombinante. Nello Studio 1 si è ipotizzata l'esistenza di una terapia combinante con un costo per UI pari a €0.60.

La scelta si ritiene motivata sulla base di analoghe negoziazioni effettuate in altre Regioni italiane come la Regione Veneto. Inoltre, lo scenario europeo evidenzia una tendenza a negoziare prezzi ancor più bassi. Ad esempio, nel Regno Unito per la profilassi di tutta la popolazione di pazienti con emofilia di tipo A è stato approvato un prezzo per un farmaco ricombinante (Kogenate) pari a soli € 0.38 per UI.

Si è voluto tener conto nella scelta del valore di € 0.60 per UI degli attuali prezzi adottati per la Regione Lazio e dello scenario demografico ed epidemiologico locale. Infatti, si è assistito negli ultimi anni ad un aumento sia del numero dei pazienti sia del loro peso corporeo. Questi fattori hanno portato ad un incremento sensibile negli anni nel numero di unità consumate. Tale trend incrementale emerge dalla seguente tabella relativa alle unità erogate di farmaci fattore VIII ricombinanti. Dal 2011 al 2012, infatti, si è assistito ad un incremento globale nelle unità pari a oltre il 3%.

Farmaco	Unità DPC 2011	Unità DPC 2012	Differenza	Variazione%
ADVATE	19.559.750	20.302.750	743.000	3,80%
HELIXATE	4.921.250	5.590.250	669.000	13,59%
KOGENATE	8.758.250	8.583.000	-175.250	-2,00%
REFACTO	11.025.000	11.317.750	292.750	2,66%
Totale ricombinanti	44.264.250	45.793.750	1.529.500	3,46%

Il valore di € 0.60 UI vuole quindi garantire la sostenibilità economica, oltre all'efficacia clinica, della profilassi a lungo termini dell'emofilia di tipo A proponendo una mediazione ragionevole tra le istanze dell'industria farmaceutica e quelle sociali.

Sempre nello Studio 1 si ipotizza che la politica di switch di terapia coinvolga i pazienti emofilici una volta adulti, ossia al raggiungimento del 18° anno di età, sempre che non abbiano sviluppato in precedenza inibitori. La scelta della soglia della maggiore età è stata fatta sulla base del parere di clinici esperti e delle evidenze relative al rapporto tra età ed il rischio di sviluppo di inibitori. Come riportato in Hay-Palmer 2011, gli inibitori del fattore VIII si sviluppano più frequentemente nella prima infanzia e in vecchiaia. Dato che la politica di switch non mira a far correre rischi maggiori in termini di salute ai pazienti, nel modello si è ipotizzato uno switch di terapia nelle età in cui il quadro clinico tende ad essere maggiormente stabile e gestibile.

Modello di Markov

Di seguito si specificano i criteri seguiti per caratterizzare il modello utilizzato nelle due valutazioni economiche condotte.

Popolazione obiettivo: pazienti adulti e pediatrici con emofilia A o B già in trattamento

Trattamento: in profilassi a lungo termine

Orizzonte temporale: lifetime

Prospettiva: SSN e società

Fonti di dati:

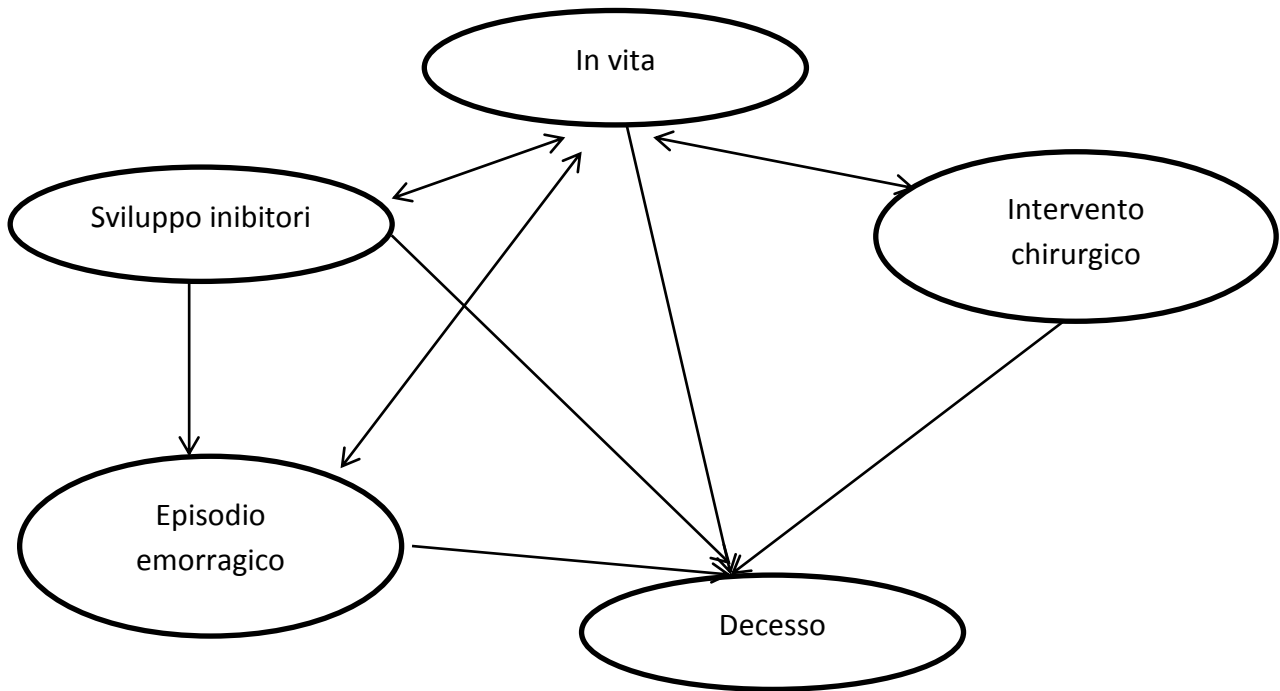
- Dati emofilia-piani terapeutici Regione Lazio. Si sono selezionati i piani terapeutici avviati nel 2011
- Letteratura

Modello: modello di Markov

Possibili stadi del modello: In vita, Sviluppo inibitori, Episodio emorragico, Intervento chirurgico, Morte. Lo stadio in Vita corrisponde al trattamento in profilassi a lungo termine. La coorte al ciclo 1 (avvio del

modello) si trova in tale stato.

Lo stato morte è lo stato detto assorbente. Il modello si conclude quando tutta la coorte risulta deceduta.



Parametri del modello:

Clinici: efficacia, sicurezza dei farmaci, frequenza sviluppo inibitori, frequenza emorragie, low/high responders, frequenza utilizzo bypassanti, frequenza induzione dell'immunosoppressione

Costi: farmacologici, diretti (ricoveri, esami diagnostici, visite mediche, trattamento), indiretti, perdite di produttività

Qualità di vita

Durata dei cicli del Markov model: annuale

Coorte: 1000 soggetti

Trattamenti inclusi nel modello

Dal database della Regione Lazio selezionando i piani terapeutici avviati nel 2011 si ottiene che i farmaci utilizzati sono:

Farmaci nel database	Farmaci considerati nel modello
ADVATE	ADVATE
AIMAFIX	AIMAFIX
ALPHANATE	ALPHANATE
BENEFIX	BENEFIX
EMOCLOT	EMOCLOT
EMOSINT	
FANHDI	FANHDI
FEIBA	
HAEMATE	HAEMATE
HAEMOCTIN	HAEMOCTIN
HELIXATE	HELIXATE
KOGENATE	KOGENATE
MINIRIN	
NOVOSEVEN	
PROVERTIN	
REFACTO	REFACTO

Dal database della Regione Lazio si è vista anche l'età media, mediana, minima, massima ed il 25°-75° percentile per definire le classi di età da usare nel modello. Da tale analisi le classi di età scelte per il modello sono:

- 0-15 anni
- 16-35 anni
- 36-50 anni
- 50 + anni.

Arrotondando le percentuali reali di pazienti per classi di età, per ciascun farmaco si avrà nel modello la seguente distribuzione percentuale dei pazienti per età:

Tabella 1. Distribuzione percentuale dei pazienti per età e farmaco. Fonte: database Regione Lazio.

Farmaci nel database	Distribuzione per farmaco % sul totale	Classe di età			
		0-15	16-35	36-50	50+
ADVATE	33	30	40	20	10
AIMAFIX	2	0	0	65	35
ALPHANATE	1	0	0	50	50
BENEFIX	7	30	30	15	25
EMOCLOT	8	10	0	40	50
FANHDI	11	30	20	20	30
HAEMATE	3	40	10	10	40
HAEMOCTIN	1	0	0	100	0
HELIXATE	8	40	30	10	20
KOGENATE	16	30	25	30	15
REFACTO	10	30	30	30	10

La prima colonna riporta la distribuzione percentuale per farmaco della coorte. Le seguenti colonne riportano per ciascun farmaco la distribuzione percentuale per classe di età.

Sulla base di questi dati ed assunzioni la coorte iniziale del modello risulta così ripartita, data una coorte di 1000 soggetti.

Tabella 2. Distribuzione per classe di età e farmaco in una coorte ipotetica di 1000 soggetti.

Farmaci	Pazienti	Classe di età			
		0-15	16-35	36-50	50+
ADVATE	330	99	132	66	33
AIMAFIX	20	0	0	13	7
ALPHANATE	10	0	0	5	5
BENEFIX	70	21	21	10	18
EMOCLOT	80	8	0	32	40
FANHDI	110	33	22	22	33
HAEMATE	30	12	3	3	12
HAEMOCTIN	10	0	0	10	0
HELIXATE	80	32	24	8	16
KOGENATE	160	48	40	48	24
REFACTO	100	30	30	30	10
Totale	1000	283	272	247	198

Nel modello dello Studio 1 si è scelto di distinguere i farmaci in macroclassi in base ai criteri utilizzati da Mancuso 2012 in:

- Plasma _ low/intermediate purity: FVIII attività < 5UI mg⁻¹ di proteine
- Plasma _ high purity: FVIII attività > 24 UI mg⁻¹ di proteine
- Recombinant.

Da cui si ha che i farmaci del database vengono così classificati:

Tabella 3. Definizione delle classi di farmaci.

Farmaco	Classificazione
HAEMATE	low/intermediate
AIMAFIX	high
ALPHANATE	high
EMOCLOT	high
FANHDI	high
HAEMOCTIN	high
ADVATE	recombinant
BENEFIX	recombinant
HELIXATE	recombinant
KOGENATE	recombinant
REFACTO	recombinant

Da cui la distribuzione per fascia di età della coorte risulta di:

Tabella 4. Distribuzione per classe di età e classi di farmaco in una coorte ipotetica di 1000 soggetti

	Classe di età				Totale
	0-15	16-35	36-50	50+	
low/intermediate	12	3	3	12	30
high	41	22	82	85	230
recombinant	230	247	162	101	740
Totale	283	272	247	198	1000

Da tale coorte prende avvio il modello di Markov nello Studio 1.

Budget impact analysis

E' stata condotta una budget impact analysis relativamente al possibile impatto in termini di solo spesa farmacologica dell'introduzione di una politica di switch di terapia all'interno della classe di pazienti emofilici trattati con farmaci ricombinanti.

Si è confrontata la situazione attuale con quella di presenza di un farmaco ricombinante con prezzo pari a €0.60 per UI effettuano lo switch di terapia tutti i pazienti già in trattamento con un farmaco ricombinante e che non abbiano sviluppato inibitori prima del raggiungimento della maggiore età. Sulle motivazioni relative all'ipotesi di un prezzo pari a €0.60 per UI vedasi i Materiali e Metodi_ Studi condotti.

Basandosi sui dati forniti dalla Regione Lazio in merito al numero di pazienti seguiti e alle terapie adottate da questi, la spesa farmacologica attuale per il trattamento dei pazienti con emofilia A risulta quella riportata nella seguente tabella.

Tabella 5. Budget Impact Analysis. Situazione attuale.

Farmaco	Classificazione	Prezzo Unità (€)	Costo medio per Paziente (fonte Regione Lazio 2012) (€)	No. Pazienti (fonte Regione Lazio 2012)	Costo totale (€)
HAEMATE	low/intermediate	0,51	128.562,50	8	1.028.500
AIMAFIX	high	0,00	0,00	4	0
ALPHANATE	high	0,46	247.029,20	4	988.117
EMOCLOT	high	0,00	0,00	21	0
FANHDI	high	0,46	116.116,00	28	3.251.248
HAEMOCTIN	high	0,41	129.888,00	1	129.888
ADVATE	recombinant	0,75	184.335,34	85	15.668.504
BENEFIX	recombinant	0,69	79.299,00	19	1.506.681
HELIXATE	recombinant	0,67	161.389,35	21	3.389.176
KOGENATE	recombinant	0,65	142.957,44	41	5.861.255
REFACTO	recombinant	0,69	255.285,72	27	6.892.715
Situazione attuale			1.444.862,56	259,00	38.716.084

Si confronta tale situazione con quella di introduzione di una politica di switch di terapia. Lo switch di terapia si ipotizza possibile per i pazienti maggiorenni che al raggiungimento della maggiore età (18 anni) non abbiano ancora sviluppato inibitori e che siano già in trattamento con farmaci ricombinanti. Lo switch di terapia in questi casi verrà fatto verso il farmaco ricombinante meno costoso ed avente un costo per UI pari a 0.60€.

Per stimare l'impatto sulla spesa farmaceutica si ipotizzano diversi scenari.

Ipotesi conservativa.

Si ipotizza che tutti i soggetti nelle classi di età 36-50 e 50+ effettuino lo switch di terapia, mentre quelli con età nelle classi 0-15 e 16-35 non effettuano lo switch. Si tratta in tal modo di una stima conservativa che tiene conto dell'incertezza esistente al momento del numero di pazienti in profilassi che siano incorsi prima dei 18 anni nello sviluppo di inibitori.

Nella stima del potenziale risparmio per il SSN regionale si ipotizza la seguente distribuzione in termini percentuali per fascia di età:

Farmaci	Classe di età				
	0-15	16-35	36-50	50+	Totale
ADVATE	30	40	20	10	100
BENEFIX	30	30	15	25	100
HELIXATE	35	35	5	25	100
KOGENATE	30	25	30	15	100
REFACTO	25	30	30	15	100

Tale distribuzione corrisponde a quello utilizzata nello Studio 2 della valutazione di costo-efficacia.

Sulla base di tali ipotesi la spesa farmaceutica diverrebbe nel caso di una politica di switch pari a:

Tabella 6. Budget Impact Analysis. Politica di switch di terapia tra farmaci ricombinanti.

Farmaco	Classificazione	Prezzo Unità (€)		No. Pazienti		Costo medio per Paziente (fonte Regione Lazio 2012)	Costo totale (€)
		Con switch	Senza switch	Con switch	Senza switch		
HAEMATE	low/intermediate		0,51		8	128.562,50	1.028.500
AIMAFIX	high		0		4	0	0
ALPHANATE	high		0,46		4	247.029,20	988.117
EMOCLOT	high		0		21	0	0
FANHDI	high		0,46		28	116.116,00	3.251.248
HAEMOCTIN	high		0,41		1	129.888,00	129.888
ADVATE	recombinant	0,6		26		147.468,28	3.834.175
			0,75		60	184.335,34	11.060.120
BENEFIX	recombinant	0,6		8		68.955,65	551.645
			0,69		11	79.299,00	872.289
HELIXATE	recombinant	0,6		6		144.527,78	867.167
			0,67		15	161.389,35	2.420.840
KOGENATE	recombinant	0,6		18		131.960,71	2.375.293
			0,65		23	142.957,44	3.288.021
REFACTO	recombinant			12		221.987,59	2.663.851
			0,69		15	255.285,72	3.829.286
Totale							37.160.440

Nel caso di una politica di switch di terapia per i pazienti in trattamento con farmaci ricombinanti il risparmio annuo per il SSN regionale per la spesa farmaceutica ammonta a 1.555.644 €.

Ipotesi ottimistica

Si ipotizza che tutti i soggetti con un'età superiore ai 18 anni effettuino lo switch di terapia. Si tratta di una stima ottimistica che non tiene conto del numero di pazienti in profilassi che siano incorso prima dei 18 anni nello sviluppo di inibitori.

Nella stima del potenziale risparmio per il SSN regionale si ipotizzano le seguenti percentuali di soggetti maggiorenni sulla base del database della Regione Lazio:

	% maggiorenni
ADVATE	63 %
BENEFIX	68 %
HELIXATE	50 %
KOGENATE	59 %
REFACTO	67 %

Da cui si ottiene:

Farmaco	Classificazione	Prezzo Unità (€)		No. Pazienti		Costo medio per Paziente (fonte Regione Lazio 2012)	Costo totale (€)
		Con switch	Senza switch	Con switch	Senza switch		
HAEMATE	low/intermediate		0,51		8	128.562,50	1.028.500
AIMAFIX	high		0		4	0	0
ALPHANATE	high		0,46		4	247.029,20	988.117
EMOCLOT	high		0		21	0	0
FANHDI	high		0,46		28	116.116,00	3.251.248
HAEMOCTIN	high		0,41		1	129.888,00	129.888
ADVATE	recombinant	0,6		53		147.468,28	7.815.819
			0,75		32	184.335,34	5.898.731
BENEFIX	recombinant	0,6		13		68.955,65	896.423
			0,69		6	79.299,00	475.794
HELIXATE	recombinant	0,6		11		144.527,78	1.589.806
			0,67		11	161.389,35	1.775.283
KOGENATE	recombinant	0,6		24		131.960,71	3.167.057
			0,65		17	142.957,44	2.430.276
REFACTO	recombinant			18		221.987,59	3.995.777
			0,69		9	255.285,72	2.297.571
Totale							35.740.290

Nel caso di una politica di switch di terapia per i tutti i pazienti maggiorenni in trattamento con farmaci ricombinanti il risparmio annuo per il SSN regionale per la spesa farmaceutica ammonta a 2.975.794€.

Ipotesi estrema

Nel caso tutti i pazienti in trattamento con farmaci ricombinati potessero effettuare lo switch di terapia verso l'opzione meno costosa (€0.60 per UI) il risparmio annuale raggiungerebbe i € 5.034.233€ in termini di soli costi farmacologici.

Ipotesi graduale

Ad integrazione delle *budget impact analysis* riportate (ipotesi conservativa, ottimistica ed estrema) si ipotizza anche uno switch graduale di terapia nel tempo.

Partendo dall'ipotesi ottimistica, in cui tutti i soggetti maggiorenni effettuino lo switch, è realistico aspettarsi un graduale passaggio nei primi anni della nuova strategia.

Si ipotizza quindi che:

- nell'anno I effettuino lo switch il 20% dei pazienti maggiorenni candidabili allo switch;
- nell'anno II effettuino lo switch il 50% dei pazienti maggiorenni candidabili allo switch;
- nell'anno III effettuino lo switch il 90% dei pazienti maggiorenni candidabili allo switch;
- nell'anno IV effettuino lo switch il 100% dei pazienti maggiorenni candidabili allo switch

Le tabelle seguenti riportano il confronto di spesa rispetto alla situazione attuale dove la spesa annua ammonta a € 38.716.084.

Farmaci	Pazienti Non candidabili allo switch	Pazienti con Switch possibile	Costo medio per Paziente		No. pz con switch			
			No Switch	Switch	I	II	III	IV
					20%	50%	90%	100%
ADVATE	32	53	184.335	147.468	11	26	48	53
BENEFIX	6	13	79.299	68.956	3	6	12	13
HELIXATE	11	11	161.389	144.528	2	5	10	11
KOGENATE	17	24	142.957	131.961	5	12	22	24
REFACTO	9	18	255.286	221.988	4	9	16	18
Totale	75	119			25	58	108	119

	Spesa			
	Anno I	Anno II	Anno III	Anno IV
ADVATE	15.262.966	14.709.960	13.898.885	13.714.550
BENEFIX	1.475.651	1.444.621	1.382.561	1.372.217
HELIXATE	3.516.843	3.466.258	3.381.950	3.365.088
KOGENATE	5.806.271	5.729.294	5.619.327	5.597.334

REFACTO	6.759.522	6.593.031	6.359.944	6.293.348
Totale	32.821.253	31.943.165	30.642.667	30.342.537
Plasma	5.397.753	5.397.753	5.397.753	5.397.753
Totale	38.219.006	37.340.917	36.040.420	35.740.290
Risparmio	-497.078	-1.375.167	-2.675.664	-2.975.794

STUDIO 1

Studio 1: Confronto secondo un'ottica di cost-effectiveness dell'attuale situazione di utilizzo dei vari farmaci disponibili per l'emofilia (Arm 1) vs. uno scenario alternativo dove sia disponibile un farmaco ricombinante ad un prezzo di €0.60 per UI (Arm 2). In questo scenario alternativo si prevede che i pazienti maggiorenni che non abbiano sviluppato inibitori effettuino uno switch di terapia una volta raggiunta la maggiore età. Lo switch si prevede sia fatto verso la terapia combinante meno costosa (€0.60 per UI). I pazienti per cui lo switch non sia possibile, la terapia rimane quella attuale

Da cui si confrontano:

- ARM 1: rappresenta la situazione attuale del Lazio e la coorte di pazienti è distribuita come descritta nella Sezione - Coorte iniziale del modello:

Tabella 7. Distribuzione della coorte nell'Arm 1 dello Studio 1 per classe di farmaco e per classe di età.

Arm 1- Coorte	Classe di età				Totale
	0-15	16-35	36-50	50+	
low/intermediate	12	3	3	12	30
high	41	22	82	85	230
recombinant	230	247	162	101	740
Totale	283	272	247	198	1000

- ARM 2: rappresenta una situazione ipotetica ove la distribuzione per classi di farmaci è invariata, esiste però la possibilità di effettuare switch di terapia. In questo scenario alternativo si prevede che i pazienti maggiorenni che non abbiano sviluppato inibitori effettuino uno switch di terapia una volta raggiunta la maggiore età. Lo switch si prevede sia fatto verso la terapia combinante meno costosa (€0.60 per UI). I pazienti per cui lo switch non sia possibile, la terapia rimane quella attuale;

Tabella 8. Distribuzione della coorte nell'Arm 2 dello Studio 1 per classe di farmaco e per classe di età.

Arm 2- Coorte	Classe di età				Totale
	0-15	16-35	36-50	50+	
low/intermediate	12	3	3	12	30
high	41	22	82	85	230
recombinant	230	247	162	101	740
Totale	283	272	247	198	1000

L' output atteso è una stima dei costi lifelong addizionali per paziente associati all'attuale scenario del Lazio, ove i farmaci ricombinanti hanno prezzi diversi.

STUDIO 1 - Parametri del modello

I parametri sono specificati per classe di età e/o per farmaco. I farmaci si distinguono in tre macroclassi, le quali sono:

- Plasma _ low/intermediate purity
- Plasma _ high purity
- recombinant

seguendo l'approccio di Mancuso 2012.

Si ricorre alla distinzione dei parametri per classe di farmaco solo per le probabilità di transizioni che riguardano lo stato "Sviluppo inibitori". Per tutte le altri ci si limita a distinguere il valore dei parametri per le 4 classi di età sopra riportate.

Di seguito sono riportate le probabilità di transizione scelte per lo Studio 1 con relativa fonte bibliografica. Per ogni probabilità si è condotta una ricerca di letteratura che ha portato, in più di qualche caso, a rinvenire stime alternative. Per trasparenza in bibliografia sono riportate le principali fonti prese in considerazione prima di addivenire alla scelta riportata nelle seguenti tabelle.

Tabella 9. Probabilità di transizione dallo stato In Vita.

Transizione		Parametro	Fonte
Da In vita ad Intervento chirurgico	classe 0-15	0,0008	Colombo 2011: profilassi primaria
	classe 16-35	0,0008	Colombo 2011: profilassi primaria
	classe 36-50	0,0070	Colombo 2011: profilassi secondaria
	classe 50+	0,0070	Colombo 2011: profilassi secondaria
Da In vita a Sviluppo inibitori	low/intermediate purity	0,14	Mancuso 2012: Incidenza sviluppo inibitori
	high purity	0,31	Mancuso 2012: Incidenza sviluppo inibitori
	recombinant	0,46	Mancuso 2012: Incidenza sviluppo inibitori
Da In vita a Episodio Emorragico	classe 0-15	0,025	Colombo 2011: frequenza bleeding - adolescenti - profilassi primaria
	classe 16-35	0,054	Colombo 2011: frequenza bleeding - adulti - profilassi primaria
	classe 36-50	0,054	Colombo 2011: frequenza bleeding - adulti - profilassi primaria
	classe 50+	0,054	Colombo 2011: frequenza bleeding - adulti - profilassi primaria

Per l'associazione dei parametri presi da Colombo 2011 e l'associazione con le classi di età si sono fatte delle ipotesi dati i trattamenti, previsti nello studio di Colombo 2011, per fasce d'età.

Tabella 10. Probabilità di transizione dallo stato Intervento Chirurgico.

Transizione		Parametro	Fonte
Da Intervento chirurgico a In Vita	classe 0-15	0,9995253	parametro residuo (al netto della probabilità di Morte)
	classe 16-	0,997778	
	classe 36-	0,9954853	
	classe 50+	0,9823755	
Da Intervento chirurgico a Intervento chirurgico	classe 0-15	0	Si può stare solo un ciclo in intervento chirurgico.
	classe 16-35	0	
	classe 36-50	0	
	classe 50+	0	

Tabella 11. Probabilità di transizione dallo stato Sviluppo Inibitori ed Episodio Emorragico.

Transizione		Parametro	Fonte
Da Sviluppo inibitori a In Vita	low/intermediate purity	0,01	Mancuso 2012: Incidenza inibitori-Incidenza high responding
	high purity	0,12	Mancuso 2012: Incidenza inibitori-Incidenza high responding
	recombinant	0,05	Mancuso 2012: Incidenza inibitori-Incidenza high responding
Da Sviluppo inibitori a Episodio emorragico	low/intermediate purity	0,085	Mancuso 2012: incidenza High responding inhibitors*0,5
	high purity	0,11	Mancuso 2012: incidenza High responding inhibitors*0,5
	recombinant	0,19	Mancuso 2012: incidenza High responding inhibitors*0,5
Da Episodio emorragico a Episodio emorragico	classe 0-15	0	Si può stare solo un ciclo in episodio emorragico.
	classe 16-35	0	
	classe 36-50	0	
	classe 50+	0	

Tabella 12. Probabilità di transizioni estrapolate dai dati di mortalità.

Transizione		Parametro	Fonte
Da In Vita a Decesso	classe 0-15	0,005540528	Mortalità generale, fonte ISTAT: 5 anni
	classe 16-35	0,01223447	Mortalità generale, fonte ISTAT: 15 anni
	classe 36-50	0,022288122	Mortalità generale, fonte ISTAT: 35 anni
	classe 50+	0,189079841	Mortalità generale, fonte ISTAT: 50 anni
Da Intervento chirurgico a Decesso	classe 0-15	0,005595934	Mortalità generale, fonte ISTAT + 1% (stessa ipotesi di Capri 2011, Colombo 2011)
	classe 16-35	0,012356815	
	classe 36-50	0,022511004	
	classe 50+	0,19097064	
Da Sviluppo inibitori a Decesso	classe 0-15	0,005595934	Mortalità generale, fonte ISTAT + 1% (stessa ipotesi di Capri 2011, Colombo 2011)
	classe 16-35	0,012356815	
	classe 36-50	0,022511004	
	classe 50+	0,19097064	
Da Episodio emorragico a Decesso	classe 0-15	0,005595934	Mortalità generale, fonte ISTAT + 1% (stessa ipotesi di Capri 2011, Colombo 2011)
	classe 16-35	0,012356815	
	classe 36-50	0,022511004	
	classe 50+	0,19097064	

Costi diretti

Tabella 13. Costi diretti associati ai vari stati del modello di Markov.

Stato	Costo	Valore (€)	Fonte
In vita			
	Visite presso centri emofilici	138,69	numero visite anno (6,7)*costo singola visita € 20.7)
ARM 1 ARM 2 – pazienti che non effettuano lo switch	Trattamento farmacologico		
	low/intermediate purity	128.562,50	Costo medio annuo terapia per paziente, Regione Lazio 2012
	high purity	98.606,64	
	recombinant	164.653,37	
	Per tener conto del legame tra età, peso e costo della terapia si distinguono i parametri per classe di farmaci e classe di età:		
	low/intermediate purity		
	classe 0-15	64.281,25	50 % Costo medio annuo terapia, Regione Lazio 2012

	classe 16-35	128.562,50	Costo medio annuo terapia, Regione Lazio 2012
	classe 36-50	128.562,50	Costo medio annuo terapia, Regione Lazio 2012
	classe 50+	128.562,50	Costo medio annuo terapia, Regione Lazio 2012
	high purity		
	classe 0-15	49.303,32	50 % Costo medio annuo terapia, Regione Lazio 2012
	classe 16-35	98.606,64	Costo medio annuo terapia, Regione Lazio 2012
	classe 36-50	98.606,64	Costo medio annuo terapia, Regione Lazio 2012
	classe 50+	98.606,64	Costo medio annuo terapia, Regione Lazio 2012
	recombinant		
	classe 0-15	86.516,64	50 % Costo medio annuo terapia, Regione Lazio 2012
	classe 16-35	164653,37	Costo medio annuo terapia, Regione Lazio 2012
	classe 36-50	164653,37	Costo medio annuo terapia, Regione Lazio 2012
	classe 50+	164653,37	Costo medio annuo terapia, Regione Lazio 2012.
ARM 2 – per i pazienti che effettuano lo switch	recombinant		50 % Costo medio annuo terapia. Ipotesi ricombinanti a 0.6 €
	classe 0-15	71490,00	Costo medio annuo terapia, Regione Lazio 2012. Ipotesi ricombinanti a 0.6 €
	classe 16-35	142980,00	Costo medio annuo terapia, Regione Lazio 2012. Ipotesi ricombinanti a 0.6 €
	classe 36-50	142980,00	Costo medio annuo terapia, Regione Lazio 2012. Ipotesi ricombinanti a 0.6 €
	classe 50+	142980,00	Costo medio annuo terapia, Regione Lazio 2012. Ipotesi ricombinanti a 0.6 €
Intervento chirurgico	Intervento chirurgico	8821,63	DRG 209 - Interventi su articolazioni maggiori e reimpianti agli arti inferiori
	Al costo dell'intervento si aggiunge il costo del trattamento farmacologico.		

Sviluppo inibitori	classe 0-15	49.725	Costo terapia con FEIBA (85 mg UI/kg per 3gg non consecutivi a settimana per 6 mesi) –Peso medio 10kg
	classe 16-35	248.625	Costo terapia con FEIBA (85 mg UI/kg per 3gg non consecutivi a settimana per 6 mesi) –Peso medio 50kg
	classe 36-50	348.075	
	classe 50+	348.075	
Episodio emorragico			
	Ricovero:	4814,6	DRG 397 - Disturbi della coagulazione
Al costo del ricovero si aggiunge il costo del trattamento farmacologico.			
ARM 1	Trattamento farmacologico:		
ARM 2 – pazienti che non effettuano lo switch			
	low/intermediate purity	154275,00	Trattamento farmacologico In vita + 20%
	high purity	118327,97	
	recombinant	197584,05	
ARM 2 – per i pazienti che effettuano lo switch	Trattamento farmacologico:		
	low/intermediate purity	154275,00	Trattamento farmacologico In vita + 20%
	high purity	118327,97	
	recombinant	171.576,00	

Per il costo farmacologico dello stadio “In vita” si sono considerati i seguenti costi per singolo farmaco ed i corrispondenti costi medi annui per paziente stimati dalla Regione:

Tabella 14. Stima dei costi farmacologici per classe di farmaco.

Farmaci		Costo per UI (€)	Costo annuo (€)
HAEMATE	low/intermediate	0,51	128.562,50
AIMAFIX	high	0,00	0,00
ALPHANATE	high	0,46	247.029,20
EMOCLOT	high	0,00	0,00
FANHDI	high	0,46	116.116,00
HAEMOCTIN	high	0,41	129.888,00
ADVATE	recombinant	0,75	184.335,34
BENEFIX	recombinant	0,69	79.299,00
HELIXATE	recombinant	0,67	161.389,35
KOGENATE	recombinant	0,65	142.957,44
REFACTO	recombinant	0,69	255.285,72
	Media del costo per classe di farmaci:		

	low/intermediate purity		128.562,50
	high purity		98.606,64
	recombinant		164.653,37

Nell'Arm 2 per i pazienti che effettuano lo switch si ipotizza che sono trattati con un ricombinante dal costo ad unità di € 0.60.

Tabella 15. Stima dei costi per classe di farmaco nell'Arm 2 del modello. Studio 1.

Farmaci		Costo per UI (€)	Costo annuo (€)
ADVATE	recombinant	0.60	€ 147.468,28
BENEFIX	recombinant	0.60	€ 68.955,65
HELIXATE	recombinant	0.60	€ 144.527,78
KOGENATE	recombinant	0.60	€ 131.960,71
REFACTO	recombinant	0.60	€ 221.987,59
	Media del costo per classe di farmaci:		
	recombinant		€ 150.266,87

Da cui per l'ARM2 nel caso di switch si utilizzano i seguenti costi terapia In vita:

Recombinant	Valore	Fonte
classe 0-15	71490,00	50 % Costo medio annuo terapia, Regione Lazio 2012
classe 16-35	142980,00	Costo medio annuo terapia, Regione Lazio 2012
classe 36-50	142980,00	Costo medio annuo terapia, Regione Lazio 2012
classe 50+	142980,00	Costo medio annuo terapia, Regione Lazio 2012

Costi indiretti

Tabella 16. Costi indiretti per stato del modello di Markov.

Stato	Valore	Fonte
	€	
In vita	117	Smith 1996: giorni in un anno persi pari a 1,3 in profilassi, valorizzati sulla base del reddito italiano
	90	Al giorno: Banca D'Italia- I bilanci delle famiglie italiane 2010
Intervento chirurgico	430,2	Gringeri 2003: 4,78 gg di ricovero per altre cause (non emorragia)
Sviluppo inibitori	189	Smith 1996: giorni in un anno persi pari a 0,8 per trattamenti episodici + 1,3 per profilassi, valorizzati sulla base del reddito italiano

Episodio emorragico	118,8	Gringeri 2003: 1,32 gg di ricovero per emorragia
---------------------	-------	--

Qualità di vita

Tabella 17. Qualità di vita associata agli stati del modello di Markov.

Stato		Valore	Fonte
In vita	classe 0-15	0,95	Risebrough 2008; età 1-6 anni; profilassi
	classe 16-35	0,798	Scalone 2006 (classe 15-24)
	classe 36-50	0,675	Scalone 2006 (classe 35-44)
	classe 50+	0,533	Scalone 2006 (classe 55-64)
Intervento chirurgico	classe 0-15	0,875	Risebrough 2008; età 1-6 anni; profilassi con complicazioni
	classe 16-35	0,66	Miners 1999: Emofilia severa, Median EQ-5D
	classe 36-50	0,66	Miners 1999: Emofilia severa, Median EQ-5D
	classe 50+	0,533	Scalone 2006 (classe 55-64)
Sviluppo inibitori	classe 0-15	0,48	Schramm 2003 - Ekert 2001: pazienti pediatriche con sviluppo inibitori
	classe 16-35	0,399	50% della QoL In vita (proporzione simile a quella tra In Vita e Sviluppo Inibitori in Schramm 2003 per la classe 0-15)
	classe 36-50	0,3375	50% della QoL In vita
	classe 50+	0,2665	50% della QoL In vita
Episodio emorragico	classe 0-15	0,875	Risebrough 2008; età 1-6 anni; con sanguinamenti
	classe 16-35	0,8575	90% della QoL In vita (proporzione simile a quella tra In Vita e Sviluppo Inibitori in Schramm 2003 per la classe 0-15)
	classe 36-50	0,6075	90% della QoL In vita
	classe 50+	0,4797	90% della QoL In vita

Fattore di sconto: 3% (AIES 2009)

STUDIO 1 - Risultati

Durata del modello: 77 cicli

Risultati scontati:

Tabella 18. Risultati del modello di Markov. Scenario Base.

Costi Diretti									Costi Indiretti					
In vita			Inibitori			Emorragia	Intervento	Morte	In vita	Inibitori	Emorragia	Intervento	Morte	
low/interm	high	recombinant	low/interm	high	recombinant									
22.017.643	114.093.985	641.229.880	43.117.360	350.954.733	1.656.685.094	322.866.838	2.915.746	0	692.504	1.556.107	199.416	8.465	0	ARM 1
22.017.643	114.093.985	624.901.374	42.638.113	331.898.992	1.583.325.542	296.665.407	2.819.212	0	692.504	1.556.107	199.416	8.465	0	ARM 2

					QoL scontata								
Costi Totali					In vita	Inibitori	Emorragia	Intervento	Morte	Totale Costi	Totale QoL		
In vita	Inibitori	Emorragia	Intervento	Morte						scontato	scontato		
778.034.012	2.052.313.294	323.066.254	2.924.210	0	4.561	3.199	1.249	12	0	3.156.337.770	9.020		
761.705.506	2.052.313.294	296.864.823	2.827.677	0	4.515	3.155	1.247	12	0	3.113.711.300	8.929		
										Valori incrementali			
										Totale	42.626.470	92	ARM1 – ARM2
										Per paziente	42.626	0,092	ARM1 – ARM2

A fronte della disponibilità di un farmaco ricombinante a 0.60€ per Unità e la possibilità di effettuare lo switch di terapia, soddisfatti alcuni criteri, si ha un risparmio medio per paziente di 42.626 € per l'intero suo orizzonte di vita. I valori sono attualizzati.

Si tratta di un risparmio potenziale al netto di tutti i costi addizionali associati all'evoluzione dell'emofilia (sviluppo inibitori, episodi emorragici ed interventi chirurgici).

STUDIO 1 – Analisi di sensibilità

Sono state condotte analisi di sensibilità deterministica univariata al fine di individuare i parametri rispetto ai quali il modello meno robusto.

Successivamente è stata condotta un'analisi di sensibilità probabilistica con lo scopo di fornire, anche, un intervallo di confidenza alla stima di risparmio del modello elaborato.

Analisi di sensibilità univariata

L'analisi di sensibilità univariata è stata condotta sulle probabilità di transizione:

- Da In vita a Sviluppo inibitori;
- Da In vita a Episodio Emorragico;
- Da Sviluppo inibitori a In Vita;
- Da Sviluppo inibitori a Episodio emorragico;
- Da Sviluppo inibitori a Decesso;
- Costo associato allo Sviluppo degli Inibitori.

I risultati dell'analisi di sensibilità sono riportati nella seguente tabella.

Il parametro che più incide sui risultati finale è la probabilità di transizione da In Vita a Sviluppo Inibitori per la classe dei farmaci ricombinanti. Si tratta del parametro più variabile negli studi pubblicati. Più si abbassa la frequenza di sviluppare inibitori, più frequente si attende lo switch alla terapia ricombinante meno costosa, maggiori saranno di conseguenza i risparmi per il SSN. Questi potranno raggiungere anche i € 93.995 per paziente (per l'intero suo orizzonte di vita. I valori sono attualizzati).

Tabella 19. Risultati analisi di sensibilità deterministica univariata.

	Parametri	Valore	Risparmio per pz(€)	Differenza rispetto allo scenario base		
				€	%	
Scenario Base			42.626			
Scenario Inibitori	Da In vita a Sviluppo inibitori	low/intermediate purity	0.10	42.625	-1	0,0
		high purity	0.10			
		recombinant	Non modificato (0.46)			
		low/intermediate purity/recombinant	Tutti 0.46	42.627	1	0,0
		low/intermediate purity/recombinant	Tutti 0.14	51.678	9.052	-21,2
		low purity	0.14	44.420	1.794	-4,2
		intermediate purity/recombinant	0.31			
		low/intermediate purity	0.14	93.995	51.369	-120,5
		high purity	0.31			
	recombinant	0				
	Da Sviluppo inibitori a In Vita	low/intermediate purity/recombinant	Tutti 0.12	40.371	-2.255	5,3
		low/intermediate /high purity	Valore di high purity (0.12)	42.626	0	0,0
		recombinant	Non modificato (0.05)			
		low/intermediate /high purity	Valore di low purity (0.01)	42.627	1	0,0
recombinant		Non modificato (0.05)				
Da Sviluppo inibitori a Episodio emorragico	low/intermediate purity/recombinant	Tutti 0.19	42.626	0	0,0	
	low/intermediate /high purity	0.11	42.626	0	0,0	
	recombinant	Non modificato (0.19)				

	Da Sviluppo inibitori a Decesso		Mortalità generale	42.679	53	-0,1	
			Mortalità generale +10%	42.171	-455	1,1	
			classe 0-15	Mortalità generale	42.278	-348	0,8
			classe 16-35	Mortalità generale			
			classe 36-50	Mortalità generale+1%			
			classe 50+	Mortalità generale+1%			
Scenari Episodio Emorragico	Da In vita a Episodio Emorragico						
			classe 0-15	0,054	42.958	332	-0,8
			classe 16-35	0,054			
			classe 36-50	0,054			
			classe 50+	0,054			

Analisi di sensibilità sul parametro critico

L'analisi di sensibilità probabilistica è stata condotta sul solo parametro relativo alle probabilità di transizione Da In vita a Sviluppo inibitori.

Per i tre parametri relativi alla transizione Da In vita a Sviluppo inibitori si è ipotizzata una Distribuzione Lognormale con varianza piuttosto elevato (0.1) per tener conto dell'incertezza in tale parametro. Dopo 1000 iterazioni si ottengono i seguenti possibili valori per le probabilità di interesse:

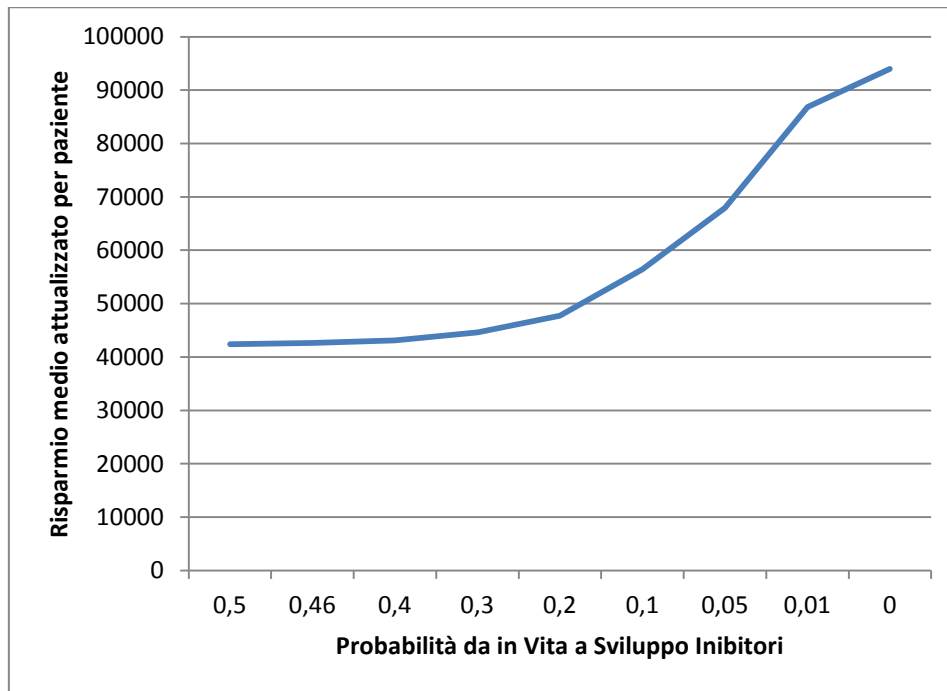
Tabella 20. Estremi delle simulazioni condotte nell'analisi di sensibilità.

	min	max
low/intermediate purity	0,01	0,68
high purity	0,12	0,77
recombinant	0,23	0,88

Da cui si ottiene:

Risparmio	min	max
€	46.530	43.097
% rispetto scenario base	9,16	1,10

La grande variabilità di tale parametro risulta centrale per la stima del risparmio per il bilancio sanitario regionale. Tale variabilità si coglie da una semplice analisi di sensibilità univariata. Nel seguente grafico, la probabilità di sviluppare inibitori in un anno è stata posta in relazione col risparmio per paziente attualizzato che risulta dal modello di Markov.



	Da in Vita a Sviluppo Inibitori – Farmaci ricombinanti	Risparmio per pz(€)
Peggioramento	0,5	42416
Valore base	0,46	42626
Miglioramento	0,4	43121
	0,3	44621
	0,2	47757
	0,1	56441
	0,05	67964
	0,01	86864
	0	93995

STUDIO 1 – Discussione

Dall'analisi condotta con la finalità di capire quale risparmio per il SSN regionale deriverebbe dall'introdurre una politica di switch di terapia per i pazienti trattati con farmaci ricombinanti emerge un risparmio che va là di là del semplice risparmio annuale in termini di costi farmaceutici.

Ipotizzando che lo switch di terapia sia possibile verso il farmaco ricombinante meno costoso (€0.60 per unità) per tutti i pazienti in profilassi che non abbiano sviluppato inibitori al 18esimo anno di età, in media risulta un risparmio medio per paziente di 42.626€ per l'intero suo orizzonte di vita. I valori sono attualizzati. Si tratta di un risparmio potenziale al netto di tutti i costi addizionali associati all'evoluzione dell'emofilia (sviluppo inibitori, episodi emorragici ed interventi chirurgici). Sull'effettiva entità di tale risparmio per il SSN regionale legata allo switch di terapia incide nettamente la probabilità di sviluppare inibitori. Dalle analisi di sensibilità condotte il risparmio medio per paziente varia da € 42.416 a € 93.995.

Moltiplicando il risparmio medio stimato dal modello per i 259 pazienti attualmente seguiti nella Regione Lazio, il risparmio potenziale varierebbe tra 10.985.744-24.344.705€. A fronte di un risparmio annuale di 1.555.643-2.975.794 € in termini di soli costi farmacologici, nel caso di switch di terapia per tutti i pazienti in trattamento con farmaci ricombinanti.

Il risparmio in termini di soli costi di terapia per l'emofilia risulta di:

Tabella 21. Budget Impact Analysis. Situazione attuale.

Farmaco	Classificazione	Prezzo Unità (€)	Costo medio per Paziente (fonte Regione Lazio 2012) (€)	No. Pazienti (fonte Regione Lazio 2012)	Costo totale (€)
HAEMATE	low/intermediate	0,51	128.562,50	8	1.028.500
AIMAFIX	high	0	0	4	0
ALPHANATE	high	0,46	247.029,20	4	988.117
EMOCLOT	high	0	0	21	0
FANHDI	high	0,46	116.116,00	28	3.251.248
HAEMOCTIN	high	0,41	129.888,00	1	129.888
ADVATE	recombinant	0,75	184.335,34	85	15.668.504
BENEFIX	recombinant	0,69	79.299,00	19	1.506.681
HELIXATE	recombinant	0,67	161.389,35	21	3.389.176
KOGENATE	recombinant	0,65	142.957,44	41	5.861.255
REFACTO	recombinant	0,69	255.285,72	27	6.892.715
Situazione attuale			1.444.862,56	259	38.716.084

Tabella 22. Budget impact analysis. Switch di terapia: Ipotesi conservativa.

Farmaco	Classificazione	Prezzo Unità (€)		No. Pazienti		Costo medio per Paziente (fonte Regione Lazio 2012)	Costo totale (€)
		Con switch	Senza switch	Con switch	Senza switch		
HAEMATE	low/intermediate		0,51		8	128.562,50	1.028.500
AIMAFIX	high		0		4	0	0
ALPHANATE	high		0,46		4	247.029,20	988.117
EMOCLOT	high		0		21	0	0
FANHDI	high		0,46		28	116.116,00	3.251.248
HAEMOCTIN	high		0,41		1	129.888,00	129.888
ADVATE	recombinant	0,6		26		147.468,28	3.834.175
			0,75		60	184.335,34	11.060.120
BENEFIX	recombinant	0,6		8		68.955,65	551.645
			0,69		11	79.299,00	872.289
HELIXATE	recombinant	0,6		6		144.527,78	867.167
			0,67		15	161.389,35	2.420.840
KOGENATE	recombinant	0,6		18		131.960,71	2.375.293
			0,65		23	142.957,44	3.288.021
REFACTO	recombinant			12		221.987,59	2.663.851
			0,69		15	255.285,72	3.829.286
Totale							37.160.440

Tabella 23. Budget impact analysis. Switch di terapia: Ipotesi ottimistica.

Farmaco	Classificazione	Prezzo Unità (€)		No. Pazienti		Costo medio per Paziente (fonte Regione Lazio 2012)	Costo totale (€)
		Con switch	Senza switch	Con switch	Senza switch		
HAEMATE	low/intermediate		0,51		8	128.562,50	1.028.500
AIMAFIX	high		0		4	0	0
ALPHANATE	high		0,46		4	247.029,20	988.117
EMOCLOT	high		0		21	0	0
FANHDI	high		0,46		28	116.116,00	3.251.248
HAEMOCTIN	high		0,41		1	129.888,00	129.888
ADVATE	recombinant	0,6		53		147.468,28	7.815.819
			0,75		32	184.335,34	5.898.731
BENEFIX	recombinant	0,6		13		68.955,65	896.423
			0,69		6	79.299,00	475.794
HELIXATE	recombinant	0,6		11		144.527,78	1.589.806
			0,67		11	161.389,35	1.775.283
KOGENATE	recombinant	0,6		24		131.960,71	3.167.057
			0,65		17	142.957,44	2.430.276
REFACTO	recombinant			18		221.987,59	3.995.777
			0,69		9	255.285,72	2.297.571
Totale							35.740.290

STUDIO 2

Studio 2: Confronto secondo un'ottica di cost-effectiveness dei vari ricombinanti attualmente disponibili. Il modello di Markov utilizzato è il medesimo. Si vanno a caratterizzare i parametri dell'ipotetica coorte cercando il più possibile di distinguere per ricombinante.

L'intera coorte è trattata con un solo ricombinante.

Scopo dello studio è dimostrare che i ricombinanti sono equivalenti tra di loro e che non ne esiste uno più costo-efficace degli altri.

Tabella 24. Distribuzione della coorte ipotetica nei bracci dello Studio 2.

	Coorte	Classe di età				Totale
		0-15	16-35	36-50	50+	
Arm 1	ADVATE	300	400	200	100	1000
Arm 2	BENEFIX	300	300	150	250	1000
Arm 3	HELIXATE	350	350	50	250	1000
Arm 4	KOGENATE	300	250	300	150	1000
Arm 5	REFACTO	250	300	300	150	1000

Cruciale per questa fase dello studio è la definizione delle probabilità di transizione tra In Vita a Sviluppo inibitori e da Sviluppo inibitori a Episodi emorragici e da Sviluppo inibitori a In Vita.

Tabella 25. Parametri distinti per farmaco ricombinante. Studio 2.

	Da in Vita a Sviluppo di inibitori	Da Sviluppo di inibitori a Episodi emorragici	Da Sviluppo di inibitori a In vita	Intervento chirurgici	Decesso
ADVATE	0,0043	0,00055	0,0011	Stesso, distinto solo per classi di età	Stesso, distinto solo per classi di età
BENEFIX	0,00	0	0		
HELIXATE	0,0019	0	0		
KOGENATE	0,0019	0	0		
REFACTO	0,0256	0	0		

Nella seguente sezione vengono descritti i criteri usati per la stima dei parametri relativamente a questi due parametri critici. Sono infatti specificate le fonti di date e le assunzioni fatte per lo scenario base e quelli alternativi.

STUDIO 2 – Sviluppo inibitori

Scenario Aledort et al. 2011 e Franchini et al. 2012

Al fine di recuperare i dati sull'incidenza degli inibitori per ciascun farmaco ricombinante si è fatto riferimento ai lavori di Aledort et al. 2011 e di Franchini et al. 2012.

Il primo (Aledort et. al. 2011) riporta i risultati degli studi prospettici relativi al trattamento con FL-rFVIII (full length recombinant) o BDD-rFVIII (B-domain deleted recombinant). Sfruttando il lavoro di raccolta di evidenza fatto, si sono stimati i tassi aggregati di incidenza grezza per farmaco e si è stimato il relativo intervallo di confidenza assumendo una distribuzione Esatta Binomiale. Di seguito si riporta la tabella pubblica in Aledort et.al 2011 e la rielaborazione effettuata.

Tabella 26. Tassi di incidenza grezza di inibitori così come riportati in Aledort et. al. 2011.

Studio	Farmaco	Campione		Incidenza %	CI 95 %	
		Inibitori	Totale			
FL-rFVIII						
Schwartz et al 1990	Kogenate	2	86	2,33	0,28	8,15
Aygoren-Pursun and Scharrer 1997	Kogenate	0	38	0,00	0	9,25
White et al. 1997	Recombinante	0	69	0,00	0	5,21
Abshire et al. 2000	Kogenate - FS	1	71	1,41	0,04	7,6
Tarantino et al. 2004	Advate	1	108	0,93	0,02	5,05
Keeling 2006	Advate	0	4	0,00	0	60,2
Yoshioka et al. 2006	Kogenate	7	103	6,80	2,78	13,5
Shi et al. 2007	Kogenate - FS	0	18	0,00	0	18,5
Blanchette et. Al. 2008	Advate	0	53	0,00	0	6,72
Delumeau et al. 2008	Kogenate - FS	1	447	0,22	0,01	1,24
Musso et al. 2008	Kogenate - FS	0	153	0,00	0	2,38
Nègrier et al. 2009	Advate	0	59	0,00	0	6,06
Auerswald et al. 2009	Non specifico	0	13	0,00	0	24,7
Collins et al. 2009	Kogenate - FS	0	20	0,00	0	16,8
den Uoijl et al. 2009	Advate	0	73	0,00	0	4,93
Fukutake et al. 2009	Kogenate - FS	0	46	0,00	0	7,71
Shapiro et al. 2009	Advate	0	15	0,00	0	21,8
Taki et al. 2009	Advate	0	210	0,00	0	1,74
Young et al. 2009	Kogenate - FS	0	56	0,00	0	6,38
Oldenburg et al. 2010	Advate	3	400	0,75	0,15	2,18
Vidovic et al. 2010	Kogenate - FS	0	235	0,00	0	1,56
	Pooled FL-rFVIII	15	2277	0,42	0,19	0,93
BDD-rFVIII						
Courter and Bedrosian 2001	Refacto	1	113	0,88	0,02	4,83
Roussel-Robert et. Al. 2003	Refacto	3	45	6,67	1,4	18,3
Gringeri et al. 2004	Refacto	1	25	4,00	0,1	20,4
Smith et al. 2005	Refacto	1	56	1,79	0,05	9,55

Keeling 2006	Refacto	3	42	7,14	1,5	19,5
Pollman et al. 2007	Refacto	2	161	1,24	0,15	4,42
Auerswald et al. 2009	Non specifico	0	3	0,00	0	70,8
Petrini and Rylander 2009	Refacto	3	56	5,36	1,12	14,9
Recht et al. 2009	Refacto AF	5	204	2,45	0,8	5,63
Windyga et al. 2010	Refacto AF	1	30	3,33	0,08	17,2
	Pooled BDD-rFVIII	20	735	2,61	1,21	5,53

Dal lavoro di Aledort et.al. 2011 emerge un tasso di incidenza grezzo più elevato nel caso di trattamento con BDD-rFVIII (2.61%) rispetto al caso di trattamento con FL-rFVIII (0.42%).

Dalle rielaborazioni fatte al fine del modello di Markov, l'incidenza grezza di sviluppo inibitori risulta maggiore nel caso di trattamento con Kogenate (3.96%), Refacto (2.81%) e Refacto AF (2.56%).

Tabella 27. Rielaborazione dei dati pubblicati su Aledort et. al. 2011.

Studio	Farmaco	Campione		Incidenza %	CI 95 %	
		Inibitori	Totale			
Tarantino et al. 2004	Advate	1	108	0,93	0,02	5,05
Keeling 2006	Advate	0	4	0,00	0	60,2
Blanchette et. Al. 2008	Advate	0	53	0,00	0	6,72
Nègrier et al. 2009	Advate	0	59	0,00	0	6,06
den Uoijl et al. 2009	Advate	0	73	0,00	0	4,93
Shapiro et al. 2009	Advate	0	15	0,00	0	21,8
Taki et al. 2009	Advate	0	210	0,00	0	1,74
Oldenburg et al. 2010	Advate	3	400	0,75	0,15	2,18
		4	922	0,43	0,12	1,11
Schwartz et al 1990	Kogenate	2	86	2,33	0,28	8,15
Aygoren-Pursun and Scharrer 1997	Kogenate	0	38	0,00	0	9,25
Yoshioka et al. 2006	Kogenate	7	103	6,80	2,78	13,5
		9	227	3,96	1,83	7,39
Abshire et al. 2000	Kogenate - FS	1	71	1,41	0,04	7,6
Shi et al. 2007	Kogenate - FS	0	18	0,00	0	18,5
Delumeau et al. 2008	Kogenate - FS	1	447	0,22	0,01	1,24
Musso et al. 2008	Kogenate - FS	0	153	0,00	0	2,38
Collins et al. 2009	Kogenate - FS	0	20	0,00	0	16,8
Fukutake et al. 2009	Kogenate - FS	0	46	0,00	0	7,71
Young et al. 2009	Kogenate - FS	0	56	0,00	0	6,38
Vidovic et al. 2010	Kogenate - FS	0	235	0,00	0	1,56
		2	1046	0,19	0,02	0,69

White et al. 1997	Recombinante	0	69	0,00	0	5,21
Courter and Bedrosian 2001	Refacto	1	113	0,88	0,02	4,83
Roussel-Robert et. Al. 2003	Refacto	3	45	6,67	1,4	18,3
Gringeri et al. 2004	Refacto	1	25	4,00	0,1	20,4
Smith et al. 2005	Refacto	1	56	1,79	0,05	9,55
Keeling 2006	Refacto	3	42	7,14	1,5	19,5
Pollman et al. 2007	Refacto	2	161	1,24	0,15	4,42
Petrini and Rylander 2009	Refacto	3	56	5,36	1,12	14,9
		14	498	2,81	1,55	4,67
Recht et al. 2009	Refacto AF	5	204	2,45	0,8	5,63
Windyga et al. 2010	Refacto AF	1	30	3,33	0,08	17,2
		6	234	2,56	0,95	5,5

Per la probabilità di transizione da Sviluppo Inibitori a Episodio emorragico si è cercato di replicare il criterio seguito in precedenza. Nel lavoro di Aledort et.al. 2011 viene riportata l'incidenza degli inibitori high-titer. In questo caso si assume che la probabilità annua di transizione a Episodio Emorragico sia pari al 50% dell'incidenza grezza di tali inibitori.

Tabella 28. Tassi di incidenza grezza di inibitori così come riportati in Aledort et. al. 2011. per gli inibitori high-titer.

Studio	Farmaco	Campione		Incidenza %	CI 95 %	
		Inibitori	Totale			
FL-rFVIII						
Schwartz et al 1990	Kogenate	2	86	2,33	0,28	8,15
Aygoren-Pursun and Scharrer 1997	Kogenate	0	38	0,00	0	9,25
White et al. 1997	Recombinante	0	69	0,00	0	5,21
Abshire et al. 2000	Kogenate - FS	0	71	0,00	0	5,06
Tarantino et al. 2004	Advate	0	108	0,00	0	3,36
Keeling 2006	Advate	0	4	0,00	0	60,2
Yoshioka et al. 2006	Kogenate	0	103	0,00	0	3,52
Shi et al. 2007	Kogenate - FS	0	18	0,00	0	18,5
Blanchette et. Al. 2008	Advate	0	53	0,00	0	6,72
Delumeau et al. 2008	Kogenate - FS	0	447	0,00	0	0,82
Musso et al. 2008	Kogenate - FS	0	153	0,00	0	2,38
Nègrier et al. 2009	Advate	0	59	0,00	0	6,06
Auerswald et al. 2009	Non specifico	0	13	0,00	0	24,7
Collins et al. 2009	Kogenate - FS	0	20	0,00	0	16,8

den Uojl et al. 2009	Advate	0	73	0,00	0	4,93
Fukutake et al. 2009	Kogenate - FS	0	46	0,00	0	7,71
Shapiro et al. 2009	Advate	0	15	0,00	0	21,8
Taki et al. 2009	Advate	0	210	0,00	0	1,74
Young et al. 2009	Kogenate - FS	0	56	0,00	0	6,38
Oldenburg et al. 2010	Advate	1	400	0,25	0,01	1,38
Vidovic et al. 2010	Kogenate - FS	0	235	0,00	0	1,56
	Pooled FL-rFVIII	3	2277	0,10	0,03	0,39
BDD-rFVIII						
Courter and Bedrosian 2001	Refacto	1	113	0,88	0,02	4,83
Roussel-Robert et. Al. 2003	Refacto	2	45	4,44	0,54	15,1
Gringeri et al. 2004	Refacto	1	25	4,00	0,1	20,4
Smith et al. 2005	Refacto	1	56	1,79	0,05	9,55
Keeling 2006	Refacto	1	42	2,38	0,06	12,6
Pollman et al. 2007	Refacto	1	161	0,62	0,02	3,41
Auerswald et al. 2009	Non specifico	0	3	0,00	0	70,8
Petrini and Rylander 2009	Refacto	1	56	1,79	0,05	9,55
Recht et al. 2009	Refacto AF	0	204	0,00	0	1,79
Windyga et al. 2010	Refacto AF	0	30	0,00	0	11,6
	Pooled BDD-rFVIII	8	735	1,05	0,42	2,56

Tabella 29. Rielaborazione dei dati pubblicati su Aledort et. al. 2011. per gli inibitori high-titer

Studio	Farmaco	Campione		Incidenza %	CI 95 %	
		Inibitori	Totale			
Tarantino et al. 2004	Advate	0	108	0,00	0	3,36
Keeling 2006	Advate	0	4	0,00	0	60,2
Blanchette et. Al. 2008	Advate	0	53	0,00	0	6,72
Nègrier et al. 2009	Advate	0	59	0,00	0	6,06
den Uojl et al. 2009	Advate	0	73	0,00	0	4,93
Shapiro et al. 2009	Advate	0	15	0,00	0	21,8
Taki et al. 2009	Advate	0	210	0,00	0	1,74
Oldenburg et al. 2010	Advate	1	400	0,25	0,01	1,38
		1	922	0,11	0	0,6
Schwartz et al 1990	Kogenate	2	86	2,33	0,28	8,15
Aygoren-Pursun and Scharrer 1997	Kogenate	0	38	0,00	0	9,25
Yoshioka et al. 2006	Kogenate	0	103	0,00	0	3,52

		2	227	0,88	0,11	3,15
Abshire et al. 2000	Kogenate - FS	0	71	0,00	0	5,06
Shi et al. 2007	Kogenate - FS	0	18	0,00	0	18,5
Delumeau et al. 2008	Kogenate - FS	0	447	0,00	0	0,82
Musso et al. 2008	Kogenate - FS	0	153	0,00	0	2,38
Collins et al. 2009	Kogenate - FS	0	20	0,00	0	16,8
Fukutake et al. 2009	Kogenate - FS	0	46	0,00	0	7,71
Young et al. 2009	Kogenate - FS	0	56	0,00	0	6,38
Vidovic et al. 2010	Kogenate - FS	0	235	0,00	0	1,56
		0	1046	0,00	0	0,35
White et al. 1997	Recombinante	0	69	0,00	0	5,21
Courter and Bedrosian 2001	Refacto	1	113	0,88	0,02	4,83
Roussel-Robert et. Al. 2003	Refacto	2	45	4,44	0,54	15,1
Gringeri et al. 2004	Refacto	1	25	4,00	0,1	20,4
Smith et al. 2005	Refacto	1	56	1,79	0,05	9,55
Keeling 2006	Refacto	1	42	2,38	0,06	12,6
Pollman et al. 2007	Refacto	1	161	0,62	0,02	3,41
Petrini and Rylander 2009	Refacto	1	56	1,79	0,05	9,55
		8	498	1,61	0,7	3,14
Recht et al. 2009	Refacto AF	0	204	0,00	0	1,79
Windyga et al. 2010	Refacto AF	0	30	0,00	0	11,6
		0	234	0,00	0	1,56

Da cui si giunge ad assegnare le seguenti probabilità di transizione:

Tabella 30. Stima finale delle probabilità di transizione per farmaco ricombinante. Scenario Base.

Scenario base	Da in Vita a Sviluppo di inibitori	Da Sviluppo di inibitori a Episodi emorragici	Da Sviluppo inibitori a In Vita	Fonte
ADVATE	0,0043	0,00055	0,0011	Valori specifici di Advate
BENEFIX	0,00	0	0	Assimilato a Recombinate
HELIXATE	0,0019	0	0	Assimilato a Kogenate - FS
KOGENATE	0,0019	0	0	Valori specifici di Kogenate -
REFACTO	0,0256	0	0	Valori specifici di Refacto AF

Per gli scenario alternativi le ipotesi fatte sono:

Tabella 31 Stima finale delle probabilità di transizione per farmaco ricombinante. Scenario Estremo superiore.

Scenario – Estremo superiore	Da in Vita a Sviluppo di	Da Sviluppo di inibitori a Episodi emorragici	Da Sviluppo inibitori a In Vita	Fonte
ADVATE	0,0111	0,003	0,006	Advate – Estremo superiore CI 95%
BENEFIX	0,0521	0,02605	0,0521	Recombinante – Estremo superiore CI 95%
HELIXATE	0,0069	0,00175	0,0035	Kogenate – FS – Estremo superiore CI 95%
KOGENATE	0,0069	0,00175	0,0035	Kogenate – FS – Estremo superiore CI 95%
REFACTO	0,0550	0,0078	0,0156	Refacto AF – Estremo superiore CI 95%

Mentre il lavoro di Franchini et al. 2012. è stato preso in considerazione per definire i parametri relativi al worst-scenario. Infatti, il lavoro di Franchini et al. 2012 considera gli studi che coinvolgono pazienti non sottoposti a profilassi per i quali risulta maggiore l'incidenza degli inibitori. Tale lavoro si concentra sui farmaci Recombinate, Kogenate, Kogenate FS e Refacto. Il procedimento seguito per stimare gli intervalli di confidenza e i tassi grezzi aggregati è il medesimo seguito per gli scenari precedenti.

Tabella 32. Tassi di incidenza grezza di inibitori come riportati in Franchini 2012 ed elaborazioni.

Studio	Farmaco	Campione		Incidenza %	CI 95 %	
		Inibitori	Totale			
Bray 1994	Recombinante	22	72	30,56	20,24	42,53
Rothschild 1998	Recombinante	14	50	28,00	16,23	42,49
		36	122	29,51	21,6	38,44
Lusher 2004	Kogenate	19	65	29,23	18,6	41,83
Yoshioka 2003	Kogenate	13	31	41,94	24,55	60,92
		32	96	33,33	24,04	43,69
Giangrande 002	Kogenate-FS	2	19	10,53	1,3	33,14
Kreuz 2005	Kogenate-FS	5	37	13,51	4,54	28,77
Musso 2008	Kogenate-FS	1	13	7,69	0,19	36,03
		8	69	11,59	5,14	21,57
Lusher 2005	Refacto	32	101	31,68	22,78	41,69
Pollmann 2007	Refacto	3	16	18,75	4,05	45,65
		35	117	29,91	21,8	39,07

Tabella 33. Tassi di incidenza grezza di inibitori per i pazienti high responders come riportati in Franchini 2012 ed elaborazioni.

Studio	Farmaco	Campione		Incidenza %	CI 95 %	
		Inibitori	Totale			
Bray 1994	Recombinante	9	72	12,50	5,88	22,41
Rothschild 1998	Recombinante	8	50	16,00	7,17	29,11
		17	122	13,93	8,33	21,37
Lusher 2004	Kogenate	15	65	23,08	13,53	35,19
Yoshioka 2003	Kogenate	6	31	19,35	7,45	37,47
		21	96	21,88	14,08	31,47
Giangrande 002	Kogenate-FS	1	19	5,26	0,13	26,03
Kreuz 2005	Kogenate-FS	4	37	10,81	3,03	25,42
Musso 2008	Kogenate-FS	1	13	7,69	0,19	36,03
		6	69	8,70	3,26	17,97
Lusher 2005	Refacto	16	101	15,84	9,33	24,45
Pollmann 2007	Refacto	3	16	18,75	4,05	45,65
		19	117	16,24	10,07	24,19

Da cui le probabilità di transizione per il Worst Scenario sono:

Tabella 34 Stima finale delle probabilità di transizione per farmaco ricombinante. Scenario Worst Case.

Worst – Scenario	Da in Vita a Sviluppo di inibitori	Da Sviluppo di inibitori a Episodi emorragici	Da Sviluppo inibitori a In Vita	Fonte
ADVATE	0,1159	0,0435	0,0870	Assimilato a Kogenate - FS
BENEFIX	0,2951	0,0697	0,1393	Assimilato a Recombinate
HELIXATE	0,1159	0,0435	0,0870	Assimilato a Kogenate - FS
KOGENATE	0,1159	0,0435	0,0870	Valori specifici di Kogenate - FS
REFACTO	0,2991	0,0812	0,1624	Valori specifici di Refacto

Si è stato anche considerato uno Scenario Senza Inibitori. Si sono annullate le probabilità di sviluppo inibitori per tutti i farmaci ricombinanti.

Scenario Gout et al. 2013

Lo studio di Gout et al. 2013 ha indagato lo sviluppo di inibitori in pazienti pediatriche con emofilia grave di tipo A. Rispetto agli altri studi lo studio di Gout et al. 2013 ha il pregio di potersi basare su un campione complessivo piuttosto ampio, pari a 606 pazienti arruolati e 574 pazienti inclusi nell'analisi finale.

Lo studio ha come outcome primario lo sviluppo di inibitori entro i primi 75 giorni dall'esposizione.

I dati pubblicati al momento non sono disponibili farmaco per farmaco, ma sono distinti in:

- Plasma derivati;
- Ricombinanti di prima generazione;
- Ricombinanti di seconda generazione:
 - Full length
 - B-Domain deleted;
- Ricombinanti di terza generazione.

I dati di Kogenate e Refacto AF non sono stati inclusi nella pubblicazione Gout et al. 2013 dato il numero ridotto di pazienti trattati. Per questi farmaci nel modello si applicano quelli della classe di farmaci di appartenenza.

Tabella 35. Definizione delle classi di farmaci.

Farmaco	Considerato in Gout et al. 2013	Classificazione
ADVATE	Sì	Ricombinante di terza generazione
BENEFIX	Sì	Ricombinante di prima generazione
HELIXATE	Sì	Ricombinante di seconda generazione
KOGENATE FS	No	Ricombinante di seconda generazione
REFACTO AF	No	Ricombinante di terza generazione

I tassi di sviluppo inibitori high titer riportati in Gout et al. 2013 vengono usati per popolare il modello di Markov. Da cui i parametri diventano quelli riportati di seguito:

Scenario base	Da in Vita a Sviluppo di inibitori	Da Sviluppo di inibitori a Episodi emorragici	Da Sviluppo inibitori a In Vita
ADVATE	0.179	0,00055	0,0011
BENEFIX	0.246	0	0
HELIXATE	0.252	0	0
KOGENATE	0.252	0	0
REFACTO	0.179	0	0

Mentre gli altri parametri (Da Sviluppo inibitori a Episodi emorragici e Da Sviluppo inibitori a In Vita) si mantengono immutati rispetto a quelli dello Scenario Aledort et al. 2011 e Franchini et al. 2012 (Tabella 26 e seguenti).

STUDIO 2 – Parametri del modello

Per ognuno dei farmaci ricombinanti considerati:

- ADVATE
- BENEFIX
- HELIXATE
- KOGENATE
- REFACTO

è stato sviluppato un Arm (braccio) distinto del modello.

Di seguito si riportano i parametri utilizzati nei diversi bracci dello studio. Di fatto questi differiscono nei parametri ove viene di seguito specificato il nome del farmaco. I parametri ove possibile sono stati distinti per classe di età.

La struttura del modello è la medesima di quella presentata per lo Studio 1.

Tabella 36 Probabilità di transizione dallo stato In Vita.

Transizione		Parametro	Fonte
Da In vita ad Intervento chirurgico	classe 0-15	0,0008	Colombo 2011: profilassi primaria
	classe 16-35	0,0008	Colombo 2011: profilassi primaria
	classe 36-50	0,0070	Colombo 2011: profilassi secondaria
	classe 50+	0,0070	Colombo 2011: profilassi secondaria
Da In vita a Sviluppo inibitori- Scenario Aledort et al. 2011 e Franchini et al. 2012	ADVATE	0,004338395	Rielaborazione Alderort et al. 2011
	BENEFIX	0	Rielaborazione Alderort et al. 2011
	HELIXATE	0,001912046	Rielaborazione Alderort et al. 2011
	KOGENATE	0,001912046	Rielaborazione Alderort et al. 2011
	REFACTO	0,025641026	Rielaborazione Alderort et al. 2011
Da In vita a Sviluppo inibitori- Scenario Gout et al. 2013	ADVATE	0,179	Gout et al. 2013
	BENEFIX	0,246	Gout et al. 2013

	HELIXATE	0,252	Gout et al. 2013
	KOGENATE	0,252	Gout et al. 2013
	REFACTO	0,179	Gout et al. 2013
Da In vita a Episodio Emorragico	classe 0-15	0,025	Colombo 2011: frequenza bleeding - adolescenti -profilassi primaria
	classe 16-35	0,054	Colombo 2011: frequenza bleeding - adulti -profilassi primaria
	classe 36-50	0,054	Colombo 2011: frequenza bleeding - adulti -profilassi primaria
	classe 50+	0,054	Colombo 2011: frequenza bleeding - adulti -profilassi primaria

Tabella 37 Probabilità di transizione dallo stato Intervento Chirurgico.

Transizione		Parametro	Fonte
Da Intervento chirurgico a In Vita	classe 0-15	0,9995253	parametro residuo (al netto della probabilità di Morte)
	classe 16-35	0,997778	
	classe 36-50	0,9954853	
	classe 50+	0,9823755	
Da Intervento chirurgico a Intervento chirurgico	classe 0-15	0	Si può stare solo un ciclo in intervento chirurgico.
	classe 16-35	0	
	classe 36-50	0	
	classe 50+	0	

Momento cruciale del modello sono le transizione allo e dallo stadio "Sviluppo inibitori". Come sono stati stimati tali parametri è specificato nel paragrafo STUDIO 2 – Sviluppo inibitori.

Tabella 38. Probabilità di transizione dallo stato Sviluppo inibitori ed Episodio Emorragico.

Transizione		Parametro	Fonte
Da Sviluppo inibitori a In Vita	ADVATE	0,0011	Incidenza inibitori High Titer- Rielaborazione Alderort et al. 2011
	BENEFIX	0	Incidenza inibitori High Titer- Rielaborazione Alderort et al. 2011
	HELIXATE	0	Incidenza inibitori High Titer- Rielaborazione Alderort et al. 2011

	KOGENATE	0	Incidenza inibitori High Titer- Rielaborazione Alderort et al. 2011
	REFACTO	0	Incidenza inibitori High Titer - Rielaborazione Alderort et al. 2011
Da Sviluppo inibitori a Episodio emorragico	ADVATE	0,00055	Incidenza inibitori High Titer *0.5 - Rielaborazione Alderort et al. 2011
	BENEFIX	0	Incidenza inibitori High Titer *0.5 - Rielaborazione Alderort et al. 2011
	HELIXATE	0	Incidenza inibitori High Titer *0.5 - Rielaborazione Alderort et al. 2011
	KOGENATE	0	Incidenza inibitori High Titer *0.5 - Rielaborazione Alderort et al. 2011
	REFACTO	0	Incidenza inibitori High Titer *0.5 - Rielaborazione Alderort et al. 2011
Da Episodio emorragico a Episodio emorragico	classe 0-15	0	Si può stare solo un ciclo in episodio emorragico
	classe 16-35	0	
	classe 36-50	0	
	classe 50+	0	

Le probabilità di decesso sono rimaste immutate rispetto la modello dello Studio 1.

Tabella 39. Probabilità di transizione basate sui dati di mortalità.

Transizione		Parametro	Fonte
Da In Vita a Decesso	classe 0-15	0,005540528	Mortalità generale, fonte ISTAT: 5 anni
	classe 16-35	0,01223447	Mortalità generale, fonte ISTAT: 15 anni
	classe 36-50	0,022288122	Mortalità generale, fonte ISTAT: 35 anni
	classe 50+	0,189079841	Mortalità generale, fonte ISTAT: 50 anni
Da Intervento chirurgico a Decesso	classe 0-15	0,005595934	Mortalità generale, fonte ISTAT + 1% (stessa ipotesi di Capri 2011, Colombo 2011)
	classe 16-35	0,012356815	
	classe 36-50	0,022511004	
	classe 50+	0,19097064	
Da Sviluppo inibitori a Decesso	classe 0-15	0,005595934	Mortalità generale, fonte ISTAT + 1% (stessa ipotesi di Capri 2011, Colombo 2011)
	classe 16-35	0,012356815	
	classe 36-50	0,022511004	
	classe 50+	0,19097064	

Da Episodio emorragico a Decesso	classe 0-15	0,005595934	Mortalità generale, fonte ISTAT + 1% (stessa ipotesi di Capri 2011, Colombo 2011)
	classe 16-35	0,012356815	
	classe 36-50	0,022511004	
	classe 50+	0,19097064	

Costi diretti

Tabella 40. Costi diretti associati ai vari stati del modello di Markov.

Stato	Costo	Valore (€)	Fonte
In vita			
	Visite presso centri emofilici	138,69	numero visite anno (6,7)*costo singola visita € 20.7)

Al costo delle visite presso i centri emofilici va aggiunto il costo di terapia specificato per classe di età oltre che per farmaco ricombinante:

Tabella 41. Stima dei costi farmacologico per classe di età e per farmaco ricombinante.

Farmaco	Classe età			
	classe 0-15	classe 16-35	classe 36-50	classe 50+
ADVATE	92167,67241	184.335,34	184.335,34	184.335,34
BENEFIX	39649,5	79.299,00	79.299,00	79.299,00
HELIXATE	80694,67593	161.389,35	161.389,35	161.389,35
KOGENATE	71478,72024	142.957,44	142.957,44	142.957,44
REFACTO	127642,8621	255.285,72	255.285,72	255.285,72
Fonte	50 % Costo medio annuo terapia, Regione Lazio 2012	Costo medio annuo terapia, Regione Lazio 2012	Costo medio annuo terapia, Regione Lazio 2012	Costo medio annuo terapia, Regione Lazio 2012

Il costo diretto assegnato ad Intervento Chirurgico ed Episodio emorragico comprende la tariffa DRG per il ricovero ed il costo del trattamento farmacologico seguito.

Tabella 42. Costi diretti associati ai vari stati del modello di Markov.

Stato	Costo	Valore (€)	Fonte
Intervento chirurgico	Intervento chirurgico	8821,63	DRG 209 - Interventi su articolazioni maggiori e reimpianti agli arti inferiori
	Al costo dell'intervento si aggiunge il costo del trattamento farmacologico.		

Sviluppo inibitori	classe 0-15	49.725	Costo terapia con FEIBA (85 mg UI/kg per 3gg non consecutivi a settimana per 6 mesi) –Peso medio 10kg
	classe 16-35	248.625	Costo terapia con FEIBA (85 mg UI/kg per 3gg non consecutivi a settimana per 6 mesi) –Peso medio 50kg
	classe 36-50	348.075	Costo terapia con FEIBA (85 mg UI/kg per 3gg non consecutivi a settimana per 6 mesi) –Peso medio 70kg
	classe 50+	348.075	Costo terapia con FEIBA (85 mg UI/kg per 3gg non consecutivi a settimana per 6 mesi) –Peso medio 70kg
Episodio emorragico			
	Ricovero:	4814,6	DRG 397 - Disturbi della coagulazione
	Al costo del ricovero si aggiunge il costo del trattamento farmacologico.		

Al costo dell'episodio emorragico va aggiunto il costo di terapia specificato per classe di età oltre che per farmaco ricombinante:

Tabella 43. Stima dei costi farmacologico per classe di età e per farmaco ricombinante. Stato Episodio Emorragico.

Farmaco	Classe età			
	classe 0-15	classe 16-35	classe 36-50	classe 50+
ADVATE	110601,2069	221.202,41	221.202,41	221.202,41
BENEFIX	47579,4	95.158,80	95.158,80	95.158,80
HELIXATE	96833,61111	193.667,22	193.667,22	193.667,22
KOGENATE	85774,46429	171.548,93	171.548,93	171.548,93
REFACTO	153171,4345	306.342,87	306.342,87	306.342,87
Fonte	50 % del Trattamento farmacologico In vita + 20%	Trattamento farmacologico In vita + 20%	Trattamento farmacologico In vita + 20%	Trattamento farmacologico In vita 20%

Costi indiretti

I parametri relativi ai costi indiretti sono i medesimi utilizzati nello studio 1. Non

Tabella 44. Costi indiretti associati agli stati del modello.

Stato	Valore	Fonte
	€	
In vita	117	Smith 1996: giorni in un anno persi pari a 1,3 in profilassi, valorizzati sulla base del reddito italiano

	90	Al giorno: Banca D'Italia- I bilanci delle famiglie italiane 2010
Intervento chirurgico	430,2	Gringeri 2003: 4,78 gg di ricovero per altre cause (non emorragia)
Sviluppo inibitori	189	Smith 1996: giorni in un anno persi pari a 0,8 per trattamenti episodici + 1,3 per profilassi, valorizzati sulla base del reddito italiano
Episodio emorragico	118,8	Gringeri 2003: 1,32 gg di ricovero per emorragia

Qualità di vita

I parametri relativi alla qualità di vita sono i medesimi utilizzati nello studio 1. Non si ritiene che la qualità di vita vari per farmaco ricombinante.

Tabella 45. Qualità di vita associata agli stati del modello.

Stato		Valore	Fonte
In vita	classe 0-15	0,95	Risebrough 2008; età 1-6 anni; profilassi
	classe 16-35	0,798	Scalone 2006 (classe 15-24)
	classe 36-50	0,675	Scalone 2006 (classe 35-44)
	classe 50+	0,533	Scalone 2006 (classe 55-64)
Intervento chirurgico	classe 0-15	0,875	Risebrough 2008; età 1-6 anni; profilassi con complicazioni
	classe 16-35	0,66	Miners 1999: Emofilia severa, Median EQ-5D
	classe 36-50	0,66	Miners 1999: Emofilia severa, Median EQ-5D
	classe 50+	0,533	Scalone 2006 (classe 55-64)
Sviluppo inibitori	classe 0-15	0,48	Schramm 2003 - Ekert 2001: pazienti pediatrici con sviluppo inibitori
	classe 16-35	0,399	50% della QoL In vita (proporzione simile a quella tra In Vita e Sviluppo Inibitori in Schramm 2003 per la classe 0-15)
	classe 36-50	0,3375	50% della QoL In vita
	classe 50+	0,2665	50% della QoL In vita
Episodio emorragico	classe 0-15	0,875	Risebrough 2008; età 1-6 anni; con sanguinamenti
	classe 16-35	0,8575	90% della QoL In vita (proporzione simile a quella tra In Vita e Sviluppo Inibitori in Schramm 2003 per la classe 0-15)
	classe 36-50	0,6075	90% della QoL In vita
	classe 50+	0,4797	90% della QoL In vita

Fattore di sconto: 3% (AIES 2009)

STUDIO 2 – Risultati del modello

Scenario Aledort et al. 2011 e Franchini et al. 2012

Durata del modello: 77 cicli

Risultati scontati totali:

Tabella 46. Risultati dello Studio 2. Scenari Gout et al. 2013

Costi diretti					Costi indiretti					Arm
In vita	Inibitori	Emorragia	Intervento	Morte	In vita	Inibitori	Emorragia	Intervento	Morte	
2.646.078.212	274.099.778	161.954.741	8.666.360	0	1.866.275	184.805	89.421	19.787	0	ADVATE
1.071.297.921	0	67.099.762	3.904.235	0	1.770.488	0	84.008	19.528	0	BENEFIX
2.214.908.853	121.899.851	134.232.788	6.649.292	0	1.826.762	83.916	85.401	17.375	0	HELIXATE
1.937.942.781	111.383.007	118.854.465	7.361.966	0	1.767.694	75.268	83.965	21.581	0	KOGENATE
2.558.684.485	1.115.156.294	154.526.725	9.435.692	0	1.331.679	774.286	63.429	15.874	0	REFACTO

Costi totale					Qualità di vita					Arm
In vita	Inibitori	Emorragia	Intervento	Morte	In vita	Inibitori	Emorragia	Intervento	Morte	
2.462.820.308	21.965.422	28.131.508	854.166	0	12.532	365	565	28	0	ADVATE
965.879.738	0	13.004.696	465.932	0	11.811	0	522	28	0	BENEFIX
2.025.078.981	11.515.878	27.627.678	811.914	0	12.428	167	546	25	0	HELIXATE
1.939.710.475	111.458.275	118.938.430	7.383.547	0	11.719	148	513	31	0	KOGENATE
2.560.016.164	1.115.930.579	154.590.155	9.451.566	0	8.814	1.525	390	23	0	REFACTO

Risultati scontati totali per paziente:

Tabella 47. Risultati dello Studio 2, per paziente. Scenario Gout et al. 2013.

Costi totali	Qualità di vita	
2.513.771	13,49	ADVATE
979.350	12,36	BENEFIX
2.065.034	13,17	HELIXATE
2.177.491	12,41	KOGENATE
3.839.988	10,75	REFACTO

Il farmaco che risulta associato a costi totali maggiore alla minore QoL è REFACTO.

Si sono effettuati confronti incrociati. Di seguito si riporta i risultati in termini di ICER. In grassetto è riportato il farmaco verso cui si realizza il confronto. Ad esempio, risulta che Kogenate vs. Advate consente un risparmio (- 336.281 €) ma è associato ad un peggioramento in termini di QoL (-1.08 QALYs).

Si nota che da nessun confronto emerge un farmaco costo-efficace a causa dei valori elevati dell'ICER.

Solo il farmaco REFACTO risulta dominato dagli altri farmaci ricombinanti a seguito degli altri costi incrementali e della bassa QoL che risulta dal modello e dalla scelta dei suoi parametri.

Tabella 48. Confronti tra farmaci ricombinanti. Scenario Gout et al. 2013

	Costi	QALYs	ICER	Commento
ADVATE				
HELIXATE	-448.737	-0,32	1.383.714	Non costo efficace
KOGENATE	-336.281	-1,08	311.407	Non costo efficace
REFACTO	1.326.217	-2,74	-484.213	Dominato
ADVATE	448.737	0,32	1.383.714	Non costo efficace
HELIXATE				
KOGENATE	112.456	-0,76	-148.835	Dominato
REFACTO	1.774.954	-2,41	-735.088	Dominato
ADVATE	336.281	1,08	311.407	Non costo efficace
HELIXATE	-112.456	0,76	-148.835	Dominante
KOGENATE				
REFACTO	1.662.498	-1,66	-1.002.085	Dominato
ADVATE	-1.326.217	2,74	-484.213	Dominante
HELIXATE	-1.774.954	2,41	-735.088	Dominante
KOGENATE	-1.662.498	1,66	-1.002.085	Dominante
REFACTO				

Scenario Gout et al. 2013

Durata del modello: 77 cicli

Risultati scontati totali:

Tabella 49. Risultati dello Studio 2.

Costi diretti					Costi indiretti					Arm
In vita	Inibitori	Emorragia	Intervento	Morte	In vita	Inibitori	Emorragia	Intervento	Morte	
796.006.090	6.059.878.418	50.583.861	2.293.467	0	594.511	4.215.826	28.853	5.356	0	ADVATE
230.046.502	5.696.483.451	14.646.556	826.069	0	407.046	4.051.812	19.045	4.213	0	BENEFIX
443.223.493	5.997.608.305	25.710.679	1.157.359	0	399.009	4.370.449	17.310	3.141	0	HELIXATE
421.949.948	5.897.330.913	25.280.817	1.693.985	0	414.005	4.357.387	18.799	5.016	0	KOGENATE
1.045.410.868	5.254.042.294	63.298.268	3.919.909	0	563.003	3.992.173	26.591	6.703	0	REFACTO

Costi totale					Qualità di vita					Arm
In vita	Inibitori	Emorragia	Intervento	Morte	In vita	Inibitori	Emorragia	Intervento	Morte	
769.051.024	541.279.001	14.412.762	609.381	0	4.092	8.426	187	8	0	ADVATE
215.243.297	601.453.143	5.451.916	318.849	0	2.737	8.152	118	6	0	BENEFIX
414.695.118	679.408.842	10.630.053	506.709	0	2.758	8.903	112	4	0	HELIXATE
422.363.953	5.901.688.300	25.299.616	1.699.001	0	2.761	8.053	114	7	0	KOGENATE
1.045.973.871	5.258.034.467	63.324.859	3.926.612	0	3.695	7.261	161	9	0	REFACTO

Risultati scontati totali per paziente:

Tabella 50. Risultati dello Studio 2, per paziente.

Costi totali	Qualità di vita	
1.065.163	8,82	ADVATE
626.301	7,57	BENEFIX
869.900	8,01	HELIXATE
3.706.046	7,62	KOGENATE
3.976.552	7,87	REFACTO

Si sono effettuati confronti incrociati. Di seguito si riporta i risultati in termini di ICER. In grassetto è riportato il farmaco verso cui si realizza il confronto.

Si nota che da nessun confronto emerge un farmaco costo-efficace a causa dei valori elevati dell'ICER.

Tabella 51. Confronti tra farmaci ricombinanti. Scenario Base.

	Costi	QALYs	ICER	Commento
ADVATE				
HELIXATE	-195.264	-0,81	239.886	Non costo efficace
KOGENATE	2.640.883	-1,20	-2.204.537	Dominato
REFACTO	2.911.389	-0,95	-3.061.744	Dominato
ADVATE	195.264	0,81	239.886	Non costo efficace
HELIXATE				
KOGENATE	2.836.147	-0,38	-7.386.858	Dominato
REFACTO	3.106.653	-0,14	-22.691.762	Dominato
ADVATE	-2.640.883	1,20	-2.204.537	Dominante
HELIXATE	-2.836.147	0,38	-7.386.858	Dominante
KOGENATE				
REFACTO	270.506	0,25	1.094.997	Non costo efficace
ADVATE	-2.911.389	0,95	-3.061.744	Dominante
HELIXATE	-3.106.653	0,14	-22.691.762	Dominante
KOGENATE	-270.506	-0,25	1.094.997	Non costo efficace
REFACTO				

STUDIO 2 – Analisi di sensibilità

Scenario Aledort et al. 2011 e Franchini et al. 2012

Sono state condotte analisi di scenario e successivamente è stata condotta un'analisi di sensibilità probabilistica con lo scopo di fornire, anche, un intervallo di confidenza ai risultati del modello.

Scenari alternativi

Come descritto nella Sezione Studio 2- Sviluppo inibitori sono stati individuati due scenari alternative allo scenario base. Uno Scenario – Estremo superiore e uno Scenario Worst Case. I parametri relativi ai due scenari alternativi sono di seguito riportati.

Per gli scenario alternativi le ipotesi fatte sono:

Tabella 52. Differenze tra gli scenario alternativi. Studio 2.

Scenario – Estremo superiore	Da in Vita a Sviluppo di inibitori	Da Sviluppo di inibitori a Episodi emorragici	Da Sviluppo inibitori a In Vita	Fonte
ADVATE	0,0111	0,003	0,006	Advate – Estremo superiore CI 95%
BENEFIX	0,0521	0,02605	0,0521	Recombinante – Estremo superiore CI 95%
HELIXATE	0,0069	0,00175	0,0035	Kogenate – FS – Estremo superiore CI 95%
KOGENATE	0,0069	0,00175	0,0035	Kogenate – FS – Estremo superiore CI 95%
REFACTO	0,0550	0,0078	0,0156	Refacto AF – Estremo superiore CI 95%

Worst – Scenario	Da in Vita a Sviluppo di inibitori	Da Sviluppo di inibitori a Episodi emorragici	Da Sviluppo inibitori a In Vita	Fonte
ADVATE	0,1159	0,0435	0,0870	Assimilato a Kogenate - FS
BENEFIX	0,2951	0,0697	0,1393	Assimilato a Recombinate
HELIXATE	0,1159	0,0435	0,0870	Assimilato a Kogenate - FS
KOGENATE	0,1159	0,0435	0,0870	Valori specifici di Kogenate - FS
REFACTO	0,2991	0,0812	0,1624	Valori specifici di Refacto

Nello Scenario Senza Inibitori sono state annullate le probabilità di transizioni a Sviluppo inibitori per tutti i farmaci ricombinanti.

I relativi risultati scontati e per paziente sono:

Tabella 53. Risultati degli scenari alternativi. Studio 2.

	Scenario Base		Scenario Estremo Superiore		Worst Scenario		Scenario Senza inibitori	
	Costi totali	QoL	Costi totali	QoL	Costi totali	QoL	Costi totali	QoL
ADVATE	2.513.771	13,49	2.365.275	13,04	1.838.190	11,35	2.636.481	13,85
BENEFIX	979.350	12,36	835.021	10,55	744.659	9,00	979.350	12,36
HELIXATE	2.065.034	13,17	1.963.938	12,79	1.528.917	10,92	2.111.053	13,33
KOGENATE	2.177.491	12,41	2.301.279	12,08	2.842.092	10,32	2.120.904	12,56
REFACTO	3.839.988	10,75	3.867.866	10,07	3.884.822	9,42	3.705.665	12,27

L'analisi per scenario porta alle stesse conclusioni dello scenario base. REFACTO risulta dominato, in un'ottica di costo-efficacia, dagli altri farmaci ricombinati. Risulta poi confermato che nel confronto KOGENATE vs. HELIXATE, risulta dominante HELIXATE.

Unico elemento di novità rispetto allo Scenario Base è che nello Worst Scenario è il risultato del confronto KOGENATE vs. ADVATE. Infatti nello Worst Scenario, ADVATE consente un risparmio incrementale ed insieme un guadagno incrementale in termini di QALY. Di conseguenza, ADVATE domina, in termini di costo-efficacia, KOGENATE. Mentre nello Scenario Estremo Superiore, l'ICER seppur elevato (€ 66.633) raggiunge un valore più vicino, anche se superiore, all'usuale soglia critica, rispetto a tutti gli altri ICER risultanti nell'analisi condotta.

STUDIO 2 – Discussione

Da questo primo tentativo di comparare tra di loro vari farmaci ricombinanti risulta che da nessun confronto emerge un farmaco costo-efficace. I valori dell'ICER si pongono sempre, sia nello scenario base che nei due scenari alternativi condotti, ben al di sopra della soglia critica.

Non emerge dalle analisi fatte un farmaco che risulta sempre dominato dagli altri farmaci ricombinanti (ADVATE, HELIXATE e KOGENATE) a seguito degli altri costi incrementali e della bassa QoL.

L'analisi condotta sui dati di Aledort et al. 2011 e Franchini et al. 2012 evidenzia come REFACTO può risultare dominato per i suoi più altri costi e più bassa QOL dagli altri farmaci. Tale risultato però non è robusto, dato che dall'analisi basata sui dati di Gout et al. 2013, risulta che REFACTO è dominato da ADVATE ed HELIXATE, mentre non è costo efficace rispetto a KOGENATE.

Su tale risultato incide anche il criterio seguito per valorizzare la QoL associata ai diversi trattamenti nel caso di sviluppo di inibitori. La QoL è stata distinta per classe di età e non per farmaco, da cui sui risultati incide l'età dei pazienti sottoposto ad un dato trattamento.

Sui risultati incidono:

- il costo dei farmaci per unità;
- la probabilità di sviluppare inibitori. Sebbene il recentissimo studio Gout et al. 2013 sembra limitare la criticità ai soli farmaci ricombinanti full length di seconda generazione, che presentano un rischio aumentato di sviluppo inibitori rispetto ai farmaci di terza generazione;
- la composizione per età della coorte di pazienti.

Bibliografia – Valutazione economica

1. Aledort LM, Navickis RJ, Wilkes MM. Can B-domain deletion alter the immunogenicity of recombinant factor VIII? A meta-analysis of prospective clinical studies. *J Thromb Haemost.* 2011 Nov;9(11):2180-92.
2. Bohn RL, Avorn J, Glynn RJ, et al. Prophylactic use of factor VIII: an economic evaluation. *Thromb Haemost* 1998;79:932-7.
3. Capri C, Ricciardi W. Advate nel trattamento dell'emofilia A - analisi costo-efficacia della terapia on-demand vs. profilassi basata sull'emivita del prodotto. *IJPH - Year 9, Volume 8, Number 2, Suppl. 1, 2011.*
4. Carlsson KS, Höjgård S, Lethagen S, Lindgren A, Berntorp E, Lindgren B. Willingness to pay for on-demand and prophylactic treatment for severe haemophilia in Sweden. *Haemophilia* 2004; 10: 527-41.
5. Carlsson KS, Höjgård S, Lindgren A, Lethagen S, Schulman S, Glomstein A, Tengborn L, Berntorp E, Lindgren B. Costs of on-demand and prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden. *Haemophilia.* 2004 Sep;10(5):515-26
6. Colombo GL, Di Matteo S, Mancuso ME, Santagostino E. Cost-utility analysis of prophylaxis versus treatment on demand in severe hemophilia A. *Clinicoecon Outcomes Res* 2011; 3: 55-61.
7. Coppola A, Tagliaferri A, Di Capua M, Franchini M. Prophylaxis in children with hemophilia: evidence-based achievements, old and new challenges. *Semin Thromb Hemost.* 2012 Feb;38(1):79-94.
8. de Waure C, Cadeddu C, Gualana MR, Nicolotti N, Di Nardo F, Ricciardi W. Gestione terapeutica dell'emofilia A. *IJPH - Year 9, Volume 8, Number 2, Suppl. 1, 2011*
9. Di Minno MN, Di Minno G, Di Capua M, Cerbone AM, Coppola A. Cost of care of haemophilia with inhibitors. *Haemophilia.* 2010 Jan;16(1):e190-201.
10. Ekert H, Brewin T, Boey W, Davey P, Tilden D. Cost-utility analysis of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in six children with long-standing inhibitors to factor VIII or IX. *Haemophilia.* 2001 May;7(3):279-85.
11. Escobar MA. Health economics in haemophilia: a review from the clinician's perspective. *Haemophilia.* 2010 May;16 Suppl 3:29-34.
12. Farrugia A, O'Mahony B, Cassar J. Health technology assessment and haemophilia. *Haemophilia.* 2012 Mar;18(2):152-7.
13. Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, Cruciani M. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012 Jan;81(1):82-93.
14. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E, Chambost H, Kurnik K, Liesner R, Petrini P, Platokouki H, Altisent C, Oldenburg J, Nolan B, Garrido RP, Mancuso ME, Rafowicz A, Williams M, Clausen N, Middelburg RA, Ljung R, van der Bom JG; PedNet and Research of Determinants of INhibitor development (RODIN) Study Group. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood* 2013;121(20):4046-55.
15. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S, van Geet C, Kenet G, Mäkiperna A, Molinari AC, Muntean W, Kobelt R, Rivard G, Santagostino E, Thomas A, van den Berg HM; PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *Engl J Med.* 2013 Jan 17;368(3):231-9.
16. Gringeri A, Mantovani LG, Scalone L, Mannucci PM; COCIS Study Group. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. *Blood.* 2003 Oct 1;102(7):2358-63.
17. Hay JW, Zhou ZY. Economical comparison of APCC vs. rFVIIa for mild-to-moderate bleeding episodes in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia.* 2011 Sep;17(5):e969-74.
18. Hay CR, Palmer B, Chalmers E, Liesner R, Maclean R, Rangarajan S, Williams M, Collins PW; United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. *Blood* 2011;117(23):6367-70.
19. Lippert B, Berger K, Berntorp E, Giangrande P, van den Berg M, Schramm W, Siebert U; European Haemophilia Economic Study Group. Cost effectiveness of haemophilia treatment: a cross-national assessment. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2005 Oct;16(7):477-85.
20. Lorenzo JI, Lopez A, Altisent C, Aznar JA (2001) Incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia: the importance of patient age. *Br J Haematol* 113: 600-603.
21. Knight C, Paisley S, Wight J, Jones ML. Economic modelling of different treatment strategies for haemophilia A with high-responding inhibitors. *Haemophilia.* 2003 Jul;9(4):521-40.

23. Mancuso ME, Mannucci PM, Rocino A, Garagiola I, Tagliaferri A, et al. Source and purity of factor VIII products as risk factors for inhibitor development in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2012. 10: 781-790.
24. Mannucci PM, Gringeri A, Peyvandi F, Santagostino E (2007) Factor VIII products and inhibitor development: the SIPPET study (survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers). *Haemophilia* 13 Suppl 5: 65-68.
25. Mannucci PM, Mancuso ME, Santagostino E. How we choose factor VIII to treat hemophilia. *Blood*. 2012 May 3;119(18):4108-14.
26. Miners A. Revisiting the cost-effectiveness of primary prophylaxis with clotting factor for the treatment of severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2009 Jul;15(4):881-7.
27. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, et al. Cost-utility analysis of primary prophylaxis versus treatment on-demand for individuals with severe haemophilia. *Pharmacoeconomics* 2002;20:759-74.
28. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Jenkinson C, Kind P, Lee CA. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia. *Haemophilia*. 1999 Nov;5(6):378-85.
29. Nerich V, Tissot E, Faradji A, Demesmay K, Bertrand MA, Lorenzini JL, Briquel ME, Pouzol P, Woronoff-Lemsi MC. Cost-of-illness study of severe haemophilia A and B in five French haemophilia treatment centres. *Pharm World Sci*. 2008 Jun;30(3):287-92.
30. Risebrough N, Oh P, Blanchette V, Curtin J, Hitzler J, Feldman BM. Cost-utility analysis of Canadian tailored prophylaxis, primary prophylaxis and on-demand therapy in young children with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2008 Jul;14(4):743-52.
31. Scalone L, Mantovani LG, Mannucci PM, Gringeri A; COCIS Study Investigators. Quality of life is associated to the orthopaedic status in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2006 Mar;12(2):154-62.
32. Schramm W, Berger K. Economics of prophylactic treatment. *Haemophilia*. 2003 May;9 Suppl 1:111-5; discussion 116.
33. Schramm W, Gringeri A, Ljung R, Berger K, Crispin A, Bullinger M, Giangrande PL, Von Mackensen S, Mantovani LG, Nemes L, Serban M; ESCHQOL Study Group. Haemophilia care in Europe: the ESCHQOL study. *Haemophilia*. 2012 Sep;18(5):729-37.
34. Schramm W, Royal S, Kroner B, Berntorp E, Giangrande P, Ludlam C, Gringeri A, Berger K, Szucs T; for the European haemophilia economic study group. Clinical outcomes and resource utilization associated with haemophilia care in Europe. *Haemophilia*. 2002 Jan;8(1):33-43.
35. Sferrazza A, Veneziano MA, de Waure C, Capri S, Ricciardi W. Risorse utilizzate dal Servizio Sanitario Nazionale e relativi costi per la gestione dell'emofilia A. *IJPH - Year 9, Volume 8, Number 2, Suppl. 1, 2011*.
36. Smith PS, Teutsch SM, Shaffer PA, Rolka H, Evatt B. Episodic versus prophylactic infusions for hemophilia A: a cost-effectiveness analysis. *J Pediatr* 1996; 129: 424-31.
37. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A; Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013 ;19(1):e1-47.
38. Swedish Council on Health Technology Assessment. Treatment of Hemophilia A and B
39. and von Willebrand Disease. May 2011.
40. Tagliaferri A, Rivolta GF, Iorio A, Oliovecchio E, Mancuso ME, Morfini M, Rocino A, Mazzucconi MG, Franchini M; Italian Association of Hemophilia Centers, Ciavarella N, Scaraggi A, Valdrè L, Tagariello G, Radossi P, Muleo G, Iannaccaro PG, Biasoli C, Vincenzi D, Serino ML, Linari S, Molinari C, Boeri E, La Pecorella M, Carloni MT, Santagostino E, Di Minno G, Coppola A, Rocino A, Zanon E, Spiezia L, Di Perna C, Marchesini M, Marcucci M, Dragani A, Macchi S, Albertini P, D'Inca M, Santoro C, Biondo F, Piseddu G, Rossetti G, Barillari G, Gandini G, Giuffrida AC, Castaman G. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990-2007. *Haemophilia*. 2010 May;16(3):437-46.
41. Wight J, Paisley S (2003) The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 9: 418-435.

Analisi etica

Metodi e Materiali

Metodologia e sistema assiologico di riferimento adottati

La presente analisi verte sugli aspetti etici relativi al trattamento dei pazienti adulti e pediatrici con emofilia A e B tramite l'utilizzo di farmaci ricombinanti disponibili, con particolare riferimento alla situazione nella regione Lazio. La metodologia adottata è quella propria dell'Health Technology Assessment (HTA) (Lehoux et al. 2000; Van der Wilt et al. 2000; Hofmann 2005, 2008; Sacchini et al., 2008, 2009, 2010; Pasternack et al., 2009). Nel dettaglio, verrà utilizzata la griglia analitica dell'*HTA Core Model for Medical and Surgical Interventions dell'European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) Project* (EUnetHTA Project, 2008).

Inoltre, tra i diversi approcci etici elencati nell'EUnetHTA Core Model sui quali saggiare la citata griglia, è stato scelto quello centrato sul valore-persona (personalismo ontologicamente fondato, anche denominato "modello triangolare") (Sgreccia, 20074; Carrasco, 2004; Spagnolo, 2004; Sacchini et al. 2008, 2009, 2010; EUnetHTA Project, 2008).

L'analisi etica è finalizzata sia ad identificare eventuali criticità valoriali relative all'oggetto dell'analisi sia a valutare l'appropriatezza etica dei possibili indirizzi risolutivi e si svolge in tre fasi: 1. conoscitiva (sugli aspetti "tecnici" della tecnologia in oggetto; 2. valoriale (di confronto con il sistema di valori dichiarato); 3. deliberativa (il parere motivato).¹

Materiali di studio

L'analisi etica si basa sulla ricognizione della letteratura/documentazione disponibile, adottando i seguenti criteri:

1. la ricerca di letteratura/documentazione bioetica specifica dedicata all'oggetto dell'analisi. La "query" è stata effettuata sull'archivio elettronico PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> - ultimo accesso: 4.7.13) della National Library of Medicine degli US National Institutes of Health (NIH).

La strategia di ricerca ha previsto l'utilizzo di termini Mesh, nell'abstract o nel testo del contributo, riferibili alla nosologia in oggetto (hemophilia), alla tipologia analitica (ethic*, bioethic*) ed alla metodologia adottata (health technology assessment, hta) combinati mediante operatori booleani (OR / AND). Sono stati inoltre adottati i seguenti limiti: periodo di riferimento: gennaio 1967-Luglio 2013. Il criterio di inclusione prescelto è relativo agli aspetti etici legati alla nosologia in oggetto, possibilmente in un contesto di HTA. Le diverse combinazioni hanno prodotto i seguenti risultati:

- "hemophilia" AND "health technology assessment OR hta": 9 riferimenti bibliografici di cui 2 pertinenti ai fini della analisi;
- "hemophilia" AND "ethic* OR bioethic*": 131 riferimenti bibliografici, di cui 11 pertinenti;
- "hemophilia" AND "ethic* OR bioethic*" AND "health technology assessment OR hta": 1 riferimento ma non pertinente all'oggetto dell'analisi;

¹ Per ulteriori dettagli metodologici, in particolare sul sistema assiologico adottato (modello personalista) e il suo utilizzo combinato con l'*EUnetHTA Core Model* cfr. l'Allegato 1 a fine documento.

2. la valutazione economica del trattamento dell'emofilia nella Regione Lazio contenuta nel presente report;

3. letteratura generale essenziale sia sul dominio etico nel campo dell'HTA (9 riferimenti) sia sulla bioetica generale (8 riferimenti).

Risultati

Fase conoscitiva

La tecnologia in oggetto è rappresentata dai Fattori della coagulazione VIII e IX ricombinanti attualmente disponibili per il trattamento profilattico cronico dei pazienti (adulti e pediatrici) con emofilia A e B, particolarmente nella Regione Lazio (Fattore VIII: Advate[®], Helixate[®], Kogenate[®], Refacto[®]; Fattore IX: Benefix[®]) (Sharathkumar et al 2011; Gringeri 2011; Makris et al 2011; Berntorp et al 2012; Mannucci et al. 2012; Farrugia et al. 2012; ; Makris 2012; Srivastava et al. 2013; Gouw et al. 2013).

Le revisioni più recenti della letteratura mostrano che i prodotti ricombinanti disponibili sono similmente efficaci nella terapia sostitutiva cronica della emofilia sia dal punto di vista della prevenzione/controllo della patologia (>90% già dopo 1-2 somministrazioni) sia della sicurezza (dai primi anni '90 ad oggi non è più stato segnalato alcun caso di trasmissione di agenti virali in pazienti emofilici in terapia, a motivo della elevata efficacia delle tecniche di individuazione ed eradicazione di agenti patogeni nei preparati). Inoltre, il trattamento cronico con farmaci ricombinanti consente anche una efficace prevenzione dello sviluppo di alloanticorpi inibitori l'attività coagulante nei pazienti precedentemente non trattati. Peraltro, in caso di sviluppo di inibitori del Fattore VIII, questo viene contrastato con complessi protrombinici attivati (activated prothrombin complex concentrates (APCCs)) e Fattore VII ricombinante (Valentino 2009).

I trattamenti con ricombinanti vengono stratificati per tre categorie di pazienti: 1. emofilici A pediatrici naïve (previously untreated patients PUP)); 2. emofilici già trattati con diverse terapie (previously treated patients (PTP)); 3. emofilici con ITI (immune tolerance induction) da inibitori.

Il risultato complessivo è un allineamento della aspettativa di vita dei pazienti a quella della popolazione maschile generale, almeno nei Paesi economicamente sviluppati.

Dal punto di vista della efficacia pratica (effectiveness), i farmaci ricombinanti possono considerarsi intercambiabili, a condizione di appropriati dosaggi ed una attenta personalizzazione della cura (Fischer 2012). Conseguentemente, il criterio di scelta – secondo la letteratura più recente – dovrebbe tener conto in primo luogo di un fattore clinico (il profilo efficacia/sicurezza e la prevenzione/gestione dello sviluppo di inibitori del Fattore VIII, quest'ultimo legato anche a fattori individuali ed ambientali) e, in secondo luogo, di uno extra-clinico (il costo del farmaco, di cui si dirà più avanti in tema di questioni etiche relative alla giustizia distributiva).

Fase valoriale

L'emofilia impatta sia sulla vita sia sulla qualità della vita del paziente, quest'ultima legata alle possibili limitazioni nella vita quotidiana dovute al rischio emorragico ed alle sue complicanze (come, ad esempio, l'emartro). Diventa pertanto cruciale, dal punto di vista etico, la valutazione del beneficio reale atteso con i prodotti terapeutici disponibili, a fronte del loro profilo di sicurezza (possibili eventi avversi/effetti collaterali) (Berntorp 2002; Di Michele et Al 2006; Sharathkumar et Al 2011; Sulser 2006).

Riguardo le tecnologie oggetto della presente analisi, i dati di letteratura clinica mostrano un livello elevato tanto di efficacia quanto di sicurezza per i diversi prodotti disponibili.

Stante quanto sopra detto, il profilo efficacia/sicurezza delle tecnologie in oggetto richiede:

1. la periodica rivalutazione dell'effectiveness dello *standard-of-care* (SOC) attraverso follow-up di lungo termine (studi "real life") e, nel caso di nuovi farmaci, tempestivi studi clinici di confronto diretto tra SOC e nuovo prodotto, senza escludere le fasce anagraficamente più elevate di popolazione. In particolare, sono auspicabili prodotti dalla emi-vita più lunga che consentano una diradazione della frequenza di assunzione con un conseguente incremento della qualità della vita (qdv);
2. la costante sorveglianza su possibili contaminazioni delle colture cellulari di produzione dei farmaci ricombinanti. Se è vero, infatti, che i livelli di sicurezza sono diventati elevatissimi (Mannucci et al 2012) dal momento che non si segnalano più da molti anni casi di contaminazione/mancata inattivazione intra-factory di (vecchi e nuovi) patogeni– non va dimenticato come detti farmaci siano comunque dei prodotti biologici per cui il "rischio zero" è da considerarsi irrealistico e, conseguentemente, la sorveglianza non va mai abbassata così come una efficace comunicazione sociale in merito.²
3. Da ultimo, la necessità di distinguere, senza separarli, i diversi livelli di beneficio (b. clinico [proprio del giudizio medico], b. percepito dal malato [l'autovalutazione del paziente del suo bene personale, relativamente alla gravosità/accettabilità di un trattamento], b. sociale [relativo alle scelte di giustizia distributiva]) (ripreso e modificato da: E.D. Pellegrino et al., 1988).

Riguardo il rispetto dell'*autonomia responsabile* del paziente con emofilia, il fondamento etico (prima che deontologico e giuridico) di qualsiasi atto medico è costituito dalla relazione operatore sanitario – paziente basata sulla "beneficità nella fiducia" (E.D. Pellegrino et al., 1988). In essa si sviluppa una appropriata informazione cui segue il consenso del paziente al piano di trattamento proposto. Dunque, la fondazione etica dell'obbligo da parte del medico di richiedere l'adesione del paziente, fin dove e quando è possibile, si radica sul riconoscimento della dignità individuale alla quale si coordina il cosiddetto "principio di autonomia" entro il limite rappresentato dal bene-vita (Comitato Nazionale per la Bioetica, 1992; FNOM-CeO, 2006; Fiori, 2000; Ermini, 2002). In tal modo, il medico rappresenta per il paziente (o per l'avente diritto), il riferimento competente ed autorevole dal punto di vista dell'informazione. Dunque, la valutazione sulla opportunità clinica di utilizzare una terapia dell'emofilia con fattori della coagulazione ricombinanti riposa sul medico – alla luce delle prove di efficacia disponibili, della condizione del singolo paziente e dell'esperienza del curante - così come il ruolo informativo finalizzato al consenso.

Come per qualsiasi altra terapia, anche per le tecnologie in oggetto è richiesto che il medico fornisca al paziente una informazione esauriente, realistica e chiara sui benefici ed i possibili eventi avversi/effetti collaterali, considerando il livello di vulnerabilità della persona. Pertanto, fatti salvi i requisiti generali di una appropriata informazione (offerta e comprensione dell'informazione, libertà e capacità decisionale) ai fini dell'ottenimento del consenso, non sussisterebbero ulteriori istanze etico-deontologiche da adempiere nel caso in oggetto, raccomandando peraltro una compartecipazione attiva del paziente attraverso strategie "patient-centred/oriented" (Sulser 2006).

Infine, rispetto all'impatto sulla dignità percepita dal malato così come sulle sue convinzioni culturali, morali o religiose, va attenzionata la possibilità di un rifiuto della terapia per motivazioni religiose.

² A titolo esemplare, si rammenta che l'*European Medicines Agency* (EMA) nel 2009 ha segnalato la presenza di calicivirus (vesivirus 2117) nei bioreattori dedicati alla produzione dell'enzima ricombinante imiglucerasi, un enzima utilizzato per la malattia di Gaucher.

La giustizia - declinata secondo socialità, sussidiarietà e solidarietà ed improntata al valore-persona - giustifica in generale la disponibilità di terapie sempre più atte a gestire efficacemente l'emofilia, assicurando contestualmente la sostenibilità organizzativa ed economico-finanziaria dei servizi sanitari.

Le istanze di giustizia richiedono l'esame di due aspetti a valenza etica:

1. la verifica della possibilità, per ogni membro della comunità civile, di eguale accesso alle cure efficaci per uguali bisogni di salute, cioè la capacità del Servizio sanitario di garantire equitativamente nei diversi territori la disponibilità di un determinato farmaco una volta autorizzato e, conseguentemente, i necessari requisiti ordinamentali e strutturali/organizzativi;
2. l'accertamento e il perseguimento della sostenibilità economico-finanziaria ed organizzativa del Servizio sanitario nel suo complesso.

Ai fini della valutazione dei due punti appena enunciati appare pertanto decisiva, una volta accertata l'efficacia clinica, la disponibilità di analisi economiche che valutino il rapporto costo/efficacia e il relativo "budget impact" delle tecnologie in oggetto. Ebbene, le analisi economiche disponibili - segnatamente quella svolta nel presente report con particolare riferimento alla situazione della regione Lazio - induce a considerare quanto segue:

- lo switch da un ricombinante all'altro sulla base di ragioni economiche (il costo inferiore della eventuale alternativa al trattamento fino al momento praticata) si configura come eticamente accettabile alle seguenti condizioni: 1. la simile efficacia clinica dei prodotti a confronto (e nel caso di specie essa è confermata); 2. comunque sia, la decisione sul passaggio da un ricombinante all'altro è subordinata ad una valutazione previa della indicazione clinica per il singolo paziente a beneficiare dello "switch", di pertinenza medica, seguita da una appropriata informazione al paziente da parte del medico cui segue il relativo consenso del malato;
- conseguentemente, si configura parimenti giustificabile, dal punto di vista della giustizia distributiva, procedere a politiche di allineamento del prezzo dei farmaci ricombinanti disponibili.

Stante la configurazione regionale dell'assistenza sanitaria, dal punto di vista organizzativo-strutturale l'attenzione etica si appunta sulle possibili diseguità nell'accesso alle cure legate alle particolari scelte regionali.

Pertanto, sul versante della giustizia rimangono da monitorare costantemente:

- la realtà epidemiologica (cfr. Istituto Superiore di Sanità. Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite. Rapporto 2011), al fine di aggiornare tempestivamente le necessità territoriali dei farmaci e, pertanto, la loro disponibilità;
- l'equità inter-/intra-regionale relativamente alla distribuzione dei diversi ricombinanti ed all'accesso ai centri/servizi di cura.

Occorre, infine, curare/perseguire strategie di comunicazione/informazione sociale basate su dati realistici, non emotivi né ideologici, in ordine:

- o al profilo efficacia/sicurezza dei diversi trattamenti ricombinanti per l'emofilia;
- o al possibile risparmio di risorse derivante dalle possibilità di switch tra ricombinanti, sempre fatta salva la parità di efficacia tra i diversi trattamenti, risparmio finalizzato ad assicurare la sostenibilità del sistema di cure senza penalizzare comunque il diritto del singolo alle migliori cure disponibili;
- o più in generale, al superamento di alcuni luoghi comuni sociali in tema di assistenza sanitaria, tra i quali segnaliamo: la presunta proporzionalità diretta tra costo del farmaco e la sua efficacia; la aprioristica

superiorità di una terapia innovativa rispetto allo SOC e, infine, l'equità concepita secondo un erroneo egualitarismo del tipo "dare tutto a tutti" in modo indifferenziato, senza considerare la singolarità di ogni malato.

Fase deliberativa

In conclusione, l'analisi etica sull'uso dei diversi farmaci ricombinanti per il trattamento dell'emofilia mostra allo stato un profilo positivo alla luce del sistema assiologico assunto, fatte salve le condizioni di attenzione etica segnalate, relativamente al profilo efficacia/sicurezza, al rispetto di una autonomia responsabile dei diversi stakeholders ed alle istanze di giustizia distributiva.

Bibliografia –Analisi etica

1. Berntorp E. (2002). Progress in haemophilic care: ethical issues. *Haemophilia*, 8: 435–8.
2. Berntorp E, Astermark J, Baghaei F, et Al. (2012). Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment. *Haemophilia*, 18: 158–65.
3. Carrasco de Paula I. (2004). Il concetto di persona e la sua rilevanza assiologica: i principi della bioetica personalista. *Medicina e Morale* 2: 265–278.
4. Comitato Nazionale per la Bioetica (1992). *Informazione e consenso all'atto medico*. Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria.
5. Di Michele D, Chuansumrit A, London AJ, et Al. (2006). Ethical issues in haemophilia. *Haemophilia*, 12, (Suppl. 3): 30–5.
6. Ermini M. (2002). Il consenso informato tra teoria e pratica. *Medicina e Morale* 3: 493-504.
7. EUnetHTA, Work Package 4 (2008). The HTA Core Model, HTA Core Model for Medical and Surgical Interventions (v 1.0r). In: http://www.eunetha.net/Public/EUnetHTA_Deliverables_project_2006-2008 (accesso del 14.4.2013).
8. Farrugia A, O'Mahony B, Cassar J. (2012). Health technology assessment and haemophilia. *Haemophilia*, 18 : 152–7.
9. Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici-Chirurghi e Odontoiatri, (2006). Codice di Deontologia medica. In: <http://www2.fnomceo.it/PortaleFnomceo/showVoceMenu.2puntOT?id=5> (accesso del 14.4.2013).
10. Fiori A. (2000). Il dovere del medico di informare il paziente: senza più limiti? *Medicina e Morale* 3: 443-447.
11. Fischer K. (2012). Prophylaxis for adults with haemophilia: one size does not fit all. *Blood Transfus*, 10: 169-73.
12. Gringeri A. (2011). Factor VIII safety: plasma-derived versus recombinant products. *Blood Transfus*, ;9: 366-70.
13. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et Al. (2013). PedNet and Research of Determinants of INhibitor development (RODIN) Study Group. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood* 121(20):4046-55.
14. Hofmann B. (2005). Toward a procedure for integrating moral issues in health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care*; 21 (3): 312-318.
15. Hofmann B. (2008). Why ethics should be part of health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care*; 24 (4): 423-429.
16. Istituto Superiore di Sanità. Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite. Rapporto 2011, Rapporti ISTISAN, 12/55. In: http://www.iss.it/binary/publ/cont/12_55_web.pdf (accesso del 4.7.13))
17. Lehoux P, Blume S. (2000). Technology Assessment and the Sociopolitics of Health Technologies. *Journal of Health Politics, Policy and Law*; 25 (6): 1083-1118.
18. Makris M, Calizzani G, Fischer K, et Al. (2011). The European Haemophilia Safety Surveillance system. *Thrombosis Research* 127 Suppl. 2: S22–S25
19. Makris M. (2012). Prophylaxis in haemophilia should be life-long. *Blood Transfus*, 10: 165-8.
20. Mannucci PM, Mancuso ME, Santagostino E. (2012). How we choose factor VIII to treat hemophilia. *Blood*, 119: 4108-14.
21. Pasternack I., Anttila H., Mäkelä M., Ikonen T., Räsänen P., Lampe K., Van Brabandt H., Cleemput I., De Laet C., Marchetti M., Refolo P., Sacchini D., Kunz R., Nordmann A. Lühmann D., Freyschuss B.; European network for

- Health Technology Assessment (EUnetHTA) (2009). Testing the HTA Core Model: experiences from two pilot projects. *Int J Technol Assess Health Care*; 25, Suppl 2:21-7.
22. Pellegrino E.D., Thomasma D.C. (1988). *For the patient's good: the restoration of beneficence in health care*. Cambridge (MA), Oxford University Press, 1988.
 23. Sacchini D., Refolo P., Virdis A. (2008). Gli approcci alle valutazioni etiche nei processi di Health Technology Assessment. *Medicina e Morale*, 2008, 2: 319-349.
 24. Sacchini D., Virdis A., Refolo P., Pennacchini M., and Carrasco de Paula I. (2009). Health Technology Assessment (HTA): Ethical Aspects. *Medicine, Health Care and Philosophy*, 2009, 12 (4): 453-457.
 25. Sacchini D., Refolo P., Spagnolo A.G. (2010). La valutazione della dimensione etica. in Cicchetti A., Marchetti M. (a cura di), *Manuale di Health Technology Assessment*, Roma: Il Pensiero Scientifico Editore: 173-190.
 26. Sgreccia, E. (2007⁴). *Manuale di Bioetica. I. Fondamenti ed etica biomedica*, Milano: Vita e Pensiero.
 27. Sharathkumar AA, Carcao M. (2011). Clinical Advances in Hemophilia Management. *Pediatr Blood Cancer*, 57: 910-20.
 28. Spagnolo A.G. (2004). Metodología de la ética clínica y enfoque personalista en las decisiones médicas. *Vida y etica*; 5 (2): 95-103.
 29. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. (2013). Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 19(1):e1-47.
 30. Sulser E. (2006). A Patient's Perspective on Hemophilia. *Semin Hematol* 43(suppl 3): S13-S16.
 31. Valentino LA. (2009). The benefits of prophylactic treatment with APCC in patients with haemophilia and high-titre inhibitors: a retrospective case series. *Haemophilia*, 15: 733-42.
 32. Van der Wilt GJ, Reuzel R, Banta HD (2000). The ethics of assessing health technologies. *Theoretical Medicine and Bioethics*; 21 (1): 103-115.

Allegato 1

Il modello etico personalista afferma la persona umana quale valore di riferimento delle scelte in campo biomedico-sanitario, sia quelle individuali (tra l'altro codificate dalla ininterrotta tradizione medica, esplicitata oggi nei codici deontologici) sia quelle sociali (queste ultime declinate secondo socialità, sussidiarietà e solidarietà, peraltro a fondamento formale del Servizio Sanitario Nazionale incluse le attuali strutturazioni regionali).

La procedura analitica prevede tre fasi (di qui la denominazione "triangolare"): conoscitiva, valoriale, deliberativa. È nelle prime due fasi che si applica la griglia analitica (cfr. Tabella 1) del dominio etico dell'*EUnetHTA Core Model*.

La *fase conoscitiva* include i dati empirici sulla tecnologia in oggetto (clinici, epidemiologici, biotecnologici, economici, organizzativi, legali, sociali, ecc.) di possibile interesse etico, attingendo dunque dalla letteratura/documentazione disponibile sugli altri domini di un(tecnico, efficacia, sicurezza, organizzativo, economico, sociale, etc.).

La *fase valoriale* muove dalla base dati conoscitiva per verificare la eventuale emergenza di specifici aspetti a rilevanza etica, cioè valori in gioco o in conflitto, alla luce del sistema assiologico prescelto.

Per l'analisi etica vengono dunque esaminati i seguenti parametri: il *beneficio* (diagnostico, terapeutico, preventivo) e il contestuale evitamento di danni sproporzionati al risultato clinico atteso per il paziente (sicurezza, tollerabilità), fondati sulla prescrizione ippocratica non nocere, ripresa anche nel dibattito bioetico contemporaneo a partire dalla difesa della vita umana e, coordinatamente, della sua integrità e qualità; il *rispetto congiunto della libertà e della responsabilità* dei soggetti coinvolti (paziente, operatore sanitario, istituzione sanitaria); le istanze di *giustizia commutativa e distributiva* (in chiave di socialità, sussidiarietà e solidarietà), inclusa la sostenibilità/compatibilità economico-finanziaria, organizzativa ed ordinamentale.

La *fase deliberativa* porta a sintesi l'analisi svolta formulando la valutazione etica complessiva.

Per un quadro sinottico della metodologia adottata cfr. la sottostante Tabella 1.

Tabella 1. Schema relativo all'utilizzo dell'*EUnetHTA Core Model ethical domain* alla luce del modello etico personalista (triangular model)³

Dominio	Topico	Questione
Etico	Fase conoscitiva: aspetti generali	In cosa consiste la tecnologia, per quale indicazione clinica viene adoperata e come viene utilizzata?
		La tecnologia si propone come innovativa, come "aggiunta" ad uno standard o come sostituzione di quest'ultimo?
	Fase valoriale: rispetto della vita fisica, principio terapeutico, rispetto della dignità della persona	Quali sono i benefici prevedibili per i pazienti a seguito dell'utilizzo della tecnologia?
		Quali sono gli effetti collaterali/eventi avversi prevedibili a seguito dell'utilizzo della tecnologia?
		Chi ha il compito di mettere a confronto i danni e i benefici derivanti dall'utilizzo della tecnologia, valutandone la preferibilità rispetto ad altre?
		Sono prevedibili benefici e/o danni potenziali per gli altri <i>stakeholders</i> a seguito dell'utilizzo della tecnologia?
		L'impiego della tecnologia mette in discussione il rispetto della dignità del paziente?
		L'impiego della tecnologia mette in discussione convinzioni religiose, culturali o morali del paziente?
		L'impiego della tecnologia mette in discussione il rispetto della dignità umana e professionale dell'operatore sanitario?
	Fase valoriale: libertà e responsabilità	L'impiego della tecnologia mette in discussione convinzioni religiose, culturali o morali dell'operatore sanitario?
		L'uso della tecnologia inficia l'autonomia del paziente? Il suo utilizzo comporta particolari rischi/problematicità delle quali il paziente deve essere informato?
	Fase valoriale: socialità e sussidiarietà	Qual è il grado di vulnerabilità dei pazienti che ricorrono alla tecnologia?
		Quali sono le conseguenze derivanti dall'impiego della tecnologia a livello di giustizia (commutativa e distributiva) nel sistema sanitario? Ovvero, i principi di socialità e di sussidiarietà vengono sostanzialmente rispettati?
	Fase deliberativa	L'impiego della tecnologia può produrre cambiamenti nei ruoli professionali?
In conclusione, l'utilizzo della tecnologia risulta essere eticamente lecito?		

³ Da: Sacchini D., Refolo P., Spagnolo A.G., *La valutazione della dimensione etica*, in Cicchetti A., Marchetti M. (a cura di), *Manuale di Health Technology Assessment*, Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2010: 173-190.

