IL VALORE DELLA CURA E DELL'ASSISTENZA NELL'EMOFILIA

OMAR
OSSERVATORIOMALATTIERARE

CSL Behring
Biotherapies for Life™

IL VALORE DELLA CURA E DELL'ASSISTENZA NELL'EMOFILIA

una edizione

RARELAB

Editore Rarelab Srl

Editing e progetto grafico Thomas Corona

Coordinamento editoriale Silvia Bartoli, Francesco Fuggetta

Il presente documento, finito di stampare a Luglio 2020, non ha alcun valore legale. Le informazioni in esso contenute non hanno la pretesa di essere esaustive. I contenuti sono di proprietà di Rarelab Srl e possono essere utilizzati esclusivamente ad uso personale e NON commerciale previa richiesta scritta a bartoli@rarelab.eu e citazione della fonte.

©Rarelab

A cura di

OMAR
OSSERVATORIOMALATTIERARE

Con il contributo non condizionato di

CSL Behring
Biotherapies for Life™

Hanno collaborato alla stesura

Maria Basso
Centro di Emofilia, Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli"

Andrea Buzzi
Presidente Fondazione Paracelso

Cristina Cassone
Presidente Federazione delle Associazioni Emofilici (FedEmo)

Giancarlo Castaman
SODc Malattie Emorragiche e della Coagulazione, Dipartimento di Oncologia e Chirurgia ad Indirizzo Robotico, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Laura Chiappa
Direttore Sanitario, Policlinico di Milano

Ernesto Cimino
Centro di Emofilia, AOU Federico II di Napoli

Simona Serao Creazzola
Responsabile U.O.C. Farmaceutica Convenzionata e Territoriale ASL Napoli 1 Centro, Presidente SIFO

Alberto Costantini
Direttore del Servizio Farmaceutico Ospedaliero della ASL Pescara

Chiara Biasoli
Responsabile Centro Emofilia, AOU di Cesena

Gaetano D'Onofrio
Direttore Sanitario, AOU Federico II di Napoli

Antonio Giulio De Belvis
Direttore UOC Percorsi Clinici, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Raimondo De Cristofaro
Direttore Centro di Emofilia, Fondazione Policlinico Agostino Gemelli

Giovanni Di Minno
Direttore Centro di Emofilia, AOU Federico II di Napoli

Carlo Favaretti
Presidente onorario, Società Italiana di Health Technology Assessment

Adele Giampaolo
Responsabile del Registro Nazionale Coagulopatie Congenite dell'Istituto Superiore di Sanità

Gabriele Giubbini
UOC Percorsi Clinici, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Simone Laratro
CERISMAS (Centro di Ricerche e Studi in Management Sanitario)

Elisa Mancuso
Centro per l'Emofilia e la Trombosi "Angelo Bianchi Bonomi", Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico

Flora Peyvandi
Direttore Centro per l'Emofilia e la Trombosi "Angelo Bianchi Bonomi",
Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico

Barbara Polistena
CREA Sanità, Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità e Università di Roma Tor Vergata

Paola Sacco
Responsabile Area Progetti CERISMAS (Centro di Ricerche e Studi in Management Sanitario),
Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano

Elena Santagostino
Centro per l'Emofilia e la Trombosi "Angelo Bianchi Bonomi", Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico

Cristina Santoro
U.O.S. Servizio di Diagnosi Speciale e Terapia dell'Emostasi e della Trombosi – U.O.C Ematologia,
Sapienza Università, Policlinico Umberto I di Roma

Rita Carlotta Santoro
Direttore del Centro Emofilia, Emostasi e Trombosi, Dipartimento Emato-Oncologico,
Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio, Catanzaro

Federico Spandonaro
CREA Sanità, Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità e Università di Roma Tor Vergata

Eugenia Tomas Roldan
Ricercatrice CERISMAS (Centro di Ricerche e Studi in Management Sanitario),
Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano

Federico Vendramin
Senior Quantitative Researcher, ELMA Research

Stefano Villa
Responsabile area Operations Management CERISMAS (Centro di Ricerche e Studi in Management Sanitario) e professore associato di economia aziendale, Università Cattolica del Sacro Cuore

Indice

Prefazione

Per un'assistenza sanitaria basata sul valore

a cura di **Carlo Favaretti** ..... pag. 11

Sensibilizzazione e Consapevolezza

L'emofilia: descrizione della patologia e la sua storia

a cura di **Osservatorio Malattie Rare** ..... pag. 21

L'accordo sulle Malattie Emorragiche Congenite (MEC)

a cura di **Cristina Cassone** ..... pag. 27

Rari ma non troppo: i dati del registro ISS

a cura di **Adele Giampaolo** ..... pag. 31

Nuove opportunità terapeutiche

L'evoluzione delle terapie, dalle prime scoperte fino ai farmaci a "emivita prolungata"

a cura di **Osservatorio Malattie Rare** ..... pag. 43

Studi real life nell'emofilia A: l'esempio di Lonoctocog alfa

a cura di **Rita Carlotta Santoro** ..... pag. 47

La personalizzazione della terapia nell'emofilia B: Il caso di Albutrepenonacog alfa

a cura di **Giancarlo Castaman** ..... pag. 51

Sviluppo continuo di evidenze

Il valore dello studio IDEAL

a cura di **Giancarlo Castaman** ..... pag. 59

Esperienze a confronto: la raccolta di dati attraverso interviste sul Fattore VIII

a cura di **Cristina Santoro** ..... pag. 65

Analisi dell'impatto economico

La sostenibilità delle nuove tecnologie nell'ambito- delle malattie rare e dell'emofilia e il loro impatto economico. I casi studio di Lonoctocog alfa e Albutrepenonacog alfa
a cura di **Barbara Polistena, Federico Spandonaro** ..... pag. 77

Supporto Organizzativo Gestionale

Costruzione di percorsi clinico organizzativi per una migliore presa in carico del paziente emofilico: quali insegnamenti per la gestione della cronicità,
a cura di **Stefano Villa** ..... pag. 89
Le nuove sfide per il farmacista ospedaliero: gli aspetti scientifici, amministrativi e gestionali per la corretta presa in carico dei pazienti con malattie rare. Il progetto Pronti
a cura di **Simona Serao Creazzola, Alberto Costantini** ..... pag. 107

Supporto al paziente

Il servizio di assistenza domiciliare: Progetto pK@Home
a cura di **Cristina Santoro** ..... pag. 119
Emofilia e sport in Italia: una ricerca per il benessere
a cura di **Chiara Biasoli, Federico Vendramin, Cristina Cassone** ..... pag. 125
"Rendila Normale", una campagna di comunicazione per emofilici
a cura di **Andrea Buzzi** ..... pag. 131

Conclusioni

a cura di **Osservatorio Malattie Rare** ..... pag. 139

a cura di

Carlo Favaretti

Presidente onorario, Società Italiana di Health Technology Assessment

PER UN'ASSISTENZA SANITARIA BASATA SUL VALORE

La medicina moderna si svolge oggi in contesti organizzati nei quali operano in modo multidisciplinare e pluriprofessionale operatori caratterizzati da un'alta qualificazione. Questo tipo di organizzazione, tuttavia, è ancora molto influenzata da un'impostazione a silos (separatezza tra ospedale e servizi specialistici rispetto all'assistenza sanitaria primaria, cosiddetta territoriale), sostanzialmente fondata sulla produzione di prestazioni. Essa va, pertanto, in crisi quando la produzione di prestazioni non è sufficiente a costruire e erogare percorsi diagnostici, terapeutici ed assistenziali (PDTA) che attraversano i vari comparti del Servizio sanitario nazionale (SSN) e quando si deve dare al cittadino paziente l'assicurazione di una vera, efficace ed efficiente presa in carico. Molto deve essere ancora fatto per giungere ad uno standard di assistenza integrata secondo le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità[1]. Lo stesso sistema di finanziamento e di registrazione "amministrativa" delle attività sanitarie è fondato sulle prestazioni: qualche "sperimentazione" si è portata avanti in alcune Regioni italiane per talune condizioni di cronicità, ma siamo ancora lontani da soluzioni più radicali e diffuse. Questo problema si verifica anche a livello internazionale ed è stato il motore che ha spinto la ricerca in campo economico verso il concetto di sanità di valore (Value-Based Healthcare, VBHC), tentando di evidenziare criteri per il pagamento prospettico di percorsi (bundle payments) e non solo di prestazioni[2].

L'assistenza sanitaria basata sul valore

Porter ha definito il valore come gli esiti complessivi (outcomes) di salute per dollaro speso. Questa impostazione porta a dare precedenza alle misure di esito, rispetto a quelle tradizionali centrate sul volume di attività e a considerare la centralità del paziente. Nel 2019 l'Expert Panel on effective ways of investing in Health (EXPH) ha prodotto per la Commissione Europea una Opinion on Defining value in "value-based healthcare"[3]. Innanzitutto, l'EXPH pone l'accento sul fatto che i sistemi sanitari europei sono fondati sul principio di solidarietà, assicurano accesso universale a servizi sanitari preventivi e curativi di buona qualità e di costo ragionevole. Per vincere la sfida di assicurare la disponibilità di risorse anche per l'innovazione (che è continua nel settore sanitario) è essenziale che le risorse passino da un'assistenza sanitaria di scarso valore a una di alto valore. La definizione europea di valore (e di valori) è costruita su quattro pilastri:

1. Valore allocativo che implica una equa distribuzione delle risorse tra i vari gruppi di pazienti
2. Valore tecnico che significa ottenere i migliori esiti di salute (outcomes) possibili con le risorse disponibili
3. Valore personale che permette di offrire un'assistenza appropriata per soddisfare le legittime esigenze personali dei pazienti
4. Valore sociale che determina il contributo che l'assistenza sanitaria dà alla partecipazione e coesione sociale

Secondo l'EXPH questa impostazione potrebbe essere utile per riallocare risorse in termini di disinvestimento per il reinvestimento; per ridurre le variazioni nell'assistenza sanitaria non dovute alla variazione di condizioni dei pazienti o delle loro legittime esigenze personali; per modificare le politiche regolatorie riguardanti l'accesso a farmaci di alto valore ma costosi; per favorire un uso ottimale delle risorse; ecc.

Abbattere i silos organizzativi: costruire sistemi, reti e percorsi

Anche se, nel tempo, le denominazioni dei nostri servizi sanitari sono cambiate possiamo dire che, culturalmente, siamo tutti legati all'impostazione per "divisione": lo scarso successo dei dipartimenti per innovare la nostra organizzazione attorno alle legittime esigenze dei pazienti ne è una plastica dimostrazione. Anche i processi aziendali di gestione sono stati costruiti attorno all'esistente: allocazione di risorse alle aziende sanitarie e ospedaliere (dove queste sono presenti entrambe la separatezza regna sovrana), budget per servizio (anche se per sommatoria sono poi trasformati in dipartimentali), controllo di gestione centrato sui volumi di attività, impostazione comando e controllo[4], ecc. Da un punto di vista strutturale si tratta di organizzazioni verticali, gerarchiche e burocratiche. Tale tipologia di organizzazione è, in sé, una soluzione positiva perché assicura la realizzazione di un fine collettivo secondo criteri di razionalità, imparzialità e impersonalità[5], e garantisce gli assetti istituzionali, il finanziamento, le regole del gioco. Ma essa, anche se prevista dalla legge, non è sufficiente per far funzionare al meglio i nostri servizi! Secondo Sir Muir Gray[6], le organizzazioni sanitarie si caratterizzano come struttura, sistemi e cultura. Per lo più le riforme sanitarie interessano la struttura (assetto istituzionale, finanziamento, regole del gioco).

Poca attenzione è rivolta al cambiamento dei sistemi organizzativi e alla cultura (organizzativa e professionale) che dovrebbe sostenerli, e all'integrazione degli sforzi per modificarli tutti e tre. Struttura, sistemi e cultura delle organizzazioni sanitarie influenzano i comportamenti dei pazienti, dei cittadini e dei professionisti, ma questi dovrebbero modellare le organizzazioni sanitarie affinché esse facciano fronte ai loro bisogni e legittime aspettative.

È venuto il tempo di superare le tradizionali istituzioni a silos (ospedali, servizi sanitari primari, servizi di prevenzione) e impostare l'assistenza secondo programmi, sistemi, reti e percorsi[7].Un programma è un insieme di sistemi che hanno una base comune di conoscenza e un budget comune (per esempio il programma sulle malattie del sangue). Un sistema (per esempio, per l'emofilia) è costituito da un insieme di attività (preventive, ospedaliere, di assistenza primaria) che hanno obiettivi di salute comuni. Una rete è un insieme di organizzazioni e individui che tendono a raggiungere

gli obiettivi di salute del sistema. Un percorso è la "strada" che la maggior parte dei pazienti percorre attraverso la rete assistenziale. Far evolvere il nostro Servizio sanitario nazionale in questa prospettiva significa rendersi conto che lo scenario è il superamento delle distinzioni concettuali, fisiche e organizzative tra ospedale e assistenza sanitaria primaria, tra medici e "il resto del mondo", tra medici dipendenti e convenzionati, in un complessivo approccio di medicina di popolazione[8]. Sicuramente si tratta di una innovazione dirompente (disrupting innovation) soprattutto per la cultura dei manager, dei professionisti, dei cittadini e dei pazienti[9-10].

Conclusioni

Questo rapporto su "Il valore della cura e dell'assistenza nell'emofilia" vuole essere un contributo ad una maggiore consapevolezza della sfida posta dall'emofilia in termini di nuove opportunità terapeutiche che devono essere valutate dalle autorità regolatorie, programmatorie e gestionali in modo più sistemico per quanto attiene i metodi per dimostrare le evidenze scientifiche, per svolgere l'analisi economica, per impostare e realizzare i cambiamenti organizzativi necessari, per promuovere l'uso di tecnologie che possano aiutare a migliorare la presa in carico dei pazienti, a una personalizzazione dell'assistenza rispetto a legittime esigenze, a migliorare l'educazione terapeutica dei pazienti. Un tale cambiamento richiede la cooperazione tra tutti i portatori di interesse (stakeholder): cittadini e pazienti; professionisti; finanziatori (Stato, Regioni e Province autonome); partner (Medici di medicina generale e strutture private accreditate); la comunità servita. L'auspicio è che il tema dell'emofilia possa costituire un modello esemplificativo da applicare, anche sperimentalmente per accumulare esperienze in contesti specifici, per trasformare la nostra organizzazione sanitaria secondo i principi della sanità di valore (VBHC).

Bibliografia

1. *WHO global strategy on people-centred and integrated health services Interim Report 2015, http://www.who.int/servicedeliverysafety/areas/people-centred-care/en/.*
2. *Porter M.E.: What is value in health care, NEJM, 2010, 363/26, 2477-2481*
3. *Expert Panel on effective ways of investing in Health (EXPH): Opinion on Defining value in "value-based healthcare", https://ec.europa.eu/health/expert_panel/sites/expertpanel/files/docsdir/024_defining-value-vbhc_en.pdf*
4. *Seddon J.: Freedom from command and control: a better way to make the work work, Vanguard, 2005*
5. *Perrow, C.: Complex Organizations: a critical essay, 3rd edition, McGraw-Hill, 1972*
6. *Gray M.J.: Culture change in healthcare, http://www.bettervaluehealthcare.net/value-based-healthcare/culture-change-in-healthcare/*
7. *Gray M.J.: How to build healthcare systems, Offox Press, 2011*
8. *Gray M.J.: How to practice polulation medicine, Offox, 2013*
9. *Schein E.H.: Organizational culture and leadership, John Wiley & Sons, 2004*
10. *Gray M.J.: How to create the right healthcare culture, Offox, 2013*

SENSIBILIZZAZIONE E CONSAPEVOLEZZA

#malattiadeire
#pazientiemofilici
#RegistroCoagulopatieCongenite
#accordoMEC

L'introduzione di una nuova tecnologia sanitaria è un momento importante per tutto il sistema salute. Uno dei passi più cruciali, soprattutto quando si parla di malattie rare come l'emofilia, è la conoscenza di tutti gli aspetti su cui impatta la patologia, essenziale per promuovere una corretta informazione, supportare la diagnosi e favorire la produzione di evidenze epidemiologiche a sostegno della programmazione sanitaria e del miglioramento degli esiti clinici. Per dare il giusto valore alle tecnologie sanitarie è fondamentale essere consapevoli che il sistema non ruota attorno al farmaco ma al paziente, e che la cura non è meramente farmacologica ma ha valore solo se inserita in un contesto di presa in carico del malato. Per generare valore è necessaria la conoscenza. Nel caso dell'emofilia, abbiamo quindi deciso di intraprendere un percorso che parte con la storia della patologia, particolarmente ricca di momenti tragici ma anche di progressi inimmaginabili fino a pochi decenni fa, e che attraverso un excursus storico ci porterà a scoprire quella che viene chiamata "la malattia dei re" e le scoperte scientifiche che hanno permesso ai pazienti emofilici di avere una aspettativa di vita pari a quella della popolazione normale. Conosceremo inoltre l'Associazione Italiana dei Centri Emofilia (AICE), la Federazione delle Associazioni Emofilici (FedEmo) e l'importante accordo siglato nel 2003 fra Stato e Regioni che costituisce un fondamentale passo avanti per l'assistenza ai pazienti affetti da malattie emorragiche congenite (MEC). Nella seconda parte si andrà ad approfondire l'epidemiologia, con gli ultimi dati disponibili, quelli del Registro Nazionale Coagulopatie Congenite dell'Istituto Superiore di Sanità che pubblica ogni anno un quadro completo non solo sul numero dei pazienti affetti da coagulopatie e sulla loro distribuzione sul territorio nazionale, ma anche sulle coinfezioni da epatite C e da HIV, sullo sviluppo di anticorpi inibitori, sul trattamento terapeutico domiciliare e sul consumo di Fattore VIII e Fattore IX.

a cura di

Osservatorio Malattie Rare

L'EMOFILIA
DESCRIZIONE DELLA PATOLOGIA E LA SUA STORIA

L'emofilia è una malattia rara di origine genetica dovuta a un difetto nella coagulazione del sangue: il termine deriva dal greco àima (sangue) e filìa (amore, amicizia). I geni che codificano la sintesi dei fattori della coagulazione VIII e IX sono situati sul cromosoma X: la malattia, quindi, colpisce soprattutto i maschi, mentre le donne possono essere portatrici sane. È estremamente raro che una donna sia colpita da emofilia. Si distinguono due forme di emofilia: la A, in cui manca il fattore VIII ed è quella più frequente (l'80% dei casi), e la B, in cui manca il fattore IX. I sintomi sono praticamente identici nei due casi e consistono in emorragie più o meno gravi a seguito di traumi, ferite, operazioni chirurgiche, oppure emorragie spontanee. Le principali complicanze dell'emofilia sono gli emartri, sanguinamenti che avvengono all'interno delle articolazioni e che, se non trattati in modo adeguato, possono portare ad artropatia cronica e disabilità[1-5]. In Europa sono oltre 32.000 le persone affette da emofilia A o B. Secondo gli ultimi dati (2017) diffusi dal Registro Nazionale Delle Coagulopatie Congenite dell'Istituto Superiore di Sanità, in Italia sono 10.627 i pazienti affetti da malattie emorragiche congenite: di questi, 4.179 sono affetti da emofilia A e 898 da emofilia B[6]. La gravità della malattia viene determinata sulla base della percentuale di fattore coagulante presente nel sangue della persona. Si parla di emofilia grave quando la percentuale di questo fattore è inferiore all'1% del valore

normale, moderata dall'1 al 5%, lieve dal 5 al 40%. Il sospetto di malattia viene avanzato in base alle manifestazioni cliniche, mentre la diagnosi si basa sui test che rivelano un allungamento dei tempi della coagulazione del sangue. Il tipo e la gravità dell'emofilia sono definiti dai dosaggi specifici dei livelli dei fattori VIII e IX. Se in una famiglia si conoscono le mutazioni responsabili della patologia, è possibile effettuare la diagnosi prenatale attraverso il prelievo dei villi coriali.

La storia della "malattia dei re"

L'emofilia è conosciuta fin dall'antichità, ma la sua prima descrizione moderna è da attribuire al medico di Philadelphia John Conrad Otto, nel 1803. La parola emofilia venne usata per la prima volta nel 1828 in un saggio scritto da Friedrich Hopff dell'Università di Zurigo. Oltre alla forma più comune, la A, nel 1952 venne scoperta l'emofilia B, chiamata anche "morbo di Christmas", dal cognome del primo bambino in cui venne descritta[7]. È chiamata **"la malattia dei re"**, perché nell'800 colpì molti membri delle famiglie reali di Inghilterra, Spagna, Germania e Russia: tutti i nobili affetti erano discendenti diretti della regina Vittoria (sul trono d'Inghilterra dal 1837 al 1901), portatrice della patologia. Il più famoso tra i suoi discendenti colpiti dall'emofilia fu il figlio dello Zar Nicola II, il piccolo zarevic Aleksej, assassinato poi con la sua famiglia durante la rivoluzione bolscevica del 1917[7].
Fino ai primi anni '60 gli emofilici potevano essere curati solo con sangue o plasma fresco, ma purtroppo i fattori VIII e IX presenti in queste sostanze non erano sufficienti a fermare gravi sanguinamenti. Di conseguenza, la maggior parte delle persone affette da emofilia grave moriva durante l'infanzia o la giovinezza, soprattutto a causa di emorragie durante operazioni chirurgiche o traumi in organi vitali (in particolare cerebrali). La moderna cura dell'emofilia cominciò negli anni '70, quando la disponibilità sempre maggiore di concentrati plasmatici liofilizzati e la diffusa pratica della terapia sostitutiva a domicilio permisero il controllo repentino delle emorragie e la riduzione dei danni muscolo-scheletrici tipici dei pazienti non trattati correttamente[7]. Gli anni '80 infatti rappresentarono un periodo

drammatico durante il quale il 70-80% dei **pazienti emofilici** risultò positivo, oltre alle infezioni da epatite B e C già purtroppo ampiamente diffuse in questa popolazione di pazienti, anche al temibile virus dell'HIV trasmesso attraverso i concentrati di fattore IX e VIII prodotti dal plasma proveniente da donatori infetti. La mancanza allora di una cura efficace per l'infezione da HIV comportò per i pazienti emofilici un elevato rischio di morte per AIDS e molti di loro andarono incontro a questo destino negli anni successivi, prima che si rendessero disponibili i primi farmaci antiretrovirali[7]. Alla luce di questi avvenimenti, le aziende produttrici di emoderivati misero in atto una drastica ridefinizione dei processi di lavorazione del plasma per ridurre al minimo i rischi di trasmissione di infezioni. Tutto ciò si tradusse in un periodo di profondo cambiamento caratterizzato dalla ricerca di efficaci metodiche di inattivazione virale e di regole ferree imposte dalle Autorità Sanitarie al fine di garantire la sicurezza dei concentrati[7].

Quel decennio vide però anche due importanti progressi: il clonaggio del gene del fattore VIII nel 1982 e del fattore IX nel 1984, che permisero la produzione industriale dei fattori ricombinanti. Oggi la disponibilità della terapia sostitutiva con concentrati di fattori di alta qualità e con prodotti ricombinanti e l'uso su larga scala di regimi di profilassi hanno ridotto mortalità e morbilità nella popolazione emofilica e hanno contribuito al miglioramento della qualità di vita. Gli ultimi 15 anni, infatti, rappresentano una nuova era nella cura dell'emofilia (dopo la prima degli anni '70) e l'aspettativa di vita di questi pazienti ha progressivamente raggiunto quella della popolazione media, almeno nei paesi con redditi medio-alti. A questo scenario si è aggiunta, a partire dagli anni 2000, la prospettiva della terapia non sostitutiva e di quella genica, ancora in fase di sperimentazione[7].

Le associazioni

Nel nostro Paese, uno dei più evoluti nella diagnosi e nel trattamento di questa patologia, è storicamente attiva l'AICE, Associazione Italiana dei Centri Emofilia, un ente a carattere medico-scientifico che riunisce 48 Centri di riferimento distribuiti su tutto il territorio nazionale. Inoltre, a tutela delle persone affette da disturbi congeniti della coagulazione e delle loro famiglie, è nata nel 1996 la Federazione delle Associazioni Emofilici (FedEmo)[5], che riunisce 32 organizzazioni locali. Infine, nel 2004, nasce la Fondazione Paracelso[9], con la costituzione di un fondo di solidarietà a favore degli emofilici che negli anni '80 avevano contratto l'HIV attraverso i farmaci necessari alla loro cura. Entrambe le associazioni hanno siti internet ricchi di informazioni e che riportano i centri di riferimento, notizie sulle iniziative in corso e sugli eventi, aggiornamenti sui trattamenti, aspetti educazionali e pubblicazioni[5-8].

Bibliografia

1. *O.Ma.R. - Osservatorio Malattie Rare https://www.osservatoriomalattierare.it/emofilie*
2. *Orphanet - Emofilia A https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=IT&Expert=98878*
3. *Orphanet - Emofilia B https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=98879&lng=IT*
4. *Telethon - http://www.telethon.it/ricerca-progetti/malattie-trattate/emofilia*
5. *FedEmo - https://fedemo.it/*
6. *Registro Nazionale Delle Coagulopatie Congenite – Rapporto 2016 https://fedemo.it/wp-content/uploads/2018/07/17_44_web.pdf*
7. *Massimo Franchini e Pier Mannuccio Mannucci, "Past, present and future of hemophilia: a narrative review", Orphanet Journal of Rare Diseases, 2012 7:24 https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-7-24*
8. *https://aiceonline.org/*
9. *http://www.fondazioneparacelso.it/*

a cura di

Cristina Cassone

Presidente Federazione delle Associazioni Emofilici (FedEmo)

L'ACCORDO SULLE MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE (MEC)

Il lavoro svolto dalle Associazioni dei pazienti e dalle Società scientifiche ha favorito la stesura di un **accordo**, stipulato tra Stato e Conferenza delle Regioni, sull'assistenza ai pazienti affetti da malattie emorragiche congenite **(MEC)** nel nostro Paese. Con questo accordo del 13 marzo 2013, firmato dal Governo, dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, sono stati definiti i percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da Malattie Emorragiche Congenite (MEC)[1]. Il testo integrale dell'Accordo, comprensivo di allegati, è consultabile al link presente in bibliografia[2]. L'Accordo è stato sottoscritto in occasione della ricorrenza della Giornata Mondiale dell'Emofilia, e pubblicato in Gazzetta Ufficiale il 9 maggio 2013, dopo oltre due anni di lavoro preparatorio svolto da FedEmo in collaborazione con AICE (l'Associazione Italiana dei Centri Emofilia) e il Centro Nazionale Sangue dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Il documento costituisce un importante contributo volto alla razionalizzazione e ottimizzazione della rete assistenziale per le persone affette da MEC, attuato con l'apporto diretto dei pazienti in sinergia con le Istituzioni sanitarie nazionali e regionali e con i clinici. Il suo contenuto è tuttora estremamente attuale e ulteriori obiettivi sono la riduzione delle differenze fra le Regioni, eliminando il fenomeno del pendolarismo sanitario, e il costante aggiornamento dei presidi accreditati in possesso di una specifica e documentata competenza nella

diagnosi e nel trattamento delle malattie emorragiche congenite. Secondo gli ultimi dati diffusi dall'ISS, i pazienti affetti da MEC presenti nel registro nazionale di patologia sono 10.627, di cui 7.525 maschi e 3.102 femmine. Di questi, 4.179 sono affetti da Emofilia A e 898 da Emofilia B[3]. Una comunità non trascurabile, eppure quasi ovunque nel Paese, ancora oggi, si lamentano ritardi e scarsa attenzione in molte fasi critiche del percorso di assistenza, dalla gestione dell'emergenza all'accoglienza in Pronto Soccorso, dal processo di cura alla diagnosi e al trattamento delle complicanze. Per questi motivi, a sette anni dalla sua conclusione, FedEmo insiste e si batte affinché i contenuti dell'Accordo vengano concretamente attuati. L'Accordo, infatti, è stato recepito dalla maggior parte delle Regioni, ma solamente quattro di queste (Emilia-Romagna, Liguria, Lazio e Piemonte) hanno iniziato un percorso di effettiva attuazione dei suoi contenuti. In queste quattro Regioni sono stati attivati dei "tavoli di lavoro" per organizzare la rete assistenziale. Ad oggi, l'Emilia-Romagna si trova in una fase più avanzata, in quanto il modello Hub and Spoke di organizzazione della rete dei Centri emofilia regionali previsto dall'Accordo era stato già attivato prima della definizione dell'Accordo stesso. Lo stesso modello è stato da poco attivato anche in Campania.

Il Lazio ha recentemente avviato una fase di riordino dei Centri Emofilia e ha definito un protocollo per la gestione del paziente emofilico in Pronto Soccorso, con la partecipazione attiva e il significativo contributo dell'Associazione regionale dei pazienti. Liguria e Piemonte non hanno ancora dato seguito ad attività strutturate successive alla costituzione del tavolo di lavoro comune con le Associazioni locali. In quasi tutte le rimanenti Regioni ben poco è stato fatto, al di là del mero recepimento formale. In due o tre casi non vi è stato nemmeno il recepimento formale, pur essendo previsto che tale passaggio dovesse obbligatoriamente avvenire entro sei mesi dalla pubblicazione dell'Accordo in Gazzetta Ufficiale. La mancata attuazione dell'Accordo causa difficoltà nell'accesso alle cure per i pazienti e riduce gli standard di assistenza, rendendo di fatto meno efficiente la programmazione sanitaria, con una conseguente carenza di servizi e prestazioni adeguate. Questo ritardo comporta differenze sostanziali nell'offerta assistenziale tra le diverse Regioni e in molti casi anche all'interno della stessa realtà regionale. Ciò alimenta, tra l'altro, il fenomeno del cosiddetto "pendolarismo della salute", che ha come

ricaduta un aumento dei costi sanitari sul Servizio Sanitario Nazionale, oltre ad un significativo impatto economico e sociale per i pazienti e le loro famiglie, con ripercussioni in ambito lavorativo, scolastico e relazionale. Riconoscere le esigenze specifiche dei pazienti e tutelare assistenza e servizi omogenei su tutto il territorio nazionale, rispettando i termini dell'Accordo, è dunque una necessità e una priorità che attiene al settore delle politiche sanitarie e sociali del Paese. Garantire la piena attuazione dell'accordo MEC non significa solo assicurare un'ottimale presa in carico del paziente, ma anche un più efficace e razionale controllo dei costi sanitari.Attualmente FedEmo è impegnata in un'opera di rilancio rispetto alla richiesta di attuazione dell'Accordo. È stato chiesto al Ministero della Salute, quale organo deputato alla verifica dell'applicazione delle misure contemplate dal documento, di effettuare una ricognizione nei confronti di tutte le Regioni, per acquisire informazioni sui percorsi intrapresi, ad oggi, nelle varie realtà territoriali. Purtroppo, la risposta delle Regioni è parziale e tardiva rispetto alle richieste ministeriali e molte di loro non hanno ancora fornito alcun feedback. Inoltre FedEmo sta predisponendo, in condivisione con AICE, un'attualizzazione e una precisazione di parte dei contenuti dell'Accordo, in funzione delle novità terapeutiche intervenute nel corso degli ultimi anni e delle esigenze operative utili per una più efficace attuazione pratica dell'Accordo stesso.

Bibliografia

1. *Rep. atti n. 66/CSR*
2. *https://fedemo.it/wp-content/uploads/2016/03/GU-n.-107-09.05.2013_Assistenza-MEC.pdf*
3. *Abbonizio F, Hassan HJ, Riccioni R, Arcieri R, Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) e Giampaolo A. Registro Nazionale Delle Coagulopatie Congenite. Rapporto 2017. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2019. (Rapporti ISTISAN 19/8).*

a cura di

Adele Giampaolo

Responsabile del Registro Nazionale Coagulopatie Congenite dell'Istituto Superiore di Sanità

RARI MA NON TROPPO
I DATI DEL REGISTRO ISS

Il **Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite** (RNCC), attivo dal 2005, è stato istituito ufficialmente presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) dal DPCM 3 marzo 2017 "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie", in attuazione del Decreto Legge n. 179 del 2012, con finalità di programmazione sanitaria e ricerca scientifica in ambito medico, biomedico ed epidemiologico[1]. L'RNCC raccoglie informazioni riguardanti pazienti affetti da emofilia, malattia di von Willebrand (malattia ereditaria che, come per l'emofilia A, può, nelle forme gravi, causare una carenza di fattore VIII) e altre malattie emorragiche congenite; tutte patologie rare, perché la loro prevalenza nella popolazione generale è inferiore a 50/100.000 abitanti. L'RNCC si distingue dal Registro delle Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità perché si configura come un registro di patologia, esclusivamente dedicato alle coagulopatie emorragiche congenite, a differenza del Registro Malattie Rare che raccoglie la casistica relativa a oltre 495 malattie rare (inclusi i disordini della coagulazione) e rileva la loro distribuzione sul territorio nazionale. L'RNCC include informazioni personali sull'età, il sesso, il tipo di disturbo emorragico, la gravità, il regime di trattamento, la quantità di farmaco ricevuto e le eventuali complicanze correlate alla terapia. Le cure multidisciplinari di cui necessitano le persone affette da coagulopatie emorragiche congenite sono fornite in Italia dai medici

specialisti che lavorano presso i Centri Emofilia (CE) che, per la maggior parte, aderiscono all'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE). I CE presenti sul territorio italiano sono in totale 54: 11 nel Nord-Ovest, 16 nel Nord-Est, 8 nel Centro, 14 nel Sud e 5 nelle Isole. Tutti i CE contribuiscono su base volontaria all'RNCC, inviando all'ISS, tramite una piattaforma web dell'AICE, i dati demografici, epidemiologici e di consumo riguardanti i pazienti con malattie emorragiche congenite. Attraverso le rilevazioni annuali dell'RNCC è possibile calcolare le prevalenze dei diversi disturbi emorragici congeniti, descrivere le complicanze della terapia e valutare i fabbisogni dei farmaci utilizzati dai pazienti affetti da emofilia. Questi dati vengono pubblicati ogni anno sul sito web dell'ISS[9] e divulgati attraverso pubblicazioni scientifiche[2]. Nell'ambito dell'applicazione del Regolamento Europeo Generale sulla protezione dei dati personali (GDPR-UE 2016/679) e del Decreto Legislativo 101 dell'agosto 2018, l'RNCC è inserito nel "Registro dei Trattamenti dei dati personali" dell'ISS, dove confluiscono tutte le informazioni rilevanti sul trattamento dei dati personali (finalità del trattamento, descrizione delle categorie di dati e soggetti interessati, misure di sicurezza).

Epidemiologia

Nella rilevazione del 2017, risultano inclusi nell'RNCC 10.627 pazienti con malattie emorragiche congenite (vedi Tabella 1). Il totale dei pazienti con emofilia A è 4.179, dei quali 1.850 (il 44,3%) affetti dalla forma grave, 572 (il 13,7%) dalla forma moderata e 1.757 (il 42,0%) dalla forma lieve. I pazienti con emofilia B sono in totale 898, dei quali 314 (il 35,0%) è affetto dalla forma grave, 190 (il 21,1%) dalla forma moderata e 394 (il 43,9%) dalla forma lieve.

EMOFILIA A	Pazienti
Grave	1.850
Moderata	572
Lieve	1.757
Totale	**4.179**
EMOFILIA B	**Pazienti**
Grave	314
Moderata	190
Lieve	394
Totale	**898**
MALATTIA DI VON WILLEBRAND	**Pazienti**
Tipo 3	124
Tipo 2	719
Tipo 1	2.529
Totale	**3.372**

CARENZA DI ALTRI FATTORI	Pazienti
Fattore I	199
Fattore II	28
Fattore V	177
Fattore V + Fattore VIII	37
Fattore VII	1.023
Fattore VII + Fattore X	3
Fattore X	118
Fattore XI	531
Fattore XIII	59
Fattore di Fletcher	3
Totale	**2.178**

Tabella 1 - Rilevazione del numero di pazienti nel RNCC del 2017

Sulla base dei dati relativi alla popolazione italiana, forniti dall'Istituto Nazionale di Statistica, la prevalenza dell'emofilia A nel 2017, considerando tutte le forme di gravità, è di 6,9/100.000 abitanti o 14,1/100.000 maschi, mentre quella dell'emofilia A grave è di 6,3/100.000 maschi. La prevalenza dell'emofilia B è di 1,5/100.000 abitanti o 3,0/100.000 maschi, quella dell'emofilia B grave è invece di 1,1/100.000 maschi[3]. La prevalenza di emofilia A ed emofilia B in Italia risulta più bassa in confronto a quelle indicate in altri paesi come Canada, Francia e Regno Unito[4], ma ciò è dovuto principalmente a

una sotto-segnalazione dei pazienti con forma lieve di emofilia A e B che non sempre sono seguiti dai medici dei Centri Emofilia e possono quindi sfuggire alla segnalazione al RNCC. Tuttavia, le prevalenze complessive di emofilia A e B in Italia rientrano nei range riportati nei paesi più sviluppati (emofilia A = 12,8 ± 6,0/100.000 maschi; emofilia B = 2,7 ± 1,6/100.000 maschi)[5,6]. Analizzando le prevalenze dell'emofilia nelle diverse fasce di età, si rileva una sottostima della forma lieve di emofilia A nella popolazione pediatrica[3]. In effetti, i pazienti con emofilia lieve, che di solito sono "pazienti che non sanguinano", spesso vengono diagnosticati in età adulta, per esempio durante interventi chirurgici o odontoiatrici.

Infezioni

I fattori di rischio per infezione virale dei pazienti emofilici sono ormai simili a quelli a cui è esposta la popolazione generale. Infatti, l'efficacia delle procedure di inattivazione virale dei farmaci plasmaderivati introdotte nel 1986 e l'avvento dei prodotti ricombinanti nel 1990 hanno pressoché azzerato il rischio che il trattamento sostitutivo provochi infezione virale nei pazienti emofilici. I dati dell'RNCC lo confermano: i pazienti con emofilia A positivi al virus dell'epatite C (HCV) presenti nella rilevazione 2017 sono 1.224 (di cui 169 positivi anche all'HIV), ma solo 5 nella popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni), e tutti di origine straniera, trattati con prodotti plasmatici nei loro Paesi di origine prima di essere seguiti presso i Centri Emofilia italiani. I pazienti con emofilia B positivi all'HCV sono 185, 40 dei quali positivi anche all'HIV[3].

Sviluppo dell'inibitore

L'attuale maggiore complicazione del trattamento dell'emofilia consiste nello sviluppo di anticorpi anti-Fattore VIII (FVIII) e anti-Fattore IX (FIX), chiamati anticorpi inibitori. L'insorgenza dell'inibitore si presenta molto più frequentemente in soggetti affetti da emofilia A che da emofilia B. La presenza di inibitori ad alto titolo rende inefficace il trattamento con la terapia sostitutiva convenzionale e necessita di un diverso approccio terapeutico. Attualmente, la terapia in caso di sviluppo di inibitore contro il FVIII consiste: a) nell'utilizzo dei fattori "bypassanti", cioè il Fattore VII attivato ricombinante e/o i concentrati di complesso protrombinico attivato, b) in somministrazioni ripetute per un lungo periodo di tempo di alte concentrazioni di Fattore VIII, per indurre tolleranza immunologica (ITI), c) nell'utilizzo di emicizumab, autorizzato nel 2018, un anticorpo monoclonale bispecifico che ripristina la funzione emostatica facendo da ponte tra il Fattore IX attivato e il Fattore X[7]. Nel 2017, 135 pazienti emofilici con inibitori sono stati sottoposti a terapia con bypassanti o a ITI; di questi l'85,2% era costituito da pazienti con emofilia A grave e il 7,4% da pazienti con emofilia B grave. L'analisi per fasce di età ha rilevato che i pazienti con età inferiore a 18 anni rappresentavano il 47,4% dei pazienti con inibitore e la maggior parte di essi[3-7] erano bambini con età inferiore a 10 anni[3]. Lo sviluppo degli anticorpi inibitori compromette la qualità della vita dei pazienti e ha un impatto significativo sulla loro gestione terapeutica, oltre a comportare un marcato aumento del costo della terapia.

Trattamento terapeutico domiciliare

Una buona conoscenza dei trattamenti terapeutici e dei consumi dei farmaci necessari al trattamento dei pazienti con disturbi emorragici risulta evidentemente importante per una corretta programmazione sanitaria nella gestione dei pazienti. L'analisi del regime terapeutico e dei consumi è stata possibile grazie ai piani terapeutici redatti dai medici specialisti ai pazienti presso i Centri Emofilia per il trattamento domiciliare (auto-infusione). Per l'anno 2017, sono pervenuti piani terapeutici relativi al 72,8% dei pazienti con

emofilia A grave, al 73,6% con emofilia B grave e al 35,5% con malattia di von Willebrand tipo 3. Dall'analisi dei piani terapeutici si rileva che[3]:

- la profilassi è stato il regime terapeutico adottato nell'86,8% dei pazienti con emofilia A grave e nell'81,4% dei pazienti con emofilia B grave;
- la quantità di FVIII prescritto è stata di circa 476.900.000 Unità Internazionali (UI), corrispondenti a 7,9 UI per abitante, l'80,4% sotto forma di prodotti ricombinanti. Tale valore è in linea con quelli riportati da altri paesi europei (Francia 7,0 UI per abitante, Regno Unito 8,7 UI per abitante) e Canada (7,9 UI per abitante)[4];
- la quantità di FIX notificato nei piani terapeutici è stato di circa 57.400.000 UI, corrispondenti a 0,95 UI per abitante, in linea con gli importi in Francia (1,2 UI per abitante), Regno Unito (1,2 IU per abitante) e Canada (1,5 IU per abitante)[4].
- Il profilo attuale del consumo e dei fattori utilizzati dai pazienti emofilici potrebbe essere già diverso a seguito dell'introduzione dei nuovi prodotti terapeutici con emivita prolungata o con modalità alternative di somministrazione, superando i limiti della terapia sostitutiva corrente[8].

Bibliografia

1. *Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 03 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. (GU n. 109 del 12-5-2017).*
2. *Abbonizio F, Hassan HJ, Riccioni R, Santagostino E, Arcieri R, Giampaolo A;Italian Association of Haemophilia Centres (see Appendix). New data from theItalian National Register of Congenital Coagulopathies, 2016 Annual Survey. BloodTransfus. 2019 Feb 13. doi: 10.2450/2019.0211-18.*
3. *Abbonizio F, Hassan HJ, Riccioni R, Arcieri R, Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) e Giampaolo A. Registro nazionale delle Coagulopatie Congenite. Rapporto 2017. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2019. (Rapporti ISTISAN 19/8).*
4. *World Federation of Hemophilia. Report on The Annual Global Survey 2017. Montreal, Canada: WFH, 2017. Disponibile all'indirizzo: http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1714.pdf*
5. *Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, et al. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. Haemophilia 2010, 16: 20-32.*
6. *Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, et al. A study of variations in the reported haemophilia B prevalence around the world. Haemophilia 2012; 18: e91-4.*
7. *Kitazawa T, Shima M. Emicizumab, a humanized bispecific antibody tocoagulation factors IXa and X with a factor VIIIa-cofactor activity. Int JHematol. 2018 Oct 22. doi: 10.1007/s12185-018-2545-9.*
8. *Callaghan MU, Sidonio R and Pipe SW. Novel therapeutics for haemophilia and other bleeding disorders. Blood 2018; 132: 23-30*
9. *http://old.iss.it/publ/index.php?lang=1&anno=2019&tipo=5*

NUOVE OPPORTUNITÀ TERAPEUTICHE

#ricercaesviluppo
#protezione
#sport
#personalizzazione
#stiledivita

La missione principale dei produttori di nuove tecnologie è quella di rispondere ai bisogni terapeutici dei pazienti e di migliorare la loro qualità di vita. Ciò che è nuovo per essere innovativo deve essere anche utile e l'introduzione di nuove terapie, come ad esempio Lonoctocog alfa[1] per l'emofilia A e Albutrepenonacog alfa[2] per l'emofilia B, porta con sé in primis il valore clinico del farmaco provato attraverso gli studi registrativi, ma immediatamente dopo la necessità di trasferire questo valore nella pratica clinica e nel trattamento del singolo paziente. Il capitolo racconta l'evoluzione delle terapie per il trattamento dell'emofilia, dalla produzione dei primi fattori della coagulazione di origine ricombinante, alla disponibilità della terapia di sostituzione con concentrati di fattori di alta qualità, fino ai nuovi farmaci chiamati "long acting" (a emivita prolungata). In particolare, verranno illustrati il primo studio clinico real life condotto per la registrazione di un Fattore VIII, il farmaco ricombinante a catena singola Lonoctocog alfa e uno studio di real world atto a verificare l'impatto di elevati livelli di trough sugli intervalli di somministrazione di Albutrepenonacog alfa, un Fattore IX coniugato ad una molecola di albumina.

Bibliografia

1. *Lonoctocog alfa (Afstyla®): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afstyla-epar-product-information_it.pdf;*
2. *Albutrenacog alfa (Idelvion®): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idelvion-epar-product-information_it.pdf*

a cura di

Osservatorio Malattie Rare

L'EVOLUZIONE DELLE TERAPIE
DALLE PRIME SCOPERTE AI FARMACI A "EMIVITA PROLUNGATA"

Fra le principali malattie monogeniche (fibrosi cistica, talassemia, distrofia muscolare, ecc.), non ci sono dubbi che, al momento, l'emofilia abbia a disposizione le cure più efficaci e sicure. Negli ultimi trent'anni, infatti, è passata dallo status di malattia emorragica orfana di trattamenti e spesso letale a far parte di un gruppo di patologie con a disposizione più opzioni terapeutiche e oggetto di diversi studi e ricerche di successo. In particolare, la disponibilità della terapia di sostituzione con fattori ricombinanti è stata importante non solo per ridurre la probabilità di morte da emorragia, ma anche perché ha permesso l'uso su larga scala di regimi di profilassi, allo scopo di prevenire sanguinamenti e conseguenti danni alle articolazioni, permettendo ai pazienti di mantenere uno **stile di vita** quasi normale. Il trattamento dell'emofilia oggi avviene attraverso la somministrazione del fattore coagulativo carente secondo due regimi terapeutici: il trattamento "on demand" (al bisogno, cioè nel momento in cui si verifica un sanguinamento) e la profilassi (che invece prevede la somministrazione costante del fattore carente per prevenire le emorragie)[1]. Nei Paesi più evoluti come l'Italia, inoltre, da anni viene largamente utilizzata l'auto-infusione domiciliare, e l'utilizzo dei concentrati di fattore da parte dei pazienti avviene sotto la guida e il controllo periodico dei Centri Emofilia. In molte regioni italiane, dal 1976[4], il trattamento domiciliare è stato reso possibile grazie a leggi regionali ad hoc che permettono, dopo

un idoneo corso di formazione, di abilitare i pazienti o i loro caregiver ad eseguire la terapia a domicilio senza la presenza del personale sanitario. Se è vero quindi che la paura di una possibile trasmissione di patogeni nuovi o sconosciuti attraverso il sangue e i suoi derivati ha spinto i Paesi occidentali verso i prodotti ricombinanti come farmaci di prima scelta, la sicurezza ed efficacia di questi prodotti ha permesso un netto miglioramento del regime e dell'aderenza alla terapia. Soprattutto grazie alla profilassi, le persone che soffrono di emofilia riescono oggi ad affrontare con più serenità la vita quotidiana. La loro aspettativa di vita – che prima del 1968 era di circa 20 anni – è oggi sovrapponibile a quella delle persone non affette. Inoltre, i nuovi farmaci a "emivita prolungata" vengono degradati più lentamente e mantengono più a lungo i livelli di fattore della coagulazione necessari ad evitare emorragie: ciò permette di ridurre il numero delle infusioni endovenose, passando dalle tre o più settimanali fino a due alla settimana nell'emofilia A e fino ad una ogni 10-14 giorni nella B. Questo significa evitare, rispetto al passato, oltre 100 infusioni all'anno: una possibilità che influisce sull'aderenza alla terapia, rendendola decisamente meno gravosa. Le infusioni frequenti, specialmente nella popolazione pediatrica, possono infatti diventare un problema: sia perché provocano fastidio e dolore, sia per la difficoltà di trovare gli accessi venosi in seguito alle ripetute infusioni.

Le terapie ricombinanti "long acting", inoltre, rappresentano una valida scelta anche per i pazienti più anziani con difficoltà di accesso venoso o complicanze dovute all'artropatia, che possono beneficiare di una ridotta frequenza delle infusioni, e per i pazienti più giovani che vogliono aumentare i propri livelli di attività fisica e richiedono quindi una maggiore **protezione** dalle emorragie[2-3]. Ovviamente, la terapia va decisa caso per caso insieme allo specialista, ma in linea generale si può affermare che da una vecchia generazione di emofilici, la cui aspettativa e qualità di vita è stata molto limitata dalla malattia, si è passati a una nuova generazione che, una volta scelta la terapia migliore, può fare sport, viaggiare e condurre una vita del tutto simile a quella dei non emofilici.In questo contesto, una delle complicanze della patologia è rappresentata dall'eventuale comparsa di inibitori diretti contro i fattori VIII e IX. Questi anticorpi, che si sviluppano nel 25-30% dei casi di emofilia A grave e nel 3-5% dei casi di emofilia B, rendono inefficaci le terapie e

aumentano il rischio di morbilità e mortalità. Tuttavia, anche la cura delle emorragie nei pazienti che presentano inibitori è progredita notevolmente, grazie all'introduzione di agenti in grado di bypassare questi anticorpi o di anticorpi monoclonali. Occorre evidenziare, però, che i progressi nella cura dei pazienti emofilici sono stati ottenuti e resi effettivi quasi esclusivamente nei Paesi occidentali. Il primo obiettivo da raggiungere nell'immediato futuro, oltre al mantenimento degli ottimi standard attuali, è pertanto una più ampia disponibilità delle cure nei Paesi in via di sviluppo: ci sono infatti numerose nazioni emergenti densamente popolate, come l'India o la Cina, nelle quali il livello delle cure è ancora lontano dall'essere soddisfacente. In secondo luogo, sarà indispensabile mantenere un alto livello di interesse per la patologia e quindi di competenze, soprattutto tra le nuove generazioni di medici. È da sottolineare, infine, che i costi dell'emofilia costituiscono un'esigua parte del costo totale della sanità in tutti i Paesi.

Bibliografia

1. *O.Ma.R. – Osservatorio Malattie Rare https://www.osservatoriomalattierare.it/emofilie*
2. *Massimo Franchini e Pier Mannuccio Mannucci, "Past, present and future of hemophilia: a narrative review", Orphanet Journal of Rare Diseases, 2012 7:24 https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-7-24*
3. *EmoEX https://www.emoex.it/dalla-preistoria-dei-trattamenti-alla-terapia-genica/*
4. *https://www.osservatoriomalattierare.it/emofilie-cosa-sono*

a cura di

Rita Carlotta Santoro

Direttore del Centro Emofilia, Emostasi e Trombosi, Dipartimento Emato-Oncologico, Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio, Catanzaro

STUDI REAL LIFE NELL'EMOFILIA A
L'ESEMPIO DI LONOCTOCOG ALFA[1]

Il farmaco Lonoctocog alfa[1] è un Fattore VIII ricombinante a catena singola (rVIII-Single Chain) per il trattamento e la profilassi degli eventi emorragici in adulti e bambini affetti da emofilia A. La molecola è stata valutata in un ampio programma di studi multicentrici che ha reclutato pazienti[2] affetti da emofilia A grave, di tutte le età, già precedentemente trattati. Nel primo studio sono stati arruolati soggetti adolescenti e adulti di età superiore ai 12 anni, nel secondo studio[3] bambini di età compresa tra 0 e 12 anni. La peculiarità di questo programma di studi è rappresentata dal fatto che non vi era un regime posologico predefinito, ma la scelta era a discrezione del ricercatore, sulla base del fenotipo emorragico del paziente, dell'attività fisica praticata e dei dosaggi utilizzati nel regime terapeutico precedente l'arruolamento. In questo modo è stato possibile riflettere la molteplicità di scelte operate nella reale pratica clinica e la relativa possibilità di personalizzare la terapia. I pazienti potevano essere trattati on demand oppure con un regime di profilassi, con dosi da 20 a 50 Unità internazionali per kg di peso corporeo e tempi variabili (a giorni alterni, tre volte a settimana, due volte a settimana o altro). Complessivamente il programma di studi ha dimostrato, in tutti i gruppi di età, l'efficacia di Lonoctocog alfa[1] nel trattamento degli episodi emorragici e nella profilassi, compresa quella perioperatoria. In termini di efficacia emostatica nel controllo delle emorragie, la percentuale di successo si è dimostrata

elevata in tutti i gruppi: è stata del 94% negli adolescenti e negli adulti e ha superato il 96% nei bambini[3]. La maggior parte delle emorragie, inoltre, sono state risolte con una singola infusione di Lonoctocog alfa[1]. La profilassi si associava a un AsBR mediano (tasso annuo di sanguinamenti spontanei) pari a zero in tutte le fasce d'età e a un basso ABR (tasso annuo di sanguinamenti). Negli adolescenti e negli adulti[2] l'ABR totale è stato di 1,14, e il 43% di pazienti liberi da emorragie nel corso dell'osservazione; nei bambini tra 0 e 12 anni, invece, l'ABR totale è stato di 3,69, con un ABR traumatico di 1,97. Questa personalizzazione della terapia, già negli studi registrativi, riflette quanto accade nella vita reale. Oggi, in particolare, i pazienti affetti da emofilia sono incoraggiati all'esercizio fisico e a prendere parte ad attività **sportive**, allo scopo di rafforzare la muscolatura che supporta le articolazioni, riducendo così la frequenza emorragica. Numerosi studi hanno mostrato che lo sport ha un impatto diretto sulla qualità di vita. La prevenzione delle emorragie in questi casi è una vera e propria sfida e richiede un approccio terapeutico altamente personalizzato.

È questo il caso sfidante di un paziente di 32 anni, affetto da emofilia A grave, che da anni pratica sport a livello agonistico (kickboxing). Il ragazzo, trattato in precedenza con un regime di profilassi a giorni alterni (40 Unità internazionali per kg di peso) con Octocog alfa, un FVIII standard, presentava un ABR di 3, con emorragie prevalentemente post-traumatiche. Non ritenendo sufficiente il grado di **protezione** fornito dal concentrato standard, si è deciso di praticare un test farmacocinetico che ha mostrato un trough (il livello minimo di attività coagulante) del 9% a 48 ore dall'infusione, e di effettuare perciò uno switch a Lonoctocog alfa[1]. In funzione dell'intensa attività fisica del paziente si è scelto di non ridurre il numero delle infusioni, mantenendo la frequenza a giorni alterni, e di non modificarne il dosaggio, allo scopo di ottenere un trough più alto e consentire quindi una maggiore protezione. A distanza di 10 mesi dallo switch il paziente non ha presentato alcuna manifestazione emorragica.

Bibliografia

1. *Lonoctocog alfa (Afstyla®): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afstyla-epar-product-information_it.pdf*
2. *Mahlangu J, Kulicekowski K, Karim FA et al. Efficacy and safety of rFVIII- SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. Blood 2016; 128(5):630-7*
3. *Stasyshyn O, Djambas Khajat C, Iosava G et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rFVIII- SingleChain in Children with severe hemophilia A. J Thromb Haemost 2017; 15(4):636-44*

a cura di

Giancarlo Castaman

SODc Malattie Emorragiche e della Coagulazione, Dipartimento di Oncologia e Chirurgia ad Indirizzo Robotico, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

LA PERSONALIZZAZIONE DELLA TERAPIA NELL'EMOFILIA B

IL CASO DI ALBUTREPENONACOG ALFA[4]

La profilassi nell'emofilia si è tradizionalmente avvalsa della conoscenza delle differenti emivite del Fattore VIII per l'emofilia A e del Fattore IX per l'emofilia B. L'emivita più lunga del Fattore IX (circa 18 ore) ha consentito di disegnare solitamente una profilassi con una con frequenza di infusioni pari a due volte la settimana, rispetto alle tre settimanali con i concentrati di Fattore VIII (emivita circa 12 ore). Eventuali cambiamenti nella dose e nella frequenza potevano essere suggeriti essenzialmente dall'andamento clinico del paziente e dal numero di eventi emorragici, soprattutto spontanei, che si verificassero durante la profilassi. Successivamente si è cominciato a realizzare come lo studio più accurato della farmacocinetica potesse permettere l'identificazione di una significativa eterogeneità nella risposta all'infusione di un determinato concentrato tra i pazienti. Inoltre si è chiaramente compreso come il mantenere livelli minimi sempre al di sopra dell'1% di Fattore consentisse più facilmente di impedire le emorragie spontanee, soprattutto se articolari. Ovviamente tutto questo doveva contemperare le caratteristiche del paziente (età, attività fisica etc.), considerando che in genere il numero di infusioni richieste rappresentava un limite all'aggressività della profilassi proposta. Lo scenario oggi è cambiato in seguito all'approvazione di Albutrepenonacog alfa[4] (recombinant factor IX albumin fusion protein - rIX-FP), una proteina di fusione del Fattore IX e dell'albumina, entrambi ricombinanti. Grazie a queste

modifiche strutturali, l'emivita in circolo del Fattore IX può arrivare ad essere fino a 5 volte più prolungata rispetto al Fattore IX "tradizionale". La possibilità di utilizzare ora un concentrato di Fattore IX con emivita prolungata rispetto a quella dei prodotti tradizionali permette, oltre a ridurre il numero delle infusioni, anche una maggiore elasticità nel disegno della profilassi, che tenga in considerazione più accuratamente le necessità del paziente, non solo cliniche ma anche di stile di vita. Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti possono utilizzare intervalli di infusione di 7, 10 e fino a 14 giorni a seconda del loro stile di vita, mantenendo livelli di trough superiori al 5%. Tuttavia, anche intervalli più lunghi e trough inferiori, ma comunque ben al di sopra del 2%, in pazienti con stili di vita e storia emorragica precedente meno frequente consentivano un chiaro abbattimento del rischio emorragico. Una recente analisi di follow-up dei due studi iniziali[1,2] ha dimostrato che adulti e adolescenti trattati con dosi di 35–50 UI/kg di rIX-FP ogni 7 giorni potevano mantenere un trough medio di Fattore IX pari a circa il 21%[3], mentre dosaggi di 50–75 UI/kg rIX-FP ogni 14 giorni consentivano di mantenere un trough medio di circa il 12%[3]. Aspetto importante era comunque l'osservazione che il 96% dei trough misurati risultavano superiori al 5% con qualunque dose e intervallo infusionale[3]. Questi risultati in realtà dimostrano come livelli di Fattore IX costantemente e significativamente sopra il 5% si possano ottenere anche con intervalli prolungati, senza aumenti importanti di dose, garantendo una protezione significativa anche per eventi traumatici minori e sicuramente riducendo la severità degli eventi emorragici anche dopo traumi importanti.

Bibliografia

1. *Martinowitz U, Lubetsky A. Phase I/II, open-label,multicenter30aemophilia, safety, efficacy and PK study of a recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in subjects with hemophilia30aemophilia B. Thromb Res 2013; 131(suppl 2):S11-S14.*
2. *Santagostino E, Martinowitz U et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia30aemophilia B patients:results of a phase 3 trial. Blood 2016; 127: 1761-1769.*
3. *Gill JC, Roberts J, Li Y, Castaman G.Sustained high trough factor IX activity levels with continued use of rIX-FP in adult and paediatric patients with haemophilia B.Haemophilia. 2019 Mar 13. Doi: 10.1111/hae.13735.*
4. *Albutrenacog alfa (Idelvion®): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idelvion-epar-product-information_it.pdf*

SVILUPPO CONTINUO DI EVIDENZE

#reallife
#interviste
#servizi

Nelle malattie rare, gli studi clinici registrativi vengono condotti solo su un piccolo numero di pazienti ed è essenziale pertanto che l'azienda farmaceutica promuova studi osservazionali e raccolte dati di real world che riflettano ciò che accade nella pratica clinica e possibilmente colgano più punti di vista, come è accaduto nel caso dell'emofilia A e B. La produzione di evidenze deve essere un circolo virtuoso. Gli studi clinici sono la fonte primaria di informazione ma solo integrandoli con dati di pratica clinica è possibile stilare delle linee guida che riflettano le reali necessità di medici e pazienti nella scelta della miglior terapia. Queste evidenze colmano dei bisogni informativi ma al tempo stesso aprono nuove domande per rispondere alle quali si generano nuovi studi clinici. È la scienza che alimenta sé stessa nel continuo miglioramento delle cure e delle evidenze a supporto del loro utilizzo. Vi riportiamo due esempi di metodologie diverse che sono state utilizzate per rispondere a quesiti sia clinici che pratici cogliendo il punto di vista del medico e del paziente: lo studio osservazionale IDEAL sul rIX-FP e una raccolta dati attraverso interviste sul rVIII-Single Chain.

a cura di

Giancarlo Castaman

SODc Malattie Emorragiche e della Coagulazione, Dipartimento di Oncologia e Chirurgia ad Indirizzo Robotico, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

IL VALORE DELLO STUDIO IDEAL

La maggior parte della **ricerca** scientifica è sperimentale e i trial clinici interventistici permettono di valutare l'efficacia e la sicurezza di un farmaco per una specifica malattia in condizioni predefinite e standardizzate. Tuttavia, gli studi sperimentali sono effettuati in condizioni speciali (criteri di arruolamento, selezione dei pazienti, indicazioni posologiche) che non corrispondono alla normale pratica clinica: è quindi utile verificarne l'effetto anche mediante studi osservazionali. Questi studi sono finalizzati a conoscere il profilo di sicurezza dei medicinali nelle normali condizioni cliniche d'uso, per definirne l'efficacia clinica e l'appropriatezza prescrittiva e per valutazioni di tipo farmacoeconomico; sono inoltre adatti a verificare eventuali effetti collaterali rari. Data la loro importanza, sulla Gazzetta Ufficiale n. 76 del 31/03/2008 sono state approvate e pubblicate le "Linee guida sugli studi osservazionali", per consentire una valutazione omogenea dei relativi protocolli da parte dei Comitati Etici. Al momento dell'accesso di un nuovo farmaco, amministratori e clinici si trovano quindi a prendere decisioni derivate da studi clinici che non riflettono tutte le situazioni incontrate nella vita reale. I criteri di inclusione ed esclusione degli studi clinici tendono infatti a massimizzare un contesto "di protezione" per un nuovo farmaco e allo stesso tempo a mantenere tutti gli aspetti di sicurezza del paziente secondo le direttive emanate dalle autorità regolatorie. Per questi motivi, una volta che il farmaco è stato approvato,

spesso si ricorre a studi di tipo osservazionale che consentano di raccogliere dati direttamente dalla pratica clinica di routine. L'obiettivo principale è quindi rafforzare le evidenze raccolte attraverso gli studi clinici registrativi e confermare le assunzioni farmacoeconomiche. In questo contesto si colloca IDEAL, lo studio **real-life** sul rIX-FP Albutrepenonacog alfa[8]. La sicurezza ed efficacia del farmaco sono state testate in quattro distinti studi clinici[1,4] e in un singolo studio durante la chirurgia[5]. I dati degli studi clinici registrativi con il rIX-FP in profilassi nell'emofilia B hanno evidenziato la possibilità di estendere gli intervalli di somministrazione del concentrato fino a 14 giorni, mantenendo una protezione prolungata con una singola somministrazione settimanale e profili di sicurezza elevati. In particolare, l'analisi dei dati di farmacocinetica raccolti nel corso degli studi registrativi ha dimostrato che adulti e adolescenti trattati con 35–50 UI/kg di rIX-FP ogni 7 giorni, con un dosaggio medio di 41,3 UI/kg, avevano un trough medio di Fattore IX pari al 20,9%[6]. Adulti e adolescenti che invece ricevevano 50–75 UI/kg di rIX-FP come profilassi ogni 14 giorni mantenevano un trough medio del 12,76%[6]. Il 96,2% dei trough "steady-state" risultavano comunque superiori al 5% con qualunque dose e intervallo infusionale[6]. Nello studio clinico registrativo, la maggioranza dei pazienti pediatrici e adulti hanno avuto una mediana di AsBR pari a 0. Inoltre nei pazienti in trattamento on demand, il 99% degli episodi emorragici ha risposto pienamente alla terapia con 1-2 infusioni di rIX-FP, in particolare il 94% con una singola infusione.

Appaiono ancora più rilevanti i dati ottenuti in 10 pazienti sottoposti a intervento chirurgico[5]: per questi pazienti, il consumo di rIX-FP e il numero di dosi necessarie alla copertura emostatica sono stati significativamente inferiori a quanto precedentemente osservato, in condizioni simili, con i concentrati tradizionali di Fattore IX. Sulla base di questi risultati, appare chiaro l'impatto positivo che la disponibilità di questo farmaco potrà comportare nella vita dei pazienti con emofilia B. Secondo un'analisi di impatto sul budget recentemente pubblicata, l'uso di Albutrepenonacog alfa[8] potrebbe comportare, nell'arco di tre anni, un risparmio significativo per il Sistema Sanitario Nazionale rispetto ad altri due concentrati di Fattore IX, sulla base della particolare flessibilità derivante dall'emivita prolungata[7]. Tali stime, tuttavia, si basano sull'assunzione ipotetica che tutti i pazienti con emofilia B grave siano in profilassi; è inoltre

impossibile verificare come la maggior protezione possa comportare una minore necessità di fisioterapia o chirurgia ortopedica riabilitativa nel lungo termine. Lo studio IDEAL, oltre a verificare la tollerabilità e l'immunogenicità del farmaco, accerterà come la sua introduzione potrà modificare il trattamento e l'aggiustamento posologico in pazienti di ogni età affetti da emofilia B. Una parte importante dello studio sarà esaminare come nella pratica quotidiana potrà variare il numero degli eventi emorragici e l'efficacia emostatica in corso di interventi chirurgici. Infine, la valutazione articolare potrà indicare come un'efficace profilassi possa stabilizzare o migliorare quadri di artropatia, soprattutto per le articolazioni bersaglio (target-joint), o sinoviti non ancora irreversibili.Lo studio è multicentrico e raccoglierà i dati sia in maniera retrospettiva che prospettica (Tabella 1).

<table>
<tr><th colspan="2">12 mesi</th><th colspan="2">6 mesi (almeno) 0 – 6 mesi</th><th>6 – 12 mesi</th><th>12 – 18 mesi</th><th>18 – 24 mesi</th></tr>
<tr><td colspan="2">Trattamento precedente</td><td colspan="5">Albutrepenon acog alfa</td></tr>
<tr><td colspan="3">FASE RETROSPETTIVA</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td>Valutazione dell'ultimo piano terapeutico (dose e frequenza)
Consumo totale annuale</td><td>Aggiustamento terapeutico</td><td colspan="5">FASE PROSPETTICA
(Raccolta dati prospettici)</td></tr>
</table>

Tabella 1 - Disegno dello studio IDEAL

La fase retrospettiva riguarderà i 12 mesi precedenti l'inizio della terapia con Albutrepenonacog alfa[8] e almeno 6 mesi di terapia con il farmaco, anch'essi precedenti all'arruolamento nello studio. Nella fase prospettica i pazienti verranno seguiti per 24 mesi dall'arruolamento e i dati clinici saranno raccolti in modo non interventistico, senza alcuna indicazione restrittiva per il medico rispetto alle modalità di trattamento. Gli endpoint primari riguarderanno il

consumo annuale di farmaco e il numero e la dose di infusioni per la profilassi o il trattamento degli eventuali episodi emorragici rispetto al precedente trattamento. Gli aspetti principali relativi alla sicurezza riguarderanno il monitoraggio per l'insorgenza di anticorpi inibitori ed eventuali altri eventi avversi. A tutt'oggi si è già raggiunto l'obiettivo previsto: arruolare 60 pazienti con emofilia B e livelli di Fattore IX uguali o inferiori al 5%.

Bibliografia

1. *Santagostino E, Negrier C, Klamroth R et al. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. Blood 2012; 120 (12): 2405-2411.*
2. *Martinowitz U, Lubetsky A. Phase I/II, open-label, multicenter, safety, efficacy and PK study of a recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in subjects with hemophilia B. Thromb Res 2013; 131(suppl 2):S11-S14.*
3. *Santagostino E, Martinowitz U et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B patients: results of a phase 3 trial. Blood 2016; 127: 1761-1769.*
4. *Kenet G, Chambost H, Male C et al. PROLONG-9FP Investigator Study Group. Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in children. Results of a phase 3 trial. Thromb Haemost 2016; 116 (4).*
5. *Negrier C et al. Efficacy and safety of long-acting recombinant fusion protein linking factor IX with albumin in haemophilia B patients undergoing a surgical procedure. Haemophilia 2016; 1-8.*
6. *Gill JC, Roberts J, Li Y, Castaman G. Sustained high trough factor IX activity levels with continued use of rIX-FP in adult and paediatric patients with haemophilia B. Haemophilia. 2019 Mar 13. doi: 10.1111/hae.13735.*
7. *Pradelli L, Villa S, Castaman G. Albutrepenonacog alfa (Albutrepenonacog alfa) for the treatment of Italian patients with hemophilia B: a budget impact model. Farmeconomia, Health econom Therap Path 2018; 19 (1): 1-10.*
8. *Albutrenacog alfa (Idelvion®): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idelvion-epar-product-information_it.pdf*

a cura di

Cristina Santoro

U.O.S. Servizio di Diagnosi Speciale e Terapia dell'Emostasi e della Trombosi – U.O.C Ematologia, Sapienza Università, Policlinico Umberto I di Roma

ESPERIENZE A CONFRONTO
LA RACCOLTA DI DATI ATTRAVERSO INTERVISTE SUL FATTORE VIII

Lonoctocog alfa[1] è il primo Fattore VIII con uno studio registrativo disegnato per rispettare la real life: tuttavia resta fondamentale, come per tanti farmaci destinati alla terapia delle malattie rare, raccogliere dati di evidenza generati dal suo utilizzo nella reale pratica clinica. Per tale motivazione, tra settembre e ottobre 2018, è stata condotta una raccolta dati tramite survey che, oltre a cogliere questi aspetti, si propone anche di toccare temi come qualità della vita, consumo di risorse e percezione del clinico e del paziente rispetto al nuovo trattamento. Questa raccolta, infatti, è un modo per capire cosa cerca e chiede il paziente fuori dall'ambito tradizionale dell'ambulatorio, facendo spesso venir fuori esigenze diverse da parte dei pazienti o anche difficoltà incontrate – come quella rispetto all'aderenza alla terapia – che non vengono comunicate al medico. La raccolta dati è stata realizzata nei primi mesi successivi alla commercializzazione: i risultati preliminari, che riguardano le esperienze avute con questo farmaco, sono positivi e dovranno essere confrontati con una seconda raccolta dati a distanza di un anno dalla prima, al fine di allargare l'esperienza di utilizzo e confrontare i risultati ottenuti in momenti diversi di utilizzo del farmaco (dopo pochi mesi e dopo un anno).

Obiettivi della survey

Il progetto ha risposto all'obiettivo di comprendere e valutare l'esperienza del medico e del paziente con emofilia A senza inibitore in trattamento con Lonoctocog alfa[1]. In particolare, attraverso una **survey** condotta da IQVIA che ha coinvolto sia gli specialisti che i pazienti in trattamento, sono stati raccolti dati di evidenza generati dall'utilizzo di Lonoctocog alfa[1] nella pratica clinica quotidiana, quali:

- la tipologia del paziente e il setting di utilizzo di Lonoctocog alfa[1] (profilassi o on demand)
- le modalità di utilizzo di Lonoctocog alfa[1]: il numero di somministrazioni, il dosaggio e il confronto con gli schemi precedenti
- il metodo di dosaggio di laboratorio (cromogenico e one-stage)
- le motivazioni e i driver che hanno portato alla scelta di cambiare il farmaco e di passare ad Lonoctocog alfa[1]: efficacia, sicurezza, aderenza, ottimizzazione del trattamento
- la gestione del periodo di transizione/cambiamento verso il nuovo farmaco per il medico e il paziente: le criticità e i vantaggi percepiti, il numero di somministrazioni settimanali e il dosaggio di Lonoctocog alfa[1] rispetto al trattamento precedente
- la valutazione dell'esperienza dal punto di vista del medico e del paziente in termini di:
  - vantaggi clinici: controllo dei parametri clinici, copertura, compliance
  - impatto sulla qualità di vita (Quality of Life): modifica nel numero di somministrazioni, modifica nel numero di emorragie, miglioramento nella qualità di vita e aree di soddisfazione verso il nuovo farmaco
  - impatto psicologico: effetti sulla percezione della malattia e del sentirsi malato
- le attese e i bisogni dei medici e dei pazienti in termini di informazioni sulla gestione della malattia, delle terapie e della relazione fra il paziente, il medico e il Centro.

Metodologia

La metodologia di questo progetto ha previsto:

- una fase preliminare di impostazione dei contenuti e degli strumenti di rilevazione (questionario) realizzata da IQVIA con il supporto di un board scientifico di clinici esperti
- una fase di raccolta dati attraverso **interviste** web o personali a 15 clinici operanti nei più importanti Centri Emofilia in tutta Italia (uno specialista per Centro), che hanno avuto esperienza con Lonoctocog alfa[1]. I clinici hanno risposto a un questionario composto da una sezione generale e da una sezione di schede strutturate per paziente: sono state raccolte 31 schede relative a pazienti in trattamento con Lonoctocog alfa[1] (di cui 5 in terapia on demand e 26 in profilassi)
- una fase di raccolta dati presso 21 pazienti in trattamento con Lonoctocog alfa[1] (di cui 2 on demand e 19 in profilassi). I pazienti sono stati invitati dai loro medici a compilare un questionario via web
- una fase finale di condivisione e discussione dei risultati con il board scientifico e i clinici che hanno partecipato allo studio, finalizzata alla lettura e interpretazione dei dati.

Tutti i dati raccolti nel corso della survey sono stati elaborati in forma anonima e aggregata, solo a fini statistici, nel pieno rispetto della normativa sulla privacy.

I principali risultati

Trattamento con Lonoctocog alfa[1] e confronto con trattamento precedente

Al momento della rilevazione, i pazienti in trattamento con Lonoctocog alfa[1] erano circa il 3% dei pazienti con emofilia senza inibitore seguiti nei Centri. Mediamente i pazienti, al momento della survey, erano in trattamento con Lonoctocog alfa[1] da circa 4 mesi (il 40% da oltre 6 mesi; range: min 1 mese – max 12 mesi). Oltre l'80% dei pazienti era in trattamento di profilassi. Si tratta di pazienti con emofilia prevalentemente grave (77%), per lo più giovani (73% sotto i 41 anni, in media 30 anni) e attivi: circa l'80% dei pazienti in profilassi con Lonoctocog alfa[1] lavora e oltre il 60% dichiara di svolgere attività sportiva, anche attività di contatto e a rischio trauma (come calcio, arti marziali o equitazione). In quasi la metà dei pazienti (41-46%) è stata effettuata la valutazione della farmacocinetica. Per monitorare la resa della terapia con Lonoctocog alfa[1] in vivo e quindi determinarne il giusto dosaggio di somministrazione, il 65% dei medici utilizza sia il metodo cromogenico che il metodo one-stage, il 14% solo il metodo cromogenico e il 21% solo il metodo one-stage. Dalla survey emerge che il passaggio al trattamento con Lonoctocog alfa[1] ha consentito la riduzione del numero di somministrazioni settimanali: con il trattamento precedente, infatti, il 68% dei pazienti effettuava tre infusioni alla settimana, e il 28% ne effettuava due alla settimana (mediana = 3); con Lonoctocog alfa[1] il 46% dei pazienti effettua tre infusioni alla settimana (-22% rispetto al trattamento precedente) e il 54% ne effettua due alla settimana (26 punti percentuali in più rispetto al trattamento precedente) (mediana = 2). A fronte della riduzione mediana del numero di somministrazioni, nel cambio di trattamento non si evidenziano aumenti di dosaggio mensile: il dosaggio mediano mensile di concentrato di Fattore VIII rimane stabile a 340 UI/Kg (range: min 200 UI/kg – max 600 UI/kg). Tali evidenze potranno essere confermate con l'aumento dell'esperienza con il farmaco.

L'esperienza con il farmaco

In generale la survey ha evidenziato una buona soddisfazione verso il farmaco da parte dei clinici: il 73% si dichiara «molto» o «abbastanza» soddisfatto, e

il 93% ritiene che il livello di soddisfazione con Lonoctocog alfa sia in linea o oltre le aspettative. In particolare, i punti di forza riconosciuti ad Lonoctocog alfa[1] dai clinici sono l'efficacia (declinata come possibilità di ridurre il numero di somministrazioni e riduzione delle emorragie), l'innovazione e la sicurezza; inoltre viene riconosciuta al farmaco una più lunga emivita rispetto al trattamento precedente. Molto soddisfatti anche i pazienti: il 90% dichiara di sentirsi meglio e di avere avuto esperienza di minor numero di emorragie. Sia i clinici che i pazienti hanno riscontrato inoltre un impatto positivo di Lonoctocog alfa[1] sull'aderenza alla terapia (per il 50% dei medici e il 53% dei pazienti) e sulla qualità di vita (per il 54% dei medici e il 64% dei pazienti): dal punto di vista del paziente, Lonoctocog alfa[1] ha migliorato la possibilità di svolgere un'attività sportiva e di condurre una vita normale. Questo aspetto risulta estremamente importante, dato l'impatto significativo che l'emofilia ha sul lavoro, le attività del tempo libero e la vita in generale.

La relazione medico-paziente e i bisogni informativi

Infine, in merito alla relazione fra medico e paziente, la survey ha evidenziato una buona soddisfazione del paziente per il rapporto con il medico e il Centro Emofilia. Lo specialista è per il paziente il punto di riferimento per la gestione della malattia e il canale primario di informazione. A fronte della soddisfazione, emergono attese da parte dei pazienti per l'ottimizzazione di alcuni **servizi** (in particolare servizi di sportello/supporto per gli aspetti burocratici, somministrazione/consegna del farmaco a domicilio, fisioterapia e supporto psicologico, contatti per le emergenze) e per maggiori informazioni sulle nuove terapie.Accanto al medico, che rappresenta il canale di informazione privilegiato, internet ha un ruolo molto rilevante (il 50% dei pazienti cerca informazioni sul web, in particolare su forum e social media); le associazioni pazienti vengono interpellate invece in circa un terzo dei casi.

Conclusioni

I dati preliminari sull'impiego real life di Lonoctocog alfa[1] (mediamente 4 mesi di utilizzo) nei pazienti italiani, rilevati attraverso la survey condotta su 15 Centri Emofilia, sono risultati sintonici con gli outcome del trial registrativo Affinity: l'esperienza clinica real life con Lonoctocog alfa[1], ancorché preliminare, ha mostrato la possibilità di riduzione delle infusioni settimanali (mediana da 3 a 2) a parità di dosaggio, mantenendo l'efficacia clinica. Il farmaco è stato utilizzato prevalentemente su una popolazione di pazienti giovani (età media 30 anni) e attivi (il 63% svolge attività sportiva). Sulla base dell'esperienza, clinici e pazienti dichiarano una buona soddisfazione nei confronti di Lonoctocog alfa[1], in particolare in merito all'efficacia del farmaco e all'impatto positivo sulla qualità della vita. Questi risultati potranno essere confermati dalla seconda raccolta dati che catturerà l'esperienza ad oltre un anno di terapia con Lonoctocog alfa[1].

Bibliografia

1. *Lonoctocog alfa (Afstyla®): ttps://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afstyla-epar-product-information_it.pdf*

ANALISI DELL'IMPATTO ECONOMICO

#sostenibilità

Negli ultimi anni, il Servizio Sanitario Nazionale si è trovato di fronte a numerose problematiche di sostenibilità economica, in quanto l'invecchiamento progressivo della popolazione e l'avvento di nuove terapie hanno comportato un aumento sostanziale della spesa sanitaria. Per questo motivo un tassello fondamentale per poter valutare un farmaco è la generazione di evidenze farmacoeconomiche che vadano a rispondere al principale quesito dei decisori: questi farmaci sono sostenibili? La trattazione di questo tema tocca inoltre un punto fondamentale della visione economica sanitaria e cioè il superamento della visione a silos dei budget e la capacità del decisore di considerare le terapie come un tassello della presa in carico del paziente e non come una voce di costo isolata e slegata dall'impatto sull'organizzazione sanitaria. L'impatto sul budget e il burden of illness sono due dei tanti strumenti a disposizione del pagatore per prendere decisioni informate e per valutare l'impatto di nuove tecnologie sull'economia del sistema sanitario

a cura di

Barbara Polistena

Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità e Università di Roma Tor Vergata

Federico Spandonaro

Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità e Università di Roma Tor Vergata

LA SOSTENIBILITÀ DELLE NUOVE TECNOLOGIE NELL'AMBITO DELLE MALATTIE RARE E DELL'EMOFILIA E IL LORO IMPATTO ECONOMICO

I CASI STUDIO DI LONOCTOCOG ALFA E ALBUTREPENONACOG ALFA

In una logica di Value Based Health Care (VBHC), la determinazione del valore delle tecnologie (farmaci, dispositivi medici, etc.) assume un'importanza strategica. Le tecnologie, infatti, sono il motore dell'innovazione (spesso anche organizzativa) ma, allo stesso tempo, pongono problemi di accesso alle cure, per effetto del loro impatto economico e finanziario. In un sistema sanitario universalistico, quale quello italiano, valutare le tecnologie implica asseverare il rapporto fra risorse (pubbliche) impiegate e benefici che ci si attende di raccogliere: il processo ha una valenza che supera quella meramente legata all'efficienza (in termini di allocazione delle risorse atta a massimizzare la Salute prodotta), coinvolgendo fondamentali aspetti equitativi, che sono propri della sfera Politica: basti pensare alle decisioni di riparto delle limitate risorse pubbliche disponibili fra i molteplici bisogni, sanitari e non, espressi dalla popolazione. Nel processo di valutazione, il settore pubblico ha quindi il, non facile, compito di raccordare istanze di efficienza, di efficacia e anche di equità. Allo stesso tempo, le Aziende produttrici hanno quello di trovare una coerenza fra attese di ritorno dagli investimenti fatti, e **sostenibilità** dei sistemi sanitari: sostenibilità che, in ultima istanza, coincide con la possibilità di tutti i pazienti di accedere alle opportunità terapeutiche esistenti. Perseguire la Sostenibilità è, quindi, una responsabilità condivisa fra settore pubblico e privato. E, ovviamente, deve

la soluzione fondarsi su una solida evidenza del valore delle tecnologie, che assume sia la valenza clinica di dimostrazione della loro efficacia (e ovviamente sicurezza), sia quella economico-sociale della costo-efficacia: quest'ultima deve infatti supportare le scelte di prioritarizzazione effettuate dai decision maker. Della determinazione della efficacia dei farmaci per l'emofilia già si sono occupati i capitoli precedenti: si affronta, ora, quello delle valutazioni economiche e finanziarie, concentrandosi essenzialmente sulle seconde. La ragione di questa scelta è duplice: in primo luogo, gli aspetti di budget impact, ovvero di valutazione dell'impatto finanziario determinato dall'accesso al mercato di una nuova tecnologia, sono quelli più propriamente legati alla Sostenibilità, o meglio alla affordability delle terapie. In secondo luogo, l'aspetto della valutazione strettamente economica, ovvero di costo-efficacia, è di problematica definizione in un contesto particolare quale quello delle malattie rare. Rimandando, ad esempio, al Quaderno OSSFOR n. 3 "L'HTA dei piccoli numeri"[1], per un approfondimento, ricordiamo qui che la logica del value based pricing, che in ultima istanza adotta il principio della proporzionalità fra beneficio incrementale offerto da una tecnologia e costo incrementale generato, trova un limite intrinseco nel fatto che i prezzi che rendono "costo-efficace" una tecnologia con un mercato molto piccolo, potrebbero essere del tutto non remunerativi.

Sebbene sia crescente il numero dei farmaci orfani per i quali sono stati sviluppati modelli di valutazione della costo-efficacia, come anche è crescente in letteratura la richiesta di produrre valutazioni economiche per i farmaci orfani, rimane evidente che minore è il numero dei pazienti eleggibili e maggiore è la probabilità che un prezzo "proporzionale" al beneficio atteso, sia non remunerativo. L'affermazione trova conferma nell'osservazione per cui, sebbene in media per i farmaci orfani si registri comunque un rapporto fra costi e benefici incrementali (socialmente) accettabile, la probabilità che questo avvenga è inversamente proporzionale alla "rarità" della patologia (Quaderno OSSFOR n. 3 "L'HTA dei piccoli numeri")[1]. Alle argomentazioni sopra sviluppate, si aggiunga che l'esistenza di terapie efficaci per i pazienti emofilici è fatto ormai non più recente, e il diritto alla rimborsabilità dei farmaci un diritto del tutto acquisito: i farmaci per l'emofilia sono stati riconosciuti meritori della rimborsabilità e, in termini tecnici, sono quindi

parte dei Livelli Essenziali di Assistenza, che sono garantiti a tutti i cittadini italiani. Quanto sopra per sostenere che la valutazione di costo-efficacia può essere considerata un fatto acquisito e come tale la sua analisi meno urgente di quanto non sia, invece, quella sulla sostenibilità finanziaria delle innovazioni che accedono al mercato. In questa ottica si muovono i contributi descritti in questo capitolo, promossi da CLS Behring, al fine di promuovere analisi tese a valutare l'impatto finanziario (budget impact) delle nuove molecole che accedono al mercato: in termini pratici, la questione è se le nuove molecole implicano un aggravamento significativo della spesa per il Servizio Sanitario Nazionale o meno, e quindi se creano (o meno) le condizioni perché sia minata le possibilità di accesso alle stesse, creando problemi di sostenibilità. Nello specifico per Albutrepenonacog alfa, fattore IX ricombinante utilizzato per la profilassi e on-demand nei pazienti affetti da emofilia B, è stato sviluppato da L. Pradelli et al.[2] un modello di budget impact, con un orizzonte temporale di 3 anni, che adotta la prospettiva del SSN. Il modello parte dai dati epidemiologici per descrivere il mercato: quelli utilizzati provengono dai dati raccolti nel 2014 dal 94% dei 54 Centri italiani per il trattamento dell'emofilia, consolidati nel registro nazionale delle coagulopatie congenite (RNCC).

Dai dati in questione si evince che in Italia il 35,7% dei pazienti con emofilia B sono severi, il 21,7% moderati e il 42,6% lievi: il modello si concentra sulla quota di pazienti severi, ipotizzandoli tutti eleggibili alla profilassi con FIX ricombinante (gli autori riportano che al momento della stesura del contributo il 70% dei pazienti severi in carico era in tale regime). Per l'Italia si tratta in totale, di 240 pazienti (l'82% di quelli severi) di cui 32 pediatrici (≤ 12 anni). Per i pazienti sommariamente descritti, il modello confronta lo status quo, in cui sul mercato sono disponibili 2 FIX ricombinanti, Eftrenonacog alfa and Nonacog alfa, con quello derivante dall'accesso di Albutrepenonacog alfa[8]. Adottando la logica tipica dei modelli di budget impact, il confronto è effettuato in termini di spesa sostenuta dal SSN, valutando gli effetti su di essa derivanti dall'accesso al mercato di una nuova molecola. Per quanto concerne le terapie prescritte, l'ipotesi assunta dagli autori è che nel primo anno Albutrepenonacog alfa[8] acquisisca il 32% delle quote di mercato, a scapito, al 50%, delle altre due molecole; nel secondo, è che si dimezzi la quota di Nonacog alfa, con un travaso che per il 75% è su Albutrepenonacog

alfa[8]; e nel terzo che a Nonacog alfa rimanga solo il 3,8% delle quote di mercato, con un ulteriore incremento delle altre molecole, tale da far acquisire a Albutrepenonacog alfa[8] il 65,8% delle quote di mercato. Per la simulazione della spesa sono stati assunti per i farmaci i prezzi ex factory delle diverse molecole (rispettivamente 2,20 €/IU per Albutrepenonacog alfa[8], 1,38 €/IU per Eftrenonacog alfa, 0,69 €/IU per Nonacog alfa). Per passare ai costi di terapia, è ancora necessario disporre dei tassi di sanguinamento, e delle dosi necessarie per trattarli. Per queste informazioni il modello fa riferimento ai dati desumibili dai clinical trial condotti, da cui risulta, che albutrepenonacog alfa ha il potenziale per prolungare il periodo intercorrente fra le somministrazioni, e ridurre il dosaggio necessario per contrastare i sanguinamenti, compensando così l'effetto. In altri termini, Albutrepenonacog alfa[8], per il suo profilo farmacocinetico, si propone come una opportunità per prolungare il periodo intercorrente fra le somministrazioni, e ridurre il dosaggio necessario per contrastare i sanguinamenti. Per quanto concerne il dosaggio, esso è calcolato a partire dall'IR (Incremental Recovery), definito come l'incremento del FIX per IU/kg: gli autori riferiscono di ritenere preferibile questo approccio, rispetto a quello che prevede di riferirsi ai trial, in quanto trattasi dell'approccio pragmatico utilizzato nella pratica clinica per determinare le dosi. Con le ipotesi, e i limiti, sopra descritti, il modello[2] stima un risparmio cumulato nel triennio, derivante dalle modifiche di mercato descritte, di € 6 mil.

Evidentemente si tratta di un risparmio potenziale, da sottoporre a verifica con i dati di reale consumo, che dipendono dagli uptake effettivi, dalla corrispondenza nella pratica clinica reale dei risultati dei trial, e dalla appropriatezza di prescrizione delle molecole. Non di meno, le valutazioni supportano l'evidenza che nel processo di pricing, sia stata prestata attenzione sia dalla parte pubblica, dell'Agenzia regolatoria, che privata, ovvero dell'Azienda, alla Sostenibilità; infatti, il prezzo sembra potenzialmente compatibile con la possibilità di accesso a tecnologie che migliorano la qualità di vita dei pazienti, senza minare finanziariamente il sistema di tutela pubblico. Per quanto concerne l'emofilia A e, in particolare Lonoctocog alfa[9], un FVIII-SingleChain, non è stato possibile reperire una modellistica analoga a quella sopra descritta. Non di meno, sono numerose le presentazioni e i

poster a congressi internazionali tesi a dimostrare che Lonoctocog alfa[9] a fronte di outcomes clinici, essenzialmente in termini di sanguinamenti evitati e di un allungamento degli intervalli di somministrazione senza aumento del dosaggio, comparabili con quelli degli altri fattori VIII long acting, ha il potenziale per ridurre i consumi di FVIII. Graf et. al.[3], hanno condotto una revisione sistematica della letteratura, confrontando i risultati dei trial di fase III per i rFVIII long acting per la profilassi nei pazienti con emofilia A. Emerge una certa variabilità nei tassi annuali di sanguinamento (che risultano compresi fra 1,14 e 4,1), e consumi sovrapponibili; questo porta gli autori a concludere che sia necessario approfondire le comparazioni con studi condotti su real world data, per confermare i risultati dei trial. Krishnarajah G. et al.[4], sulla base delle schede tecniche, per il mercato USA, avevano peraltro stimato che Lonoctocog alfa rispetto Octocog alfa avesse il potenziale per ridurre il consumo medio mensile per paziente in profilassi del 13,7% e il consumo medio on-demand del 31,3%. Yan. et al.[5] approfondiscono il tema utilizzando dati retrospettivi (real world data), provenienti da alcuni Hemophilia Treatment Centers negli USA, riferiti a 40 pazienti maschi per ogni molecola long acting (rVIII-SingleChain Lonoctocog alfa[9], rFVIIIFc Eftrenonacog alfa e PEG-rFVIII Rurioctocog alfa pegol), stimando che Lonoctocog alfa[9], rispetto alle altre molecole, produca un risparmio annuo, in termini di consumo, compreso fra il 12,1% e il 17,9%.

Analogo risultato stimano Goldmann et al.[6] con dati retrospettivi (real world data), tedeschi, riferiti a 40 pazienti: perLonoctocog alfa[9] utilizzato in regime di profilassi si stima una riduzione del 32% dei consumi, dovuta all'allungamento del periodo intercorrente fra le infusioni. Sempre Goldmann et al.[7], utilizzando dati retrospettivi riferiti a 225 pazienti, in profilassi con rVIII-SingleChain, rFVIIIFc, Octocog alfa, BAY 81-8973 o Moroctocog alfa, osservano per rVIII-SingleChain un consumo medio e un numero medio di sanguinamenti inferiore. In attesa di dati di pratica clinica per l'Italia e l'approfondimento di quelli esistenti per stimare gli eventuali impatti in termini di spesa, dalle evidenze disponibili sembra cogliersi una potenziale attesa di una effettiva riduzione dei consumi, che è condizione necessaria, ancorché non sufficiente per garantire la Sostenibilità delle terapie. In definitiva, per garantire che l'innovazione, e i benefici che essa comporta per i pazienti, sia

in termini di outcome clinici, sia di migliore qualità della vita, si traslino in una reale opportunità terapeutica per i pazienti, è necessario che sia garantita la loro **sostenibilità**: gli studi descritti, per quanto ancora non ancora conclusivi, attestano un impegno in corso per considerare anche questo aspetto nel processo di supporto all'accesso al mercato delle molecole.

Bibliografia

1. *Osservatorio Farmaci Orfani, I Quaderni di OSSFOR "l'HTA dei piccoli numeri"*
2. *Pradelli et al., 2018, Albutrepenonacog alfa (Albutrepenonacog alfa) for the treatment of Italian patients with hemophilia B: a budget impact model, Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways; 19(1): 1-10*
3. *Graf L. et al., 2019, Systematic review of efficacy and factor consumption of long-acting recombinant factor VIII products for prophylactic treatment of hemophilia A, XXVII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*
4. *Krishnarajah G. et al., 2017, Projecting product consumption of Lonoctocog alfa vs. ADVATE® in the United States, International Society on Thrombosis and Hemostasis Congress, Berlin, Germany*
5. *Yan. S. et al., 2019, Comparison of Factor Utilization and Bleed Rates in Hemophilia A Prophylaxis Patients Treated with Long-Acting Recombinant Factor VIII Products in the US, presented at Hemostasis and Thrombosis Research Society*
6. *Goldmann G. et al., 2019a, Prophylactic factor VIII use and clinical outcomes in German hemophilia A patients who switched to extended dosing intervals with long-acting rVIII-SingleChain, XXVII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*
7. *Goldmann G. et. al., 2019b, Comparison of FVIII prophylaxis treatment regimen and associated clinical outcomes between rVIII-SingleChain and other rFVIII products commonly used in German hemophilia A patients, XXVII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*
8. *Albutrenacog alfa (Idelvion®): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idelvion-epar-product-information_it.pdf*
9. *Lonoctocog alfa (Afstyla®): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afstyla-epar-product-information_it.pdf*

SUPPORTO ORGANIZZATIVO GESTIONALE

#presaincarico
#PDTA
#appropriatezza
#farmacisti
#formazione

Nel paradigma della Value Based Health Care, l'assistenza si basa sul valore con l'obiettivo di migliorare gli esiti della salute dei pazienti, efficentando allo stesso tempo le risorse per la crescita sostenibile del Servizio Sanitario Nazionale. Considerare il farmaco da solo, quindi, non è più sufficiente, ma deve essere inserito in un contesto più ampio In quest'ottica, il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) è uno degli strumenti chiave per la presa in carico del paziente e la gestione della malattia in modo olistico. Si tratta di uno strumento di governance clinica ed economica che può garantire sia l'efficacia che l'efficienza degli interventi sanitari. Oggi per l'emofilia esistono diversi esempi di PDTA stilati a livello regionale, ma ci si è posti il problema dell'implementazione di questi percorsi a livello di aziende ospedaliere. Non sempre, infatti, le linee di indirizzo sono facilmente attuabili e molto spesso non vengono forniti indicatori di esito o di processo che permettano la misurazione dell'intervento o l'individuazione delle fasi del processo che funzionano e di quelle invece che sono da migliorare. Infine, strutturare la presa in carico di un paziente complesso, come è il paziente emofilico, significa anche ripensare il ruolo dei diversi attori della rete. Il farmacista delle Aziende Sanitarie, ad esempio, assume un ruolo chiave nell'ottica di assicurare un efficiente sistema sanitario regionale, sia nel momento dell'entrata in commercio di nuovi prodotti, sia per assicurare una costante copertura del trattamento secondo i piani terapeutici. È suo compito, infine, valutare i nuovi trattamenti anche nell'ottica dei servizi aggiuntivi eventualmente erogati da società terze. In questo capitolo si riportano degli esempi che possono rappresentare un passo importante per la gestione ottimale del paziente emofilico ma anche fare da modello per altre patologie croniche nel cammino verso una completa integrazione delle cure, prendendo in considerazione, in un futuro passaggio successivo, anche il ruolo del medico di medicina generale.

a cura di

S.Villa[1], M. Basso[2], L.Chiappa[3], E. Cimino[4], G.D'Onofrio[5], R. De Cristofaro[6], G. Di Minno[7], G. Giubbini[8], S. Laratro[9], E. Mancuso[10], P. Sacco[11], F. Peyvandi[12], E.Santagostino[13], E. Tomas Roldan[14], AG. De Belvis[15]

1. *Responsabile area Operations Management CERISMAS (Centro di Ricerche e Studi in Management Sanitario) e professore associato di economia aziendale, Università Cattolica del Sacro Cuore*
2. *Centro di Emofilia, Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli"*
3. *Direttore Sanitario, Policlinico di Milano*
4. *Centro di Emofilia, AOU Federico II di Napoli*
5. *Direttore Sanitario, AOU Federico II di Napoli*
6. *Direttore Centro di Emofilia, Fondazione Policlinico Agostino Gemelli*
7. *Direttore Centro di Emofilia, AOU Federico II di Napoli*
8. *UOC Percorsi Clinici, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli*
9. *CERISMAS (Centro di Ricerche e Studi in Management Sanitario)*
10. *Centro per l'Emofilia e la Trombosi "Angelo Bianchi Bonomi", Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico*
11. *Responsabile Area Progetti CERISMAS (Centro di Ricerche e Studi in Management Sanitario), Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano*
12. *Direttore Centro per l'Emofilia e la Trombosi "Angelo Bianchi Bonomi", Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico*
13. *Centro per l'Emofilia e la Trombosi "Angelo Bianchi Bonomi", Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico*
14. *Ricercatrice CERISMAS (Centro di Ricerche e Studi in Management Sanitario), Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano*
15. *Direttore UOC Percorsi Clinici, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli*

COSTRUZIONE DI PERCORSI CLINICO ORGANIZZATIVI PER UNA MIGLIORE PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE EMOFILICO

QUALI INSEGNAMENTI PER LA GESTIONE DELLA CRONICITÀ

Per garantire la sostenibilità del nostro sistema sanitario è necessario affrontare alcune questioni di fondo:

1. il cambiamento del quadro epidemiologico con un aumento della complessità e della diversificazione della popolazione e dei relativi bisogni;
2. il progressivo invecchiamento della popolazione con conseguente necessità di trattare pazienti affetti da due o più patologie;
3. il crescente peso finanziario, all'interno del Servizio Sanitario Nazionale, delle spese legate alla gestione delle malattie croniche e delle loro complicanze;
4. la necessità di investire di più e meglio sulle risorse umane (carenza dei medici) ed economiche.

A detta di molti accademici e professionisti del settore sanitario, il superamento di queste difficoltà passa attraverso il cambiamento da un modello di assistenza concentrato prevalentemente su malattie acute – nel quale il paziente è visto come soggetto passivo e il cui obiettivo è quello di stabilire un "ritorno alla normalità" – a un modello assistenziale finalizzato alla prevenzione della disabilità e al miglioramento del quadro clinico e della qualità di vita del paziente cronico. Questo modello dovrà quindi prevedere la

definizione di nuovi percorsi assistenziali basati sulla centralità della persona e sulla continuità e integrazione delle cure. In questo contesto, il presente studio – che si focalizza in particolare sull'emofilia – intende offrire alcuni spunti utili per la costruzione di un modello per una più efficace gestione della cronicità.
La gestione del paziente emofilico si caratterizza per almeno tre diverse macro questioni:

- il paziente ha ormai un'aspettativa di vita pari a quella della popolazione generale e quindi sviluppa, inevitabilmente, una serie di comorbilità che devono essere gestite;
- in questo contesto il paziente necessita di una **presa in carico** multidisciplinare ed è quindi necessario integrare diversi saperi e professionalità;
- il flusso di innovazioni di prodotto e di processi è costante, ma in un contesto di risorse decrescenti (finanziamenti, strutture, medici): è quindi importante saper governare questo processo nella consapevolezza che non si può dare tutto a tutti.

L'obiettivo del progetto è cercare di capire quali sono gli snodi clinico-organizzativi più rilevanti a livello di azienda ospedaliera e definire, conseguentemente, il modello di organizzazione più efficace per la presa in carico dei pazienti emofilici.

Materiali e metodi

Le evidenze si basano su un'analisi che ha coinvolto tre Centri Emofilia italiani (uno al nord, uno al centro ed uno al sud). Lo studio si è articolato su più fasi:

1. Review sistematica della letteratura;
2. Confronto con alcuni KOL (Key Opinion Leader) per individuare gli snodi clinico-organizzativi più rilevanti nella gestione del paziente emofilico e sviluppare, all'interno di ciascun Centro, un coerente **PDTA** (Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale);
3. Somministrazione di un questionario per l'analisi dei modelli organizzativi adottati nei tre Centri;
4. Interviste semi-strutturate agli operatori dei Centri e osservazione diretta delle attività per ricostruire il complessivo processo di presa in carico del paziente;
5. Analisi dei costi (diretti e indiretti) della presa in carico del paziente emofilico.

Un elemento chiave del disegno di ricerca utilizzato nello studio è rappresentato sicuramente dalla classificazione dei pazienti in patient profile, che rappresentano gruppi omogenei di pazienti dal punto di vista del livello di intensità clinica ed assistenziale (espresso in termini di numero visite, diagnostica e carico assistenziale). Questa classificazione ha avuto un duplice obiettivo: da un lato ha consentito di disegnare PDTA differenti a seconda dell'effettiva complessità clinico-assistenziale di ciascun paziente, dall'altro ha guidato l'analisi del profilo dei costi che varia sicuramente in modo rilevante a seconda del profilo di pazienti considerato. L'analisi dei costi è stata svolta seguendo diverse fasi: dopo aver individuato i patient profile, sono stati verificati i percorsi di cura mediante interviste e attraverso un'analisi dei flussi ambulatoriali; di conseguenza sono state effettuate interviste agli operatori interessati nel percorso di cura ed è stata svolta una fase osservazionale per analizzare i tempi di ciascun processo; infine, con l'aiuto di interviste al controller e mediante un'analisi approfondita dei dati di contabilità direzionale, è stato possibile determinare i costi relativi alla presa in carico del paziente

emofilico. È però importante specificare che l'obiettivo dell'analisi economica è misurare il costo della presa in carico del paziente emofilico per il singolo Centro Emofilia. Non si vuole calcolare né il costo sociale della patologia emofilia – che richiederebbe, ad esempio, un'analisi dei costi legati alla perdita di giorni di lavoro del paziente e degli eventuali caregiver – né la spesa per il servizio sanitario nazionale, dove un peso importante è rappresentato dall'acquisto dei farmaci. Nel presente studio è stata invece adottata una prospettiva aziendale considerando i costi diretti e indiretti a carico del Centro per la presa in carico del paziente emofilico nel corso di un anno. Tra i costi diretti rientrano quelli degli esami, della diagnostica e del materiale sanitario utilizzato; i costi indiretti hanno invece incluso da una parte quelli relativi al personale, dall'altra i costi relativi all'ambiente, ovvero quelli direttamente collegati agli spazi utilizzati e alle relative risorse.

Snodi clinico-organizzativi

Anche se lo studio ha evidenziato diversi snodi clinico-organizzativi su cui costruire il percorso di gestione ottimale, in questa sede ci si vuole soffermare, in particolare, su tre aspetti: il ruolo del Centro all'interno dell'organizzazione a rete, la presa in carico e i team multidisciplinari.

Il ruolo del Centro all'interno dell'organizzazione a rete

Strutturare la presa in carico di un paziente complesso come è il paziente emofilico significa anche ripensare il ruolo dei diversi attori della rete. In estrema sintesi esistono tre macro modelli:

- Il modello Hub & Spoke, in cui il paziente riceve le prestazioni più sofisticate in termini di intensità tecnologica e complessità dei saperi in una struttura hub, mentre le attività routinarie vengono gestite dai punti spoke dislocati sul territorio;
- Il modello Comprehensive Care Network, in cui l'erogazione delle cure è demandata ad una rete gestita e coordinata da un'autorità centrale in cui i vari attori della rete giocano, ciascuno, un ruolo ben definito e circoscritto;
- Il modello Comprehensive Care Center (CCC - o Focused Hospital), in cui il paziente trova tutte le tecnologie e competenze di cui necessita all'interno di un'unica struttura che gestisce la presa in carico integrata e complessiva del paziente emofilico.

Non esiste, a priori, un modello migliore; entrano in gioco diversi aspetti quali le caratteristiche della patologia, l'epidemiologia, il livello di fabbisogno di tecnologie e competenze necessarie per un'efficace presa in carico, e gli assetti istituzionali della Regione di appartenenza. Per certi versi la patologia dell'emofilia si presta bene al modello del focused hospital (o CCC), in quanto si tratta di una malattia rara che necessita di competenze altamente specializzate e di strutture specifiche dedicate. La letteratura di riferimento mostra come tale modello permetterebbe una serie di vantaggi rispetto a diverse dimensioni, in particolare: un aumento della casistica trattata, con conseguente miglioramento delle competenze e della qualità delle cure erogate dal Centro; l'ottimizzazione delle risorse, attraverso una riduzione delle duplicazioni di test diagnostici e dell'eccesso di visite; una presa in carico più integrata grazie anche a un maggiore coordinamento tra i professionisti coinvolti; e infine una maggiore compliance del paziente lungo le diverse attività del PDTA. Rispetto ai tre Centri, il modello del CCC può realisticamente funzionare solo nel caso del Centro A, dove il numero dei pazienti presi in

carico è pari a circa 1.000; anche in questo caso, però, è necessario calibrare meglio l'organizzazione del lavoro interno rispetto all'effettivo fabbisogno. È inoltre necessario affinare meglio i rapporti con gli altri attori della rete, in particolare i punti di primo soccorso, le farmacie ospedaliere e le farmacie esterne. Negli altri due Centri (circa 80 e 150 pazienti in carico) il modello più funzionale sembra essere invece quello Hub & Spoke. Anche in questo caso, però, gli studi presenti in letteratura e l'esperienza di alcune best practice (in Italia uno dei modelli più avanzati è quello della Regione Emilia Romagna) indicano che per poter implementare con successo questo modello è necessario rispettare determinate condizioni organizzative. A prescindere dal modello di organizzazione a rete utilizzato, è necessario mettere a punto un buon sistema di gestione delle emergenze, ovvero cosa è necessario fare quando un paziente emofilico si presenta ad un punto di primo soccorso di una struttura che non è sede di un Centro Emofilia (Tabella 1).

FASE	POSSIBILE SOLUZIONE ORGANIZZATIVA
Identificazione paziente emofilo	· Braccialetto USB · CARD · Fascicolo sanitario elettronico
Decisione terapeutica in accordo con il CE	· Numero telefonico 24/7 · Sistema di telemedicina · È sufficente effettuare solo l'analisi del fattore e dell'inibitore
Stabilizzazione paziente e somministrazione primo ciclo di farmaci	· Gestione farmaci attraverso il sistema regionale delle emergenze/urgenze
Refferal al CE	· Cartella Clinica Informatizzata

Tabella 1 - Fasi e possibili soluzioni per la gestione delle emergenze

La presa in carico

Un aspetto chiave delle patologie croniche – quale è l'emofilia – è la gestione della presa in carico. I risultati dell'analisi mostrano che la messa a punto di un'efficace presa in carico del paziente emofilico passa necessariamente per tre fasi:

- Classificazione dei pazienti in patient profile che rappresentano categorie omogenee di pazienti rispetto all'intensità del servizio richiesto al Centro Emofilia;
- Identificazione delle attività, prestazioni e diagnostica che dovrebbero essere fatte al paziente che ricade all'interno di un dato patient profile. Questo, di fatto, rappresenta il PDTA che dovrebbe essere declinato all'interno di ciascuna realtà aziendale;
- Definizione di un sistema di controllo dell'effettiva implementazione del PDTA al fine di capire le cause di eventuali gap tra percorso effettivo e percorso desiderato.

Nel Box 1 viene rappresentata una possibile classificazione dei pazienti emofilici. I patient profile identificati nei tre Centri presentano alcune differenze, ma è importante evidenziare come l'intensità del servizio (in termini di visite ed esami) non è influenzato dal tipo di emofilia (A o B) ma da altre caratteristiche quali la presenza di inibitore, artropatie o coinfezioni, variabili ad alto impatto organizzativo che incidono in termini di carico assistenziale.

Box 1 – Esempio di profilazione dei pazienti emofilici

- PUPs (previously untreated patients, pazienti mai trattati in precedenza)
- Pediatrico positivo
- Pediatrico lieve inibitore negativo
- Pediatrico moderato/grave negativo
- Adulto/anziano positivo con artropatia e coinfezione (HIV-HCV)
- Adulto/anziano positivo senza artropatia e coinfezione (HIV-HCV)
- Adulto/anziano grave/moderato negativo
- Adulto/anziano lieve negativo

L'analisi dei dati ha riportato come in tutti i Centri Emofilia di riferimento venga adottato un approccio multidisciplinare per la presa in carico del paziente. In particolare, come evidenziato in Tabella 2, un paziente anziano positivo all'inibitore, con artropatia e coinfezioni, si sottopone in media a 8 visite ematologiche, per essere successivamente seguito da altri professionisti: ortopedico, fisioterapista, odontoiatra, infettivologo ed epatologo.

	NUMERO VOLTE IN UN ANNO
Visita ematologica	8
Test screening emostasi	8
Dosaggio Fattore mancante (VII-IX)	2
Dosaggio inibitore anti-FVIII o anti-FIX	2
Altri esami ematici	1
Test funzionalità epatica	2
Test HIV	4
Prelievi ematici	8
Ecografia articolare	2
Diagnostica epatopatia (3)	1
Diagnostica HIV	1
Visita ortopedica	2
Visita fisioterapista	2
Visita odontoiatrica	1
Visita infettivologica	1
Visita epatologica	1

Tabella 2 - Esempio di prestazioni per la presa in carico di un paziente adulto/anziano positivo all'inibitore con artropatia e coinfezione (profilo n. 5)

L'osservazione diretta da parte dei ricercatori del CERISMAS (Centro di Ricerche e Studi in Management Sanitario) dell'Università Cattolica del Sacro Cuore ha evidenziato come una visita duri, in media, 30-40 minuti per lo svolgimento delle seguenti attività:

1. controllo compliance ed educazione sanitaria;
2. analisi documentazione;
3. visita internistica;
4. visita fisica;
5. valutazione candidabilità del paziente a nuove terapie.

In particolare, dall'analisi dei dati sulla distribuzione dei carichi di lavoro medico presso i tre Centri Emofilia di riferimento è emerso che circa la metà del tempo medico viene dedicato a visite ematologiche e attività di counselling che comprende consulti telefonici e visite non programmate. Da quanto analizzato tramite le interviste effettuate nei tre Centri, nel Centro A (circa 1.000 pazienti emofilici gestiti) il tempo medico dedicato all'attività di counselling è pari, mediamente, a 3,5 ore al giorno (circa 100 ore al mese); nel Centro B (circa 80 pazienti in gestione) il personale medico dedicato ai pazienti emofilici destina 20 ore al mese alla stessa attività; in ultimo, il tempo medico dedicato all'attività di counselling per i pazienti emofilici presso il Centro C (circa 120 pazienti) è pari a circa 10 ore al mese. L'analisi dei tempi del personale medico dedicato alla presa in carico del paziente emofilico offre sicuramente interessanti spunti di riflessione. Facciamo l'esempio del Centro A, sicuramente quello più significativo per numerosità della casistica. Come evidenziato in Tabella 3, se si tiene in considerazione il tempo (medio) di una visita ematologica pari a circa 40 minuti (0,7 ore) e il dato sopracitato di 3,5 ore di tempo medico per attività di counselling e visite non programmate, arriviamo ad un monte orario complessivo pari a 4.022 ore, che rappresenta circa il 60% del tempo medico complessivo dell'équipe medica del Centro (si considera, in questo caso, il dato comunemente utilizzato in letteratura di un carico di lavoro annuo per medico di 1.686 ore). Ovviamente il medico che lavora presso un Centro Emofilia svolge, tipicamente, altre funzioni quali, ad esempio, compiti organizzativi e di formazione, ricerca clinica, guardie e reperibilità.

Tempo visita ematologo (ore)	0,7
Tempo medico al giorno dedicato al counselling (ore)	2,5
TOTALE ORE PERSONALE MEDICO ANNO (ORE)	4,022
Visite ematologiche	2,745
Attività di counselling	1,278
Debito orario complessivo medico annuo (ore)	1,686
Equipe medica (4 medici non universitari)	4
Totale tempo attività produttiva	6,744
% tempo medico dedicato ad attività ambulatorie (visite+ counselling)	60%

Tabella 3 - Tempo medico dedicato alla presa in carico del paziente emofilico

Considerata anche l'attualità della problematica relativa alla carenza di personale medico, il tema dell'analisi dei carichi di lavoro per la presa in carico del paziente cronico è sicuramente molto rilevante. Una volta capito bene il carico di lavoro effettivamente necessario, si potrebbe anche pensare di trasferire pezzi di attività, come il counselling, ad altre figure professionali. In altri contesti internazionali, ad esempio, è stata introdotta la figura dell'infermiere case manager che:

- è specializzato nella gestione delle Malattie Emorragiche Congenite (MEC);
- coordina l'erogazione delle cure (integrator – process owner);
- educa i pazienti e i familiari su una serie di questioni di tipo assistenziale, come l'autoinfusione dei farmaci e il riconoscimento dei sanguinamenti;
- agisce come primo contatto per i pazienti con problemi acuti e, nel caso, richiede un follow-up;
- è in grado di valutare i pazienti e di gestire le fasi iniziali del trattamento.

Sarebbe inoltre utile pensare a modalità alternative di interazione tra medico e paziente sfruttando le potenzialità della sanità digitale, come ad esempio la creazione di una app o l'attivazione di un portale dedicato al paziente emofilico, che permetta un contatto diretto con il Centro. Ad esempio, uno dei centri inclusi nello studio ha attivato una app chiamata "Visita facile" che consente ai pazienti di interagire con il medico di riferimento, accedere alla propria documentazione clinica e avere informazioni utili per la gestione quotidiana della malattia.

I team multidisciplinari

Come nella gestione di molte altre patologie[2], la gestione del paziente emofilico richiede un approccio necessariamente multidisciplinare. Come evidenziato nella Tabella 4, nel caso del paziente emofilico, il bisogno di un approccio multidisciplinare può assumere tre diverse peculiarità: la condivisione del ragionamento clinico, la visita del paziente da parte di diversi professionisti e l'attivazione di una consulenza o di una visita. Questi tre momenti richiedono una differente risposta organizzativa. La condivisione del ragionamento clinico tra diverse figure professionali non richiede, infatti, la contemporanea presenza fisica di medici e pazienti, è un momento prettamente clinico che potrebbe essere gestito anche in remoto attraverso piattaforme virtuali. La visita congiunta dello stesso paziente da parte di più professionisti (ematologo, ortopedico e fisioterapista) richiede, invece, un ripensamento della gestione delle attività in termini di revisione delle agende ambulatoriali e definizione di momenti ambulatoriali dedicati alle visite di follow-up. Infine il paziente emofilico, specialmente se ha comorbilità e coinfezioni, ha bisogno, lungo il suo percorso di cura, di consulenze mirate (specialista nella gestione del dolore, esperto in genetica, infettivologo): in questo caso il fabbisogno organizzativo è quello di condividere le informazioni cliniche tra i diversi professionisti coinvolti attraverso, auspicabilmente, una cartella clinica informatizzata.

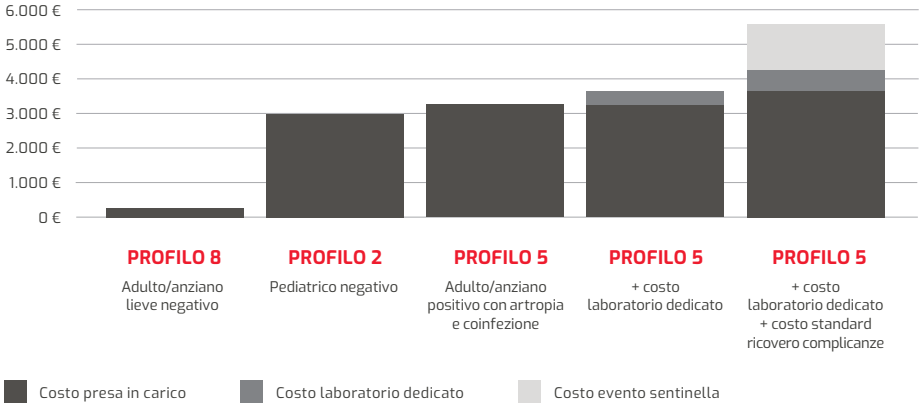
OBIETTIVO	QUANDO	CONDIZIONI ORGANIZZATIVE	PROFESSIONISTI
Condivisione del ragionamento clinico	Fase di diagnosi Switch terapeutico	Sistemi operativi (anche telematici) di raccordo tra più professionisti e tracciabilità di questi momenti	Ematologo, medico internista, infermiere case manager, ortopedico, esperto psico-sociale, specialisti di laboratorio, genetista, ginecologo, fisioterapista
Visita del paziente da parte di diversi professionisti	Visite di follow-up per la valutazione complicanze/co-morbidità e casi chirurgici	Agende condivise e slot ambulatori che prevedono la presenza di più professionisti	Visite di follow-up per la valutazione complicanze/co-morbidità e casi chirurgici
Attivazione di una consulenza/visita	Necessità lungo il PDTA di una specifica competenza specialistica	Capacità del sistema di rilevare quell'episodio. Cartella clinica informatizzata condivisa	Infettivologo, epatologo, specialista nella gestione del dolore, ginecologo, esperti in genetica, dentista

Tabella 4 - Obiettivi e modalità operative della gestione multidisciplinare del paziente emofilico

Monitoraggio del percorso

Come evidenziato dalla letteratura di riferimento[5-3], l'implementazione del PDTA presuppone una fase di monitoraggio in cui è necessario verificare se il percorso, così come disegnato sulla carta, viene effettivamente implementato. Nel nostro caso, per ciascuna delle categorie di pazienti individuate, è necessario capire se la sequenza delle prestazioni (visite specialistiche, esami), così come indicata all'interno del PDTA, viene effettivamente realizzata nella prassi quotidiana e se, ad esempio, nel caso di di un paziente adulto/anziano positivo all'inibitore con artropatia e coinfezione vengano effettivamente eseguite le otto visite ematologiche previste, le due ecografie articolari e così via. Nella fase di monitoraggio del percorso è possibile inserire la misurazione di alcuni eventi sentinella, quali ad esempio ricoveri per complicanze (come eventi emorragici) o accessi al pronto soccorso per complicanze legate alla gestione della patologia. Infine, in un'ottica di value-based health care [4] è opportuno fare un confronto tra i costi e la qualità della presa in carico. Grazie al contributo dei clinici coinvolti nello studio è stato possibile individuare alcuni indicatori per misurare gli esiti clinici, quali ad esempio l'incidenza di artropatie, emorragie ed emartri, e gli indicatori di soddisfazione dell'assistito. L'ultima fase dello studio prevedeva un'analisi relativa ai costi della presa in carico del paziente emofilico presso il Centro di riferimento. In questa sede non si vuole entrare nel dettaglio delle analisi di costo effettuate nei singoli Centri, ma offrire alcuni spunti sui possibili profili di costo della presa in carico del paziente: come evidenziato nella Figura 1, i pazienti che rientrano nel profilo 8 (adulto/anziano lieve negativo all'inibitore) presentano un costo complessivo annuo (simile nei tre Centri analizzati) di poco superiore ai 200 euro.

Costi della presa in carico del paziente emolifico



Per contro, la media dei costi annui nei tre Centri analizzati per la presa in carico del paziente profilo 5 (adulto/anziano positivo all'inibitore con artropatie e coinfezioni) supera i 3.000 euro. A questo costo annuo è necessario aggiungere altri 400 euro se il Centro è dotato di laboratorio dedicato, prerogativa però indispensabile se si vogliono rispettare i requisiti europei in termini di qualità e tempestività dei processi di refertazione dei test di laboratorio [1]. Infine il costo (standard) di un ricovero per complicanze (ad esempio evento emorragico) è stato calcolato pari a circa 1.500 euro; questo però rappresenta un costo evitabile attraverso un più efficace processo di presa in carico.

Conclusioni

Prima di procedere a sintetizzare le principali evidenze di questo studio, è opportuno rimarcare la specificità del nostro contributo. Come evidenziato dalla review della letteratura, infatti, il tema della costruzione di percorsi clinico-assistenziali per la gestione del paziente emofilico è stato affrontato da prospettive e livelli diversi: società scientifiche internazionali, agenzie pubbliche nazionali (ISS) e internazionali (NICE) e decisori regionali. Esiste già, quindi, una serie di evidenze e indicazioni sul miglior percorso clinico e organizzativo da adottare per una più efficace presa in carico del paziente

emofilico. L'obiettivo dello studio non era quindi quello di fornire ulteriori evidenze ma di contestualizzare, a livello locale, le linee guida evidence-based già presenti in letteratura. Declinare i PDTA all'interno dei diversi contesti aziendali appare necessario e inevitabile, altrimenti il rischio concreto è che il tutto rimanga un esercizio di stile – stimolante da un punto di vista accademico, ineccepibile da un punto di vista tecnico – ma, alla prova dei fatti, incapace di impattare effettivamente sui comportamenti e sui processi. Alcuni brevi e semplici esempi possono, forse, chiarire meglio il concetto. È noto e ormai provato da numerosi studi scientifici che la gestione di pazienti cronici e complessi come il paziente emofilico deve essere necessariamente multidisciplinare; se non si vuole però scrivere uno stucchevole ed inutile libro dei sogni è importante codificare le competenze effettivamente necessarie, le modalità e i concreti spazi di interazione. Nei tre Centri coinvolti si è cercato, inoltre, per ciascuno dei patient profile individuati, di indicare le attività (visite ed esami) necessarie in un anno per un'efficace presa in carico del paziente: evidentemente l'intensità del servizio dipende dalle effettive risorse (umane e tecnologiche) a disposizione. In altri termini ha senso scrivere nel PDTA aziendale la necessità di effettuare due ecografie articolari solo se esiste effettivamente la capacità di assicurare questo tipo di esame a tutti i pazienti in carico al Centro. L'analisi dei percorsi clinico-assistenziali offre alcuni spunti interessanti per la gestione delle patologie croniche, un crocevia sicuramente rilevante per la sostenibilità del nostro servizio sanitario nazionale, già gravato da una continua riduzione di risorse umane e finanziarie.

Emergono da questo studio almeno tre chiari suggerimenti per una migliore gestione del paziente cronico. Innanzitutto, per poter calibrare una presa in carico il più possibile efficace e appropriata, è necessario individuare, all'interno della medesima patologia, categorie di pazienti omogenee dal punto di vista dell'intensità del servizio. All'interno della medesima patologia, l'approccio clinico e assistenziale richiesto può essere, infatti, completamente diverso: nel caso dell'emofilia, ad esempio, un paziente adulto lieve negativo all'inibitore senza coinfezioni e artropatie necessita di una sola visita di follow-up all'anno; viceversa, come visto in Tabella 4, l'intensità di servizio del profilo "paziente adulto positivo all'inibitore con coinfezioni e artropatie" è decisamente più elevata. È quindi importante costruire dei PDTA a livello

aziendale attorno a questi patient profile e monitorare, in itinere, l'effettiva implementazione di questi percorsi. Nel caso dell'emofilia, così come per tutte le altre patologie croniche, il lavoro in team multidisciplinari è considerato un elemento significativo per un'ottima qualità della cura; in particolare, un approccio sempre più integrato e multidisciplinare è considerato un elemento imprescindibile per favorire una gestione efficace della malattia. Detto questo, è importante codificare ex-ante, sempre all'interno di un PDTA, i saperi e le conoscenze necessarie e gli esatti momenti del percorso di cura in cui è effettivamente necessario un approccio multidisciplinare. Infine – terzo messaggio chiave – è necessario ripensare le modalità di incontro fra medico e paziente, ipotizzando forme alternative più virtuali (ad esempio l'utilizzo di app o di portali riservati ai pazienti) o trasferendo attività verso altre figure professionali come, ad esempio, il personale infermieristico. Lo studio ha, per contro, evidenziato alcune aree su cui è necessario ancora lavorare nell'ottica di una gestione della presa in carico maggiormente efficace. In primis è necessario contestualizzare il PDTA all'interno di un'organizzazione regionale al cui interno è necessario dettagliare bene il ruolo che deve assumere il Centro Emofilia. Il nostro studio ha indicato che, in presenza di alcune condizioni, un possibile modello potrebbe essere quello del CCC, in cui il Centro Emofilia possa assicurare una presa in carico complessiva e integrata del paziente emofilico, ma esistono altri modelli, come quello Hub & Spoke, che possono funzionare altrettanto bene.

In secondo luogo, il PDTA non può essere statico ma deve essere continuamente aggiornato tenendo in considerazione l'evoluzione delle conoscenze, della tecnologia e del quadro epidemiologico; ad esempio è necessario interrogarsi sulla necessità di considerare nel disegno della presa in carico del paziente la presenza di comorbilità, che sarà sempre più frequente in considerazione dell'invecchiamento della popolazione. In terzo luogo, l'implementazione di un PDTA richiede necessariamente la disponibilità di misure di processo in termini di appropriatezza, qualità, esiti e costi. Tali indicatori vanno stabiliti sulla base delle aspettative di tutti i portatori di interesse e sono cruciali per il monitoraggio e il miglioramento del PDTA stesso. Oggi l'attuale configurazione dei flussi informativi non aiuta, in quanto ancora organizzata verticalmente per silos non comunicanti. L'inadeguatezza dei flussi informativi rispetto alle

esigenze della gestione per processi è qualcosa di cui si parla ormai da diversi anni. Il cambiamento di processi e modelli organizzativi è anche ostacolato dall'attuale configurazione dei meccanismi di finanziamento, ancora centrati sulle singole attività e prestazioni. Non esiste una tariffa per percorso di cura o per la presa in carico integrata di una determinata patologia cronica; come mostrato da queste prime elaborazioni sui costi, il rischio concreto è che la sommatoria delle singole tariffe (prevalentemente per prestazioni ambulatoriali) non riesca, nei fatti, a coprire il reale costo delle attività di presa in carico. In questo senso, l'esperienza del bundled payment adottato in via sperimentale nei Paesi scandinavi e negli Stati Uniti potrebbe essere una soluzione per superare questi ostacoli [4].

Bibliografia

1. *Giangrande P. et al (2014) "The European standards of Haemophilia Centres" Blood Transfus 2014; 12 Suppl 3: s525-30*
2. *Marsilio M., Torbica A., Villa S. (2017) "Healthcare Multidisciplinary Teams: The Sociotechnical approach for an integrated system-wide perspective" 42 (4): 315-327, October/December Health Care Management Review*
3. *De Belvis e Bucci, 2018 "Come organizzare l'assistenza del paziente per percorsi di cura. L'esperienza presso la Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli", Vita e Pensiero*
4. *Porter M. (2008) "Value-Based Health Care Delivery " Annals of Surgery, Volume 248, Number 4, October 2008*
5. *Villa S. (2012) "L'operations management a supporto del sistema di operazioni aziendali. Modelli di analisi e soluzioni progettuali per il settore sanitario" CEDAM, Padova*

a cura di

Simona Serao Creazzola

Responsabile U.O.C. Farmaceutica Convenzionata e Territoriale ASL Napoli 1 Centro, Presidente SIFO

Alberto Costantini

Direttore del Servizio Farmaceutico Ospedaliero della ASL Pescara

LE NUOVE SFIDE PER IL FARMACISTA OSPEDALIERO

GLI ASPETTI SCIENTIFICI, AMMINISTRATIVI E GESTIONALI PER LA CORRETTA PRESA IN CARICO DI PAZIENTI CON MALATTIE RARE

La professione del **farmacista** delle Aziende Sanitarie ha maturato oggi diverse dimensioni: clinica, organizzativo-gestionale e di programmazione, che sono andate a evolversi progressivamente insieme allo sviluppo del Servizio Sanitario Nazionale. Il farmacista, infatti, segue tutte le fasi della costruzione dell'offerta assistenziale, svolgendo sempre più un ruolo di connessione di sistema, che contribuisce a produrre valore e salute in ambito sanitario. Ciò è particolarmente vero nel caso delle malattie rare come l'emofilia, le quali, oltre che numerose, sono molto eterogenee per età di insorgenza, eziopatogenesi e sintomatologia: la loro gestione clinica risulta pertanto estremamente complessa. Lo scenario delle malattie rare è, inoltre, in continua evoluzione: nell'ultimo decennio sono stati compiuti notevoli progressi nell'individuazione della loro origine genetica, risultato ottenuto grazie all'avanzamento di nuove tecniche diagnostiche e anche grazie alle nuove politiche delle agenzie di regolamentazione, soprattutto per quanto concerne la sperimentazione di nuovi farmaci. Oggi si stanno delineando nuove prospettive e speranze per migliorare la gestione di queste patologie e per garantire a ciascun paziente un approccio terapeutico sempre più individualizzato. Perché ciò si realizzi, c'è bisogno di una presa in carico strutturata che superi, ancor più che per altre patologie, una visione settoriale: non solo per quanto concerne gli aspetti economici, ma principalmente in merito alla pianificazione e organizzazione

dell'assistenza. Il coordinamento tra le Commissioni Malattie Rare Regionali e il farmacista, da sempre abituato a lavorare seguendo criteri di qualità e di efficienza e a interagire in maniera multidisciplinare con gli altri professionisti della sanità, è fondamentale sia per l'accesso ai farmaci che agli altri strumenti terapeutici. Il lavoro svolto dal farmacista delle Aziende Sanitarie per i pazienti affetti da malattie rare è complesso e articolato: il suo fine è assicurare i farmaci per le terapie (anche non in commercio in Italia), produrre preparazioni galeniche ad hoc per il singolo paziente, partecipare alle commissioni dedicate a livello aziendale, regionale e nazionale, e contribuire alla valutazione delle tipologie e delle modalità di accesso alle cure, nonché dell'appropriatezza dei trattamenti. Il suo contributo nelle malattie rare è pertanto fondamentale, e riguarda le fasi di programmazione, di accesso, di gara e di acquisto dei farmaci (anche in considerazione del nuovo Codice sugli Appalti)[1]. Importanti criticità sono legate a questioni di organizzazione dell'offerta assistenziale e anche alla mancanza di un prontuario dei farmaci delle malattie rare. Tale carenza può condizionare il processo assistenziale, in quanto da essa può derivare un ritardo nell'accesso alle cure.

Oggi ogni Regione paga in modo diverso una mancata o incompleta programmazione, che si traduce in un inefficiente utilizzo delle risorse, per cui è necessario potenziare al più presto la rete nazionale delle malattie rare con un modello informatico comune, perché attraverso il monitoraggio integrato di queste patologie, delle prescrizioni e delle prestazioni sanitarie, si può migliorare la gestione di questi pazienti superando le logiche locali a favore di modalità univoche circa i tempi ed i modi dell'accesso alle prestazioni sanitarie e farmaceutiche, oltre a creare dei progetti pilota da implementare poi in ambiti di patologie più diffuse e rendere più efficiente l'impiego delle risorse tecnologiche ed economiche. Il miglioramento delle infrastrutture permetterebbe al farmacista di svolgere meglio anche il proprio ruolo all'interno dei Percorsi Diagnostico Terapeutici e Assistenziali (PDTA) delle malattie rare, soprattutto da una prospettiva di programmazione, integrazione e implementazione degli aspetti assistenziali. Nella fase iniziale di ricognizione sullo stato attuale della gestione dell'emofilia, ad esempio, il contributo primario del farmacista è quello di fornire l'elenco di tutte le terapie farmacologiche che vengono impiegate nel trattamento della patologia.

Soprattutto in queste situazioni il farmacista è cruciale perché non solo può reperire le informazioni disponibili in letteratura sulle terapie farmacologiche consolidate, ma è in grado di supportare il gruppo di lavoro identificando, dove possibile, le modalità per garantire al paziente l'accesso alle nuove terapie utilizzando gli strumenti regolatori e normativi a disposizione e offrire così supporto al clinico nella scelta della migliore terapia per il paziente specifico. Un altro aspetto molto importante di cui si occupa il farmacista all'interno del tavolo di lavoro riguarda la sicurezza nell'utilizzo dei farmaci. In particolare, il contributo del farmacista è quello di segnalare eventuali eventi avversi che possono essere associati alla terapia e quindi eventuali percorsi per la loro gestione. È necessario anche sottolineare l'importanza del monitoraggio in termini di farmacovigilanza proattiva. Nella definizione del percorso di presa in carico è fondamentale anche valutare tutti gli aspetti legati al reperimento del farmaco da parte del paziente, per cui il compito del farmacista è anche quello di descrivere la struttura organizzativa sulla base della quale ruota tutto il percorso, dalla prescrizione alla distribuzione del farmaco al paziente. Questo momento, nel caso dell'emofilia, diventa ancora più complesso e cruciale nei momenti di switch di terapia o di gestione delle urgenze.

Con la definizione del programma terapeutico il paziente diventa il protagonista della propria terapia, concordando e condividendo con il medico e con lo stesso farmacista tempi e modi dell'assunzione dei farmaci garantendo l'**appropriatezza**. Il farmacista che costantemente segue la dispensazione farmaceutica acquisisce un ruolo cardine nella gestione della terapia insieme al medico e soprattutto al Paziente stesso. L'adesione allo schema terapeutico risulta un obiettivo fondamentale per garantire l'efficacia e la sicurezza della terapia anche in Real Life ed il farmacista può rivestire il ruolo di monitor e di garante dell'aderenza e persistenza della terapia. Strumenti come il diario di terapia e le nuove e più moderne applicazioni digitali su smartphone, già sviluppate ed in uso sperimentale su pazienti emofilici, sono presente e futuro per monitorare la terapia e contribuire fattivamente al successo terapeutico in termini di efficacia clinica, sicurezza ed efficienza del Sistema Salute attraverso una vera rete di connessione tra Paziente, Medico e Farmacista. Nelle fasi di monitoraggio e soprattutto di aggiornamento dei PDTA è fondamentale tenere in considerazione tutti questi aspetti, anche alla luce del fatto che le terapie

farmacologiche sono uno degli aspetti che richiede maggior revisione tra tutti i componenti di un PDTA. Nel caso di nuove terapie che vengono introdotte sul mercato, infatti, è necessario valutare il loro impatto organizzativo. Passando ad esempio da una terapia che deve essere somministrata in day hospital ad una terapia da effettuare presso il proprio domicilio, si dovrà aggiornare e facilitare l'attuazione del nuovo percorso di presa in carico del paziente. Per i pazienti emofilici, che vengono generalmente diagnosticati in età precoce, è fondamentale anche il rapporto con i caregiver, attori cruciali da coinvolgere per la buona riuscita del trattamento e l'aderenza alla terapia. Il farmacista delle Aziende Sanitarie assume un ruolo chiave, quindi, nell'ottica di assicurare un efficiente sistema sanitario regionale e locale, sia nel momento dell'entrata in commercio di nuovi prodotti, sia per assicurare una costante copertura del trattamento secondo i piani terapeutici.

La gestione dei farmaci per le malattie rare, tra cui quelli per l'emofilia A e B, pone il farmacista delle Aziende Sanitarie di fronte a nuove sfide anche di carattere normativo e organizzativo. In particolare, il contributo inizia sin dalla fase di definizione del capitolato di gara fino all'implementazione dell'esito della gara stessa: l'obiettivo è tutelare la sostenibilità del Sistema Sanitario Regionale. Il farmacista, però, non solo valuta il farmaco dal punto di vista economico e di esiti di salute, ma viene chiamato a dare un "valore" ai servizi che un'azienda farmaceutica mette a disposizione dei pazienti e del sistema sanitario regionale anche attraverso la gestione del sistema delle gare di acquisto. Parlando di emofilia, e quindi di una terapia cronica, è importante che fin dalla fase di definizione del capitolato si tengano in considerazione non solo le caratteristiche della patologia, le terapie farmacologiche attualmente disponibili per il paziente e se è necessario considerare la continuità terapeutica, i quantitativi necessari per terapie ed emergenze, ma anche valutare se ci sono dei servizi utili al paziente per l'auto-somministrazione, lo switch di terapia, ecc. Infine, è chiamato a valutare e a monitorare i costi–benefici dei diversi concentrati, lo sviluppo di inibitori, l'appropriatezza prescrittiva e ad attuare il monitoraggio sull'uso dei farmaci: per fare ciò, uno degli strumenti utilizzati in molte Regioni è la redazione di un piano terapeutico personalizzato che costituisce un vincolo imprescindibile per la prescrizione e l'erogazione dei medicinali. Per concludere, in un mondo che sta diventando

sempre più complesso, la multidisciplinarietà è un elemento chiave per la costruzione di un sistema sanitario, nazionale e regionale, che garantisca un adeguato livello di assistenza a tutti i cittadini. Tutte le figure professionali devono contribuire sulla base delle loro competenze e aree di intervento ad assicurare efficacia ed efficienza nell'utilizzo delle risorse pubbliche a favore dei pazienti. Questo è ancora più vero e necessario quando si tratta di malattie rare come l'emofilia, ambito in cui le difficoltà intrinseche della patologia amplificano ulteriormente le criticità da superare.Per affrontare queste nuove sfide, i farmacisti ospedalieri ritengono sia importante avere una formazione specifica e continua in riferimento a queste tematiche. Ad esempio, sulla base delle necessità formative emerse a valle di un'indagine conoscitiva, è nato il PRONTI, un progetto di partnership con i farmacisti ospedalieri, che ha l'obiettivo di accrescere la loro conoscenza e consapevolezza su tematiche scientifiche, amministrative e gestionali. Il progetto prevede la realizzazione di corsi di carattere regionale che coinvolgono i principali attori della gestione clinico-organizzativa della terapia. Le giornate di **formazione** sono organizzate con l'obiettivo di illustrare lo stato dell'arte relativamente ad aspetti normativi, clinici e gestionali delle malattie rare, con particolare riguardo a emofilia e CIDP (Polineuropatia Demielinizzante Infiammatoria Cronica), ma anche per avviare una collaborazione e un confronto integrato tra farmacisti, istituzioni, clinici e associazioni dei pazienti. A tale scopo sono stati organizzati dei workshop in diverse Regioni (Toscana, Marche, Umbria, Campania) e i temi trattati erano legati all'ambito delle malattie rare e in particolare all'accesso, alla gestione degli acquisti e ai PDTA.

Un altro momento di confronto è stato organizzato, anche, nel contesto del Forum Sistema Salute presso la Stazione Leopolda a Firenze. L'evento chiamato "La gestione della Criticità" aveva l'obiettivo di fornire ai clinici, ai farmacisti e alle associazioni dei pazienti gli strumenti necessari per poter prendere decisioni appropriate in situazioni critiche nell'ambito delle malattie rare, considerando il punto di vista di più portatori di interesse. Durante le sessioni, che si sono svolte con il metodo Play Decide®, moderate da un docente di counselling, i partecipanti hanno avuto la possibilità di mettersi nei panni dei loro interlocutori al fine di comprendere e migliorare le dinamiche relazionali e avere maggiore consapevolezza del loro ruolo e degli snodi

decisionali. Questi momenti formativi e di interazione tra i vari attori del sistema sanitario sono mattoni importanti per la costruzione di un sistema più efficiente e per una migliore presa in carico dei pazienti e, per essere efficaci, non possono prescindere da una prima fase di raccolta dei bisogni e da un continuo aggiornamento dei temi più significativi.

Bibliografia

1. *Decreto legislativo, 18/04/2016 n° 50, G.U. 19/04/2016*

SUPPORTO AL PAZIENTE

#assistenzadomiciliare
#farmacocinetica
#infermieri
#attivitàsportiva
#advocacy
#comunicazione

Mettere al centro del percorso di cura la persona in tutta la sua complessità è l'obiettivo principale che l'intero sistema deve raggiungere: non si può più ragionare in termini farmacocentrici, ma occorre dare la priorità alle necessità del paziente. È importante supportare il paziente con diversi servizi volti al miglioramento sostanziale della sua qualità di vita e di quella dei suoi caregiver. Questo processo passa anche attraverso l'empowerment del paziente, come vedremo in queste due esperienze, ed è volto anche al miglioramento dell'aderenza alla terapia e ad una maggiore efficacia del trattamento. I principi fondamentali su cui si basano questi servizi, spesso forniti dall'azienda farmaceutica nello svolgere un ruolo attivo a sostegno del sistema sanitario, sono: il coinvolgimento e la risposta ad esigenze del clinico che rimane il riferimento principale per il paziente; l'ascolto e il supporto emotivo e psicologico ai pazienti; la migliore gestione della patologia anche dal punto di vista di stili di vita che impattano positivamente la salute dell'emofilico e la sua qualità di vita. Esempi ne sono: il servizio di assistenza domiciliare PK@Home, attivo dal 2017, e la campagna di comunicazione "Rendila Normale", realizzata con il patrocinio di Fondazione Paracelso insieme alla Federazione delle Associazioni Emofilici (FedEmo).

a cura di

Cristina Santoro

U.O.S. Servizio di Diagnosi Speciale e Terapia dell'Emostasi e della Trombosi – U.O.C Ematologia, Sapienza Università, Policlinico Umberto I di Roma

IL SERVIZIO DI ASSISTENZA DOMICILIARE
IL PROGETTO PK@HOME

È noto che esiste una variabilità nelle caratteristiche farmacocinetiche dei pazienti emofilici: ciò ha fatto sì che negli ultimi anni, nella comunità scientifica, si parli spesso di profilassi personalizzata, individualizzata o ritagliata sulle caratteristiche del paziente. Lo studio della farmacocinetica è stato applicato ai concentrati della coagulazione fin dagli anni '80, quando cioè erano disponibili i primi concentrati plasmaderivati. Le regole generali della farmacocinetica, ben note da diversi anni per lo studio di vari farmaci, sono state così applicate ai concentrati dei fattori della coagulazione, tenendo ben presente che la somministrazione endovenosa ne determina una immediata disponibilità. Le ultime linee guida AICE (Associazione Italiana dei Centri Emofilia) contengono le indicazioni su come eseguire questa indagine. Lo studio di farmacocinetica è raccomandato nelle seguenti condizioni cliniche:

- adeguamento dosi e frequenza in corso di profilassi;
- passaggio da on-demand a profilassi;
- switch da un prodotto ad un altro;
- in previsione di intervento chirurgico;
- scarso recupero in assenza di inibitore manifesto;
- monitoraggio ITI (induzione dell'immunotolleranza).

Quando si considera uno switch di prodotto, idealmente, l'analisi farmacocinetica dovrebbe essere effettuata sia con il prodotto già in uso che con il prodotto verso il quale si considera di effettuare lo switch. Per un paziente con emofilia, quindi, il momento della rivalutazione del profilo farmacocinetico è molto importante, poiché è la base per la conseguente definizione della terapia. Tale rivalutazione, però, come si può chiaramente intuire, è impegnativa sia per i Centri Emofilia che per i pazienti, e può impattare negativamente sulla qualità di vita, perché rappresenta un aggravio per il paziente e per i suoi caregiver. In questo contesto il contributo di un'azienda farmaceutica, al fine di ridurre il carico per il paziente, può consistere nel massimizzare l'efficacia di una tecnologia sanitaria, non solo dal punto di vista clinico, ma anche organizzativo. Ciò può avvenire tramite l'implementazione di servizi integrati che generino valore per tutti gli stakeholder coinvolti. In questo contesto, per valore si intende un miglior outcome di salute o di qualità di vita del paziente, ma anche una riduzione della spesa per il Servizio Sanitario Nazionale. Il progetto PK@Home, realizzato grazie al contributo incondizionato di CSL Behring, sposa a pieno questo concetto di servizio a valore aggiunto. Il suo obiettivo è fornire un servizio a supporto dei Centri Emofilia al fine di ridurre il carico sia per i pazienti con emofilia A e B in trattamento con i farmaci Lonoctocog alfa[2] e Albutrepenonacog alfa[3], in questa fase del loro percorso, sia per gli stessi Centri Emofilia. Il programma permette ai pazienti di effettuare l'analisi **farmacocinetica** a domicilio, diminuendo così gli accessi al Centro, e al contempo offre ai Centri risorse dedicate ai fini dell'addestramento **infermieristico**, garantendo elevati standard qualitativi e di sicurezza grazie a personale altamente qualificato. L'erogazione del programma di **assistenza domiciliare** è affidata, infatti, ad Healthcare Network Partners Italy, provider di soluzioni per il supporto di pazienti e centri di riferimento, con un focus particolare sulle malattie rare. Healthcare Network Partners (HNP), offrendo diversi servizi per rispondere ai bisogni di specialisti e pazienti lungo tutte le fasi del percorso del paziente.

Struttura e attività del programma

PK@Home, attivo dal 2017, si declina nei seguenti momenti:

1. una prima visita di presa in carico, dove il personale sanitario di HNP si reca al Centro Emofilia per raccogliere le caratteristiche di supporto definite in accordo con lo specialista, con focus sul numero di prelievi da erogare e sulla data e ora in cui effettuarli;
2. un certo numero di prelievi ematici al domicilio del paziente, definito sulla base di quanto stabilito dallo specialista;
3. il trasporto dei campioni ematici al laboratorio indicato dal Centro Emofilia durante la visita di presa in carico.

Il servizio si attiva con una segnalazione all'azienda da parte dello specialista con il quale si richiede un supporto per l'effettuazione delle analisi di farmacocinetica. La richiesta viene poi inoltrata ad HNP, che si mette in contatto con il Centro Emofilia per organizzare la visita di presa in carico. Da Ottobre 2017 ad oggi, PK@Home ha supportato 23 pazienti, tutti di sesso maschile, con un'età media di 34 anni (range 5-75). Tra questi, 7 su 23 (circa il 30,4%) hanno un'età inferiore ai 18 anni, mentre 4 pazienti (circa il 17,4%) hanno un'età inferiore ai 12 anni. In merito al trattamento terapeutico, 16 pazienti sono affetti da emofilia A in trattamento con Lonoctocog alfa[2], i restanti 7 sono affetti da emofilia B in trattamento con Albutrepenonacog alfa[3]. Fino ad oggi il supporto è stato richiesto da 11 Centri Emofilia: 7 nel Sud Italia, 1 nel Centro e 3 nel Nord. Le Regioni che hanno beneficiato maggiormente del supporto sono il Lazio e la Sicilia con 6 attivazioni del programma ciascuna, per proseguire con 4 attivazioni della Calabria e della Puglia seguita da Piemonte con 3 attivazioni ed infine Liguria ed Emilia Romagna con una attivazione ciascuna. Il 17,3% delle curve di farmacocinetica svolte hanno esaminato il livello di fattore coagulante a distanza di 14 giorni dall'infusione del concentrato, il 39,1% a distanza di 10-12 giorni, e il restante 43,6% a una distanza inferiore ai 10 giorni. Inoltre, solo su richiesta del medico specialista, il personale di HNP può offrire due ulteriori componenti di servizio: la lavorazione del campione direttamente a domicilio del paziente e un addestramento infermieristico

domiciliare. L'attività di lavorazione del campione a domicilio del paziente segue un protocollo clinico certificato. Questo ulteriore supporto ha una duplice valenza: fornisce al laboratorio di analisi l'intera curva di farmacocinetica in un'unica consegna, e dall'altro supporta i pazienti che risiedono a distanza dallo stesso, eliminando costi e consumo di tempo legati allo spostamento. Ad oggi il supporto di lavorazione domiciliare del campione e di consegna al laboratorio è stato richiesto da due Centri Emofilia: l'Istituto Gaslini di Genova e il Centro Hub Emofilia e malattie emorragiche dell'Azienda Ospedaliero–Universitaria di Parma. Infine, l'attività di addestramento infermieristico è finalizzata a facilitare l'adozione e la gestione in autonomia della terapia da parte dei pazienti o dei caregiver, in linea con le indicazioni del Centro Emofilia.

Bibliografia

1. *Linee Guida AICE – Principi di trattamento e aggiornamento delle raccomandazioni per la terapia sostitutiva dell'emofilia A e B.*
2. *Lonoctocog alfa (Afstyla®): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afstyla-epar-product-information_it.pdf*
3. *Albutrenacog alfa (Idelvion®): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idelvion-epar-product-information_it.pdf*

Approfondimento

Come abbiamo appena evidenziato nel descrivere il progetto PK@Home, una sanità virtuosa deve saper ascoltare le esigenze di tutti gli stakeholder e di conseguenza generare valore. Il sistema salute, per essere in grado di rispondere con attenzione ai bisogni che emergono di volta in volta, deve essere preparato a gestire anche le situazioni di criticità, difficilmente prevedibili: proprio quello che è accaduto in questi ultimi mesi, con l'emergenza COVID-19. I pazienti emofilici, così come tutte le altre persone affette da malattie rare e croniche, in questo periodo hanno dovuto limitare gli accessi in ospedale per evitare il rischio di contagio: è emersa dunque la necessità di poter ricevere il farmaco al proprio domicilio. Per questo motivo CSL Behring ha attivato Factors@Home, un servizio di consegna a domicilio dei medicinali per l'emofilia distribuiti dall'azienda, che sarà attivo su tutto il territorio nazionale fino al 30 settembre 2020. Il servizio sarà interamente gestito dalla società Healthcare Network Partners (HNP) con il supporto di CSL Behring, senza alcun onere economico per il paziente né per la struttura sanitaria, e dovrà essere attivato dal farmacista della struttura sanitaria preposta alla distribuzione del farmaco. Factors@Home è pensato per coprire il fabbisogno mensile di tanti pazienti emofilici, con l'obiettivo di garantire la continuità terapeutica con i medicinali salvavita e, allo stesso tempo, di ridurre il numero di accessi ai presidi farmaceutici, contribuendo al rispetto dei programmi di tutela della salute previsti dalle istituzioni.

a cura di

Chiara Biasoli

Responsabile Centro Emofilia, AOU di Cesena

Federico Vendramin

Senior Quantitative Researcher, ELMA Research

Cristina Cassone

Presidente Federazione delle Associazioni Emofilici (FedEmo)

EMOFILIA E SPORT IN ITALIA
UNA RICERCA PER IL BENESSERE

Dagli anni Settanta, con l'avvento della terapia sostitutiva e la disponibilità di concentrati dei fattori della coagulazione carenti, l'aspettativa e la qualità di vita delle persone affette da malattie della coagulazione hanno visto un cambiamento importante, e i pazienti hanno avuto la possibilità di un sempre migliore inserimento nella vita sociale e nelle relative attività. Nell'ambito di una maggiore attenzione al benessere fisico e psicologico del bambino o dell'adulto con diagnosi di malattia della coagulazione rientra il tema dell'importanza dello sport e dell'attività fisica in genere, consigliata a tutti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Nel caso di soggetti con emofilia e malattie della coagulazione, hanno un ruolo positivo la fisioterapia, il movimento e l'**attività sportiva** (per esempio sulla forza muscolare, le articolazioni e la prevenzione dei sanguinamenti); a queste si affiancano gli effetti di tipo psicologico in relazione all'inserimento sociale e al miglioramento dell'autostima, con un impatto complessivo in senso migliorativo della qualità di vita. Diversi studi si sono interrogati sui rischi e i benefici connessi alla partecipazione all'attività sportiva da parte di questi pazienti, indicando raccomandazioni e stilando classificazioni dei diversi sport praticabili, che in base alle diverse caratteristiche di sforzo, sollecitazione e possibilità di traumi possono richiedere un diverso approccio. Attualmente in Italia vi sono due norme principali che regolano l'accesso alla pratica sportiva: per l'attività agonistica i certificati sono diversi in base allo

sport e all'età e possono essere effettuati solo dal medico di medicina dello sport, mentre quelli per l'attività non agonistica possono essere rilasciati anche dal medico o dal pediatra di famiglia. Non vi sono indicazioni specifiche in caso di malattie della coagulazione e i comportamenti possono variare da regione a regione e da medico a medico. La mancanza di conoscenza e formazione su rischi e benefici può causare difficoltà al paziente nell'ottenere il necessario certificato e nello svolgere in sicurezza lo sport, a livello amatoriale o agonistico con le dovute differenze dal punto di vista gestionale. In Italia FedEmo, la federazione dei pazienti emofilici, ha costituito una Commissione, formata da medici e rappresentanti delle associazioni, per definire indicazioni sul percorso di certificazione a livello nazionale. Dall'esigenza di conoscere meglio la situazione italiana relativa all'accesso allo sport per i soggetti con malattia della coagulazione, è nato un sondaggio avviato nel mese di aprile 2018 realizzato attraverso uno studio quantitativo con interviste via web, con un questionario semi-strutturato, composto sia da domande chiuse a risposta singola o multipla, sia da domande aperte. Sono stati raccolti 245 questionari, di cui 110 completi (il 45%) e utilizzati per l'analisi. Il 75% del totale dei pazienti coinvolti era affetto da emofilia A, il 13% da emofilia B, l'11% da malattia di Von Willebrand e l'1% da deficit del fattore VII; nel 74% si trattava di una forma grave, nel 13% moderata e nel 13% lieve; il 71% di coloro che hanno completato il questionario seguiva una profilassi mentre il restante 29% assumeva terapia al bisogno.

L'età media dei pazienti era 31 anni e la distribuzione geografica dei partecipanti copriva tutto il territorio nazionale. Il 51% del campione praticava sport e il 38% lo aveva praticato in passato, mentre l'11% non aveva mai fatto sport; nel 20% dei casi si trattava di agonismo, mentre nei restanti era a livello non agonistico. Considerando la gravità della malattia, l'agonismo era praticato dal 24% dei pazienti con una forma lieve o moderata e dal 19% con una forma grave, mentre il 4% con forma lieve o moderata non aveva mai praticato sport a fronte del 14% con una forma grave. Rispetto allo sport praticato (attualmente o in passato), il nuoto era l'attività sportiva maggiormente rappresentata (70% delle risposte), seguito a distanza dall'attività in palestra (34%), dal calcio (24%), dal tennis (20%) e a seguire dagli altri sport. Il nuoto rimane sempre al primo posto, sia nell'attività agonistica sia in quella non agonistica, seguito

da basket e calcio per l'agonistica, e da palestra e calcio nella non agonistica. Il 95% dei soggetti che praticavano o avevano praticato sport ritiene tale attività molto o abbastanza importante o importante; alla collegata domanda aperta sul motivo per cui lo sport fosse considerato importante, sono state riportate motivazioni riconducibili al benessere fisico e psicologico, al divertimento, alla passione e al supporto nella socializzazione. I partecipanti al questionario che praticano o hanno praticato sport hanno indicato come principale figura di riferimento con cui confrontarsi i genitori o i familiari (78%); segue l'ematologo (46%) e, a distanza, il fisioterapista (22%), il medico di famiglia o il pediatra (13%) e le associazioni di pazienti (11%). Rispetto al ruolo svolto dall'ematologo o dal medico di famiglia, una percentuale assai superiore di soggetti aveva parlato della possibilità di fare sport con l'ematologo (80%) rispetto al confronto con il medico di famiglia (33%); in entrambi i casi le informazioni ottenute avevano aiutato molto o abbastanza nella decisione, anche se l'ematologo è risultato più utile (l'85% contro il 69%); in generale i partecipanti al questionario si sono sentiti ascoltati e capiti da queste due figure nella loro volontà di praticare sport. Alla domanda su chi avesse posto ostacoli alla loro scelta, quasi la metà dei partecipanti (49%) ha riferito di non aver incontrato particolari difficoltà; i genitori e i familiari sono stati indicati come figure che hanno ostacolato la decisione dal 29% dei rispondenti, l'ematologo dal 12%, il medico dello sport (da cui avere il certificato) dal 9%, come pure il 9% ha indicato in loro stessi una resistenza alla scelta, motivata dal timore di farsi male; infine i professori a scuola sono stati indicati dal 6%, il medico di famiglia o il pediatra dal 5% e l'allenatore dal 4%.

L'81% dei pazienti ha richiesto il certificato di idoneità sportiva, e nel 48% dei casi tale richiesta è risultata abbastanza (33%) o molto difficile (15%): la scarsa conoscenza della patologia da parte del medico di famiglia o del medico dello sport è stata indicata nel 40% dei casi alla domanda aperta su quali fossero state le maggiori difficoltà nell'ottenerlo, mentre nell'8% è stato indicato l'avere il parere favorevole dal centro emofilia. La percentuale rispetto alla difficoltà a ottenere il certificato saliva al 65% se si consideravano solo i pazienti con emofilia grave e scendeva al 5% nei casi di emofilia lieve o moderata, e aumentava con l'aumentare dell'età. Considerando se si trattava di attività agonistica o meno, sono state trovate minori difficoltà in caso di

certificati per attività agonistica. Infine, fra chi praticava o ha praticato sport, circa un paziente su 4 si è sentito emarginato o trattato diversamente rispetto agli altri qualche volta o spesso. Dodici partecipanti al questionario (l'11%) non avevano mai praticato sport: nel 58% dei casi erano stati i problemi fisici ad aver influito su questa decisione, nel 25% il vissuto personale del paziente, che si sarebbe sentito diverso e limitato rispetto agli altri, nel 17% erano stati i medici a sconsigliare la pratica dello sport e nell'8% non era stato rilasciato il certificato di idoneità sportiva. Il campione del sondaggio, seppur numeroso, è di piccole dimensioni rispetto al numero complessivo dei pazienti in Italia, ed è da considerare anche un possibile bias nelle risposte raccolte: potrebbero aver risposto maggiormente soggetti amanti dello sport e interessati al tema, o che hanno avuto minori difficoltà nell'accedervi. Non è quindi possibile azzardare confronti o trarre conclusioni definitive, ma, nella consapevolezza di tali limiti, lo studio fornisce elementi utili sul lavoro da portare avanti affinché la pratica dello sport sia un diritto e una strada percorribile in sicurezza, per tutti i pazienti, ciascuno con le sue caratteristiche e potenzialità.

Le risposte raccolte dall'indagine sottolineano l'interesse trasversale alle diverse fasce di età nei confronti della possibilità, offerta dai progressi terapeutici, di praticare sport anche a fronte di una diagnosi di malattia della coagulazione: lo sport è considerato importante dalla maggioranza del campione, indipendentemente dalla gravità della malattia o dall'età del paziente, e la maggior parte dei soggetti ha risposto che pratica o ha praticato sport. Per l'inizio di un'attività sportiva, il confronto con la famiglia emerge come elemento importante, insieme con la possibilità di parlarne con l'ematologo. Il ruolo della famiglia è essenziale: è al suo interno che si colloca l'accettazione e condivisione della possibilità che il bambino svolga attività fisica. Dal primo confronto in famiglia il discorso si sposta poi al colloquio con i medici e gli operatori sanitari che devono fornire messaggi chiari al paziente e alla famiglia e mantenere alta la sensibilità nei confronti dell'importanza di fare sport per i bambini con malattia della coagulazione. Devono inoltre trasmettere tranquillità e fiducia ai familiari sulle possibilità offerte da una terapia mirata e da un monitoraggio adeguato, perché non prevalga un atteggiamento di protezione eccessivo che porta a isolare il figlio dal resto del mondo e dalla società. Infatti, le risposte al questionario confermano quanto emerso anche

da altri studi su emofilia e sport rispetto al ruolo positivo dello stesso per uscire dall'isolamento, divertirsi, avere relazioni sociali, con impatto sulla qualità di vita, accanto ai benefici fisici e psicologici. Nella presente indagine la percentuale di soggetti che ha riferito ostacoli posti dalla famiglia è risultata del 29%, e la metà circa di chi ha richiesto il certificato medico per l'attività sportiva ha avuto difficoltà; fra questi, quasi la metà le attribuiva alla scarsa conoscenza da parte del medico di medicina generale o del medico dello sport. Tuttavia, è stata rilevata una difficoltà minore a ottenere tali certificazioni in caso di attività agonistica, contrariamente a quanto ci si potrebbe aspettare. Il dato può indicare una maggiore attenzione e collaborazione fra le diverse figure che ruotano intorno al paziente (famiglia, medico ematologo, medico dello sport, società sportiva), facilitando il percorso in caso di forte desiderio e talento che portano il soggetto a imboccare la strada dell'agonismo. Il lavoro multidisciplinare sarebbe di giovamento anche per diversificare le possibili specialità sportive offerte ai bambini e ai ragazzi in età evolutiva: già in ambito scolastico la conoscenza di possibili sport alternativi a quelli maggiormente conosciuti e diffusi (calcio e nuoto) risulterebbe positiva per un'armonica crescita fisica. Il nuoto, peraltro, è risultato lo sport maggiormente praticato in tutte le fasce di età.

D'altra parte, l'attività in acqua appare prevalentemente indicata per il soggetto con malattia della coagulazione, in quanto considerata poco pericolosa rispetto agli altri sport da contatto, ritenuti ad alto rischio traumatico. In quest'ottica, il lavoro in gruppi multidisciplinari in collegamento con varie società sportive può dare la possibilità ai bambini di conoscere e svolgere in sicurezza e sotto controllo attività sportive diverse e che forse incontrano il loro desiderio. Ad oggi non si può e non si deve limitare il desiderio di attività fisica e sportiva in un soggetto con malattia della coagulazione, ed è nello stesso tempo fondamentale la conoscenza delle condizioni muscoloscheletriche e la prevenzione dei sanguinamenti per evitare la progressione dell'artropatia. La scelta dell'attività fisica e dello sport deve dunque essere discussa con le diverse figure che seguono i soggetti, senza frenare la volontà personale ma considerando i diversi aspetti che possono rendere un'attività positiva o negativa nel breve o lungo termine.

a cura di

Andrea Buzzi

Presidente Fondazione Paracelso

“RENDILA NORMALE”
UNA CAMPAGNA DI COMUNICAZIONE PER GLI EMOFILICI

Cure mediche e farmaci, laddove siano disponibili, sono una condizione ovviamente necessaria ma purtroppo non sufficiente per ottenere il benessere di chi è portatore di una patologia cronica. Per aiutare chi è affetto da una malattia a integrarla nella propria vita, ad accettarla cercando e costruendo la propria normalità, è necessario che ogni percorso di cura, sanitario o sociale che sia, tenga conto dei diversi e numerosi bisogni extraclinici generati dalla condizione. La malattia, soprattutto se cronica come l’emofilia, mette il paziente di fronte a decisioni e scelte comportamentali che investono la sua intera vita: lavoro, attività fisica, alimentazione, terapie farmacologiche e riabilitative. Un sostegno formativo può pertanto migliorare la capacità del paziente di affrontare al meglio la propria malattia. Nel 1998 l’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sosteneva che *“l’educazione terapeutica deve permettere al paziente di acquisire e mantenere le capacità e le competenze che lo aiutano a vivere in maniera ottimale con la sua malattia. Si tratta pertanto di un processo permanente, integrato alle cure e centrato sul paziente. L’educazione implica attività organizzate di sensibilizzazione, informazione, apprendimento dell’autogestione e sostegno psicologico concernenti la malattia, il trattamento prescritto, le terapie, il contesto ospedaliero e di cura, le informazioni relative all’organizzazione e i comportamenti di salute e di malattia. È finalizzata ad aiutare i pazienti e le loro famiglie a comprendere*

la malattia e il trattamento, cooperare con i curanti, vivere in maniera più sana e mantenere o migliorare la loro qualità di vita. L'educazione terapeutica forma il malato affinché possa acquisire un 'sapere, saper fare e saper essere' adeguato per raggiungere un equilibrio tra la sua vita e il controllo ottimale della malattia. [...] È un processo continuo che fa parte integrante della cura". Il paziente va quindi assistito nella conoscenza della propria malattia (sapere), nella gestione attiva e competente delle prescrizioni mediche (saper fare), nella prevenzione delle complicanze evitabili e quindi nell'assunzione di determinati comportamenti (saper essere). Scopo dell'educazione terapeutica è dunque assicurare ai pazienti un'informazione adeguata, così che possano curarsi al meglio delle possibilità offerte dalla medicina rispetto ai loro bisogni e alle loro condizioni personali in vista di una convivenza quanto più possibile armonica con la loro malattia. Si sottolinea come, per conseguire questo risultato, sia fondamentale dedicare attenzioni agli aspetti sociali, relazionali, economici e culturali che definiscono la vita del paziente, così da tutelare il suo diritto a decidere e la reale consapevolezza delle conseguenze di ogni sua scelta. Rendere un paziente educato e informato ha numerose finalità, fra le quali:

- Migliorare la qualità di vita
- Valorizzare le risorse del paziente e il suo ruolo
- Incrementare il controllo delle condizioni cliniche
- Aumentare l'adesione al trattamento
- Ridurre il numero delle ospedalizzazioni
- Ridurre il consumo dei farmaci
- Promuovere un utilizzo più razionale dei servizi
- Ottimizzare i tempi di gestione dell'assistenza
- Favorire relazioni tra i curanti
- Produrre un effetto terapeutico aggiuntivo

Diversi strumenti possono essere disegnati e messi a disposizione direttamente per il paziente, il caregiver o il clinico con l'obiettivo di aumentare la consapevolezza del paziente e quindi migliorare il suo percorso di presa in carico. In questo contesto, anche l'azienda farmaceutica può avere

un ruolo fondamentale: ascoltare attivamente i pazienti e i familiari per comprenderne le reali esigenze – non solo in termini di terapie ma anche di informazione, di coinvolgimento e di approfondimento delle conoscenze – per realizzare progetti mirati a soddisfarle. Riteniamo che migliorare la conoscenza dell'emofilia possa contribuire a facilitare la ricerca di un rapporto equilibrato con la malattia, da parte dei pazienti e dei loro familiari, favorendo il loro pieno inserimento nel corpo sociale secondo i loro desideri e le loro aspettative.

Approfondimento

Fondazione Paracelso, insieme alla Federazione delle Associazioni Emofilici (FedEmo), sta collaborando con CSL Behring per la realizzazione di un progetto educazionale e informativo a supporto delle persone che vivono con l'emofilia. Questa campagna di **comunicazione** e divulgazione, chiamata "Rendila Normale", ha l'obiettivo di presentare lo stato dell'arte e le opportunità che i recenti progressi nel campo della ricerca clinica e farmacologica offrono oggi ai pazienti. La frase scelta per questo progetto è "Lo diciamo con parole tue". Cinque parole non certo scelte a caso: l'emofilia, infatti, è una malattia con un forte impatto sulla qualità di vita di chi ne è affetto e dei suoi familiari, quindi assumere il punto di vista delle persone direttamente coinvolte è fondamentale perché il progetto sia realmente di supporto a chi ne ha bisogno e possa fare la differenza.Al centro della campagna di comunicazione c'è il nuovo sito web per i pazienti (rendilanormale.it), realizzato a partire da un accurato processo di analisi, con una particolare attenzione all'accessibilità, all'usabilità e a un'efficace architettura dell'informazione. Il sito è arricchito di nuovi contenuti e approfondimenti su diversi aspetti della malattia e della vita dei pazienti, espressi con un linguaggio immediato e comprensibile e supportato da elaborazioni grafiche e video, per favorire la lettura e il coinvolgimento degli utenti. Sono state perciò aggiunte una sezione sulla farmacocinetica e una sullo sport. La prima spiega con parole semplici il viaggio di un farmaco all'interno dell'organismo, ovvero come viene assorbito, distribuito, metabolizzato e infine eliminato, distinguendo opportunamente le differenze tra Fattore VIII e Fattore IX e quindi modulando l'informazione per i pazienti con emofilia A e quelli con emofilia B. La sezione sullo sport, invece, da un lato mette in luce tutti i benefici che l'attività sportiva produce sia a livello fisico che psicologico, dall'altro evidenzia le difficoltà con cui l'emofilico, soprattutto se bambino o ragazzo, deve scontrarsi in quanto la scuola, le società sportive e gli specialisti in Medicina dello Sport non conoscono la malattia direttamente e non hanno pertanto gli strumenti per valutare le reali condizioni fisiche del paziente. Il sito conta inoltre un'ulteriore sezione chiamata "Testimonianze", in cui sono presenti alcuni video realizzati dai pazienti stessi per condividere esperienze di vita vera,

informazioni e suggerimenti. Entrare in una community e sentirsi parte di un gruppo può aiutare i pazienti, per incoraggiarsi a vicenda a oltrepassare le barriere e le disuguaglianze. Il sito continuerà ad arricchirsi di nuovi contenuti, in particolare approfondimenti strutturati sulla malattia (caratteristiche, cause, sintomi, diagnosi) e sui trattamenti disponibili, sia per quanto riguarda la terapia che la profilassi. Saranno inoltre creati nuovi contenuti focalizzati sui viaggi e sull'alimentazione, ricchi di consigli pratici e utili.

CONCLUSIONI

L'Osservatorio Malattie Rare, insieme al lavoro congiunto di un gruppo multidisciplinare, ha promosso la stesura di un documento che racconta un cambio di paradigma che sempre più rappresenta oggi un modello di introduzione di nuove tecnologie sanitarie nel sistema salute: l'approccio basato sul valore può essere utile per ridurre i costi sanitari e garantire qualità e innovazione per la salute dei pazienti. Il valore non può essere compreso solo a livello di farmaco ma viene creato nel prendersi cura delle condizioni generali di un paziente e nel rimodulare l'assistenza sanitaria intorno a singole patologie e gruppi di pazienti con bisogni affini. La più potente leva per ridurre i costi e migliorare il valore dell'offerta sanitaria sta nel misurare gli esiti clinici ed economici perché solo ciò che è misurabile è migliorabile, e nel promuovere partnership pubblico private per lo sviluppo di iniziative, progetti e percorsi che consentano una piena presa in carico del paziente. Il nuovo paradigma è quindi quello della Value Based Health Care (VBHC), l'assistenza basata sul valore, ed è una necessità di tutti i portatori di interesse (clinici, associazioni dei pazienti, istituzioni, farmacisti, economisti sanitari, azienda farmaceutica) in quanto concretizza la centralità del paziente mantenendo la sostenibilità dell'ecosistema salute.

Questo report, nato dal lavoro congiunto di un gruppo multidisciplinare composto da medici esperti nella diagnosi e nella cura della malattia, farmacisti ospedalieri, economisti, rappresentanti delle associazioni dei pazienti e dell'azienda farmaceutica, porta l'esempio di una serie di iniziative attuate per i malati emofilici, che hanno dimostrato come il concetto di valore superi il costo del farmaco e si sviluppi nell'integrazione di sistemi e servizi, offrendosi come modello per altre patologie croniche anche non rare. Il documento ha approfondito numerosi aspetti della patologia, raccontando la sua storia, le scoperte scientifiche e l'innovazione terapeutica che negli ultimi decenni ha riguardato sia l'emofilia A che l'emofilia B. Gli esperti hanno esaminato l'epidemiologia, le best practice, gli studi osservazionali per la raccolta di dati real world, la sostenibilità delle nuove tecnologie nell'ambito delle malattie rare e in particolare dell'emofilia, nonché l'impatto organizzativo dei PDTA. Infine, sono stati descritti i progetti e le varie iniziative intraprese per fornire al paziente emofilico una presa in carico globale e i risultati ottenuti grazie a queste esperienze. Dal documento è emersa l'importanza di

analizzare correttamente i bisogni manifestati da pazienti, istituzioni e clinici, per poi cercare le soluzioni più adatte a fornire loro i maggiori benefici. Solo se questi tre attori lavoreranno insieme, abbandonando il ragionamento "a silos", si riuscirà a realizzare dei progetti che, invece di rimanere isolati, siano realmente integrati in un sistema di presa in carico globale. Per il paziente, infatti, l'azienda non si è limitata a sviluppare e commercializzare un farmaco, ma ha reso disponibile un nuovo sistema di terapia; per le istituzioni, i servizi aggiuntivi rappresentano un maggior valore nei capitolati di gara; per i clinici, infine, le evidenze che vengono prodotte nella fase post-marketing consentono un continuo aggiornamento delle linee guida. L'esempio di CSL Behring dimostra che le aziende farmaceutiche non hanno il solo compito di fornire un farmaco efficace ai pazienti, ma sono in grado di fare la differenza anche tramite il supporto o l'attivazione di progetti che possono portare valore a tutte le figure coinvolte nella cura dell'emofilia. A nostro avviso, le esperienze che abbiamo raccontato costituiscono un fondamentale tassello per il processo di cambiamento verso la VBHC, e rappresentano un modello che potrebbe essere preso come esempio per tante altre patologie rare o, perché no, anche non rare.

Lista acronimi

AICE: Associazione italiana dei Centri Emofilia
ABR: tasso annuo di sanguinamenti
AsBR: tasso annuo di sanguinamenti spontanei
CCC: Comprehensive Care Center
CERISMAS: Centro di Ricerche e Studi in Management Sanitario
CIDP: Polineuropatia Demielinizzante Infiammatoria Cronica
FedEmo: Federazione delle Associazioni Emofilici
HNP: Healthcare Network Partners
ISS: Istituto Superiore di Sanità
KOL: Key Opinion Leader
MEC: malattie emorragiche congenite
OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità
PDTA: percorsi diagnostico terapeutici e assistenziali
PUPs: Previously Untreated Patients
QoL: Quality of Life

RARELAB

OMAR
OSSERVATORIOMALATTIERARE

O.MA.R. - Osservatorio Malattie Rare rappresenta la prima e unica agenzia giornalistica, in Italia e in Europa, interamente dedicata alle malattie rare e ai tumori rari. Da circa un decennio, l'intuizione editoriale della giornalista Ilaria Ciancaleoni Bartoli è diventata la più affidabile fonte di informazione sul tema della rarità in sanità. La testata giornalistica è consultabile gratuitamente online e si rivolge a tutti gli stakeholder del settore. La mission dell'Osservatorio è produrre e far circolare una informazione facilmente comprensibile, ma scientificamente corretta, su tematiche ancora poco note, mettendo le proprie competenze a disposizione degli altri media, dei pazienti e di tutti gli stakeholder del settore. La correttezza scientifica è assicurata da un accurato vaglio delle fonti e dal controllo di un comitato scientifico composto dai maggiori esperti del settore.