

VOL 18 / ANNO 2023 / PAG 01-16

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Il *burden* economico degli episodi di sanguinamento nei pazienti affetti da emofilia A in Italia e potenziale impatto associato all'utilizzo di rurioctocog alfa pegol (Adynovi®): un'analisi *real world*



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

www.clinicoeconomics.eu

Editor in Chief

Giorgio L. Colombo

Associate Editors

Davide Croce
Luca Degli Esposti
Francesco S. Mennini

Project Assistant

M. Chiara Valentino

Editorial Board

Giacomo M. Bruno	Chiara Ottolini
Giorgio W. Canonica	Martino Recchia
Mauro Caruggi	Edgardo Somigliana
Stefano Carugo	Enrico Torre
Mauro De Rosa	Pierluigi Viale
Sergio Di Matteo	

Progetto grafico e impaginazione: newattitude comunicazione



www.savestudi.it

© S.A.V.E. S.r.l. 2023

Volume n. 18/2023 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - www.clinicoeconomics.info

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

Il *burden* economico degli episodi di sanguinamento nei pazienti affetti da emofilia A in Italia e potenziale impatto associato all'utilizzo di rurioctocog alfa pegol (Adynovi®): un'analisi *real world*

C. Vassallo¹ | B. Canali¹ | F. Fiorentino¹ | P. Arpa²

¹ Real World Solutions, IQVIA Solutions Italy s.r.l., Milan – Italy

² Medical Department, Takeda Italia S.p.A., Rome – Italy

Corresponding author

Chiara Vassallo. Via Fabio Filzi, 29, 20124 Milano MI, Italy Tel: +39 3339326974 E-mail: chiara.vassallo@iqvia.com

ORCID: 0000-0001-5811-5992

Running header

Costo degli episodi di sanguinamento e impatto di rurioctocog alfa pegol nell'emofilia A in Italia

ABSTRACT EN

BACKGROUND

Haemophilia A is a rare genetic disease characterised by bleeding episodes, having a debilitating impact on patients' lives.

OBJECTIVE

The purpose of the analysis is to estimate the economic impact for the Italian National Health Service (NHS) associated with the management of bleeding episodes in patients aged 12 or over with haemophilia A and the potential impact associated with the use of rurioctocog alfa pegol (Adynovi®).

MATERIALS AND METHODS

The study was developed in four phases: 1) identification of the sites and severity of bleeding; 2) estimate of the consumption of resources for the management of haemorrhages; 3) estimate

ABSTRACT

BACKGROUND

L'emofilia A è una patologia genetica rara caratterizzata da episodi emorragici con un impatto debilitante sulla vita dei pazienti.

OBIETTIVO

Lo scopo dell'analisi è stimare l'impatto economico per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) italiano associato alla gestione degli episodi di sanguinamento nei pazienti con almeno 12 anni affetti da emofilia A e il potenziale impatto associato all'utilizzo di rurioctocog alfa pegol (Adynovi®).

MATERIALI E METODI

L'analisi è stata sviluppata in quattro fasi: 1) identificazione dei siti e della gravità dei sanguinamenti; 2) stima del consumo di risorse per la gestione delle emorragie; 3) stima dei costi uni-

of unit costs; 4) modelling and extrapolation of the results to the population. The input data were collected from the real world database Hemo Dynamics and Italian published literature, and were then validated together with the study phases and results by a panel of haematologists. In addition, three scenario analyses were developed to assess the variation in results according to different treatment strategies.

RESULTS

In 2022, the direct healthcare costs of a bleeding episode were estimated on average to be €5,264/patient, varying among €4,713, €11,122 and €43,831, respectively, in mild/moderate, severe and life-threatening cases. The total cost of managing bleeding episodes in Italy was 30.5 million of euro, driven by mild and moderate bleeding (almost 85% of the total cost for bleeding episodes), since they are the most frequent. Among the treatment strategies, the lowest costs (€8,800/patient per year) were associated with the scenario where rurioctocog alfa pegol is administered at a high trough level.

CONCLUSION

The study highlighted the significant economic burden of bleeding episodes in haemophilia A, underlining the importance of greater awareness of the disease and the development of therapies that reduce the frequency of bleeding episodes.

KEYWORDS

Cost Analysis; haemophilia A; bleeding; haemorrhage; rFVIII; Italy.

tari; 4) modellizzazione ed estrapolazione dei risultati alla popolazione. I dati di input sono stati raccolti dal database *real world* Hemo Dynamics e dalla letteratura italiana e sono stati validati, così come le fasi dell'analisi e i risultati, da un panel di ematologi. Sono inoltre state sviluppate tre analisi di scenario per valutare la variazione dei risultati in base alle diverse strategie di trattamento.

RISULTATI

Nel 2022, i costi diretti sanitari di un episodio di sanguinamento sono stati stimati in media pari a 5.264 €/paziente, variando tra 4.713 €, 11.122 € e 43.831 € rispettivamente nelle emorragie lievi/moderate, gravi e a rischio vita. Il costo totale della gestione degli episodi di sanguinamento in Italia è risultato pari a 30,5 milioni di euro, guidato dai sanguinamenti lievi e moderati (quasi l'85% della spesa totale per sanguinamenti), in quanto più frequenti. Tra le varie strategie di trattamento, i costi minori (8.800 €/paziente annui) sono associati a rurioctocog alfa pegol somministrato a *trough level* alto.

CONCLUSIONI

Lo studio ha evidenziato il significativo *burden* economico dei sanguinamenti nell'emofilia A, sottolineando l'importanza di una maggiore consapevolezza della patologia e dello sviluppo di terapie che consentano di diminuire la frequenza dei sanguinamenti.

KEYWORDS

Analisi di costo; emofilia A; sanguinamento; emorragia; rFVIII; Italia.

INTRODUZIONE

L'emofilia A è una patologia rara causata da una mutazione a carico del gene del FVIII che comporta una carenza del fattore nel sangue.^{1,2} La malattia si manifesta con la comparsa di sintomi emorragici ricorrenti, spontanei o causati da traumi: solitamente le emorragie interessano le articolazioni e i muscoli, ma possono colpire qualsiasi organo e tessuto, mettendo a repentaglio la vita dei pazienti e richiedendo un intervento immediato.^{1,2}

I pazienti possono essere trattati con fattore VIII plasma derivato o ricombinante (*recombinant factor VIII, rFVIII*) in regime *on-demand* o di profilassi. La profilassi con la terapia sostitutiva è ad oggi lo *standard of care*³ nei pazienti più gravi, consentendo la prevenzione degli episodi di sanguinamento e riducendone la frequenza media da oltre 30 emorragie annue dei pazienti *on-demand* a meno di 10.⁴⁻⁸ La riduzione delle emorragie permette di evitare le conseguenze originate dall'accumulo di sangue negli arti, limitando le artropatie e le cause di invalidità e migliorando la qualità di vita dei pazienti.^{3,9}

I trattamenti profilattici possono essere ad emivita standard (*standard half life, SHL*), con una durata di azione indicativamente di 8–12 ore, o ad emivita estesa (*extended half life, EHL*), con una durata di azione circa 1,5 volte più lunga.¹⁰ Grazie all'emivita prolungata, gli EHL consentono una somministrazione del farmaco meno frequente, riducendo il *burden* delle infusioni per i pazienti trattati in profilassi.¹⁰ Tra gli EHL, rurioctocog alfa pegol (Adynovi®), un rFVIII di terza generazione che ha permesso di ridurre il numero di sanguinamenti da circa 5 episodi medi all'anno con gli altri EHL a meno di 2,⁸ ha ottenuto la rimborsabilità in Italia a gennaio 2020.¹¹

Lo sviluppo di terapie che permettono di diminuire la frequenza degli episodi di sanguinamento nell'emofilia A è fondamentale per ridurre la mortalità, le morbilità e le conseguenze croniche debilitanti delle emorragie e migliorare la qualità della vita dei pazienti.^{1,12} Ci si attende inoltre che un minore numero di episodi di sanguinamento possa portare anche ad una riduzione

del *burden* economico con un risparmio di spesa per il Sistema Sanitario Nazionale italiano (SSN).

Ad oggi, al meglio della nostra conoscenza, non ci sono studi pubblicati che quantifichino il costo complessivo degli episodi di sanguinamento in pazienti affetti da emofilia A in Italia. L'obiettivo dell'analisi è quindi quello di stimare i costi diretti sanitari di gestione degli episodi di sanguinamento nei pazienti adulti (con almeno 12 anni d'età, come da indicazioni terapeutiche nell'area^{13,14}) affetti da emofilia A trattati con lo *standard of care*. Inoltre, lo studio vuole valutare l'impatto economico annuo della gestione degli episodi acuti di sanguinamento di un paziente medio per il SSN italiano, a seconda della strategia terapeutica, con particolare riferimento al trattamento con rurioctocog alfa pegol.

MATERIALI E METODI

Per stimare i costi diretti sanitari relativi alla gestione delle emorragie in emofilia A è stato sviluppato un modello su *Microsoft Excel* in quattro fasi:

- » 1) identificazione dei principali siti di sanguinamento e della gravità degli episodi nei pazienti con emofilia A;
- » 2) stima del consumo di risorse per la gestione degli episodi acuti di sanguinamento per livello di gravità;
- » 3) stima dei costi unitari;
- » 4) analisi di costo ed estrapolazione dei risultati alla popolazione oggetto di analisi (pazienti con almeno 12 anni affetti da emofilia A trattati in profilassi con fattore ricombinante VIII).

I dati di input sono stati ricavati dalla letteratura e dal database *real world* Hemo Dynamics di proprietà IQVIA,¹⁵ che dal 2020 raccoglie informazioni relativamente ai pazienti affetti da emofilia A, emofilia B e malattia di Von Willebrand, tramite interviste semestrali ad un panel di 30 clinici operanti in altrettanti ospedali di riferimento per le malattie del sanguinamento, rappresentativi del territorio italiano (distribuiti 30% nel Nord, 30% nel Centro e 40% nel Sud Italia). In particolare, per

popolare il database Hemo Dynamics¹⁵ ogni anno vengono raccolte tra 1.200 e 1.500 schede paziente, contenenti informazioni demografiche (età, sesso), cliniche (comorbidità, età della diagnosi e del primo sanguinamento, numero di episodi di sanguinamento per tipologia e sito) e di trattamento (farmaco somministrato, dosaggio, durata del trattamento e numero di infusioni, cambio di terapia).

Le fasi dell'analisi, i parametri clinici e i risultati sono stati discussi e validati con un panel di cinque ematologi italiani esperti di emofilia A (un sotto-panel dei clinici collaboranti al database Hemo Dynamics¹⁵) che lavorano in ospedali localizzati in cinque regioni italiane differenti, per rappresentare il Nord, il Centro e il Sud Italia.

In caso di differenze tra gli input e l'opinione degli esperti, è stata calcolata la media tra la fonte di letteratura o *real world* e quanto riportato dal panel.

I costi sono espressi in Euro (€) per l'anno 2022.

SITO E GRAVITÀ DEI SANGUINAMENTI

Nella prima fase sono stati raccolti i dati relativi al sito e alla gravità dei sanguinamenti nei pazienti affetti da emofilia A.

La frequenza di sanguinamento per sito è stata ricavata dalla letteratura¹⁶ e dal database *real world* Hemo Dynamics.¹⁵

Gli episodi di sanguinamento sono stati classificati in tre gruppi in base alla gravità: i dati sono stati tratti dalla letteratura¹⁶ e suddividono i sanguinamenti in lievi/moderati, gravi e a rischio di vita.

I dati ricavati dal database Hemo Dynamics e dalla letteratura e validati da un panel di ematologi italiani sono riportati in Tabella 1. I sanguinamenti nei pazienti con emofilia A avvengono prevalentemente nelle articolazioni (53% di tutti i sanguinamenti), dove hanno una probabilità del 95% di essere lievi o moderati; i sanguinamenti cerebrali sono i più rari (1%), ma hanno una probabilità pari al 99% di mettere a repentaglio la vita del paziente.

CONSUMO DI RISORSE NELLA GESTIONE DI UN EPISODIO DI SANGUINAMENTO

Nello studio sono state incluse le risorse rilevanti secondo la prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale italiano per la stima dei costi di gestione di un episodio acuto di sanguinamento,¹ specificatamente: il trattamento farmacologico dell'episodio acuto, le visite mediche, gli esami, le ospedalizzazioni e la riabilitazione dei pazienti a causa dell'emorragia.

Trattamento farmacologico

I trattamenti inclusi nell'analisi sono i rFVIII EHL e SHL utilizzati come profilassi in emofilia A: in accordo con le linee guida,¹⁷ la letteratura¹⁶ e la pratica clinica italiana, è stato assunto che la gestione dell'episodio acuto di sanguinamento avvenga in continuità con il concentrato di FVIII già prescritto al paziente in regime di profilassi.

La proporzione di pazienti trattati con ciascun rFVIII (*patient share*) è stata ricavata dal database Hemo Dynamics,¹⁵ mentre il dosaggio medio per chilo (35,1 Unità Internazionali, UI) e il peso medio per paziente (70 Kg) sono elaborazioni da dati di letteratura.¹³

Il numero di infusioni di rFVIII necessarie per la gestione del sanguinamento (Tabella 2) è stato calcolato come prodotto tra il numero di infusioni giornaliere per gravità del sanguinamento¹⁴ e numero di giorni di trattamento per sito di sanguinamento,¹ ponderate con gli input ricevuti dal panel di ematologi italiani per rispecchiare la pratica clinica nazionale. Il numero di infusioni necessarie a gestire un episodio di sanguinamento varia da 0 nei sanguinamenti lievi/moderati alle mucose orali e alle vie renali a 24 nei sanguinamenti cerebrali che mettono a repentaglio la vita del paziente.

Ospedalizzazioni

La probabilità di ospedalizzazione per sito e gravità del sanguinamento (Tabella 3) è stata ricavata dalle linee guida per la gestione dell'emofilia A¹ e dalla letteratura¹⁶ ed è stata validata con il panel di cinque ematologi italiani esperti della patologia intervistati. Ciò che è emerso è che generalmente non è richiesta l'ospedali-

TABELLA 1

Frequenza dei sanguinamenti per sito e distribuzione per gravità del sanguinamento

Sede del sanguinamento	Frequenza del sanguinamento	Distribuzione per gravità del sanguinamento		
		Lieve/moderato	Grave	A rischio vita
Articolazioni – Caviglia	26%	95%	5%	0%
Articolazioni – Ginocchio	14%	95%	5%	0%
Articolazioni – Gomito	7%	95%	5%	0%
Articolazioni – Altro	6%	95%	5%	0%
Muscoli	20%	95%	5%	0%
Mucosa orale/epistassi	12%	95%	5%	0%
Vie renali	8%	97%	3%	0%
Tratto gastrointestinale	6%	90%	8%	2%
Testa	1%	0%	1%	99%

Elaborazione da a) Eandi M, Pradelli L, Povero M. 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). *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* 2013; 14(2): 51-74, b) IQVIA HemoDynamics Database. Data on file. 2021, discussa e validata con un panel di cinque ematologi italiani.

TABELLA 2

Numero medio di infusioni di fattore ricombinante VIII per la gestione di un episodio di sanguinamento per sito e gravità del sanguinamento

Sede del sanguinamento	Numero di infusioni per gravità del sanguinamento		
	Lieve/moderato	Grave	A rischio vita
Articolazioni – Caviglia	2,2	2,6	3,7
Articolazioni – Ginocchio	2,2	2,6	3,7
Articolazioni – Gomito	2,2	2,6	3,7
Articolazioni – Altro	2,2	2,6	3,7
Muscoli	5,3	6,0	9,0
Mucosa orale/epistassi	0,0	2,6	3,3
Vie renali	0,0	3,0	4,0
Tratto gastrointestinale	12,3	14,4	21,3
Testa	13,2	15,5	23,6

Elaborazione da: a) Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1-e47, b) Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Fattori ricombinanti VIII, discussa e validata con un panel di cinque ematologi italiani.

zazione per i pazienti con sanguinamenti lievi/moderati alle articolazioni, ai muscoli o alle vie renali, mentre si rende necessario il ricovero per metà dei pazienti con sanguinamenti lievi gastrointestinali e per tutti i pazienti con sanguinamenti cerebrali.^{1,16}

Per quanto concerne i sanguinamenti gravi o a rischio vita, si assume che tutti i pazienti siano ospedalizzati, eccetto i pazienti con ematuria, che sono gestiti in ospedale nel 40% dei casi. Inoltre, l'elevata gravità del sanguinamento può richiedere un intervento di chirurgia, con una probabilità che varia tra 15% (nei pazienti ospedalizzati per ematuria) e 35% (nei pazienti ospedalizzati per sanguinamenti cerebrali).

Quando il paziente non è ospedalizzato, si assume che venga trattato a domicilio nel 90% dei casi,¹⁸ con auto-somministrazione o somministrazione da parte del caregiver; per il restante 10% si assume che il trattamento venga effettuato presso il centro di emofilia di riferimento.

Visite ed esami

La probabilità per i pazienti di necessitare di visite ed esami (Tabella 4) è stata ricavata dalle linee guida per la gestione dell'emofilia A¹ e validata sulla base della pratica clinica italiana; gli esami effettuati per il controllo dei siti di sanguinamento sono la tomografia computerizzata, gli ultrasuoni e la risonanza magnetica.¹

TABELLA 3

Ospedalizzazioni per sito e gravità del sanguinamento (% pazienti)

Sede del sanguinamento	Ospedalizzazioni per gravità del sanguinamento (% pazienti)		
	Lieve/moderato	Grave	A rischio vita
Articolazioni – Caviglia			
Articolazioni – Ginocchio	0%	100% (di cui 20% con intervento chirurgico)	100% (di cui 20% con intervento chirurgico)
Articolazioni – Gomito			
Articolazioni – Altro			
Muscoli	0%	100% (di cui 15% con intervento chirurgico)	100% (di cui 15% con intervento chirurgico)
Mucosa orale/epistassi	0%	100% (di cui 20% con intervento chirurgico)	100% (di cui 20% con intervento chirurgico)
Vie renali	0%	40% (di cui 15% con intervento chirurgico)	40% (di cui 15% con intervento chirurgico)
Tratto gastrointestinale	50%	100% (di cui 20% con intervento chirurgico)	100% (di cui 20% con intervento chirurgico)
Testa	100%	100% (di cui 35% con intervento chirurgico)	100% (di cui 35% con intervento chirurgico)

Elaborazione da: a) Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1-e47, b) Eandi M, Pradelli L, Povero M. 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). *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* 2013; 14(2): 51-74, discussa e validata con un panel di cinque ematologi italiani.

TABELLA 4

Visite ed esami per sito e gravità del sanguinamento (% pazienti)

Sede del sanguinamento	Visite ed esami per gravità del sanguinamento (% pazienti)		
	Lieve/moderato	Grave	A rischio vita
Articolazioni – Caviglia			
Articolazioni – Ginocchio	50% visita specialistica, di cui 80% con esami di controllo	100% visita specialistica e esami di controllo	100% visita specialistica e esami di controllo
Articolazioni – Gomito			
Articolazioni – Altro			
Muscoli	100% visita specialistica e esami di controllo	100% visita specialistica e esami di controllo	100% visita specialistica e esami di controllo
Mucosa orale/epistassi	0%	100% visita specialistica e esami di controllo	100% visita specialistica e esami di controllo
Vie renali	55% visita specialistica e esami di controllo	75% visita specialistica e esami di controllo	95% visita specialistica e esami di controllo
Tratto gastrointestinale	100% visita specialistica, di cui 20% con esami di controllo	100% visita specialistica e esami di controllo	100% visita specialistica e esami di controllo
Testa	100% visita specialistica e esami di controllo	100% visita specialistica e esami di controllo	100% visita specialistica e esami di controllo

Elaborazione da Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1-e47, discussa e validata con un panel di cinque ematologi italiani.

Riabilitazione

La riabilitazione è fondamentale per il recupero funzionale a seguito di emorragie acute muscolo-scheletriche, soprattutto a seguito di sanguinamenti cronici nella stessa sede.^{1,19,20} Al meglio della nostra conoscenza non è presente letteratura pubblicata italiana relativa a quanti pazienti effettuino riabilitazione a seguito dei sanguinamenti in emofilia A, pertanto tale dato è stato stimato sulla base

delle interviste effettuate al panel di ematologi, da cui è emerso che il 10% dei pazienti con sanguinamenti lievi o moderati e il 70% dei pazienti con sanguinamenti gravi o a rischio vita accedono alla riabilitazione a seguito di un episodio di emorragia alle articolazioni o ai muscoli. La riabilitazione in media dura quattro settimane, in cui il paziente svolge sessioni giornaliere con un fisioterapista, al domicilio o in ambulatorio.^{1,19,20}

STIMA DEI COSTI UNITARI

I costi dei farmaci sono stati calcolati a partire dal prezzo ex-factory riportato in Gazzetta Ufficiale italiana²¹ al netto degli sconti di legge (Tabella 5), ponderati per le *patient share* tratte dal database Hemo Dynamics.¹⁵ I costi unitari della somministrazione dei farmaci, ospedalizzazioni, interventi chirurgici, visite specialistiche, esami e sessioni riabilitative sono stati stimati a partire dai tariffari nazionali^{22,23} e dalla letteratura^{12,16,24} (Tabella 6).

I costi di somministrazione del farmaco e i costi degli esami del sangue per il controllo del livello del fattore VIII a seguito dell'infusione sono stati considerati solo per i pazienti non ospedalizzati trattati al centro di emofilia di riferimento. Il costo delle visite e degli esami è stato contabilizzato per i pazienti non ospedalizzati, in quanto per i pazienti ricoverati si considera che questi costi siano coperti dalla tariffa DRG. I costi di acquisizione della terapia sostitutiva con fattore VIII sono stati sommati al valore della tariffa DRG, in linea con le disposizioni di legge vigenti e con la letteratura.^{12,25}

ANALISI DI COSTO ED ESTRAPOLAZIONE DEI RISULTATI

I costi diretti sanitari per la gestione di un episodio di sanguinamento nei pazienti con emofilia A sono stati calcolati moltiplicando il numero di risorse assorbite per i rispettivi costi unitari.

L'impatto economico totale sostenuto dal SSN italiano per la gestione degli episodi di sanguinamento è stato calcolato come prodotto tra il costo di un episodio di sanguinamento, il numero di pazienti con almeno 12 anni (pazienti adulti di riferimento nell'area terapeutica^{13,14}) affetti da emofilia A trattati in profilassi con fattore ricombinante VIII in Italia e il numero medio di episodi di sanguinamento annui per la popolazione di interesse. La popolazione eleggibile è stata stimata a partire dai dati dei rapporti pubblici italiani;^{2,26} gli ematologi hanno valutato le stime riportate negli ultimi report ISTISAN e stabilito quale, in caso di disallineamento, consideravano più pertinente con la realtà epidemiologica italiana

TABELLA 5

Costo dei trattamenti farmaceutici

Fattore VIII ricombinante	Prezzo ex-factory al netto degli sconti di legge ^a
Octocog alfa (Advate®)	0,59 €/UI
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)	0,65 €/UI
Lonococog alfa (Afstyla®)	0,67 €/UI
Efmorococog alfa (Elocta®)	0,65 €/UI
Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)	0,65 €/UI
Damococog alfa pegol (Jivi®)	0,63 €/UI
Octocog alfa (Kogenate®)	0,62 €/UI
Octocog alfa (Kovaltry®)	0,62 €/UI
Turoctocog alfa (NovoEight®)	0,59 €/UI
Simococog alfa (Nuwiq®)	0,59 €/UI
Octocog alfa (Recombine®)	0,54 €/UI
Morococog alfa (ReFacto AF®)	0,62 €/UI

UI: Unità Internazionali. ^aGazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Accessibile da: <https://www.gazzettaufficiale.it/home>. Ultimo accesso 1 aprile, 2022.

(Tabella 7). Il numero medio di episodi di sanguinamento annui considerato è pari a 5,7 ed è stato stimato a partire dallo studio clinico di Aledort et al, 2020,⁸ ponderando il tasso di sanguinamenti annui (*annual bleeding rate, ABR*) delle diverse tipologie di profilassi per le rispettive *patient share*.¹⁵

In una delle analisi di scenario, è stata considerata anche una comparazione con la popolazione che riceve trattamento profilattico. In questo caso il numero dei pazienti trattati *on-demand* è stato tratto da dati *real world* pubblicati dall'istituto superiore di sanità.²

ANALISI DI SENSIBILITÀ

A fronte dell'incertezza che caratterizza alcune variabili del modello sono state condotte delle analisi di sensibilità deterministiche in cui sono stati variati i parametri di distribuzione di gravità dei sanguinamenti, di consumo di risorse e di costo, che potrebbero avere l'impatto maggiore sui risultati. In termini di distribuzione di gravità degli episodi di sanguinamento, la probabilità di avere un sanguinamento grave alle articolazioni è stata fatta variare da 5%, corrispondente alla *baseline*, a 0% e 10%. Relativamente al consumo di risorse, è stata considerata una possibile modifica al numero di infusioni,

TABELLA 6

Altri costi diretti sanitari per unità di risorsa consumata

Sede del sanguinamento	Somministrazione del farmaco	Esami del sangue per controllo FVIII a seguito della somministrazione del farmaco	Visite	Esami diagnostici	Ricoveri (senza interventi chirurgici)	Interventi chirurgici	Sessione di riabilitazione
Articolazioni – Caviglia	11,6 € ^a	16,9 € ^b	20,7 € ^c	81,2 € ^d	2.748,0 € ^e	13.244,0 € ^f	32,7 € ^g
Articolazioni – Ginocchio				81,2 € ^d	2.748,0 € ^e	13.244,0 € ^f	
Articolazioni – Gomito				82,5 € ^h	2.748,0 € ^e	8.565,0 € ⁱ	
Articolazioni – Altro				81,9 € ^j	2.748,0 € ^e	10.904,5 € ^k	
Muscoli				80,5 € ^l	2.748,0 € ^e	10.904,5 € ^k	
Muscosa orale/epistassi				68,0 € ^m	1.575,0 € ⁿ	1.542,5 € ^o	
Vie renali				79,9 € ^p	2.748,0 € ^e	6.045,0 € ^q	
Tratto gastrointestinale				77,2 € ^r	2.704,0 € ^s	12.418,0 € ^t	
Testa				120,7 € ^u	3.891,0 € ^v	25.812,0 € ^w	

rFVIII: Fattore ricombinante VIII. ^a Prestazioni assistenza specialistica ambulatoriale, 2013: Cod. 99.06.1; ^b Prestazioni assistenza specialistica ambulatoriale, 2013: somma dei Cod. 91.49.2; 90.64.3; ^c Prestazioni assistenza specialistica ambulatoriale, 2013: Cod. 89.7; ^d Prestazioni assistenza specialistica ambulatoriale, 2013: media dei Cod. 88.38.6; 88.92.9; 88.79.2 (tomografia computerizzata; risonanza magnetica; ecografia); ^e Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, 2013: DRG 397M; ^f Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, 2013: 471C; ^g Tariffa per una seduta di riabilitazione con un fisioterapista Centro Medico Sant'Agostino: sessione riabilitativa di 30 minuti; ^h Prestazioni assistenza specialistica ambulatoriale, 2013: media dei Cod. 88.38.3; 88.92.9; 88.79.2 (tomografia computerizzata; risonanza magnetica; ecografia); ⁱ Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, 2013: 491C; ^j Prestazioni assistenza specialistica ambulatoriale, 2013: media dei Cod. 88.38.3; 88.38.6; 88.92.9; 88.79.2 (tomografia computerizzata; risonanza magnetica; ecografia); ^k Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, 2013: media dei DRG 471C; 491C; ^l Prestazioni assistenza specialistica ambulatoriale, 2013: media dei Cod. 88.38.3; 88.38.6; 88.92.9; 88.79.3 (tomografia computerizzata; risonanza magnetica; ecografia); ^m Prestazioni assistenza specialistica ambulatoriale, 2013: media dei Cod. 87.09.1; 88.91.3 (tomografia computerizzata; risonanza magnetica); ⁿ Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, 2013: DRG 66M; ^o Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, 2013: media dei DRG 168C; 169C; ^p Prestazioni assistenza specialistica ambulatoriale, 2013: media dei Cod. 87.71; 88.95.4; 88.74.5 (tomografia computerizzata; risonanza magnetica; ecodoppler); ^q Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, 2013: media dei DRG 304C; 305C; ^r Prestazioni assistenza specialistica ambulatoriale, 2013: media dei Cod. 88.01.3; 88.95.4; 88.75.1 (tomografia computerizzata; risonanza magnetica; ecografia); ^s Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, 2013: media dei DRG 174M; 175M; ^t Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, 2013: DRG 568C; ^u Prestazioni assistenza specialistica ambulatoriale, 2013: media dei Cod. 87.3; 88.91.1 (tomografia computerizzata; risonanza magnetica); ^v Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, 2013: DRG 14M; ^w Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, 2013: DRG 528C.

TABELLA 7

Popolazione eleggibile

	Numero di pazienti
Pazienti affetti da emofilia A in Italia	4.109 ^a
Pazienti con piano terapeutico	1.898 (46% ^b)
Pazienti trattati in profilassi	1.302 (69% ^a)
Pazienti ≥ 12 anni	1.145 (88% ^b)
Pazienti trattati con fattore ricombinante VIII (rFVIII)	1.017 (89% ^{a,b})
Popolazione eleggibile	1.017

^a Abbonizio F, Arcieri R, Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE), Giampaolo A. Registro Nazionale Coagulopatie Congenite. Rapporto 2019. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporti ISTISAN 21/15); ^b Abbonizio F, Giampaolo A., Riccioni R., Arcieri R., Hassan H.J., Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE). Registro Nazionale Coagulopatie Congenite. Rapporto 2016. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2018. (Rapporti ISTISAN 18/1)

al dosaggio per infusione e alla probabilità di chirurgia di +/- 20%; inoltre la probabilità che il paziente venga trattato al domicilio è stata fatta variare da 80% a 100%, rispetto a una *baseline* di 90%. Infine, in base a quanto

suggerito da alcuni ematologi, in un'analisi di sensibilità è stato considerato che un quarto dei pazienti riceva le sessioni di riabilitazione non in ambulatorio o presso il proprio domicilio, ma sia ricoverato in una struttura di

lungodegenza; per questi pazienti è stata considerata una tariffa giornaliera pari a 246,9 €.27 In termini di costo è stato esplorato l'impatto di diversi possibili sconti confidenziali per l'acquisto dei rFVIII (-10% e -20% sul prezzo ex-factory al netto degli sconti di legge); inoltre, è stato testato l'impatto sui risultati dato dall'inflazione al 2022 delle tariffe nazionali ospedaliere e ambulatoriali, non più aggiornate dal 2013.22,23,28

ANALISI DI SCENARIO

Il numero medio di sanguinamenti a cui è soggetto un paziente in un anno è variabile a seconda della tipologia di rFVIII utilizzata. Al fine di stimare il possibile impatto per il Sistema Sanitario Nazionale italiano delle diverse strategie di trattamento, sono stati esplorati tre scenari principali:

- » il primo scenario compara il costo medio della gestione dei sanguinamenti nei pazienti trattati *on-demand* con EHL rispetto ai pazienti trattati in profilassi con EHL;
- » il secondo scenario compara il costo medio di un paziente trattato con SHL (Comparator A, Tabella 8) rispetto a un paziente trattato con EHL differenti da rurioctocog alfa pegol (Comparator B, Tabella 8) e a un paziente trattato con rurioctocog alfa pegol (Comparator C, Tabella 8);
- » il terzo scenario confronta i costi della gestione dei sanguinamenti in un paziente medio trattato con diversi dosaggi di rurioctocog alfa pegol (trough level basso [1%-3%] vs trough level alto [8%-12%]).

Gli ABR nei diversi trattamenti sono stati ricavati a partire dai dati di letteratura e degli studi clinici.4-8,29 In particolare, per il primo scenario, per la popolazione on-demand sono stati considerati gli ABR medi riportati per turoctocog alfa pegol (Esperoct®) (N=12, ABR=40,0),4 rurioctocog alfa pegol (N=17, ABR=41,5),5 efmoctocog alfa (Elocta®) (N=23, ABR=33,6)6 e damocotocog alfa pegol (Jivi®) (N=20, ABR=23,4),7 ponderati considerando le *patient share* stimate emerse da Hemo Dynamics (22,8%, 11,7%, 45,9% e 19,6% per turoctocog

alfa pegol, rurioctocog alfa pegol, efmoctocog alfa e damocotocog alfa pegol, rispettivamente). Sempre nel primo scenario, per i trattamenti di profilassi, sono stati considerati gli ABR riportati dallo studio retrospettivo osservazionale di Aledort et al, 20208 per la popolazione EHL senza rurioctocog alfa pegol (N=3, ABR=4,7) e per i pazienti trattati con rurioctocog alfa pegol (N=33, ABR=1,7), ponderati per le relative quote di utilizzo (88,3% e 11,7%).15

Per lo scenario 2 sono state considerate le ABR pubblicate da Aledort et al, 20208 per EHL senza rurioctocog alfa pegol (N=3, ABR=4,7) e rurioctocog alfa pegol (N=33, ABR=1,7). Per lo scenario 3, le ABR per rurioctocog alfa pegol per *trough level* sono state ritirate a partire da Klamroth et al, 2021,29 uno studio randomizzato controllato che confronta gli ABR di diversi dosaggi di rurioctocog alfa pegol su una coorte di 115 pazienti.

Gli input considerati nelle analisi di scenario sono riassunti in Tabella 8.

RISULTATI

I principali risultati dell'analisi sono riportati in Tabella 9 e Figura 1.

I costi diretti sanitari medi di un episodio di sanguinamento per paziente in Italia sono stati stimati pari a 5.264 €, guidati dal costo del trattamento (91% dei costi totali). I costi di un sanguinamento crescono all'aumentare della gravità dell'episodio, variando da 4.713 € nelle emorragie lievi e moderate, a 11.122 € nelle emorragie gravi, a 43.831 € quando il sanguinamento mette a rischio la vita del paziente. Nei sanguinamenti più lievi la principale componente di costo è il trattamento con rF-VIII per la cessazione dell'emorragia (96%), in quanto è raro che i pazienti necessitino ospedalizzazioni o screening ulteriori. Nei sanguinamenti più gravi l'impatto del costo delle ospedalizzazioni in termini relativi aumenta (35% e 22% sui costi totali rispettivamente nei sanguinamenti gravi e a rischio vita), mentre le componenti di riabilitazione, visite ed esami rimangono inferiori al 5% sul costo totale del sanguinamento.

TABELLA 8

Riassunto degli input considerati nelle analisi di scenario

	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
Comparator A	On-demand EHL	SHL	Livello <i>low trough</i> di rurioctocog alfa pegol
Comparator B	Profilassi EHL	EHL diversi da rurioctocog alfa pegol	Livello <i>high trough</i> di rurioctocog alfa period
Comparator C	-	Rurioctocog alfa pegol	-
ABR Comparator A	31,9	6,2	3,6
ABR Comparator B	4,3	4,7	1,6
ABR Comparator C	-	1,7	-
Fonte ABR	Giangrande et al, 2020; ^a Konkle et al, 2015; ^b Mahlangu et al, 2014; ^c Reding et al, 2017; ^d Aledort et al, 2020 ^e	Aledort et al, 2020 ^e	Klamroth et al, 2021 ^f

SHL: Standard Half Life, farmaci a emivita standard; EHL: Extended Half Life, farmaci a emivita estesa; ABR: Annual Bleeding Rate, tasso di sanguinamento annuale. ^aGiangrande P, Abdul Karim F, Nemes L, et al. Long-term safety and efficacy of N8-GP in previously treated adults and adolescents with hemophilia A: Final results from pathfinder2. *J Thromb Haemost.* Published online June 16, 2020;jth.14959; ^bKonkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood.* 2015;126(9):1078-1085; ^cMahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood.* 2014;123(3):317-325; ^dReding MT, Ng HJ, Poulsen LH, et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. *J Thromb Haemost.* 2017;15(3):411-419; ^eAledort L, Milligan S, Watt M, Booth J. A Retrospective Observational Study of Rurioctocog Alfa Pegol in Clinical Practice in the United States. *JMCP.* 2020;26(4):492-503; ^fKlamroth R, Windyga J, Radulescu V, et al. Rurioctocog alfa pegol PK-guided prophylaxis in hemophilia A: results from the phase 3 PROPEL study. *Blood.* 2021;137(13):1818-1827.

Considerando la popolazione eleggibile, ossia i pazienti con almeno 12 anni affetti da emofilia A in profilassi con rFVIII (1.017 pazienti), e il numero medio di sanguinamenti annui per i pazienti di interesse (5,7 sanguinamenti⁸), l'impatto economico annuo relativo alla gestione degli episodi acuti emorragici nei pazienti in profilassi per il Sistema Sanitario Nazionale italiano è pari a 30,46 milioni di euro. Nonostante i sanguinamenti più costosi siano quelli che mettono a repentaglio la vita del paziente, l'impatto maggiore per il SSN è dato dai sanguinamenti lievi e moderati, in quanto sono la tipologia di sanguinamento più frequente: in particolare, i sanguinamenti lievi/moderati, gravi e che minacciano la vita del paziente rappresentano rispettivamente 84%, 11% e 5% della spesa del SSN per la gestione dei sanguinamenti in emofilia A.

ANALISI DI SENSIBILITÀ

I risultati delle analisi di sensibilità deterministiche sono riportati in Figura 2.

Modificando i parametri più incerti del modello, i risultati relativi al costo di un episodio di sanguinamento

variano da 4.302 €/paziente a 6.226 €/paziente per episodio di sanguinamento, rispetto allo scenario *baseline* in cui il costo medio è di 5.264 €/paziente. L'impatto maggiore sui costi si ottiene variando gli input relativi al trattamento, che comportano una variazione massima di +/- 18% sui risultati. La modifica della probabilità di sanguinamenti gravi alle articolazioni, della probabilità di chirurgia e della probabilità di essere trattati a domicilio, l'introduzione della riabilitazione in lungodegenza rispetto che in ambulatorio o al domicilio e l'inflazione delle tariffe ambulatoriali e ospedaliere al 2022 hanno un impatto inferiore al 3% sui risultati.

ANALISI DI SCENARIO

I risultati delle analisi di scenario sono riportati in Figura 3.

Nel primo scenario sono stati confrontati i costi medi annui per la gestione dei sanguinamenti di un paziente trattato *on-demand* con EHL rispetto a un paziente trattato in profilassi con EHL, da cui è risultato un costo medio annuo per paziente inferiore di 82% con il trattamento di profilassi: da 168.095 € come costo medio annuo di un paziente trattato *on-demand* con EHL a

TABELLA 9

Costi per paziente medio associati ad un episodio di sanguinamento per componente di costo e gravità dell'episodio

Componente di costo	Gravità del sanguinamento			
	Lieve/moderato	Grave	A rischio vita	Media ponderata per gravità del sanguinamento
Totale (%)	4.713 € (100%)	11.122 € (100%)	43.831 € (100%)	5.264 € (100%)
Trattamento	4.524 € (96%)	6.756 € (61%)	33.968 € (77%)	4.809 € (91%)
Ospedalizzazioni	77 € (2%)	3.846 € (35%)	9.731 € (22%)	323 € (6%)
Visite ed esami	51 € (1%)	99 € (1%)	132 € (0%)	54 € (1%)
Riabilitazione	61 € (1%)	421 € (4%)	-	78 € (1%)

22.884 € come costo medio annuo di un paziente trattato in profilassi con EHL.

Il secondo scenario, che confronta i costi medi di un paziente trattato con SHL, di un paziente trattato con EHL differenti da rurioctocog alfa pegol e di un paziente trattato con rurioctocog alfa pegol, mostra che gli SHL comportano i costi medi annui più elevati tra i trattamenti in profilassi (32.147 € per paziente), mentre rurioctocog alfa pegol comporta la spesa minore (9.231 € per paziente/anno), grazie al numero inferiore di sanguinamenti annui.

Nel terzo scenario sono stati analizzati i costi della gestione dei sanguinamenti in un paziente medio confrontando diversi dosaggi di rurioctocog alfa pegol (*trough level* basso [1%-3%] vs *trough level* alto [8%-12%]), da cui è risultato un costo inferiore del 57% per la gestione

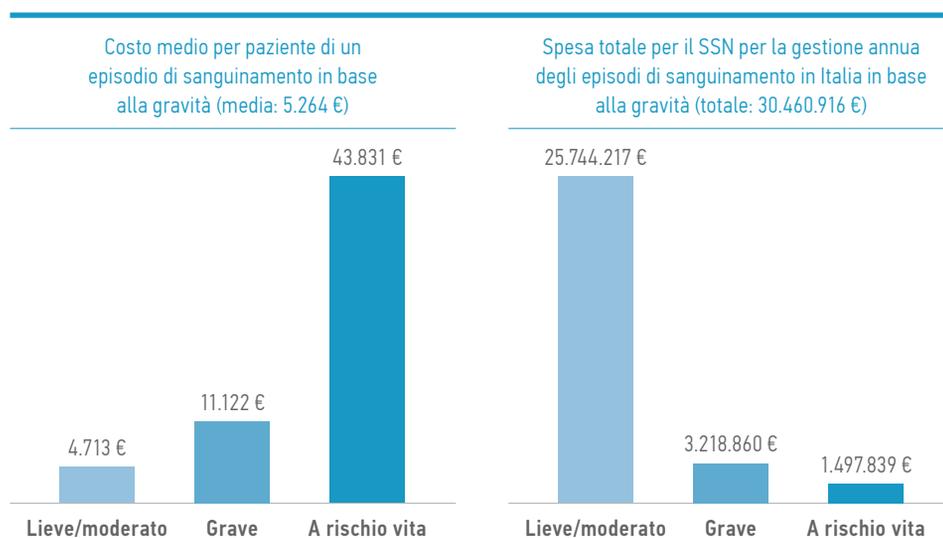
annua dei sanguinamenti dei pazienti trattati con *trough level* alto, variando da 19.799 € nei pazienti trattati con un dosaggio più basso a 8.800 € nei pazienti trattati con un dosaggio più elevato.

DISCUSSIONE

I pazienti con emofilia A sono affetti da mortalità e morbidità accresciute, da invalidità croniche debilitanti e da un peggioramento della qualità della vita, a causa dei sanguinamenti provocati dalla malattia.^{1-3,9,12}

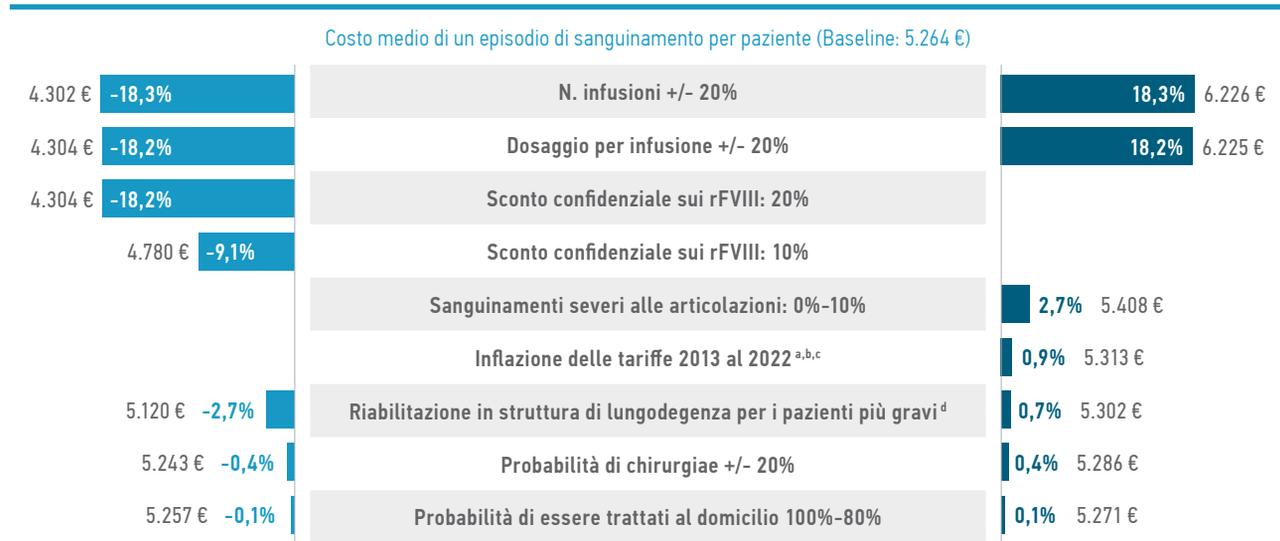
Questa analisi è la prima a stimare i costi degli episodi di sanguinamento nel contesto italiano sviluppando un modello informato con dati raccolti, ove possibile, dal database *real world* Hemo Dynamics,¹⁵ o da letteratura italiana;^{13,14,16,18,21} tutti i dati sono stati validati con un panel di ematologi.

FIGURA 1
Costo medio di un sanguinamento per paziente e spesa totale annua della gestione degli episodi di sanguinamento per il SSN per gravità dell'episodio



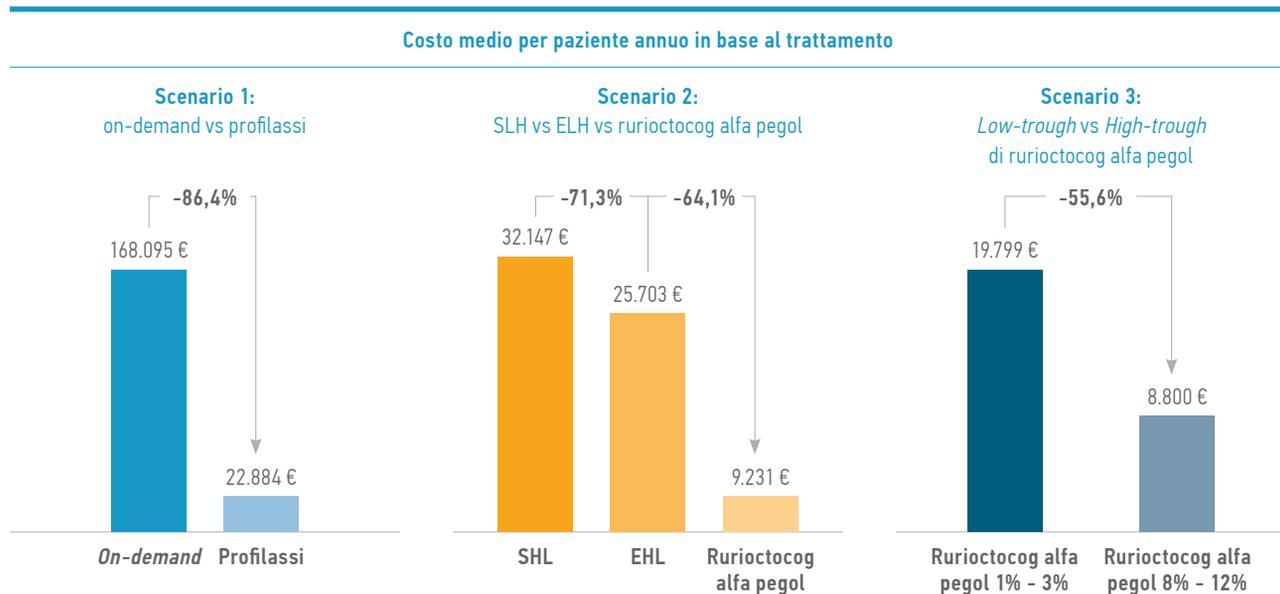
SSN: Sistema Sanitario Nazionale.

FIGURA 2
Analisi di sensibilità



rFVIII: Fattore ricombinante VIII. ^aSupplemento ordinario n. 8 alla Gazzetta Ufficiale, Serie generale 23, 2013 – Tariffe Ospedaliere; ^bSupplemento ordinario n. 8 alla Gazzetta Ufficiale, Serie generale 23, 2013 – Tariffe Ambulatoriali; ^cISTAT. Rivalutazioni e documentazione su prezzi, costi e retribuzioni contrattuali. Accessibile da: <https://rivaluta.istat.it/>; ^dSupplemento ordinario n. 8 alla Gazzetta Ufficiale, Serie generale 23, 2013 – Riabilitazione e Lungodegenza.

FIGURA 3
Risultati principali delle analisi di scenario



SHL: Standard Half Life, farmaci a emivita standard; EHL: Extended Half Life, farmaci a emivita estesa.

Dall'analisi è emerso che il *burden* dei sanguinamenti, oltre che clinico, è anche economico: questo studio ha infatti stimato un costo medio per episodio di sanguinamento pari a 5.264 € per paziente adulto trattato in profilassi con fattore VIII ricombinante, corrispondente a un impatto to-

tale annuo per il SSN italiano di 30,46 milioni di euro. Il costo aumenta al peggiorare della gravità dell'episodio di sanguinamento. Nonostante ciò, la spesa totale sostenuta dal SSN italiano è guidata dai sanguinamenti lievi e moderati, in quanto rappresentano la maggior parte delle

emorragie (94% del totale degli episodi di sanguinamento): questo risultato fa emergere la necessità non solo di trattamenti che prevenivano sanguinamenti a rischio vita, ma anche che riducano la frequenza di sanguinamenti meno gravi. In particolare, dall'analisi risulta una diminuzione dei costi medi per paziente da ~168.095 €/anno nei pazienti caratterizzati dal più elevato numero di sanguinamenti (pazienti trattati *on-demand*) a 22.884 € nei pazienti trattati in proflassi con EHL fino a 8.800 € per paziente/anno nei pazienti trattati con ruriotocog alfa pegol a *trough level* alto (8%-12%), trattamento caratterizzato dal numero minore di sanguinamenti.^{4-8,29}

Al fine di confrontare i nostri risultati con evidenze pubblicate, abbiamo effettuato una ricerca della letteratura, nazionale ed europea. Ciò che è emerso è che, pur non essendoci ad oggi, al meglio della nostra conoscenza, studi pubblicati che quantifichino il costo complessivo degli episodi di sanguinamento in pazienti affetti da emofilia A in Italia, la nostra analisi è coerente con le pubblicazioni italiane³⁰⁻³² che hanno stimato alcune componenti dei costi dei sanguinamenti (trattamento³¹ e ospedalizzazioni^{30,32}). In particolare, popolando il nostro modello sulla base degli input presenti in Iannazzo et al, 2017³¹ – ossia considerando un costo medio del farmaco uguale a 0,65 €/UI e un dosaggio della terapia per interrompere il sanguinamento non differenziato per sito, ma mediamente pari a 75UI/Kg – e inflazionando i risultati della letteratura,²⁸ i costi del trattamento risultano allineati (~3.600 € vs ~4.100 €). Inoltre, i costi delle ospedalizzazioni riportati in Cavazza et al, 2016³⁰ e Kodra et al, 2014³² sono coerenti con i risultati del nostro modello (~150 € vs ~320 €). I risultati dell'analisi risultano paragonabili anche con la stima dei costi di un episodio di sanguinamento in emofilia A tratti da analisi pubblicate in contesti differenti dall'Italia.³³ Infatti, inflazionando i costi riportati in Auerswald et al, 2004,^{28,33} aggiustandoli per la parità del potere di acquisto³⁴ e modificando gli input del nostro modello in termini di costo medio del trattamento, peso medio del paziente e dosaggio medio per sanguinamento, i costi risultano rispettivamente pari a ~11.000 e ~15.900 €, con un valore leggermente più basso in letteratura potenzialmen-

te attribuibile a popolazioni di studio differenti (adulti e bambini *versus* adulti) e dell'assenza delle voci di costo relative alle ospedalizzazioni e alla riabilitazione.

In aggiunta, per fare fronte all'incertezza intrinseca di un modello, sono state svolte alcune analisi di sensibilità che hanno evidenziato la solidità dei risultati, con una variazione massima del costo del sanguinamento da 4.302 € a 6.226 €, rispetto alla *baseline* di 5.264 €.

Infine, le fasi dell'analisi, gli *input* clinici e i risultati sono stati validati con un panel di ematologici esperti di emofilia A che lavorano in ospedali localizzati in cinque regioni italiane differenti, per rappresentare il Nord, il Centro e il Sud Italia.

Nonostante le analisi e le validazioni esterne, il nostro modello presenta alcune limitazioni.

In primo luogo, le fonti per calibrare gli ABR nei vari scenari considerati presentano vari limiti. Gli scenari 1 e 2 si basano almeno in parte su pubblicazioni differenti da studi randomizzati controllati: Aledort et al, 2020⁸ riporta infatti i risultati di uno studio retrospettivo osservazionale. Mancano inoltre ad oggi studi *head to head* pubblicati che permettano una comparazione diretta tra i farmaci SHL e EHL o farmaci all'interno della stessa classe. Sempre in base a Aledort et al, 2020⁸ sono stati considerati tassi di sanguinamento diversi per ruriotocog alfa pegol rispetto ad altri farmaci della classe di EHL. Inoltre, tutti gli studi^{4-8,29} sono effettuati su un campione piccolo di pazienti riflettendo la rarità della patologia,¹ e questo potrebbe comportare variabilità nei risultati, seppure la limitata numerosità dei pazienti trattati non determinerebbe variazioni significative di spesa complessiva.

In secondo luogo, i risultati della nostra analisi si basano su un modello di costo teorico, senza un coinvolgimento diretto dei pazienti. Per ovviare a tale limitazione, ove possibile i dati di input sono stati raccolti dal database *real world* Hemo Dynamics e tutti i parametri e le assunzioni cliniche sono state validate con un panel di ematologi esperti della patologia, in linea con la metodologia di letteratura italiana pubblicata.³⁵

In aggiunta, la stima di alcuni costi si è basata sulle tariffe nazionali in vigore nel 2022 ma non più aggiornate dal 2013, che potrebbero non riflettere i costi reali.³⁶⁻³⁸ Tuttavia questo rappresenta la metodologia standard per gli studi di costo;³⁹ inoltre, è stata svolta un'analisi di sensibilità in cui le tariffe 2013 sono state inflazionate al 2022,³¹ con un impatto sui risultati inferiore a 1%, confermando la solidità dell'analisi effettuata.

Infine, lo studio non include una stima dei costi sostenuti dalla società in quanto l'obiettivo dell'analisi è stimare i costi diretti sostenuti dal SSN italiano. Ci si attende in ogni caso che con l'inclusione dei costi indiretti la stima del costo degli episodi di sanguinamento aumenterebbe, comprendendo le perdite di produttività date dall'assenteismo al lavoro per visite e ospedalizzazioni³² e dalla possibile minor partecipazione al mercato del lavoro,³² sottolineando ulteriormente l'impatto negativo dei sanguinamenti in emofilia A e la necessità di terapie che permettano di diminuire gli episodi emorragici.

Per concludere, riteniamo che questa analisi possa costituire un valido punto di partenza per ulteriori ricerche future. Da una parte l'importanza di stimare il *burden* aggiuntivo associato alle conseguenze cumulative e lungo termine dei sanguinamenti, quale ad esempio il *burden* delle artropatie croniche derivanti da sanguinamenti ricorrenti allo stesso sito; dall'altra la rilevanza di coinvolgere i pazienti per valutare l'impatto da una prospettiva *patient centric*, includendo anche i costi sostenuti dalla società.

DISCLOSURES

Questo studio è stato finanziato da Takeda Pharmaceutical Company Limited. Al momento dell'avvio del progetto e della stesura del manoscritto, C. Vassallo, B. Canali e F. Fiorentino erano dipendenti di IQVIA Italia, impresa che riceve commissioni di servizio professionale da un gran numero di sponsor per svariate attività nel settore biofarmaceutico, inclusa Takeda Pharmaceutical Company Limited. P. Arpa è dipendente a tempo pieno di Takeda Italia S.p.A.

BIBLIOGRAFIA

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1-e47.
2. Abbonizio F, Arcieri R, Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE), Giampaolo A. Registro Nazionale Coagulopatie Congenite. Rapporto 2019. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporti ISTISAN 21/15).
3. Coppola A, D'Ausilio A, Aiello A, et al. Cost-effectiveness analysis of late prophylaxis vs. on-demand treatment for severe haemophilia A in Italy. *Haemophilia*. 2017;23(3):422-429.
4. Giangrande P, Abdul Karim F, Nemes L, et al. Long-term safety and efficacy of N8-GP in previously treated adults and adolescents with hemophilia A: Final results from pathfinder2. *J Thromb Haemost*. Published online June 16, 2020;jth.14959.
5. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood*. 2015;126(9):1078-1085.
6. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014;123(3):317-325.
7. Reding MT, Ng HJ, Poulsen LH, et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. *J Thromb Haemost*. 2017;15(3):411-419.
8. Aledort L, Milligan S, Watt M, Booth J. A Retrospective Observational Study of Rurioctocog Alfa Pegol in Clinical Practice in the United States. *JMCP*. 2020;26(4):492-503.
9. Colombo GL, Matteo SD, Mancuso ME, Santagostino E. Cost-utility analysis of prophylaxis versus treatment on demand in severe hemophilia A. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*.
10. Chhabra A, Spurden D, Fogarty PF, et al. Real-world outcomes associated with standard half-life and extended half-life factor replacement products for treatment of haemophilia A and B. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2020;31(3):186-192.
11. Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana: GU Serie Generale n.14 del 18-01-2020.
12. Gringeri A, Mantovani LG, Scalone L, Mannucci PM, the COCIS Study Group. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. *Blood*. 2003;102(7):2358-2363.
13. Calabrò GE, Boccacini S, Riccio MD, et al. Valutazione di health technology assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale quadrivalente da coltura cellulare: Flucelvax Tetra. 2019;8(5):174.
14. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Fattori ricombinanti VIII.
15. IQVIA Hemo Dynamics database 2021. Data on file.
16. Eandi M, Pradelli L, Povero M. 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). *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* 2013; 14(2): 51-74.
17. Minno MD, Cimino E, Conca P, Minno AD, Castaldo G. Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA 2021) per la gestione di pazienti con malattie emorragiche congenite (MEC) sia in routine che in emergenza-urgenza. 2021.
18. Cortesi PA. Modern Treatments of Haemophilia: Review of Cost-Effectiveness Analyses and Future Directions. 2022.
19. Knobe K, Berntorp E. Haemophilia and Joint Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Management. *J Comorb*. 2011;1(1):51-59.
20. Wiedel J., Stabler S., Geraghty S., Funk S. Joint Replacement Surgery in Hemophilia. *World Federation of Hemophilia (WFH)*. Published online 2010.
21. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Accessed August 2, 2022. <https://www.gazzettaufficiale.it/home>

22. Supplemento ordinario n. 8 alla Gazzetta Ufficiale, Serie generale 23, 2013 – Tariffe Ospedaliere.
23. Supplemento ordinario n. 8 alla Gazzetta Ufficiale, Serie generale 23, 2013 – Tariffe ambulatoriali.
24. Tariffa per una seduta di riabilitazione con un fisioterapista Centro Medico Sant'Agostino: sessione riabilitativa di 30 minuti. Accessed April 1, 2022. <https://www.santagostino.it/it>
25. Presidenza del Consiglio dei Ministri. Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano. Published online 2021.
26. Abbonizio F., Giampaolo A., Riccioni R., Arcieri R., Hassan H.J., Associazione Italiana Centri, Emofilia (AICE). Registro Nazionale Coagulopatie Congenite. Rapporto 2016. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2018. (Rapporti ISTISAN 18/1).
27. Supplemento ordinario n. 8 alla Gazzetta Ufficiale, Serie generale 23, 2013 – Tariffe delle prestazioni di riabilitazione e lungodegenza.
28. ISTAT. Rivalutazioni e documentazione su prezzi, costi e retribuzioni contrattuali. Accessed April 1, 2022. <https://rivaluta.istat.it/>
29. Klamroth R, Windyga J, Radulescu V, et al. Rurioctocog alfa pegol PK-guided prophylaxis in hemophilia A: results from the phase 3 PROPEL study. *Blood*. 2021;137(13):1818-1827.
30. BURQOL-RD Research Network, Cavazza M, Kodra Y, et al. Social/economic costs and quality of life in patients with haemophilia in Europe. *Eur J Health Econ*. 2016;17(S1):53-65.
31. Iannazzo S, Cortesi PA, Crea R, Steinitz K, Mantovani LG, Gringeri A. Cost-effectiveness analysis of pharmacokinetic-driven prophylaxis vs. standard prophylaxis in patients with severe haemophilia A. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2017;28(6):425-430.
32. Kodra Y, Cavazza M. The social burden and quality of life of patients with haemophilia in Italy. *Blood Transfusion*. Published online 2014.
33. Auerswald G, Depka Prondzinski M, Ehlken B, et al. Treatment patterns and cost-of-illness of severe haemophilia in patients with inhibitors in Germany. *Haemophilia*. 2004;10(5):499-508.
34. Eurostat. Purchasing power adjusted GDP per capita. Accessed April 1, 2022. https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg_10_10/default/table?lang=en
35. Fiorentino F, Canali B, Morelli P, Demma F. Brentuximab vedotin in combination with doxorubicin, vinblastine and dacarbazine for first-line treatment of stage IV HL: cost impact on subsequent lines in Italy. *abtpn*. 2023;10:6-12.
36. Palmieri V, Baldi C, Di Blasi PE, et al. Impact of DRG billing system on health budget consumption in percutaneous treatment of mitral valve regurgitation in heart failure. *Journal of Medical Economics*. 2015;18(2):89-95.
37. Filetti S, Ladenson PW, Biffoni M, D'Ambrosio MG, Giacomelli L, Lopatriello S. The true cost of thyroid surgery determined by a micro-costing approach. *Endocrine*. 2017;55(2):519-529.
38. Berto P, Lopatriello S, Aiello A, et al. Cost of laparoscopy and laparotomy in the surgical treatment of colorectal cancer. *Surg Endosc*. 2012;26(5):1444-1453.
39. Tarricone R. Cost-of-illness analysis. *Health Policy*. 2006;77(1):51-63.



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it