



ORIGINAL
RESEARCH

Costi della terapia dell'emofilia A in Italia: confronto dell'uso di FVIII plasmaderivato e ricombinante mediante un modello di simulazione ad eventi discreti (DES)

Costs of treatment of haemophilia A in Italy: comparison of the use of plasma-derived and recombinant FVIII using a discrete event simulation (DES) model

Mario Eandi¹, Lorenzo Pradelli², Massimiliano Povero²

¹ Dipartimento Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università degli Studi di Torino

² AdRes, Health Economics & Outcome Research, Torino

ABSTRACT

OBJECTIVE: To simulate haemophilia A (HA) real-life management and compare the cost of different treatment strategies, both with plasma-derived and recombinant factor VIII (pdFVIII and rFVIII, respectively), from the perspective of the Italian NHS.

METHODS: A discrete event (micro-)simulation (DES) model was developed to reproduce every possible HA patient clinical pathway: on-demand (OD) treatment of bleeding, continuous or discontinuous prophylaxis (PRO) with FVIII, inhibitors-tolerance-induction treatment (ITI), surgery in case of severe disability. Patient characteristics, treatment indications and disease evolution were modeled basing on data available in clinical literature in order to represent the actual state of art of HA management. In addition to the baseline scenario, reproducing current HA management, alternative strategies were simulated to explore the impact on the cost borne by the Italian NHS for these patients. Only differential direct sanitary costs were considered in the simulation, with a 3.5% discount rate.

RESULTS: Baseline scenario results show difference between patients treated with pdFVIII and those treated with rFVIII: mean lifetime HA patient management cost was estimated at € 1,332,373 with pdFVIII treatment, compared with € 2,013,222 for rFVIII. The saving is due mainly to the lower acquisition cost of pdFVIII. Total medical costs are strongly and positively correlated with HA severity: cost per patient increases from € 86,269 (mild HA) to € 1,509,231 (severe HA) for patients treated with pdFVIII and from € 147,900 to € 2,621,540 in patients treated with rFVIII. All analyses conducted in the study lead to the conclusion that the use of pdFVIII is much less expensive than rFVIII, but therapeutically equivalent.

CONCLUSION: Management of HA patients is complex and difficult to optimize; although involving a limited number of patients, lifetime management costs for the Italian NHS are extremely high. The main advantage of this model lies in the capability of estimating the economic impact of different strategic choices and economic/regulatory constraints.

Keywords

Haemophilia A; Factor VIII; DES model simulation; Cost minimization

INTRODUZIONE

L'emofilia A (HA) è una malattia ereditaria trasmessa attraverso il cromosoma X e caratterizzata dalla mancanza totale o parziale o dal difetto funzionale del fattore VIII (FVIII) della coagulazione, una proteina indispensabile ai normali processi dell'emostasi [1]. La malattia si manifesta quasi esclusivamente

nel sesso maschile con la comparsa di sintomi emorragici la cui frequenza è inversamente correlata al livello residuo di FVIII circolante. Le emorragie possono interessare diversi organi o tessuti, essere spontanee o conseguenti a traumi anche minimi. Nelle forme più gravi, traumi lievi o inapparenti possono dare origine a sanguinamenti che

Corresponding author

Mario Eandi
mario.eandi@unito.it

Disclosure

Il presente lavoro è stato realizzato con il supporto di Kedrion

si protraggono per giorni o settimane: tali emorragie si verificano frequentemente a livello articolare e muscolare con esiti debilitanti e persistenti. Sanguinamenti più rari ma potenzialmente letali possono verificarsi a livello cerebrale, renale, gastrointestinale e retroperitoneale [2]. L'obiettivo terapeutico nella gestione del paziente emofilico è dunque la prevenzione della mortalità, della morbilità e della invalidità associate al ripetersi delle emorragie: questo obiettivo viene perseguito mediante la somministrazione del fattore carente, per ciò denominata terapia sostitutiva con FVIII [1-3]. L'efficacia di tale terapia è univocamente dimostrata dal miglioramento nell'aspettativa di vita della popolazione affetta: mentre prima della sistematica introduzione della terapia sostitutiva negli anni '60, la speranza di vita di un soggetto con emofilia grave si aggirava intorno agli 11 anni, negli anni '80 tale valore si elevò a 50-60 anni, per poi avvicinarsi all'aspettativa di vita della popolazione maschile generale [1,4]. Una complicazione legata alla terapia sostitutiva è il possibile sviluppo di anticorpi (i cosiddetti "inibitori") diretti contro il fattore VIII esogeno [5,6]. Questa grave reazione avversa alla terapia sostitutiva, ne annulla o riduce fortemente l'efficacia; la presenza di anticorpi inibitori a basso titolo costringe ad aumentare notevolmente le dosi di FVIII per ottenere e mantenere l'efficacia clinica mentre in presenza di alti livelli circolanti di inibitori è necessario usare i cosiddetti fattori bypassanti, cioè il fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa) e il concentrato di complesso protrombinico attivato (APCC), che hanno un'efficacia subottimale e sono più costosi [2]. Allo scopo di eradicare gli anticorpi inibitori e ripristinare l'efficacia della terapia sostitutiva si può ricorrere a protocolli di induzione dell'immunosoppressione (ITI), che risultano molto impegnativi per i pazienti e costosi per il SSN [7,8]. Un'ulteriore, grave complicanza del trattamento dell'emofilia consiste nella trasmissione di infezioni post-trasfusionali (virus dell'immunodeficienza umana, HIV; virus dell'epatite B e C, HBV e HCV). Questa problematica è stata efficacemente superata nel corso degli ultimi decenni e il rischio di infezioni è minimizzato, se non annullato, grazie ai rigorosi controlli delle donazioni e agli efficienti metodi di inattivazione virale adottati nella preparazione del FVIII plasma derivato [9-11].

Nonostante questi indiscutibili progressi, rimangono numerosi nodi decisionali ancora incerti riguardo alla migliore strategia di gestione dell'emofilia con i prodotti ad oggi disponibili.

Un primo aspetto critico è rappresentato dalla scelta del tipo di prodotto per la terapia sostitutiva, con una distinzione fondamentale legata all'origine del prodotto stesso: da un lato i concentrati di FVIII di derivazione plasmatica (pdFVIII), dall'altro i prodotti ottenuti con tecniche di ingegneria genetica da DNA ricombinante (rFVIII). I profili di efficacia dei due tipi di FVIII risultano sostanzialmente equivalenti, mentre i loro profili di sicurezza presentano ancora aree di incertezza. Infatti, da un lato, i FVIII plasmaderivati sono ancora percepiti come prodotti a rischio di trasmissione di infezioni virali e, dall'altro, i ricombinanti sono sospettati di essere dotati di maggiore potere antigenico [12-14]. I dati di farmacovigilanza nazionali e internazionali sono in grado di rassicurare sull'elevato grado di sicurezza di entrambi i tipi di prodotti [10], e i risultati di alcuni recenti studi clinici [15,16] supportano l'ipotesi che entrambi siano correlati a un equivalente rischio di indurre inibitori, in attesa delle imminenti conclusioni dello studio clinico controllato internazionale SIPPET, che dovrebbe chiarire definitivamente questo aspetto critico [17]. È fuori dubbio, invece, che i due tipi di prodotto differiscono non solo per tecnologia di produzione, ma anche per modalità di approvvigionamento, distribuzione e disponibilità sul mercato e per i costi. In Italia, la presenza di capillari organizzazioni di volontari Donatori del Sangue ha favorito lo sviluppo della lavorazione del plasma "contoterzi", in grado di produrre notevoli quantità di pdFVIII a un costo competitivo rispetto agli equivalenti prodotti commerciali. Le differenze oggettive e di percezione soggettiva del valore dei due tipi di FVIII sopra evidenziate hanno sostanziali implicazioni etiche e sociali e in parte condizionano le strategie di cura dei pazienti emofilici. Un'importante serie di criticità è correlata all'obiettivo di ottimizzare la gestione della terapia sostitutiva nel singolo paziente in funzione dei vincoli socio-economici-assistenziali e dell'accettabilità del trattamento.

È definitivamente associato che la prevenzione degli episodi di sanguinamento mediante protocolli di profilassi evita o riduce la comparsa di artropatie invalidanti e conserva la funzione muscolo-scheletrica [18-23]. Infatti, è stato osservato che pazienti affetti da emofilia di grado moderato con livelli di FVIII > 1 UI/dl raramente presentano emorragie spontanee e mantengono meglio la funzionalità articolare [18,24]. Obiettivo della profilassi è dunque quello di mantenere i livelli di FVIII a concentrazioni > 1 UI/dl. Tuttavia, è stato osservato che la profilassi è utile anche quando i livelli di FVIII non si man-

tengono sopra 1 UI/dl per tutto l'intervallo fra le dosi [21,22,25]. Inoltre, la profilassi non fa regredire il danno articolare pregresso, ma, riducendo la frequenza delle emorragie articolari, ne rallenta la progressione, migliorando la qualità di vita del paziente. Le linee guida raccomandano di iniziare precocemente la profilassi fin dai primi mesi di vita, dopo un primo sanguinamento, nei soggetti affetti da emofilia grave (profilassi primaria) [2]. Questo principio è generalmente accettato ma non ancora totalmente applicato per difficoltà di varia natura [22,26]. Una percentuale di emofilici gravi ancora sono trattati solo in modo episodico "a domanda" o iniziano la profilassi dopo i 2 anni e dopo due o più emorragie gravi (profilassi secondaria). Le profilassi primaria e secondaria dovrebbero essere a lungo termine e durare anche tutta la vita. In realtà, molti pazienti sospendono la profilassi quando raggiungono l'età adulta, alcuni senza apparente peggioramento della loro condizione clinica [27-29]. Alcuni pazienti giovani o adulti iniziano una profilassi tardiva solo dopo ripetute emorragie articolari e la comparsa di artropatie [20]. Infine, alcuni attuano una profilassi intermittente di pochi mesi con intervalli di durata variabile. In presenza di inibitori, dopo il fallimento di un trattamento ITI, alcuni pazienti vengono trattati con protocolli di profilassi a base di fattori bypassanti (APCC o rFVII) [30-31].

Le scelte tra le diverse strategie di gestione dipendono dalla gravità clinica dell'emofilia, dall'età del paziente, dalle condizioni socio-economico-assistenziali in cui vive e dai costi, ma talvolta sono anche condizionate dall'incertezza e scarsità delle evidenze scientifiche e dall'accettabilità dei protocolli di trattamento. Uno degli approcci migliori per fare chiarezza sugli aspetti decisionali ancora incerti sarebbe la conduzione di studi clinici randomizzati, adeguatamente disegnati per confrontare le conseguenze associate alle diverse strategie di gestione clinica dell'emofilia e delle sue complicanze. Questi studi, tuttavia, sono molto difficili da realizzare e problematici anche sotto il profilo bioetico: è difficile individuare e selezionare coorti omogenee di pazienti, è difficile e molto costoso effettuare studi di durata prolungata, è difficile scegliere gruppi di controllo che siano non solo adeguati per definire l'efficacia e la sicurezza della terapia ma anche eticamente accettabili, e soprattutto è oggettivamente difficile sviluppare trial clinici controllati a causa della rarità dell'emofilia A e della varietà dei percorsi assistenziali realizzati nei singoli pazienti. La valutazione degli outcome economici e specificamente farmacoeconomici del trattamento dell'emofilia A

è stata effettuata da diversi autori sulla base sia di casistiche e di dati epidemiologici sia utilizzando la simulazione di modelli di vario tipo [32-43].

In questo lavoro descriviamo lo sviluppo e l'applicazione di un modello ad eventi discreti (DES) in grado di simulare nel singolo paziente i diversi possibili percorsi diagnostico-terapeutici e di stimarne i relativi costi e benefici complessivi, consentendo di analizzare quale possa essere la scelta strategica ottimale in relazione agli aspetti più dibattuti della gestione del paziente emofilico in Italia.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo principale dello studio è l'analisi di minimizzazione dei costi (CM) del fattore VIII plasmaderivato (pdFVIII) in confronto con il ricombinante (rFVIII) nel trattamento real-life dei pazienti con emofilia A grave, moderata e lieve secondo la prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) italiano. Obiettivi secondari sono il confronto della strategia di trattamento a domanda con la strategia di profilassi a lungo termine, il confronto dei diversi tipi di profilassi primaria e secondaria, la stima dell'impatto del trattamento di induzione della immunotolleranza e dei diversi regimi posologici generalmente usati per questo impiego.

MODELLO E METODI DI SIMULAZIONE

Struttura del modello decisionale

Il modello è un costrutto logico che rappresenta la realtà nei tratti essenziali e significativi, consentendone la riproduzione virtuale mediante simulazione. Un modello validato e tarato sull'insieme coerente delle informazioni disponibili può essere impiegato per "sperimentare virtualmente" scenari non altrimenti misurabili e per analizzare a fini decisionali le conseguenze di scelte alternative possibili. La struttura del modello implementato per questo studio consente di analizzare nel dettaglio i diversi possibili percorsi terapeutici di un paziente con emofilia A di grado lieve, moderato o grave, dal primo sanguinamento fino alla morte. Il modello ha una struttura ibrida, costituita alla radice da un albero decisionale a due rami per rappresentare la scelta alternativa tra FVIII plasmaderivato (pdFVIII) e FVIII ricombinante (rFVIII), e da due moduli identici a struttura ciclica, uno per ciascuno dei due rami, progettati per rappresentare la concatenazione tra eventi clinici significativi, che possono verificarsi nella vita di un paziente con emofilia A, e loro conseguenze nel tempo.

Il modello crea una coppia di gemelli o cloni, l'uno trattato con pdFVIII e l'altro con rFVIII, i quali avranno storie parallele ma evoluzioni cliniche eventualmente differenti per il possibile diverso impatto dei due tipi di prodotti confrontati. Questa tecnica di simulazione, eliminando alcune fonti di variabilità interindividuale, consente di attuare un confronto più preciso tra gli effetti delle due tipologie di farmaco senza escludere che i percorsi clinici individuali vengano influenzati in modo differenziato dall'azione stessa del singolo medicinale.

La struttura ciclica del modulo comune ai due gemelli consente di effettuare simulazioni ad eventi discreti (DES), una tecnica introdotta più recentemente nelle valutazioni economico-sanitarie, in cui il progredire nel tempo del singolo paziente è scandito dall'accadere degli eventi clinici rilevanti, eventi spontanei o determinati da scelte del medico o del paziente, e dalla successiva proiezione nel tempo delle loro conseguenze, secondo funzioni deterministiche o probabilistiche [44-46]. In particolare, la tecnica DES consente di riprodurre in maniera più intuitiva e realistica il progredire della storia clinica del singolo paziente attraverso le fasi di malattia in fun-

zione delle strategie di cura adottate; inoltre, rende più agevole l'inclusione nel modello dei dati clinici degli studi riportati come curve di sopravvivenza.

Durante la simulazione del singolo paziente (detta anche microsimulazione) le caratteristiche individuali ed i valori individuali delle variabili del modello sono campionate, mediante il metodo Monte Carlo, una o più volte da specifiche distribuzioni che rappresentano la variabilità dei parametri del modello. Il modello restituisce, quindi, una serie di risultati differenti per ogni iterazione e per ogni soggetto, e la valutazione complessiva viene elaborata integrando statisticamente i risultati dei percorsi individuali lungo tutte le singole iterazioni. Il diagramma di flusso riprodotto in Figura 1 illustra schematicamente la macrostruttura ciclica del modulo DES con i possibili nodi decisionali e probabilistici che caratterizzano i percorsi clinici individuali di un paziente HA (emofilia A), dalla nascita fino alla morte. La struttura del modulo DES prevede che il paziente si possa trovare in uno degli stati alternativi ed autoesclusivi riportati in Tabella I in base alle specifiche condizioni di accesso e di uscita dallo stato indicate nella medesima.

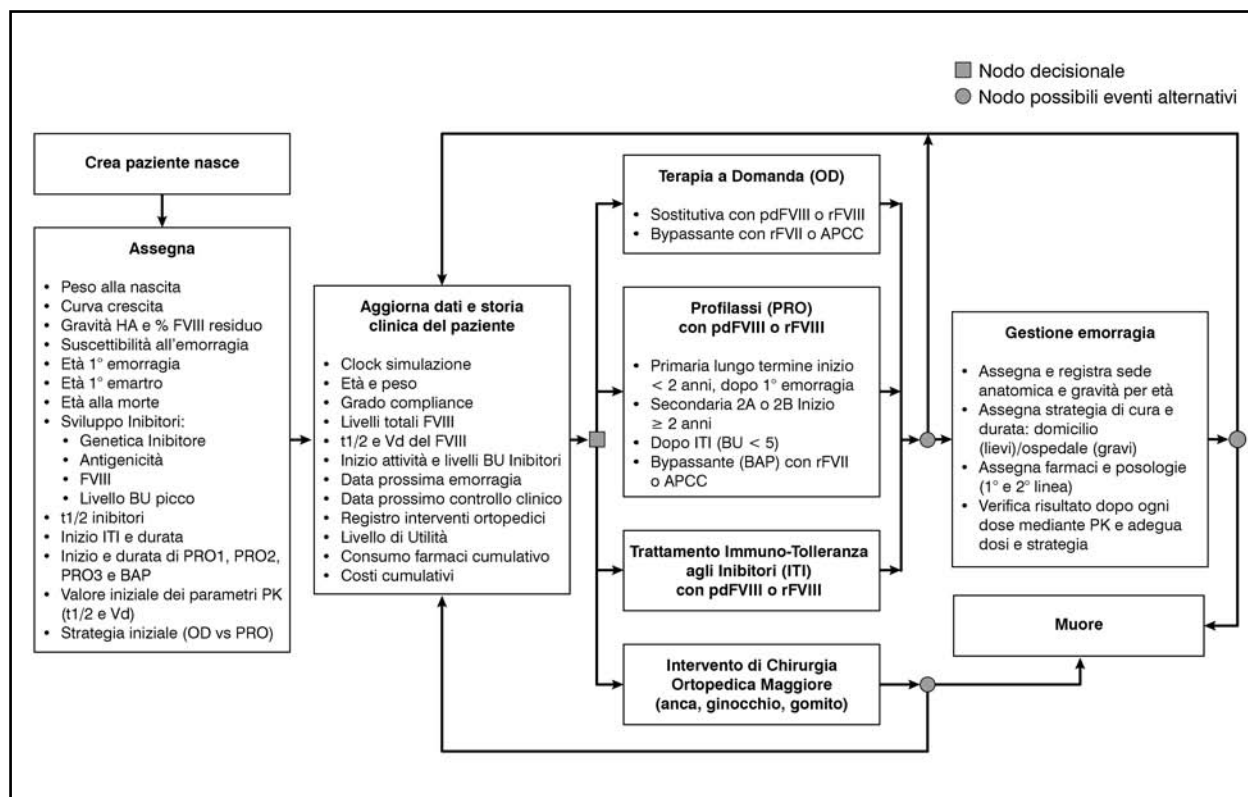


Figura 1. Rappresentazione schematica della struttura del modello DES per rappresentare i possibili percorsi del paziente dalla nascita fino alla morte. Il modello crea un numero programmabile di singoli pazienti assegnando a ciascuno caratteristiche individuali iniziali e/o eventi caratteristici della sua storia clinica. Dopo aver assegnato una strategia iniziale (trattamento a domanda "OD" o profilassi primaria "PRO"), la simulazione del singolo paziente viene fatta progredire nel tempo per cicli successivi di durata variabile in funzione della cadenza degli eventi (emorragie, insorgenza di inibitori, scelte terapeutiche) e delle relative conseguenze. I dati variabili del paziente e della sua storia clinica vengono ciclicamente aggiornati dopo ogni emorragia, ogni intervento ortopedico ed eventuali visite di controllo programmate almeno una volta all'anno

Sequenza	Codice	Descrizione dello stato	Condizioni di ingresso	Condizioni di uscita
Stati in assenza di inibitori				
1	OD1	Terapia "a domanda" con FVIII prima di profilassi	Inizio incondizionato per tutti or Scelta strategica permanente alternativa alla profilassi	Inizio profilassi primaria or Inizio profilassi secondaria or Inizio inibitori or Morte
2	PRO1A	Profilassi primaria con FVIII a lungo termine (da 10 a 50 anni)	Scelta strategica principale & Età < 2 anni & dopo 1° emartrio	Fine decisa dal medico or Abbandono del paziente or Inizio Inibitori or Morte
2	PRO1B	Profilassi primaria con FVIII a lungo termine (da 10 a 50 anni)	Scelta strategica principale & Età < 2 anni & dopo 1° emorragia extraarticolare	Fine decisa dal medico or Abbandono or Inizio Inibitori or Morte
2	PRO2A	Profilassi secondaria con FVIII a lungo termine (da 10 a 50 anni)	Scelta strategica alternativa & Età ≥ 2 anni e < 20 anni & dopo 2+ emartri	Fine decisa dal medico or Abbandono or Inizio Inibitori or Morte
2	PRO2B	Profilassi secondaria a cicli con FVIII (durata 5-7 mesi)	Scelta strategica alternativa & Età ≥ 2 anni e < 20 anni & dopo 2+ emartri	Fine decisa dal medico or Abbandono or Inizio Inibitori or Morte
3	OD2	Terapia "a domanda" con FVIII dopo profilassi primaria o secondaria a lungo termine	Fine profilassi primaria a lungo termine	Inizio Inibitori or Morte
3	OD2B	Terapia "a domanda" con FVIII dopo profilassi secondaria a cicli (durata 10-14 mesi)	Fine ciclo profilassi secondaria a cicli	Inizio nuovo ciclo profilassi or Inizio Inibitori or Morte
Stati pre-ITI dopo comparsa di inibitori				
4	BAT1	Terapia "a domanda" con bypassante in fase pre-ITI	Inizio rilevazione inibitori (ad alto titolo BU > 5)	Inizio ITI or Morte
5	BAT2	Terapia "a domanda" con bypassante dopo fallimento pre-ITI	Scelta strategica alternativa a BAP & Inibitori BU ≥ 10 & rinuncia a ITI (fallimento fase pre-ITI)	Morte
5	BAP1	Profilassi con bypassante dopo fallimento fase pre-ITI (durata 6-12 mesi)	Scelta strategica alternativa a BAT & Inibitori BU > 10 & rinuncia a ITI (fallimento fase pre-ITI)	Fine decisa dal medico or Abbandono or Morte
6	BAT3	Terapia "a domanda" con bypassante dopo ciclo BAP post-fallimento pre-ITI	Fine BAP post-fallimento fase pre-ITI & BU > 10	Morte
5	ITI	Trattamento immunotolleranza inibitori	Successo pre-ITI = (BU < 10 & Tempo > 10 BU < 2-3 anni)	Successo ITI = (BU = 0 & TempoBU = 0 < TempoDropout) or Insuccesso = (BU ≥ 0 & TempoBU = 0 > TempoDropOut) or Morte
6	OD4	Terapia "a domanda" con FVIII dopo successo ITI	Scelta strategica alternativa a PRO3 & Fine ITI con successo & BU = 0	Morte
6	PRO3	Profilassi con FVIII dopo successo ITI (1-5 anni)	Scelta strategica alternativa a OD4 & Fine ITI con successo & BU = 0	Fine decisa dal medico or Abbandono or Morte
7	OD5	Terapia "a domanda" con FVIII dopo profilassi post-successo ITI	Fine profilassi post-successo ITI & BU = 0	Morte
6	OD6	Terapia "a domanda" con FVIII dopo insuccesso ITI	Scelta strategica & Fine ITI con insuccesso & 0 < BU < 5	Morte
6	BAT4	Terapia "a domanda" con bypassante dopo insuccesso ITI	Fine ITI con insuccesso & BU = >5	Morte
6	BAP2	Profilassi con bypassante dopo fallimento ITI (durata 6-12 mesi)	Scelta strategica & Fine ITI con insuccesso & BU > 0	Fine decisa dal medico or Abbandono or Morte
7	BAT5	Terapia "a domanda" con bypassante dopo ciclo di BAP	Fine BAP dopo insuccesso ITI	Morte
Stati incidenti temporaneamente su profilassi, terapia "a domanda" o ITI				
	SURG	Chirurgia ortopedica maggiore	Scelta strategica & Età > 15 anni & > 4 emartri/articolazione	Fine ricovero or Morte
	BLEED	Episodio emorragico	Inizio clinico emorragia	Fine trattamento emostatico or Morte

Tabella I. Stati clinici alternativi previsti dal modulo DES nel corso della vita del paziente emofilico

La creazione del paziente avviene mediante assegnazione di una serie di caratteristiche di base, ognuna estratta da una specifica distribuzione che rappresenta la variabilità inter-individuale del parametro nella popolazione simulata. Le variabili che caratterizzano la costituzione individuale di ciascun paziente sono: la gravità dell'emofilia A (lieve, moderata e grave), la concentrazione plasmatica residua di fattore VIII endogeno (UI), la suscettibilità individuale al sanguinamento a parità di FVIII residuo, la presenza/assenza di determinanti genetiche della suscettibilità allo sviluppo di inibitori, il percentile del peso del paziente alla nascita, l'emivita ed il volume di distribuzione di pdFVIII e rFVIII a 20 anni.

Creato il paziente, vengono quindi predefinite alcune caratteristiche della sua storia clinica, attribuendo il valore dei seguenti parametri individuali: età del paziente al primo sanguinamento o alla diagnosi di HA, età del paziente al primo sanguinamento articolare, età alla morte, curva di crescita ponderale in funzione del percentile alla nascita, tempo all'eventuale comparsa di inibitori in funzione dei giorni di esposizione al trattamento conFVIII, picco di concentrazione BU dell'inibitore, emivita di decadimento spontaneo delle concentrazioni di inibitore, durata delle fasi 1 (negativizzazione del titolo BU), fase 2 (recupero della normale emivita del FVIII) e fase 3 (tolleranza) dell'ITI [47]. Ad ogni paziente viene attribuita una durata della vita in base alle curve di sopravvivenza stimate sulla popolazione in funzione del livello di gravità della malattia. I giorni di vita sono estratti da

tre differenti distribuzioni di Weibull, relative rispettivamente all'emofilia lieve, moderata e grave (Figura 2) [4,48-51].

Successivamente, il paziente viene assegnato a una strategia terapeutica iniziale, che può essere quella della vigile attesa con somministrazione del FVIII a domanda (OD), oppure quella della profilassi primaria o secondaria dei sanguinamenti mediante somministrazione di fattore VIII secondo schemi posologici differenti, inizio durata e fine variabili, come codificate nelle definizioni stesse e riportate in Tabella I (vedi anche oltre). Nel caso vengano prodotti inibitori, la strategia di gestione del paziente emofilico cambia radicalmente e il modello consente di simulare tutti i possibili percorsi, avendo come punto di riferimento centrale un ciclo di trattamento di induzione dell'immunotolleranza agli inibitori (ITI), secondo i criteri rappresentati in Tabella I e descritti successivamente.

Le emorragie sono eventi spontanei e gli interventi di chirurgia ortopedica sono eventi programmati che accadono incidentalmente durante un periodo di profilassi o di ITI o di terapia a domanda. Dopo ogni emorragia ed ogni intervento chirurgico, o dopo un eventuale controllo clinico programmato entro un anno da un episodio incidente, il modello aggiorna i dati relativi al paziente, in particolare età, peso corporeo e variabili da questi dipendenti (emivita e Vd di FVIII), verifica il numero di giorni di trattamento con FVIII e stima se vi sono le condizioni per lo sviluppo di inibitori, stima la data probabile del prossimo sanguinamento. In base ai dati aggiornati, il modello rivaluta la strategia terapeutica da

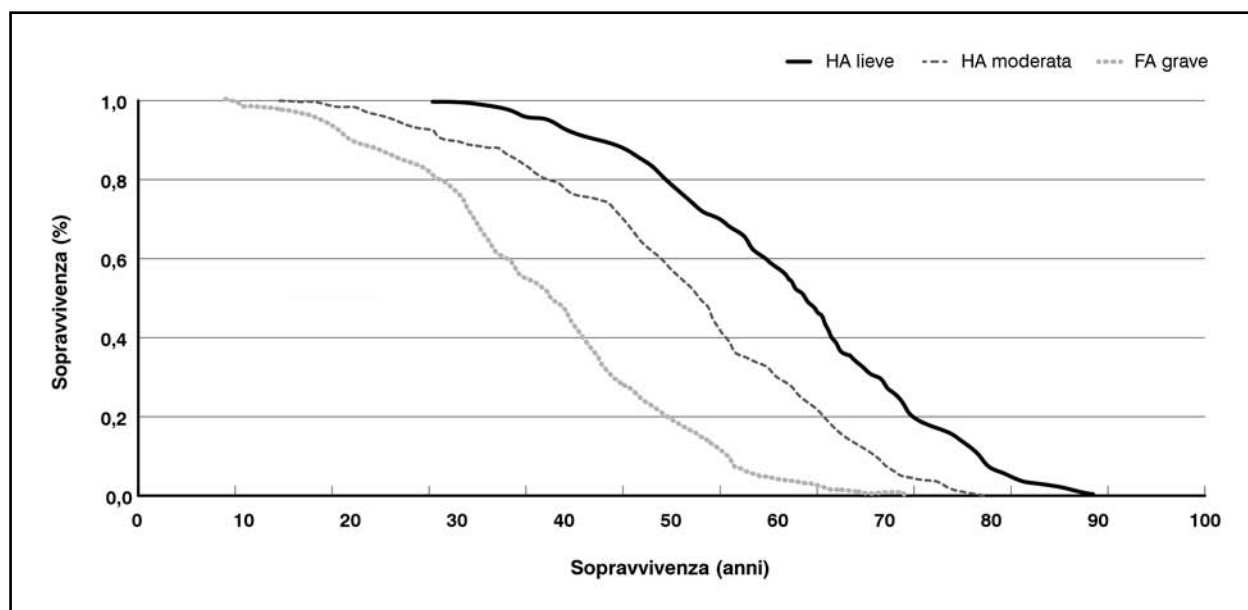


Figura 2. Curve di sopravvivenza dei pazienti con emofilia A di grado lieve, moderato o grave, stimate in base a distribuzioni Weibull derivate dai dati di letteratura relativi alla sopravvivenza attuale dei pazienti trattati con prodotti non a rischio di infezione HIV e HCV [4,48-51]

adottare. Il modello tiene traccia del decorso del paziente e aggiorna il conteggio degli eventi e dei costi complessivi fino al momento del decesso.

Durante lo svolgimento di ciascuna strategia il clock di ogni paziente viene aggiornato con cadenza ciclica variabile: giornaliera durante i periodi di trattamento dei sanguinamenti e durante la chirurgia, secondo gli intervalli tra le dosi nei periodi di profilassi o di ITI, secondo gli intervalli tra sanguinamenti durante i periodi di OD. Al termine di ogni ciclo vengono verificate le condizioni che determinano la scelta del passo successivo. In particolare viene fatta la verifica dei tempi dei seguenti eventi e registrate le conseguenze o le decisioni relative: morte (fine del percorso individuale), fine della durata della strategia (update e cambio di strategia), sanguinamento (gestione del sanguinamento e successivo update dei parametri del paziente), eventuale controllo clinico programmato da effettuare se l'intervallo tra sanguinamenti è superiore ad 1 anno (update ed eventuale cambio di strategia).

Al termine di ogni ciclo vengono contati ed aggiornati i valori del tempo trascorso, del tempo trascorso ponderato per la qualità di vita (*Quality Adjusted Life Years* o QALY) e dei costi accumulati. Durante la strategia PRO, ITI e SURG vengono anche contate le dosi e il consumo cumulativo di FVIII, di APCC e di rFVII, nonché i relativi costi.

Simulazione dei sanguinamenti

Determinazione delle frequenze di sanguinamento

Il modello assume che la cadenza temporale dei sanguinamenti nella condizione basale di

vigile attesa, con terapia “a domanda” (OD) delle emorragie, sia una funzione complessa di alcuni fattori individuali e di una componente casuale. Indicazioni della letteratura supportano l'ipotesi che la frequenza delle emorragie nel singolo paziente emofilico dipenda dalla gravità dell'emofilia, ovvero dal livello residuo di FVIII, dall'età del paziente e da un non meglio definito fattore di predisposizione, interpretabile come correlato a determinanti genetiche e/o comportamentali del paziente [22,52-55]. Sulla base di questi assunti il modello stima, aggiornandola nel tempo, la frequenza annuale di sanguinamenti in ogni soggetto in OD come risultante del prodotto di tre fattori, ciascuno campionato da specifiche distribuzioni:

$$NS/anno = PMN \times FIP \times NA$$

dove:

FIP = fattore individuale di predisposizione;
NA = numero annuale medio di emorragie secondo l'età rilevato nella popolazione di emofilici; NS = N° sanguinamenti; PMN = probabilità media normalizzata per livelli di FVIII

Abbiamo assunto arbitrariamente che il fattore individuale di predisposizione al sanguinamento sia rappresentabile da una distribuzione gamma che introduce una variabile interindividuale compresa tra 0 e 3,6 come fattore moltiplicatore della probabilità media normalizzata della frequenza di sanguinamenti. La media annuale di emorragie in funzione dell'età e della strategia OD viene campionata dalla curva della Figura 3.

L'intervallo tra le emorragie viene stimato ad ogni aggiornamento come variabile indivi-

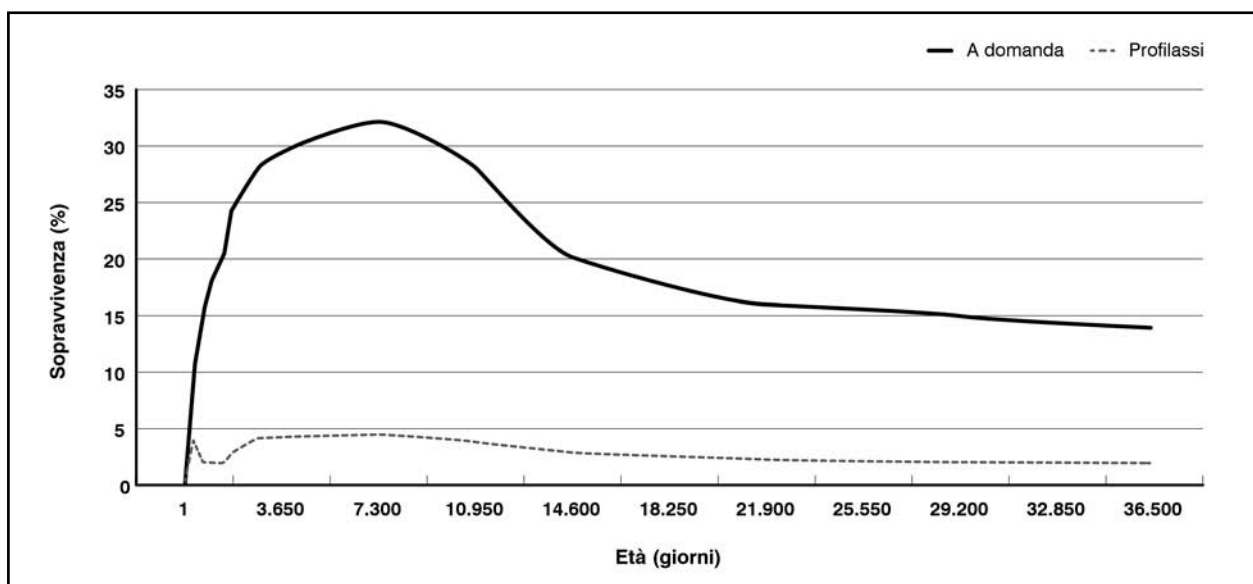


Figura 3. Media annuale normalizzata di emorragie in funzione dell'età durante la strategia “a domanda” o durante la profilassi [22,52,56]

duale funzione della frequenza attuale attesa di emorragie annuali corretta con una componente aleatoria aggiuntiva rappresentata da una distribuzione gaussiana di errore del 10%. La profilassi riduce il rischio di emorragie e modifica la probabilità che avvenga il sanguinamento senza modificare la componente correlata alla ipotetica predisposizione individuale. Durante le fasi di profilassi il modello continua a simulare la cadenza individuale dei sanguinamenti nello stato di terapia a domanda, ma decide ogni volta se la profilassi in atto previene l'emorragia, campionando la probabilità di tale esito dal rapporto tra frequenze di sanguinamento in assenza (OD) o presenza di profilassi rilevate dalle curve di Figura 3 in relazione all'età attuale del paziente.

Il modello assume poi che durante il trattamento ITI la frequenza dei sanguinamenti sia sovrapponibile a quella dello stato di terapia "a domanda".

Gestione dei sanguinamenti

Il modello considera complessivamente 13 differenti possibili sedi di sanguinamento e tre livelli di gravità. Quando il modello stabilisce il clock di un sanguinamento, la simulazione prevede innanzitutto di attribuirne la sede e la gravità, campionando queste variabili da opportune distribuzioni ricavate dalla letteratura [57-60]. Le probabilità di sanguinamento in una delle 13 sedi sono funzione dell'età del paziente, mentre le probabilità di sanguinamento lieve-moderato, grave o a rischio di vita sono funzione della sede, secondo le distribuzioni riportate nella Tabella II. I dati relativi al numero cumulativo individuale di sanguinamenti, per ogni sede e gravità,

nonché alla loro frequenza annuale e trimestrale, vengono registrati e progressivamente aggiornati per ogni paziente simulato.

Il modello prevede che il paziente venga trattato a domicilio se l'emorragia è di grado lieve-moderato e in ospedale se l'emorragia è grave o a rischio di vita [61]. La gestione dell'episodio emorragico prevede una strategia di prima linea e, in caso di fallimento, una strategia di 2° linea [61]. La scelta del farmaco da usare in 1° linea viene fatta secondo il criterio di continuità con il fattore antiemofiliaco già prescritto al paziente in relazione al suo stato clinico al momento dell'emorragia. Il modello, nell'impostazione basale, assume che non vi sia scambio tra FVIII plasmaderivato e ricombinante o viceversa, neppure nell'eventuale passaggio tra 1° e 2° linea. Quando si deve usare una 2° linea è previsto esclusivamente il passaggio dal FVIII ad uno dei due bypassanti, oppure da un bypassante all'altro (Tabella III).

Il modello utilizza, per la gestione dei sanguinamenti, gli schemi posologici validati dagli studi clinici più importanti ed indicati nelle linee guida internazionali, adattandoli alle esigenze pratiche della simulazione [2]. La Tabella III riporta, per ogni farmaco, le dosi singole da utilizzare nelle fasi acute e di mantenimento del trattamento antiemorragico.

Il modello, in funzione della gravità dell'emorragia, predetermina i livelli target di FVIII da raggiungere con la terapia sostitutiva nelle fasi di trattamento acuto e di mantenimento (Tabella IV), secondo quanto indicato dalle linee guida internazionali e dalle schede tecniche dei prodotti [2]. In funzione dei livelli target da raggiungere vengono calcolate le singole dosi di FVIII da sommini-

Sede di emorragia	Probabilità delle sedi di emorragia						
	Distribuzioni in funzione delle classi di età				Distribuzioni in funzione delle sedi		
	0-7 aa* (fino al 1° emartro)	0-13 aa	13-18 aa	> 18 aa	Lieve-Moderata	Grave	A rischio di vita
Anca dx/sx (ciascuna)	0	0,1275	0,141	0,1655	0,95	0,05	0
Ginocchio dx/sx (ciascuno)	0	0,0635	0,077	0,033	0,95	0,05	0
Gomito dx/sx (ciascuno)	0	0,0705	0,058	0,037	0,95	0,05	0
Altre articolazioni	0	0,111	0,128	0,044	0,99	0,01	0
Muscoli/Tessuti molli	0,67	0,222	0,256	0,213	0,95	0,05	0
Epistassi/Mucosa orale	0,05	0,058	0,026	0,109	0,95	0,05	0
Tratto Gastrointestinale	0,13	0,029	0,013	0,054	0,9	0,08	0,02
Vie renali	0,06	0,027	0,012	0,052	0,9	0,08	0,02
Sistema Nervoso Centrale	0,03	0,013	0,007	0,012	0	0,1	0,9
Retroperitoneo	0,06	0,017	0,006	0,045	0	0,1	0,9

Tabella II. Distribuzione delle probabilità delle sedi di emorragia in funzione dell'età e delle probabilità di gravità dell'emorragia in funzione della sede [57-60]

*Probabilità delle sedi di sanguinamento antecedenti alla prima emorragia in una articolazione

Condizione clinico-terapeutica al momento dell'emorragia		Trattamento dell'episodio emorragico				
Strategia	Fattore in uso	Linea	Farmaco	1° dose (dose/kg)	Dose subacuta (dose/kg)	Mantenimento (dose/kg)
OD in assenza di inibitori o PRO in assenza di inibitori	pdFVIII	1° linea	pdFVIII	Target A*50 UI	Target A*50 UI	Target M*50 UI
	rFVIII	2° linea	pdFVIII o rFVIII	(Target A+10) x 50 UI	(Target A+10) x 50 UI	Target M x 50 UI
ITI o OD & BU < 5 o PRO Post-ITI & BU < 5	pdFVIII	1° linea	pdFVIII	Dose basale + UI = (Vd x BU)	Dose basale x 4	Dose basale x 4
	rFVIII	2° linea (50%)	rFVII	90 mcg	90 mcg	90 mcg
OD Pre-ITI o OD post-ITI & BU ≥ 5 o BAP	rFVII	2° linea (50%)	FEIBA	50/100° UI	50/100° UI	50/100° UI
		1° linea	rFVII	90 mcg	90 mcg	90 mcg
OD Pre-ITI o OD post-ITI & BU ≥ 5 o BAP	FEIBA	2° linea	FEIBA	50/100° UI	50/100° UI	50/100° UI
		1° linea	FEIBA	50/100° UI	50/100° UI	50/100° UI
OD Pre-ITI o OD post-ITI & BU ≥ 5 o BAP	FEIBA	2° linea	rFVII	90 mcg	90 mcg	90 mcg
		1° linea	rFVII	90 mcg	90 mcg	90 mcg

Tabella III. Dosi di fattori antiemofilici utilizzate nella terapia acuta, subacuta e di mantenimento dell'emorragia [2,61-64]

BAP = profilassi con agente bypassante; BU = unità di misura della concentrazione di inibitori; ITI = induzione tolleranza agli inibitori; OD = a domanda; Pre-ITI = periodo dopo comparsa inibitori e prima di inizio ITI; Post-ITI = periodo dopo fine trattamento ITI; PRO = profilassi; Target A o Target M = (Target % - FVIII%)/100

° 50 UI nelle emorragie minori; 100 UI nelle emorragie gravi o a rischio di vita

strare (Tabella III). Inoltre, in funzione della gravità dell'emorragia e delle fasi acute iniziali e di consolidamento o della fase di mantenimento, il modello determina l'intervallo tra le dosi dei fattori antiemofilici e fissa la durata complessiva del trattamento sostitutivo (Tabella IV) [65].

Dopo ogni dose il modello verifica l'efficacia del trattamento. Quando viene usato un FVIII si definisce efficace la dose che induce nell'intervallo tra le dosi una concentrazione media tra Cmax e Cmin superiore al target terapeutico prefissato. I valori di Cmax e Cmin sono calcolati applicando i valori attuali dell'emivita e del volume di distribuzione del FVIII alle funzioni farmacocinetiche di un modello monocompartimentale. Quando si utilizza un bypassante l'efficacia della dose è attribuita in base alla probabilità di

successo, prefissata nel 70% e 80% rispettivamente per APCC e per rFVII. L'insuccesso del trattamento viene deciso quando non si raggiunga mai un risultato efficace entro le prime 24 ore. In questo caso, se il paziente è ricoverato, si passa al trattamento di 2° linea, se invece è trattato a domicilio, si riclassifica come grave l'emorragia e si ricovera il paziente iniziando ancora con la 1° linea.

Al termine di ogni ciclo di cura di un sanguinamento vengono conteggiate le quantità di farmaco utilizzate, i costi dei farmaci e dell'eventuale ricovero.

Simulazione delle profilassi

Tipi di profilassi

Il modello consente di simulare le diverse strategie di profilassi primaria, secondaria e bypassante, secondo le più recenti indicazioni

Gravità emorragia	Concentrazione target (FVIII %) per controllo emorragia		Intervallo tra dosi di FVIII (h)			Intervallo fra dosi di rFVII (h)			Intervallo fra dosi di APCC (h)			Durata totale terapia (gg)
	Fase acuta	Fase mantenimento	F1	F2	F3	F1	F2	F3	F1	F2	F3	
Lieve-moderata	40	20	12	24	24	3	8	12	12	12	12	1-2
Grave	60	30	8	24	24	3	6	12	12	12	12	5-10
A rischio di vita	100	80	6	12	24	2	6	12	12	12	12	21-30

Tabella IV. Livelli target % di FVIII da raggiungere nella terapia acuta o di mantenimento di un'emorragia e intervalli fra le dosi di FVIII, rFVII e APCC nelle fasi acute e di mantenimento, in funzione della gravità del sanguinamento [65]

Fase 1 acuta (F1)= due dosi acute ripetute con incremento fino a supra-target

Fase 2 acuta (F2)= due dosi di consolidamento supra-target

Fase 3 mantenimento (F3)= dosi mantenimento con target di mantenimento

ni della letteratura internazionale [2,66,67]. La tabella I riporta la descrizione dei criteri di inizio e fine che definiscono i diversi tipi di profilassi. La durata dei diversi tipi di profilassi viene preassegnata a ciascun paziente mediante campionamento di distribuzioni lineari con estremi temporali prestabiliti (es. 10-50 anni per le profilassi a lungo termine). Analogamente, nel caso di profilassi secondarie, l'età di inizio viene preassegnata a ciascun paziente mediante campionamento della distribuzione lineare compresa tra 2 e 20 anni. L'effettuazione di uno o più tipi di profilassi dipende dalle scelte strategiche assegnate al singolo paziente e dal verificarsi delle relative condizioni di inizio (es. dopo una prima emorragia entro 2 anni di età) [2,19,68-72]. Il modello consente di fissare apriori chi viene trattato in profilassi e con quale strategia. I pazienti con emofilia di grado lieve non sono sottoposti a profilassi e la maggior parte degli studi considera come criterio di inclusione i soggetti con livelli plasmatici di FVIII < 2%. Il modello considera candidati alla profilassi tutti i soggetti con emofilia di grado moderato e grave (FVIII < 5%). Entro questo vincolo è possibile simulare scenari differenti e precisamente:

- nessun paziente viene trattato in profilassi;

- tutti vengono trattati in uno dei quattro tipi di profilassi primaria o secondaria;
- tutti vengono trattati secondo un mix dei quattro tipi di profilassi (per esempio, la simulazione base del modello distribuisce tutti i pazienti candidati alla profilassi secondo le seguenti percentuali: 10% alla PRO 1A, 30% alla PRO 1B, 50% alla PRO2A e 10% alla PRO2B).

Secondo indagini epidemiologiche recenti, ancora oggi le profilassi primarie o secondarie non vengono attuate su tutti i pazienti per i quali sono indicate. Il modello, per simulare questa condizione epidemiologica, dopo aver attribuito un tipo di profilassi iniziale al singolo paziente, seleziona i pazienti da avviare alla profilassi estraendoli, in base all'età e alla gravità dell'emofilia, dalle distribuzioni di probabilità riportate nella Tabella V.

Gestione delle profilassi

Il modello consente di simulare i principali schemi posologici di profilassi utilizzati per i diversi farmaci, secondo quanto riportato nella letteratura internazionale [28,73-78]. Il modello assegna ad ogni paziente uno schema posologico per la profilassi. Le dosi di FVIII e l'intervallo fra le dosi sono estratti dalle distribuzioni riportate in Tabella VI.

Il modello, per riprodurre scenari osservati nella popolazione reale, simula anche il livello di compliance del paziente in profilassi con FVIII [63]. Prima di ogni dose viene simulato se il paziente attua o non attua la somministrazione, campionando le distribuzioni dei livelli di compliance in funzione dell'età e della gravità dell'emofilia riportate nella Tabella V. La profilassi con agenti bypassanti (BAP) dopo fallimento dell'ITI o della fase pre-ITI viene simulata con le dosi e gli intervalli fra le dosi riportate nella Tabella VI. La durata del ciclo di profilassi viene assegnato a ciascun paziente in funzione del tipo di profilassi, campionando le distribuzioni lineari riportate nella Tabella VI. Il trattamento profilattico viene momentaneamente interrotto quando si verifica un sanguinamento o quando il paziente viene avviato ad un intervento di chirurgia ortopedica, ma viene poi ripreso fino al termine assegnato. Per ogni ciclo di profilassi vengono conteggiati i costi dei singoli farmaci realmente somministrati, il numero di giorni e il numero di QALY accumulati.

Simulazione dei pazienti con inibitori con inibitori

Fattori determinati la presenza di inibitori

La comparsa di inibitori modifica il decorso clinico del paziente e richiede una diversa condotta terapeutica.

Età (gg)	Probabilità di profilassi		Probabilità di compliance in profilassi	
	HA moderata (FVIII: 1-5%)	HA grave (FVIII < 1%)	HA moderata (FVIII: 1-5%)	HA grave (FVIII < 1%)
365	0,5	0,93	1	1
4.380	0,41	0,917	0,704	0,844
7.300	0,41	0,912	0,588	0,773
7.665	0,379	0,679	0,565	0,745
36.500	0,379	0,679	0,565	0,745

Tabella V. Distribuzione delle probabilità di profilassi e delle probabilità di compliance durante la profilassi in funzione dell'età del paziente e della gravità dell'emofilia A [63]

Fattore	Dose/kg (distr. % pazienti)	Schema posologico (distr. % pazienti)	Durata (range)*
pdFVIII	20 UI (30%)	2 dosi/settimana (30%)	PRO1A: 10-50 anni
o	30 UI (40%)	3 dosi/settimana (40%)	PRO1B: 10-50 anni
rFVIII	40 UI (30%)	1 a giorni alterni (30%)	PRO2A: 10-50 anni PRO2B: 5-7 mesi con intervalli di 10-14 mesi PRO post-ITI: 1-5 anni
rFVII	90 mcg (100%) 270 mcg**	1 dose/die	6-12 mesi
FEIBA	85 UI	3 dosi/settimana	6-12 mesi

Tabella VI. Regimi posologici per il trattamento profilattico [28,31,34,63,73-82]

* Ad ogni paziente viene assegnata una durata estraendola da una distribuzione lineare con estremi del range indicato

** Possibile simulare scenari alternativi con dosi elevate di rFVII in trattamento BAP

Nel modello, la comparsa di inibitori viene condizionata dalla presenza di una generica determinante genetica, dal valore di un ipotetico potere antigenico specifico per ogni tipo di FVIII e dall'intensità dell'esposizione al fattore VIII [5,83-89]. Ai fini della simulazione, la presenza del fattore genetico è considerata condizione essenziale per lo sviluppo di inibitori. Questo assunto è stato imposto al modello per corrispondere alla necessità di selezionare i pazienti che possono produrre inibitori. Nella vita reale è stato osservato che inibitori possono svilupparsi anche in pazienti che non hanno fattori noti di rischio genetico [6,89]. La presenza o assenza della determinante genetica viene attribuita a ciascun paziente campionando il livello di probabilità in funzione della classe di gravità dell'emofilia A, secondo la Tabella VII [5,6].

Il modello considera quindi l'ipotesi che ogni tipo di prodotto a base di fattore VIII possa condizionare differentemente lo sviluppo di inibitori nei soggetti portatori del determinante genetico. Questo ipotetico potere antigenico viene quindi indicato con una probabilità che si manifesti la produzione di inibitori nei soggetti portatori della determinante genetica. Nella simulazione dello scenario base, si assume che i FVIII ricombinanti ed i plasmaderivati siano associati ad un medesimo potere antigenico. Pertanto ad entrambi è stata assegnata la medesima probabilità di 0,5 in modo da riprodurre le incidenze % di inibitori rilevate nella popolazione reale in relazione ai tre livelli di gravità dell'emofilia A.

Il modello assume, infine, che la manifestazione di inibitori nei soggetti con determinante genetica avvenga dopo un numero di esposizioni al FVIII variabile tra 2 e 50 giorni di trattamento: questo parametro viene assegnato ad ogni paziente campionandolo dalle distribuzioni di probabilità descritte in letteratura per le tre classi di gravità dell'emofilia A [5].

Il modello attribuisce, ad ogni paziente che manifesta inibitori, un valore di picco massimo della concentrazione plasmatica, in unità BU, campionando nel range 0,01- 200 BU la distribuzione cumulativa ottenuta da dati di letteratura [90]. Il modello prevede poi che vi sia un decadimento dei livelli di BU nel tempo, secondo una emivita individuale assegnata da una apposita distribuzione log-normale (mediana= 100 giorni) ricavata empiricamente da dati di letteratura [61]. In accordo con le linee guida internazionali il trattamento di induzione della immunotolleranza (ITI) viene iniziato quando i livelli di picco degli inibitori scendono sotto la soglia di 10 BU [2,47]. Sono sottoposti a trattamento ITI an-

Gravità HA	Probabilità della presenza di determinanti genetiche degli inibitori	Condizioni aggiuntive per la produzione inibitori
Lieve	0,06	Potere antigenico del tipo di FVIII (pdFVIII =0,5; rFVIII=0,5) Probabilità di inibitori nei tre livelli di gravità dell'emofilia in funzione dei giorni cumulativi di esposizione al FVIII (N° giorni fra 2 e 50)
Moderata	0,20	
Grave	0,60	

Tabella VII. Probabilità di determinante genetica per la produzione di inibitori in funzione della gravità dell'emofilia e probabilità del potere antigene dei differenti prodotti a base di FVIII [5,6]

che i soggetti che hanno picchi di inibitori compresi tra 5 e 10 BU ($5 \leq BU < 10$).

Nell'intervallo che intercorre tra scoperta iniziale degli inibitori e l'eventuale diminuzione spontanea dei loro livelli sotto i 10 BU (fase pre-ITI), il modello prevede che i pazienti siano trattati a domanda con bypassanti (BAT). Qualora l'intervallo di tempo necessario al raggiungimento di livelli < 10 BU sia superiore a 2-3 anni o a tempi campionati di dropout, la condizione degli inibitori viene considerata refrattaria e non gestibile con un trattamento ITI (fallimento pre-ITI). In questo caso il paziente può essere trattato con bypassanti somministrati "a domanda" oppure in profilassi (BAP) per un ciclo variabile da 6 a 12 mesi.

La gestione dell'Induzione della tolleranza agli Inibitori (ITI)

Il trattamento di Induzione della tolleranza agli inibitori (ITI) viene attuato con lo stesso fattore VIII utilizzato in profilassi o nella terapia delle emorragie. I protocolli di ITI utilizzati nei vari centri sono molti e diversi tra loro per dose e intervallo tra le dosi [7,47,61,88,91]. Nel modello è possibile simulare e confrontare i principali protocolli di ITI, scegliendo tra schemi posologici a dosi basse (25 UI ogni 2 giorni o 50 UI tre volte a settimana), intermedie (100 UI al giorno) o elevate (200 UI o 300 UI al giorno). Il modello assume che la durata del trattamento ITI sia variabile in funzione della posologia di FVIII utilizzata. Il recente studio clinico randomizzato di Hay & Di Michele [47] ha dimostrato che la posologia utilizzata non è correlata con il tasso di successi dell'ITI, ma è direttamente correlata con la durata delle fasi 1 e 2 dell'ITI. Inoltre, il tempo alla tolleranza ed il tasso di tolleranza sono direttamente correlate con le concentrazioni di picco degli inibitori. Utilizzando questi risultati, abbiamo costruito sei distribuzioni Weibull dei tempi impiegati per raggiungere il termine delle fasi 1, 2 e 3 dell'ITI, rispettivamente con le dosi basse e con le dosi alte di FVIII. Inoltre, dalle distribuzioni dei tempi alla tol-

leranza, una relativa ai soggetti con picco di inibitori ≤ 22 BU e l'altra ai soggetti con picco > 22 BU, abbiamo costruito due distribuzioni esponenziali dei relativi tempi complementari al dropout. Queste due funzioni intersecano la percentuale di sopravvivenza in ITI a 3 anni rispettivamente al valore del 52% e del 26%, e sono quindi in accordo con i risultati dello studio citato [47]. La Tabella VIII riporta gli schemi posologici implementati nel modello ed i parametri delle distribuzioni campionate per attribuire a ciascun paziente la durata delle fasi 1, 2 e 3 dell'ITI ed il tempo di fine o dropout.

La simulazione degli esiti dell'ITI avviene pertanto secondo la seguente logica:

- Il modello campionando le sei distribuzioni Weibull ricavate dallo studio di Hay & Di Michele attribuisce ad ogni paziente in trattamento ITI i tempi necessari per terminare le fasi 1 (negativizzazione del titolo BU), fase 2 (normalizzazione dell'emivita e dell'efficacia del FVIII) e fase 3 (consolidamento della immunotolleranza), in funzione della posologia usata. La somma dei tempi delle tre fasi rappresenta la durata complessiva del trattamento ITI in assenza di dropout.
- Parallelamente a ciascun paziente in ITI viene anche assegnato un tempo al dropout, campionandolo da due distribuzioni esponenziali differenti, una per i soggetti con picco di inibitori ≥ 22 BU e l'altra per i soggetti con picco < 22 BU. Se questo tempo è inferiore alla somma dei tempi delle tre fasi ITI, il trattamento ITI viene classificato come fallimento.
- Nei casi in cui il dropout avviene prima della conclusione della Fase 1 ITI, al pa-

ziente viene attribuito un valore residuo di inibitore compreso tra 0 e 10 BU ($0 < BU < 10$). Dai livelli post-ITI di inibitori < 5 BU o ≥ 5 BU il modello condiziona la scelta del farmaco e delle dosi da utilizzare in caso di emorragia.

- Terminato il trattamento ITI con successo, il modello prevede che il paziente possa essere assegnato alla terapia "a domanda" oppure ad un ciclo di profilassi con FVIII della durata variabile tra 1 e 5 anni, seguito da terapia a domanda fino alla morte. In caso di fallimento del trattamento ITI, il modello prevede che il paziente venga trattato a domanda con dosi adeguate di FVIII o con bypassante, se le concentrazioni residue di inibitori sono rispettivamente < 5 BU o ≥ 5 BU. In alternativa, il paziente può essere trattato con un ciclo breve di profilassi con bypassante per un periodo variabile da 6 a 12 mesi.

Simulazione degli interventi di chirurgia ortopedica

Il ripetersi di sanguinamenti a livello delle principali articolazioni determina l'instaurarsi di una artropatia cronica che per ogni sede articolare può progredire nel tempo sino a richiedere l'intervento di chirurgia ortopedica. Il modello consente di simulare l'effettuazione di un intervento di chirurgia ortopedica maggiore in funzione del numero cumulativo di sanguinamenti gravi (> 4) registrati per ciascuna delle 6 articolazioni principali (anca, ginocchio, gomito). Il modello assume come condizione aggiuntiva che venga effettuato un solo intervento per articolazione a partire da un'età superiore ai 15 anni. Il modello può essere facilmente modificato

Protocollo	Dose/kg	Frequenza	Mediane e interquartili (mesi) dei tempi per concludere le fasi ITI* da letteratura e stimati dalle relative distribuzioni Weibull	Tempo di dropout (gg)
1 Dosi basse (Dutch) [92]	25 UI	Ogni 2 gg	Fase 1: 9,2 (4,9-17,0) Stimato: 9,5 (4,6-16,9)	BU ≤ 22 valore atteso: 25,94 BU > 22 valore atteso: 52,10
2 Dosi basse [47]	50 UI	Tre volte a settimana (2-2-3)	Fase 2: 13,6 (8,7-19,0) Stimato: 13,6 (8,9-19,0) Fase 3: 15,5 (10,8-22,0) Stimato: 15,5 (10,6-21,0)	
3 Dosi Intermedie	100 UI	Ogni giorno	Fase 1: 4,6 (2,8-13,8) Stimato: 5,6 (2,0-12,8)	
4 Dosi alte [47]	200 UI	Ogni giorno	Fase 2: 6,9 (3,5-12,0) Stimato: 6,9 (3,4-12,0)	
5 Dosi alte (Bonn) [93]	300 UI	Ogni giorno	Fase 3: 10,6 (6,3-20,5) Stimato: 11,5 (6,1-19,0)	

Tabella VIII. Schemi posologici del FVIII simulati nel modello e parametri delle distribuzioni campionate per attribuire le durate individuali delle fasi ITI ed il tempo di fine o dropout [47]

* Tempi riportati nello studio di Hay & Di Michele [47]

Fase 1: negativizzazione del titolo (livelli BU);

Fase 2: normalizzazione dell'emivita e dell'efficacia del FVIII;

Fase 3: consolidamento dell'immunotolleranza

per simulare situazioni più complesse, come l'adozione di una chirurgia artroscopica seguita dopo anni da protesi, ma nella versione base abbiamo considerato solo gli interventi di chirurgia maggiore con protesi articolare. La Tabella IX riporta le posologie previste dal modello in caso di intervento chirurgico ortopedico. Il modello assume che venga utilizzato il fattore antiemofilico usato nello stato precedente l'invio del paziente all'intervento (criterio di continuità). La durata del trattamento può variare da un minimo di 10 ad un massimo di 30 giorni dall'intervento.

Parametri di costo

Nel presente lavoro sono stati considerati esclusivamente i costi diretti sanitari differenziali a carico del SSN italiano. La stima dei costi sanitari a carico del SSN nell'arco della vita del singolo paziente con emofilia A è stata attuata sulla base dei costi unitari riportati nella Tabella X.

Scenari simulati e dimensione della popolazione simulata

Il modello è stato simulato secondo uno scenario base (epidemiologico) implementato per rappresentare le condizioni reali (real-life) della gestione dell'intera popolazione dei pazienti con emofilia A, secondo quanto emerge dai dati di letteratura e dalla esperienza dei clinici. Inoltre sono stati simula-

Fattore	Dose/die	Durata trattamento (gg)
pdFVIII o rFVIII	50 UI	10-28
rFVII	270 mcg	10-28
FEIBA	200 UI	10-28

Tabella IX. Dosi di fattori antiemofilici utilizzate nel corso di interventi di chirurgia ortopedica [94]

Voce di Costo	Descrizione	Valore
Acquisto farmaci*	pdFVIII Prodotto commerciale	0,3969 €/IU
	rFVIII Specialità medicinale	0,6911 €/IU
	rFVII Specialità medicinale	0,6744 €/mcg
	FEIBA Specialità medicinale	0,7652 €/IU
Costo somministrazione	Materiali aggiuntivi	1 €/somm (0,8-1,2)
	Lavoro personale sanitario	2,2 €/somm (2,0-2,4)
Ricoveri ospedalieri	Ricovero in medicina x emorragia (DRG 397M)	4.814,60 €/ric. ordinario
	Ricovero in chirurgia ortopedica (DRG 209C)	8.821,63 €/ric. ordinario
Visita specialistica	Tariffa minima	18 €/visita ambulatoriale
Diagnostica lab [#]	PTT; PT; ; emocromo	21,72 €

Tabella X. Costi diretti sanitari per unità di risorsa consumata, assunti nel modello

*Prezzo medio rilevato nelle gare pubbliche regionali nel 2011

[#]In questo lavoro non sono stati conteggiati i costi dei dosaggi ripetuti di FVIII e degli inibitori

Descrizione parametro	Distribuzione
Classe di gravità dell'emofilia A	Lieve: 33%; Moderata: 21%; Grave: 46%
Concentrazione residua di FVIII	Lineare entro i range di classe
Età di inizio della storia clinica	Lineare tra 90 e 180 gg dopo la nascita
Età alla morte	Weibull della sopravvivenza per classe di gravità (Figura 2)
Tipo di profilassi attribuito alla coorte dei pazienti	1A: 10%; 1B: 30%; 2A: 50%; 2B: 10%
Durata profilassi ed eventuali intervalli tra cicli	Lineare nei range indicati in Tabella VI
Età di inizio profilassi secondaria	Lineare tra 2 e 20 anni
Probabilità di PRO in funzione della gravità di HA e dell'età di inizio della PRO	Secondo distribuzione Tabella V
Posologia per PRO	Secondo distribuzioni dosi e intervalli di Tabella VI
Dosi di FVIII per ITI	D1: 25%; D2: 23%; D3: 20%; D4: 20%; D5: 12%
Dosi di rFVII per BAP	Dose 90 mcg: 100%; Dose 270 mcg: 0%
Attribuzione del farmaco bypassante	rFVII: 50%; FEIBA: 50%
Attribuzione ciclo di profilassi dopo successo ITI	Si: 80%; No: 20%
Attribuzione ciclo di profilassi con bypassante (BAP) dopo insuccesso ITI	Si: 50%; No: 50%
Attribuzione ciclo di profilassi con bypassante (BAP) dopo insuccesso pre-ITI	Si: 30%; No: 70%

Tabella XI. Distribuzioni di parametri del modello campionate per caratterizzare i singoli pazienti simulati secondo scenario base, definito "epidemiologico" perché si propone di riprodurre la popolazione generale dei pazienti affetti da HA secondo l'insieme delle strategie di gestione adottate nella condizione reale dell'assistenza sanitaria

ti diversi scenari modificati per evidenziare l'impatto sulla spesa di singole specifiche strategie di gestione.

Scenario base (epidemiologico)

La simulazione secondo lo scenario base è stata attuata avendo fissato i valori dei parametri riportati nella Tabella XI.

Scenari modificati

Il modello consente di simulare una varietà molto elevata di scenari modificati. In questo lavoro abbiamo simulati modificati per tipo di sottopopolazione di pazienti inclusi, strategie di profilassi e posologie di trattamenti ITI.

Numero pazienti simulati

Ogni scenario è stato analizzato simulando 5.000 o 10.000 pazienti. Analisi preliminari condotte nella fase di validazione del modello indicano che la media dei singoli parametri simulati è sostanzialmente stabile con 5.000 casi, pur permanendo elevata la varianza a causa dell'elevato numero di possibili percorsi alternativi che il paziente può attuare secondo il modello.

Arco temporale

Il modello simula il percorso clinico del singolo paziente nell'arco della sua vita, sincronizzando tutti i soggetti al tempo zero corrispondente al giorno della nascita. Nel modello l'età viene indicata in giorni. Il tempo massimo è limitato a 36.500 giorni (100 anni), un arco temporale più che sufficiente per includere i tempi di sopravvivenza di tutti i pazienti HA.

Tassi di sconto

La stima dei costi è stata fatta assumendo un tasso di sconto annuale del 3,5%.

Software

Il modello e le simulazioni sono state implementate utilizzando un software dedicato commerciale TreeAge PRO 2009 Suite, release 1.0.2 (TreeAge Software, Inc. Williamstown, MA 01267).

RISULTATI

Scenario base (epidemiologico)

I principali risultati della simulazione del modello secondo i parametri fissati per lo scenario base sono sintetizzati nella Tabella XII. I risultati sono relativi alla simulazione dei percorsi terapeutici individuali di 10.000 pazienti virtuali, rappresentativi dell'intera popolazione dei pazienti affetti da emofilia A. I parametri sono suddivisi per categorie omogenee: risorse economiche (*Health Re-*

sources) e costi diretti sanitari (*Health Care Direct Costs*). Vengono confrontate le medie e le deviazioni standard dei parametri relativi alle risorse consumate nell'arco della vita ed ai relativi costi diretti sanitari indotti dal trattamento real-life con fattore VIII plasmaderivato (pdFVIII) o con ricombinante (rFVIII). Le risorse consumate sono indicate in unità fisiche, i costi in unità monetarie (Euro).

I risultati della simulazione del modello secondo scenario base confermano la totale equivalenza del FVIII plasmaderivato con quello ricombinante per quanto riguarda gli esiti sanitari e la quantità di risorse sanitarie consumate. D'altra parte l'impostazione dei parametri del modello non prevedeva che vi fossero differenze tra i due tipi di medicinali a base di FVIII. Considerando la quota significativa di pazienti trattati in profilassi e la durata della profilassi, il numero medio di sanguinamenti nell'arco della vita è stato stimato in 315 (± 306) o 313 (± 306), utilizzando rispettivamente il FVIII plasma derivato o il ricombinante. Il consumo medio nell'arco della vita di FVIII plasmaderivato è stato stimato in 4.913.582 IU ($\pm 7.086.735$) e quello del FVIII ricombinante in 4.970.224 IU ($\pm 7.646.320$).

Analogamente, il confronto degli altri parametri relativi ai giorni di permanenza in OD, in profilassi, in ITI o in chirurgia ortopedica conferma l'assunto del modello che considera equivalenti i due tipi medicinali contenenti FVIII. L'elevato valore delle deviazioni standard è dovuta alla variabilità dei possibili percorsi individuali.

L'analisi dei costi diretti sanitari a carico del SSN italiano evidenzia una netta differenza tra pazienti trattati con FVIII plasmaderivato e quelli trattati con FVIII ricombinante. Infatti, la simulazione del modello secondo lo scenario base ha stimato il costo medio di acquisto del FVIII per paziente nell'arco della vita in € 899.453 ($\pm € 1.187.791$) e in € 1.583.289 ($\pm € 2.227.743$), utilizzando rispettivamente un medicinale a base di FVIII plasmaderivato o di FVIII ricombinante. La differenza di € 683.836 rappresenta un potenziale significativo risparmio per il SSN italiano, a parità di risultati sanitari, nel caso un paziente venisse trattato con FVIII plasmaderivato piuttosto che con FVIII ricombinante.

Il modello evidenzia come la differenza nel costo di acquisto dei due tipi di medicinali a base di FVIII si ripercuota anche nel costo totale del trattamento farmacologico con farmaci sostitutivi e nel costo totale diretto sanitario che include i costi dell'assistenza medica ospedaliera ed extra-ospedaliera.

	FVIII plasmaderivato		FVIII ricombinante	
	Media	SD	Media	SD
Risorse sanitarie				
N totale sanguinamenti	314,53	306,24	312,52	304,66
N sanguinamenti/anno	7,25	6,86	7,20	6,82
N totale emartri	171,82	168,93	170,71	168,37
N emartri/anno	3,99	3,88	3,96	3,86
Giorni totali sanguinamento	881,25	871,25	878,72	869,39
Giorni totali trascorsi in OD	12.901,90	9.070,82	12.865,35	9.091,75
Giorni totali in profilassi	3.924,46	5.192,97	3.963,93	5.222,14
Giorni totali in ITI	68,96	245,03	68,71	244,68
Giorni totali in chirurgia	17,20	25,62	16,97	25,22
Giorni di terapia profilattica	1.514,07	1.983,75	1.516,26	1.986,74
Giorni di terapia ITI	47,32	173,15	47,20	173,09
Totale giorni di terapia con pdFVIII	2.371,01	2.191,79	0	0
Totale giorni di terapia con rFVIII	0	0	2.355,29	2.185,24
Dose Totale di pdFVIII (UI)	4.913.582	7.086.735	0	0
Dose Totale di rFVIII (UI)	0	0	4.970.224	7.646.320
Costi diretti sanitari				
Acquisto pdFVIII	€ 899.453	€ 1.187.791	€ 0	€ 0
Acquisto rFVIII	€ 0	€ 0	€ 1.583.289	€ 2.227.743
Acquisto FVII	€ 195.854	€ 1.394.702	€ 197.553	€ 1.422.505
Acquisto FEIBA	€ 119.694	€ 803.809	€ 115.501	€ 803.836
Totale acquisto farmaci	€ 1.215.002	€ 2.007.512	€ 1.896.343	€ 2.676.479
Materiali e lavoro	€ 5.033	€ 4.125	€ 5.027	€ 4.123
Totale terapia farmacologica	€ 1.220.034	€ 2.009.813	€ 1.901.370	€ 2.678.990
Costi Extra-ospedalieri	€ 32.538	€ 25.381	€ 32.568	€ 25.417
Costi ricoveri ospedalieri	€ 77.667	€ 91.884	€ 77.199	€ 90.651
Costi chirurgia ortopedica	€ 2.134	€ 3.532	€ 2.085	€ 3.457
Totale costi ospedale	€ 79.801	€ 94.752	€ 79.284	€ 93.410
Totale costi diretti sanitari	€ 1.332.373	€ 2.069.927	€ 2.013.222	€ 2.740.277

Tabella XII. Risultati (medie \pm SD) della simulazione secondo scenario base (epidemiologico) sull'intera popolazione di pazienti con HA (10.000)

Considerando anche il costo di acquisto del FVII ricombinante e del FEIBA, nonché i costi dei materiali e del lavoro necessari per la somministrazione dei farmaci antiemofili, il costo medio totale del trattamento farmacologico per paziente nell'arco della vita è stato stimato in € 1.220.034 (\pm € 2.009.813) e in € 1.901.370 (\pm € 2.678.990), utilizzando rispettivamente FVIII plasmaderivato o FVIII ricombinante come medicinale sostitu-

Popolazione Inclusa	Posologia e altre condizioni	Costo totale acquisto FVIII (€)			
		pdFVIII (media)	rFVIII (media)	Differenza	
				€	%
Tutti	Scenario base	899.453	1.583.289	-683.836	-76,03
HA lievi	Scenario base	86.269	147.900	-61.631	-71,44
HA moderati	Scenario base	929.235	1.612.297	-683.062	-73,51
HA gravi	Scenario base	1.509.231	2.621.540	-1.112.309	-73,70

Tabella XIII. Costo medio/paziente per acquisto FVIII plasmaderivato o ricombinante stimato sull'intera popolazione e nei sottogruppi di pazienti con emofilia lieve, moderata o grave

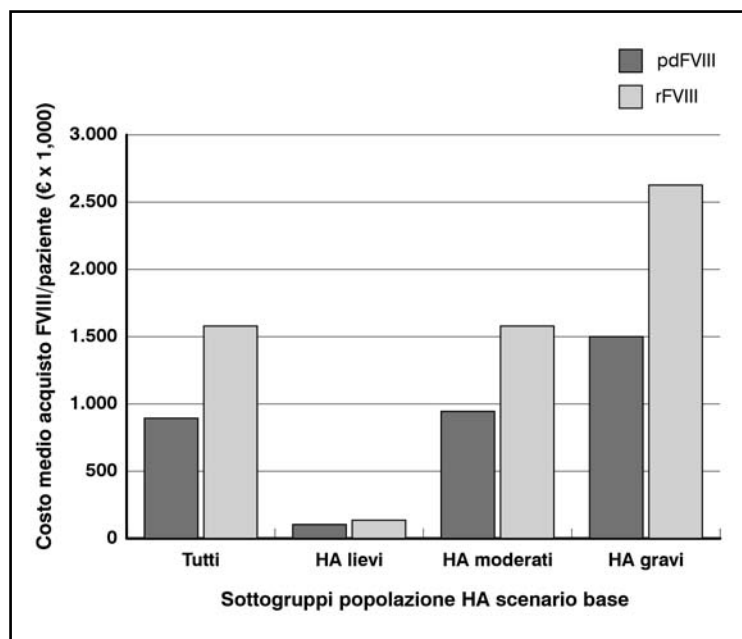


Figura 4. Confronto del costo di acquisto medio/paziente per il SSN del fattore VIII plasmaderivato e del ricombinante, stimato simulando 10.000 pazienti secondo scenario base del modello, in funzione della classe di gravità dell'emofilia A

tivo di base. Analogamente, il costo diretto sanitario totale medio per paziente è stato stimato in € 1.332.373 (\pm € 2.069.927) quando si usa il FVIII plasmaderivato e in € 2.013.222 (\pm € 2.740.277) quando si usa il FVIII ricombinante. Le differenze di € 681.336 nel costo medio del trattamento farmacologico e di € 680.849 nel costo diretto sanitario medio, stimate col modello, sono dovute esclusivamente alla differenza del costo di acquisto dei due tipi di medicinali a base di FVIII. La gravità dell'emofilia e la distribuzione dei livelli di gravità in una popolazione di emofilici sono direttamente correlate al costo per l'acquisto del FVIII, come evidenziano la Tabella XIII e Figura 4. Mentre in ogni sottogruppo persistono significative differenze nel costo medio per l'acquisto di FVIII plasmaderivato rispetto al ricombinante, la figura evidenzia come tale costo aumenti progressivamente passando dalla popolazione dei pazienti con emofilia lieve a quelli con emofilia moderata, raggiungendo il massimo con i pazienti affetti da emofilia grave. Il valore medio stimato con la simulazione del modello, impostato come scenario base per rappresentare la condizione real-life dell'intera popolazione di emofilici A, è una media ponderata del costo delle tre classi di gravità. I pazienti con emofilia di grado lieve non sono sottoposti a profilassi e vanno incontro ad un numero di sanguinamenti nettamente inferiori; per questi motivi inducono minori costi sanitari sia per l'acquisto del FVIII sia per il consumo di altre risorse sanitarie.

Scenari modificati

Una serie di simulazioni sono state attuate modificando lo scenario base del modello per consentire di valutare l'impatto delle diverse strategie di profilassi primaria (1A e 1B) e secondaria (2A e 2B) e delle diverse posologie dell'ITI. In tutte queste simulazioni le profilassi sono state gestite secondo il protocollo posologico epidemiologico per lo scenario base.

Confronto delle strategie di profilassi primaria e secondaria

Un primo gruppo di simulazioni ha avuto come obiettivo quello di verificare la correlazione tra le diverse strategie di profilassi primaria e secondaria ed il costo medio di acquisto del FVIII plasmaderivato o del ricombinante, calcolato sull'intera popolazione dei pazienti con emofilia A, parte dei quali non sottoposta a profilassi.

Le varianti analizzate in questo primo gruppo di simulazioni sono caratterizzate dall'attribuire a tutti i pazienti avviati alla profilassi un medesimo tipo di profilassi scelto tra le due strategie di profilassi primaria (1A e 1B) e le quattro strategie di profilassi secondarie (2A, 2B, 2A e 2B con inizio variabile tra 2 e 20 anni) implementate dal modello. I risultati sono riassunti nella Tabella XIV.

Tralasciando di considerare eventuali differenze negli esiti sanitari, le singole strategie di profilassi primaria e secondaria applicate a tutti i pazienti con emofilia moderata o grave sottoposti a profilassi inducono costi medi per l'acquisto di FVIII sensibilmente differenti: sono relativamente più costose le profilassi 1A e 2A rispetto alle profilassi 1B e 2B; iniziare le profilassi 2A e 2B in età meno precoce comporta una ulteriore riduzione del costo medio di acquisto del FVIII. Questo risultato è da mettere in relazione con la differente quantità di FVIII complessivamente consumato con l'adozione delle differenti strategie sia per trattare che per prevenire le emorragie.

L'ordine relativo delle differenti strategie di profilassi è identico per i due tipi di FVIII plasmaderivato e ricombinante. Tuttavia, per ogni tipologia di profilassi, la differenza di costo medio tra FVIII plasmaderivato e FVIII ricombinante si mantiene ugualmente elevata, variando da un minimo di € 597.573 ad un massimo di € 700.719.

Un secondo gruppo di simulazioni ha verificato l'impatto di diverse strategie di profilassi sul costo medio di acquisto del FVIII plasmaderivato o ricombinante, assumendo di includere nella stima la sola sottopopolazione degli emofilici gravi. Le varianti analizzate in questo secondo gruppo di simula-

Popolazione inclusa	Posologia e altre condizioni	Costo totale acquisto FVIII (€)			
		pdFVIII (media)	rFVIII (media)	Differenza	
				€	%
Tutti	Scenario base	899.453	1.583.289	-683.836	-76,03
Tutti	PRO 1A (esclusi HA lievi)	930.337	1.622.295	-691.958	-74,38
Tutti	PRO 1B (esclusi HA lievi)	892.143	1.537.997	-645.853	-72,39
Tutti	PRO 2A (esclusi HA lievi)	933.516	1.634.235	-700.719	-75,06
Tutti	PRO 2B (esclusi HA lievi)	862.519	1.483.085	-620.566	-71,95
Tutti	PRO 2A(esclusi HA lievi), inizio variabile tra 2-20 anni	881.196	1.544.934	663.738	-75,32
Tutti	PRO 2B (esclusi HA lievi), inizio variabile tra 2-20 anni	778.705	1.376.279	-597.573	-76,74

Tabella XIV. Costo medio/paziente per acquisto FVIII plasmaderivato o ricombinante stimato sull'intera popolazione e nei sottogruppi di pazienti con emofilia lieve, moderata o grave in funzione delle possibili differenti strategie di profilassi primaria e secondaria

Popolazione inclusa	Posologia e altre condizioni	Costo totale acquisto FVIII (€)			
		pdFVIII (media)	rFVIII (media)	Differenza	
				€	%
HA gravi	Scenario base	1.509.231	2.621.540	- 1.112.309	-73,70
HA gravi	Tutti in OD (scenario base), nessuno in PRO	1.330.672	2.317.210	- 986.538	-74,14
HA gravi	Nessuno in OD, tutti in PRO (scenario base)	1.564.396	2.702.287	- 1.137.891	-72,74
HA gravi	PRO 1A (scenario base)	1.589.555	2.782.343	- 1.192.789	-75,04
HA gravi	PRO 1B (scenario base)	1.491.093	2.585.898	- 1.094.805	-73,42
HA gravi	PRO 2A(scenario base)	1.599.536	2.758.108	- 1.158.573	-72,43
HA gravi	PRO 2B (scenario base)	1.519.327	2.614.225	- 1.094.898	-72,06

Tabella XV. Costo medio/paziente per acquisto FVIII plasmaderivato o ricombinante stimato sulla sottopopolazione dei pazienti con emofilia grave e in funzione delle possibili differenti strategie di profilassi primaria e secondaria

zioni sono caratterizzate dall'attribuire a tutti i pazienti emofilici gravi avviati alla profilassi una delle quattro fondamentali tipologie di profilassi primaria (1A e 1B) o secondaria (2A e 2B). Ulteriori due varianti analizzate sono caratterizzate dalla condizione di non trattare alcun paziente grave con profilassi oppure dal trattare tutti i pazienti gravi con una delle quattro profilassi. Infine, come confronto per le precedenti varianti è stata simulata la condizione generale dello scenario base includendo la sola sottopopolazione degli emofilici gravi, parte della quale non sottoposta a profilassi.

I risultati di questo set di simulazioni sono riportati nella Tabella XV.

Analogamente a quanto sopra osservato, le singole profilassi 1A e 2A, applicate alla quota di pazienti gravi avviati alla profilassi, inducono costi medi di acquisto del FVII sensibilmente superiori a quelli delle profilassi 1B e 2B o al mix di profilassi previsto dallo scenario base. La simulazione di due condizione estreme irreali, ovvero gestire

tutti i pazienti gravi esclusivamente in OD, senza profilassi alcuna, oppure trattarli tutti con il mix delle diverse profilassi disponibili, indica che: non fare profilassi induce un costo medio per l'acquisto di FVIII inferiore a tutte le altre ipotesi di profilassi, ma non trascurabile; fare a tutti una qualche profilassi comporterebbe un costo medio per l'acquisto di FVIII inferiore a quello stimato con le profilassi 1A e 2A e superiore a quello delle profilassi 1B e 2B o dello scenario base. Occorre sottolineare che la profilassi evita una notevole percentuale di sanguinamenti, riducendone i costi di gestione relativi contabilizzati nella strategia OD.

L'ordine (rank) relativo del costo medio per le diverse strategie considerate è analogo quando si usa il FVIII plasmaderivato e quando si usa il ricombinante. Tuttavia, a parità di scenario simulato, l'acquisto di FVIII plasmaderivato piuttosto che di FVIII ricombinante può comportare un risparmio netto medio per paziente variabile da un minimo di € 986.538 (nessuna profilassi) ad un massimo

Popolazione inclusa	Posologia e altre condizioni	Costo totale acquisto FVIII (€)			
		pdFVIII (media)	rFVIII (media)	Differenza	
				€	%
Tutti	Scenario base	899.453	1.583.289	- 683.836	-76,03
Tutti	ITI dose bassa (25 IU/kg x 2/wk)	830.949	1.451.397	- 620.447	-74,67
Tutti	ITI dose medio-bassa (50 IU/kg x 3/wk)	854.956	1.493.124	- 638.168	-74,64
Tutti	ITI dose media (100 IU/kg/die)	909.658	1.586.727	- 677.068	-74,43
Tutti	ITI dose medio-alta (200 IU/kg/die)	1.001.481	1.751.835	- 750.354	-74,92
Tutti	ITI dose alta (300 IU/kg/die)	1.061.003	1.909.857	- 848.854	-80,00

Tabella XVI. Costo medio/paziente per acquisto FVIII plasmaderivato o ricombinante stimato sull'intera popolazione di pazienti con emofilia lieve, moderata o grave in funzione delle differenti posologie previste per il trattamento ITI

di € 1.158.573 (solo profilassi 2A), senza che vi siano differenze di risultato clinico.

Confronto delle posologie dell'ITI

Una serie di simulazioni sono state attuate per analizzare l'impatto delle 5 differenti posologie previste per un trattamento ITI sul costo medio di acquisto del FVIII plasmaderivato o ricombinante. I risultati sono riportati nella Tabella XVI. Le simulazioni evidenziano che l'adozione delle posologie basse e medio-basse a tutti i pazienti che necessitano di trattamento ITI inducono un costo di acquisto del FVIII leggermente inferiore a quello stimato simulando lo scenario base e sensibilmente inferiore a quello stimato con le altre dosi più elevate. A parità di dose per l'ITI l'utilizzo di FVIII plasmaderivato piuttosto che di FVIII ricombinante può comportare un risparmio netto variabile da un minimo di € 620.447 (dose bassa) ad un massimo di € 48.854 (dose alta).

DISCUSSIONE

La gestione del paziente affetto da emofilia A è complessa e difficile da ottimizzare sul piano clinico-terapeutico, assistenziale ed economico e, pur interessando un numero limitato di pazienti, rappresenta un onere specifico per assistito a carico del SSN e delle famiglie tra i più elevati in assoluto, sia per il costo dei farmaci sostitutivi utilizzati per trattare o prevenire le emorragie sia per la durata dell'assistenza sanitaria che richiede interventi impegnativi per tutta la vita del paziente.

Il modello di simulazione presentato in questo lavoro è stato sviluppato per ottenere uno strumento analitico che aiutasse ad identificare strategie migliorative e consentisse di analizzare e confrontare approcci terapeutici diversi ed alternativi per gestire i pazienti emofilici A in modo efficace, sicuro, efficiente, equo ed economicamente sostenibile per il SSN italiano. A tal fine è stato progettato, sviluppato e validato un innovativo model-

lo di microsimulazione ad eventi discreti (DES), capace di riprodurre in modo virtuale ogni possibile percorso clinico-terapeutico di un paziente affetto da HA di ogni gravità. In particolare il modello consente di simulare i percorsi del paziente nell'arco della sua vita attraverso fasi successive ognuna caratterizzata dalla scelta tra strategie differenti: trattamento delle emorragie A domanda (OD), profilassi continuativa con fattore VIII ed eventualmente con altri fattori bypassanti (rFVII e FEIBA), eventuale trattamento di induzione della tolleranza agli inibitori (ITI), effettuazione di interventi di chirurgia ortopedica maggiore in caso di degenerazione osteo-articolare con grave disabilità. Pertanto, questo modello si presta anche ad essere impiegato come strumento di sperimentazione virtuale per confrontare prodotti con differenti profili di efficacia, tollerabilità, immunogenicità, simulando i risultati terapeutici a lungo termine e le implicazioni economiche di differenti schemi posologici di uno o più prodotti.

Il modello è stato implementato con parametri e distribuzioni ricavati dalla vasta, sebbene spesso frammentaria, letteratura disponibile e ha l'ambizione di rappresentare l'attuale stato dell'arte nella gestione complessiva real-life del paziente affetto da emofilia A, secondo i canoni condivisi dalla maggior parte degli opinion leader del settore. Le simulazioni riportate in questo lavoro rappresentano solo un numero molto limitato delle innumerevoli possibili condizioni o ipotesi che il modello consente di simulare, supportando decisioni difficili con metodo razionale e robusto.

Come ogni modello, anche questo presenta alcuni limiti che devono essere precisati per poter comprendere la validità e la robustezza delle stime ottenute con le simulazioni dei diversi scenari. La simulazione della cadenza temporale delle emorragie è basata in parte su dati epidemiologici, in parte su evidenze scientifiche ancora imperfette ed in parte su

assunti verosimili ma non provati. L'impianto del modello, tuttavia, porta ad una stima del numero di sanguinamenti totali, per sede e gravità, che riproduce fedelmente i dati della letteratura.

L'efficacia della profilassi nel prevenire le emorragie viene stimata sulla base dei dati comparativi disponibili in letteratura tra la strategia OD e le strategie di profilassi. I risultati delle simulazioni possono essere considerati robusti relativamente a questo confronto. Tuttavia il modello non è in grado di stimare le differenze eventuali di efficacia tra le diverse strategie di profilassi primaria e secondaria. Questo obiettivo potrebbe essere raggiunto modificando il meccanismo che nel modello stima l'efficacia della prevenzione, introducendo, ad esempio, una correlazione farmacocinetica-farmacodinamica, come implementato per la gestione delle emorragie. È prevista una modifica del modello in tal senso, ma la validazione di tale modifica si presenta complicata e l'attuale opzione ha il vantaggio di ottenere simulazioni più robuste e coerenti con i dati di letteratura. Nel modello la comparsa di inibitori è prevista solo entro i primi 50 giorni cumulativi di esposizione al FVIII e solo una volta, mentre evidenze recenti indicano la possibilità, meno frequente, che vi possano essere induzioni di inibitori tardive, anche in età avanzata.

Nel modello la durata individuale della vita non viene determinata dagli eventi, ma viene predeterminata sulla base delle curve di sopravvivenza della popolazione di pazienti emofilici relative ai tre gradi di gravità. Questa soluzione è robusta, ma non consente di analizzare eventuali effetti sulla sopravvivenza delle diverse strategie di gestione del paziente emofilico. Le analisi riportate in questo lavoro sono incentrate sull'analisi "minimizzazione dei costi" attuata per confrontare i costi diretti sanitari correlati all'uso di FVIII plasmaderivato con quelli correlati all'uso di FVIII ricombinante, assumendo come verosimile che i due prodotti siano equivalenti sul piano terapeutico. Tutte le simulazioni effettuate col modello confermano il risultato atteso, facilmente prevedibile dal prezzo differenziale dei due prodotti. L'utilità del modello, tuttavia, è quella di poter stimare il valore assoluto del costo medio di gestione dei pazienti emofilici in funzione delle scelte strategiche operate e dei condizionamenti economici e normativi.

Tutte le simulazioni effettuate indicano che l'uso di FVIII plasmaderivato è molto conveniente rispetto all'uso del FVIII ricombinante e può consentire di realizzare un notevole risparmio pro capite a vantaggio del SSN italiano. Questo margine può essere ulteriormente incrementato utilizzando FVIII

plasmaderivato prodotto secondo accordi di lavorazione conto terzi di plasma raccolto da donatori nei centri trasfusionali italiani o tramite le reti di volontari (AVIS, FIDAS, ecc.). Infatti, il costo di lavorazione conto terzi del FVIII plasmaderivato è circa un quarto del costo di acquisto dell'analogo prodotto commerciale ottenuto da plasma acquistato sul mercato internazionale, non essendo ammessa la remunerazione dei donatori in Italia.

Le altre voci di costo sanitario non sono significativamente differenti. Pertanto il costo di acquisto del FVIII è il fattore principale che determina le differenze nel costo diretto sanitario totale medio per paziente nel gruppo trattato con FVIII plasma derivato rispetto al gruppo trattato con ricombinante. Le analisi condotte in questo studio hanno anche evidenziato che le diverse strategie di profilassi primaria e secondaria comportano costi di acquisto del FVIII sensibilmente differenti. Com'è logico attendersi, le profilassi primarie comportano costi medi leggermente superiori a quelli delle profilassi secondarie. Tali differenze, tuttavia, sono nettamente inferiori alle differenze osservate tra FVIII plasmaderivato e FVIII ricombinante per ognuna delle strategie di profilassi analizzate.

La scelta della strategia più conveniente per attuare una profilassi non può e non deve essere fatta utilizzando l'analisi minimizzazione di costi. Infatti, le differenti strategie di prevenzione comportano verosimilmente un differente risultato sanitario e una differente capacità di ridurre le emorragie; pertanto, non possono essere considerate tra loro equivalenti. Per valutare quale sia la strategia di profilassi più efficiente e conveniente si dovrebbe utilizzare l'analisi costo-efficacia, tecnica che non è stata oggetto di questo lavoro che aveva come obiettivo principale il confronto tra due prodotti equivalenti. Un gruppo di simulazioni ha documentato un altro risultato atteso, ovvero un sensibile progressivo incremento del costo medio/paziente al variare della dose di FVIII utilizzata nell'ITI, dalla dose più bassa a quella più alta. In questo caso, sulla base dei risultati degli studi di Hay e DiMichele [47], possiamo assumere che tutte le dosi siano equivalenti per quanto riguarda la percentuale di pazienti che raggiunge il successo del trattamento ITI, pur persistendo significative differenze nel tempo necessario per raggiungere questo obiettivo. I risultati delle simulazioni suggeriscono, quindi che sarebbe più conveniente utilizzare la dose medio-bassa di FVIII per attuare un trattamento ITI. Le dosi più elevate hanno il vantaggio di indurre la tolleranza in tempi più brevi, ma lo svantaggio di essere più costose. In ogni caso, tuttavia, si possono ottenere risparmi consistenti

utilizzando FVIII plasma derivato rispetto a FVIII ricombinante.

Tutte le analisi condotte in questo studio portano alla conclusione che l'uso di FVIII plasmaderivato, essendo terapeuticamente equivalente ma nettamente meno costoso del FVIII ricombinante, risulta essere più conveniente sotto il profilo economico per il Sistema Sanitario Nazionale. In Italia poi, il FVIII ottenuto da plasma di donatori lavorato secondo accordi "conto-terzi" con le Regioni è reso disponibile ad un costo anche inferiore rispetto al prodotto commerciale e, quindi, ancora più conveniente. Questo tipo di prodotto ottenuto da donazioni realizza in concreto i criteri previsti dalla *spending review* e valorizza in modo significativo il progetto di solidarietà diffusa tra cittadini, portato avanti con entusiasmo ed abnegazione da diverse associazioni di volontari con inestimabili ricadute sul piano dei valori etici condivisi.

La disponibilità di plasma da cui ricavare il FVIII non è, tuttavia, infinita e potrebbe risultare insufficiente per soddisfare tutti i bisogni sanitari dei pazienti emofilici, soprattutto qua-

lora venisse aumentato il numero di soggetti avviati alla profilassi e la profilassi venisse continuata per tutta la vita o il più a lungo possibile, come suggeriscono le linee guida. Considerando questa prospettiva, appare dunque evidente l'utilità di poter analizzare il valore complessivo, clinico-terapeutico, economico-sociale ed etico, di scelte strategiche alternative al fine di ottimizzare l'uso dei vari prodotti plasmaderivati o ricombinanti in funzione dei bisogni personali del singolo paziente emofilico, avendo come obiettivi generali irrinunciabili l'efficienza, la sostenibilità e l'equità del Sistema Sanitario Italiano.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia il Prof. Pier Mannuccio Mannucci, Direttore Scientifico della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano e la Dr.ssa Elena Santagostino, del Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi, IRCCS Ospedale Maggiore di Milano, per i consigli forniti relativamente alla pratica clinica adottata sui pazienti emofilici.

BIBLIOGRAFIA

1. Mannucci PM. Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. *Haemophilia* 2008; 14 Suppl 3: 10-8; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01708.x>
2. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19: e1-47; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x>
3. Mannucci PM. Hemophilia: treatment options in the twenty-first century. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1349-55; <http://dx.doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00262.x>
4. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood* 2007; 110: 815-25; <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-10-050435>
5. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9: 418-35; <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2516.2003.00780.x>
6. Astermark J, Altisent C, Batorova A, et al. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia* 2010; 16: 747-66; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02231.x>
7. Paisley S, Wight J, Currie E, et al. The management of inhibitors in haemophilia A: introduction and systematic review of current practice. *Haemophilia* 2003; 9: 405-17; <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2516.2003.00779.x>
8. Mannucci PM, Abshire T, Dimichele D, et al. Inhibitor development, immune tolerance and prophylaxis in haemophilia A--the need for an evidence-based approach. *Haemophilia* 2006; 12: 429-34; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2006.01288.x>
9. Mannucci PM. Clinical evaluation of viral safety of coagulation factor VIII and IX concentrates. *Vox Sang* 1993; 64: 197-203; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1423-0410.1993.tb03055.x>
10. Makris M, Calizzani G, Fischer K, et al. EUHASS: The European Haemophilia Safety Surveillance system. *Thromb Res* 2011; 127 Suppl 2: S22-5; [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(10\)70150-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(10)70150-X)
11. Ofosu FA, Freedman J, Semple JW. Plasma-derived biological medicines used to promote haemostasis. *Thrombosis and haemostasis* 2008; 99: 851-62
12. Franchini M. Plasma-derived versus recombinant Factor VIII concentrates for the treatment of haemophilia A: recombinant is better. *Blood Transfus* 2010; 8: 292-6

13. Mannucci PM. Plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates for the treatment of haemophilia A: plasma-derived is better. *Blood Transfus* 2010; 8: 288-91
14. Mannucci PM, Mancuso ME, Santagostino E. How we choose factor VIII to treat hemophilia. *Blood* 2012; 119: 4108-14; <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-01-394411>
15. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, et al. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109: 4693-7; <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-11-056317>
16. 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: 231-9; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1208024>
17. Mannucci PM, Gringeri A, Peyvandi F, et al. Factor VIII products and inhibitor development: the SIPPET study (survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers). *Haemophilia* 2007; 13 Suppl 5: 65-8; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01580.x>
18. Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. *Br J Haematol* 1976; 33: 81-90; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.1976.tb00973.x>
19. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, et al. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999; 105: 1109-13; <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.1999.01463.x>
20. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood* 2002; 99: 2337-41; <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V99.7.2337>
21. 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: 1228-36; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01953.x>
22. 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: 535-44; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa067659>
23. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011; 9: 700-10; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04214.x>
24. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia* 2001; 7: 446-52; <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2516.2001.00545.x>
25. Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? *Haemophilia* 2001; 7: 99-102; <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2516.2001.00471.x>
26. Manco-Johnson M. Comparing prophylaxis with episodic treatment in haemophilia A: implications for clinical practice. *Haemophilia* 2007; 13 Suppl 2: 4-9; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01499.x>
27. Fischer K, Van Der Bom JG, Prejs R, et al. Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome. *Haemophilia* 2001; 7: 544-50; <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2516.2001.00560.x>
28. Hay CR. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13 Suppl 2: 10-5; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01500.x>
29. Fischer K. Can we consider discontinuing primary prophylaxis in adults with severe haemophilia? *Haemophilia* 2008; 14 Suppl 4: 10; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01733.x>
30. Mannucci PM, Palhares de Miranda PA. International survey of attitudes towards secondary prophylaxis with recombinant factor VIIa in haemophilia A patients with inhibitors. *Haemophilia* 2009; 15: 345-7; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01900.x>
31. Teitel J, Berntorp E, Dolan G, et al. A consensus statement on clinical trials of bypassing agent prophylaxis in inhibitor patients. *Haemophilia* 2011; 17: 516-21; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02440.x>
32. Szucs TD, Offner A, Kroner B, et al. Resource utilisation in haemophiliacs treated in Europe: results from the European Study on Socioeconomic Aspects of Haemophilia Care. The European Socioeconomic Study Group. *Haemophilia* 1998; 4: 498-501; <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2516.1998.440498.x>
33. Gringeri A, Mantovani LG, Scalone L, et al. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. *Blood* 2003; 102: 2358-63; <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-03-0941>
34. Stonebraker JS, Amand RE, Nagle AJ. A country-by-country comparison of FVIII concentrate consumption and economic capacity for the global haemophilia community. *Haemophilia* 2003; 9: 245-50; <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2516.2003.00758.x>

35. Globe DR, Curtis RG, Koerper MA. Utilization of care in haemophilia: a resource-based method for cost analysis from the Haemophilia Utilization Group Study (HUGS). *Haemophilia* 2004; 10 Suppl 1: 63-70; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1355-0691.2004.00881.x>
36. Knight C. Health economics of treating haemophilia A with inhibitors. *Haemophilia* 2005; 11 Suppl 1: 11-7; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2005.01153.x>
37. Putnam KG, Bohn RL, Ewenstein BM, et al. A cost minimization model for the treatment of minor bleeding episodes in patients with haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* 2005; 11: 261-9; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2005.01098.x>
38. Risebrough N, Oh P, Blanchette V, et al. Cost-utility analysis of Canadian tailored prophylaxis, primary prophylaxis and on-demand therapy in young children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2008; 14: 743-52; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01664.x>
39. Bonnet PO, Yoon BS, Wong WY, et al. Cost minimization analysis to compare activated prothrombin complex concentrate (APCC) and recombinant factor VIIa for haemophilia patients with inhibitors undergoing major orthopaedic surgeries. *Haemophilia* 2009; 15: 1083-9; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2009.02038.x>
40. Odeyemi IA, Dano AM. Optimising immune tolerance induction strategies in the management of haemophilia patients with inhibitors: a cost-minimisation analysis. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 239-50; <http://dx.doi.org/10.1185/03007990802633863>
41. Di Minno MN, Di Minno G, Di Capua M, Cerbone AM, Coppola A. Cost of care of haemophilia with inhibitors. *Haemophilia*. 2010; 16: e190-201; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2009.02100.x>
42. Liou WS, Tu TC, Cheng SN, et al. Secondary prophylaxis treatment versus on-demand treatment for patients with severe haemophilia A: comparisons of cost and outcomes in Taiwan. *Haemophilia* 2011; 17: 45-54; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02367.x>
43. Fischer K, Pouw ME, Lewandowski D, et al. A modeling approach to evaluate long-term outcome of prophylactic and on demand treatment strategies for severe hemophilia A. *Haematologica* 2011; 96: 738-43; <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2010.029868>
44. Karnon J. Alternative decision modelling techniques for the evaluation of health care technologies: Markov processes versus discrete event simulation. *Health Econ* 2003; 12: 837-48; <http://dx.doi.org/10.1002/hec.770>
45. Caro JJ. Pharmacoeconomic analyses using discrete event simulation. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 323-32; <http://dx.doi.org/10.2165/00019053-200523040-00003>
46. Pradelli L, Iannazzo S, Zaniolo O, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of supplemental glutamine dipeptide in total parenteral nutrition therapy for critically ill patients: a discrete event simulation model based on Italian data. *Int J Technol Assess Health Care* 2012; 28: 22-8; <http://dx.doi.org/10.1017/S0266462311000705>
47. Hay CR, Dimichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012; 119: 1335-44; <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-08-369132>
48. Tagliaferri A, Rivolta GF, Iorio A, et al. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990-2007. *Haemophilia* 2010; 16: 437-46; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2009.02188.x>
49. Mejia-Carvajal C, Czapek EE, Valentino LA. Life expectancy in hemophilia outcome. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 507-9; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01776.x>
50. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, et al. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood* 2000; 96: 437-42
51. Reitter S, Waldhoer T, Vutuc C, et al. Survival in a cohort of patients with haemophilia at the haemophilia care center in Vienna, Austria, from 1983 to 2006. *Haemophilia* 2009; 15: 888-93; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2009.02029.x>
52. Manco-Johnson MJ. Advances in the care and treatment of children with hemophilia. *Adv Pediatr* 2010; 57: 287-94; <http://dx.doi.org/10.1016/j.yapd.2010.08.007>
53. Santagostino E, Mancuso ME, Tripodi A, et al. Severe hemophilia with mild bleeding phenotype: molecular characterization and global coagulation profile. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 737-43; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03767.x>
54. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 413-20; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03270.x>

55. den Uijl IE, Fischer K, Van Der Bom JG, et al. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia* 2011; 17: 41-4; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02383.x>
56. Fischer K, Collins P, Bjorkman S, et al. Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials. *Haemophilia* 2011; 17: 433-8; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02450.x>
57. Stephensen D, Tait RC, Brodie N, et al. Changing patterns of bleeding in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2009; 15: 1210-4; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-516.2008.01876.x>
58. Kulkarni R, Soucie JM, Lusher J, et al. Sites of initial bleeding episodes, mode of delivery and age of diagnosis in babies with haemophilia diagnosed before the age of 2 years: a report from The Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Universal Data Collection (UDC) project. *Haemophilia* 2009; 15: 1281-90; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2009.02074.x>
59. van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, et al. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. *Haemophilia* 2005; 11: 438-43; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2005.01124.x>
60. van den Berg HM, De Groot PH, Fischer K. Phenotypic heterogeneity in severe hemophilia. *J Thromb Haemost* 2007; 5 Suppl 1: 151-6; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02503.x>
61. Knight C, Paisley S, Wight J, et al. Economic modelling of different treatment strategies for haemophilia A with high-responding inhibitors. *Haemophilia* 2003; 9: 521-40; <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2516.2003.00783.x>
62. Teitel J, Berntorp E, Collins P, et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13: 256-63; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01449.x>
63. Stonebraker JS, Amand RE, Bauman MV, et al. Modelling haemophilia epidemiology and treatment modalities to estimate the unconstrained factor VIII demand. *Haemophilia* 2004; 10: 18-26; <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2516.2003.00841.x>
64. Franchini M, Mannucci PM. Inhibitors of propagation of coagulation (factors VIII, IX and XI): a review of current therapeutic practice. *British journal of clinical pharmacology* 2011; 72: 553-62; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03899.x>
65. Lee CA. Prevention of arthropathy in haemophilia - intensive on-demand treatment, UK perspective. *Haemophilia* 2008; 14 Suppl 6: 11-5; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01883.x>
66. Blanchette VS. Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia* 2010; 16 Suppl 5: 181-8; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02318.x>
67. Coppola A, Franchini M, Tagliaferri A. Prophylaxis in people with haemophilia. *Thromb Haemost* 2009; 101: 674-81
68. Fischer K, Valentino L, Ljung R, et al. Prophylaxis for severe haemophilia: clinical challenges in the absence as well as in the presence of inhibitors. *Haemophilia* 2008; 14 Suppl 3: 196-201; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01736.x>
69. Collins P, Faradji A, Morfini M, et al. 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: 83-9; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03650.x>
70. Richards M, Altisent C, Batorova A, et al. Should prophylaxis be used in adolescent and adult patients with severe haemophilia? An European survey of practice and outcome data. *Haemophilia* 2007; 13: 473-9; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01478.x>
71. 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: 498-507; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08139.x>
72. Astermark J. When to start and when to stop primary prophylaxis in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2003; 9 Suppl 1: 32-6; <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2516.9.s1.1.x>
73. Fischer K, Astermark J, van der Bom JG, et al. Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen. *Haemophilia* 2002; 8: 753-60; <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2516.2002.00695.x>
74. Carcao MD, Aledort LM. Prophylaxis in the haemophilia population-optimizing therapy. *Haemophilia* 2007; 13: 227-32; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01457.x>

75. Petrini P. How to start prophylaxis. *Haemophilia* 2003; 9 Suppl 1: 83-5; <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2516.9.s1.16.x>
76. Petrini P. Identifying and overcoming barriers to prophylaxis in the management of haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13 Suppl 2: 16-22; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01501.x>
77. Coppola A, Di Capua M, De Simone C. Primary prophylaxis in children with haemophilia. *Blood Transfus* 2008; 6 Suppl 2: s4-11
78. Tagliaferri A, Rivolta GF, Rossetti G, et al. Experience of secondary prophylaxis in 20 adolescent and adult Italian hemophiliacs. *Thromb Haemost* 2006; 96: 542-3
79. Ettingshausen CE, Kreuz W. Early long-term FEIBA prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitor after failing immune tolerance induction: A prospective clinical case series. *Haemophilia* 2010; 16: 90-100; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2009.02116.x>
80. Leissing C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med* 2011; 365: 1684-92; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1104435>
81. 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: 1904-13; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02663.x>
82. Hoots WK, Ebbesen LS, Konkle BA, et al. Secondary prophylaxis with recombinant activated factor VII improves health-related quality of life of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2008; 14: 466-75; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01654.x>
83. Coppola A, Santoro C, Tagliaferri A, et al. Understanding inhibitor development in haemophilia A: towards clinical prediction and prevention strategies. *Haemophilia* 2010; 16 Suppl 1: 13-9; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2009.02175.x>
84. Lozier JN, Rosenberg PS, Goedert JJ, et al. A case-control study reveals immunoregulatory gene haplotypes that influence inhibitor risk in severe haemophilia A. *Haemophilia* 2011; 17: 641-9; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02473.x>
85. Lacroix-Desmazes S, Navarrete AM, Andre S, et al. Dynamics of factor VIII interactions determine its immunologic fate in hemophilia A. *Blood* 2008; 112: 240-9; <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-02-124941>
86. Dasgupta S, Navarrete AM, Delignat S, et al. Immune response against therapeutic factor VIII in hemophilia A patients--a survey of probable risk factors. *Immunol Lett* 2007; 110: 23-8; <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2007.03.006>
87. Gouw SC, van den Berg HM. The multifactorial etiology of inhibitor development in hemophilia: genetics and environment. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 723-34; <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245105>
88. Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol* 2010; 150: 515-28; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08263.x>
89. 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: 422-7; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05605.x>
90. DiMichele D. Immune tolerance therapy dose as an outcome predictor. *Haemophilia* 2003; 9: 382-6; <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2516.2003.00760.x>
91. Ter Avest PC, Fischer K, Gouw SC, et al. Successful low dose immune tolerance induction in severe haemophilia A with inhibitors below 40 Bethesda Units. *Haemophilia* 2010; 16: 71-9; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02225.x>
92. Mauser-Bunschoten EP, Nieuwenhuis HK, Roosendaal G, et al. Low-dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors. *Blood* 1995; 86: 983-8
93. Oldenburg J, Schwaab R, Brackmann HH. Induction of immune tolerance in haemophilia A inhibitor patients by the 'Bonn Protocol': predictive parameter for therapy duration and outcome. *Vox Sang* 1999; 77 Suppl 1: 49-54; <http://dx.doi.org/10.1159/000056717>
94. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia* 2009; 15: 227-39; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01840.x>