



# REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

Data **30 LUG 2013** Protocollo N° **323667** Class: **E.900** Prat. Fasc. Allegati N°1

Oggetto: Trasmissione documento "Position Paper sull'impiego di concentrati di fattore VIII nell'emofilia di tipo A" elaborato dal Gruppo multidisciplinare sull'uso dei farmaci nell'emofilia della Regione Veneto.

Ai Direttori Generali  
delle Aziende ULSS  
dell'AOUI Verona  
dell'AO di Padova  
degli IRCSS  
del Veneto  
LORO SEDI

Ai Segretari Regionali  
AIOP  
ARIS  
ANISAP  
LORO SEDI

e p.c., Ai Componenti  
del Gruppo multidisciplinare  
sull'uso dei farmaci nell'emofilia  
della Regione Veneto

La Regione del Veneto è impegnata nell'elaborazione di linee guida per l'appropriatezza terapeutica, intese sia quali strumenti per un utilizzo migliore delle risorse a disposizione ma soprattutto per una crescita complessiva della qualità dell'assistenza sanitaria a gruppi e categorie di pazienti.

In questo contesto, la nostra Regione in qualità di Coordinamento della Commissione Salute ha dato un contributo decisivo nel corso del corrente anno, con particolare riferimento al paziente affetto da emofilia, alla elaborazione di documenti nazionali, oggetto di Accordo di Conferenza Stato Regioni (n. 37 del 7 febbraio sull'esportazione di plasma derivati a fini umanitari e n. 66 del 13 marzo sui percorsi assistenziali dei pazienti affetti da malattie emorragiche congenite), che sono rivolti al miglioramento delle cure ed alla appropriatezza terapeutica.

*Segreteria Regionale per la Sanità  
Palazzo Molin – S. Polo, 2513 – 30123 Venezia  
e.mail: segr.sanita@regione.veneto.it*



Assume quindi particolare rilievo il documento "Position Paper sull'impiego di concentrati di fattore VIII nell'emofilia di tipo A" predisposto dal Gruppo multidisciplinare sull'uso dei farmaci nell'emofilia della Regione Veneto, che affronta un tema oggetto di ampio dibattito nazionale ed internazionale e che trova significative diversificazioni di approccio tra Regioni e tra Paesi dell'Unione Europea ad elevato tenore sanitario, sul quale intende fornire un contributo nei termini suddetti.

Tale documento ha il duplice obiettivo di avanzare alcune proposte volte in primis a riequilibrare il rapporto fra produzione di plasma da frazionare ed il suo effettivo utilizzo e secondariamente a razionalizzare i costi complessivi della terapia dell'emofilia, senza pregiudizio per la sicurezza e l'efficacia. Ciò al fine di continuare a garantire l'erogazione dei servizi stessi e la possibilità di accesso alle cure da parte di tutti i cittadini.

Il Gruppo multidisciplinare non ha terminato il proprio lavoro in quanto è investito anche del compito di fornire elementi utili alla Segreteria Regionale per il miglioramento del percorso assistenziale del paziente emofilico. A tal fine, quindi, qualsiasi utile contributo potrà essere inviato alla Commissione Tecnica Regionale Farmaci preferibilmente entro la fine di ottobre all'attenzione del Servizio Farmaceutico Regionale all'indirizzo mail [protocollo.generale@pec.regione.veneto.it](mailto:protocollo.generale@pec.regione.veneto.it).

Distinti saluti.

Il Segretario Regionale per la Sanità  
Dr. Domenico Mantovan



**POSITION PAPER  
SULL'IMPIEGO DI CONCENTRATI DI FATTORE VIII  
NELL'EMOFILIA DI TIPO A**

**A cura del Gruppo multidisciplinare  
sull'uso dei farmaci nell'emofilia della Regione Veneto**

**1. PREMESSE**

L'attuale contesto istituzionale, come da Riforma del Titolo V della Costituzione, attribuisce alle Regioni e Province Autonome il compito della tutela della salute. L'accordo tra Stato-Regioni e Province Autonome definisce il quadro finanziario complessivo ed esaustivo delle risorse statali utilizzabili per finanziare la Spesa Pubblica, impegnando altresì le Regioni e Province Autonome a rispettarne i vincoli fissati nell'accordo stesso.

Per quanto riguarda il comparto della Sanità, da una parte le mutate condizioni demografiche, la maggior domanda di salute e di servizi efficienti da parte dei cittadini, l'introduzione sul mercato di nuove tecnologie sanitarie (spesso migliori, ma anche più costose rispetto alle precedenti), e dall'altro la situazione economico-finanziaria molto critica, devono essere conciliate al fine di garantire un equilibrio accettabile tra le nuove richieste e i vincoli economici-finanziari del Sistema stesso.

Nel 2012 è stata attribuita alla Regione Veneto una quota sul Fondo Sanitario Nazionale (FSN) di circa 8,69 miliardi di €. Il DL 95/2012, convertito in Legge 135/2012, ha previsto una rideterminazione del tetto della spesa farmaceutica territoriale per l'anno 2012, passando dal 13,3% del 2011 a 13,1% (1,14 miliardi), mentre il tetto della farmaceutica ospedaliera è rimasto invariato al 2,4% su FSN (209 milioni di €). Complessivamente la spesa farmaceutica regionale si è attestata al di sotto del tetto, che per il 2012 è stato rideterminato al 15,5%.

Infatti, come rilevato (fonte AIFA), il Veneto ha fatto registrare una Spesa Farmaceutica complessiva del 15,3% sul FSN, di pochissimo inferiore al tetto sopraindicato (-0,2%). Inoltre, si deve sottolineare che, a decorrere dall'anno 2013, con le nuove disposizioni della "Spending Review", il FSN è stato abbassato a 8,65 miliardi di € e il tetto della farmaceutica è stato ulteriormente abbassato, fino al 14,8% (11,35% Territoriale e 3,5% Ospedaliera).

I dati regionali per l'anno 2012, mostrano una spesa per i fattori della coagulazione di quasi 21 milioni di €, dei quali la quota rappresentata dal Fattore VIII è di 14 milioni di €, pari al 2,2% dell'intera spesa farmaceutica ospedaliera regionale (fonte: Datawarehouse regionale, FarOsp + DDF3). Si consideri che il trattamento profilattico con FVIII per un paziente adulto, ha un costo medio per il SSR che può variare da circa 27 mila € l'anno, con l'utilizzo del prodotto plasmaderivato da piano sangue, fino a superare i 200 mila € con i prodotti ricombinanti di ultima generazione.

La Regione Veneto per garantire l'erogazione di servizi sanitari sempre più efficienti, che rispondano in maniera adeguata alle richieste e alle esigenze dei cittadini, senza dimenticare il continuo impegno al miglioramento dei servizi erogati, si trova quindi nella condizione di ottimizzare l'utilizzo delle risorse disponibili, nel rispetto dei vincoli finanziari indicati nell'accordo Stato-Regioni e Province Autonome. Specificatamente il documento regionale per l'impiego di concentrati di Fattore VIII nell'Emofilia di tipo A, predisposto da un Gruppo di lavoro specificatamente istituito, si pone il duplice obiettivo di armonizzare gli orientamenti prescrittivi, affinché gli assistiti della Regione ricevano le terapie più appropriate, e nel contempo di eliminare, laddove presenti, i possibili sprechi, utilizzando con efficienza le risorse esistenti. Ciò al fine di continuare a garantire l'erogazione dei servizi stessi e la possibilità di accesso alle cure da parte di tutti i cittadini.



## 2. PROFILASSI PRIMARIA NEI PAZIENTI CON EMOFILIA A

L'Organizzazione Mondiale della Sanità e la Federazione Mondiale dell'Emofilia raccomandano l'impiego della profilassi primaria nei bambini con emofilia grave, sin dai primi anni di vita e con durata indefinita (1).

Tale raccomandazione, che identifica nella profilassi la strategia terapeutica ottimale per la prevenzione delle emorragie e delle conseguenti sequele, si fonda su studi osservazionali (2,3), su studi controllati (4) ed è ulteriormente supportata dai risultati di due recenti studi randomizzati (5,6) confrontanti il regime di trattamento profilattico e on-demand.

La profilassi primaria viene generalmente praticata somministrando 25-30 U/Kg di concentrato di FVIII per 3 volte a settimana. I pazienti possono continuare ad assumere la profilassi di routine dopo l'adolescenza, o in alternativa per alcuni casi selezionati, come indicato in recenti linee guida internazionali (7), può essere preso in considerazione uno schema di profilassi intermittente, modulato in funzione delle attività sportive e di potenziali episodi traumatici, tenendo conto però della compresenza di artropatia nei pazienti più anziani potrebbe aumentare il rischio di emartro.

È stato dimostrato che circa il 30% dei giovani adulti con grave emofilia può interrompere la regolare profilassi; questi pazienti possono continuare con la profilassi mirata per specifiche attività (8-10).

È ormai prassi consolidata il coinvolgimento del paziente adulto nelle decisioni riguardanti eventuali modifiche o modulazioni del regime profilattico.

In particolare, per alcuni individui che hanno dimostrato un fenotipo più mite, può essere opportuna la modifica della profilassi o può essere preso in considerazione il passaggio al regime on-demand.

In questi casi si rende indispensabile un attento monitoraggio e il regime standard di profilassi dovrebbe essere reintegrato qualora si verificano emorragie spontanee o se si manifesta una significativa emartro che può comportare il rischio di sviluppo di artropatia.

Infatti, la riduzione dell'intensità della profilassi può comportare dei rischi, quali la possibilità di incorrere in emorragie che possano causare danni ad articolazioni e compromettere lo stato di salute stabilizzato durante l'infanzia e l'adolescenza in regime di profilassi continuativa.

**La profilassi primaria rappresenta la strategia terapeutica ottimale per la prevenzione delle emorragie e delle conseguenti sequele e dovrebbe essere utilizzata nei bambini con emofilia grave, sin dai primi anni di vita e con durata indefinita.**

**I pazienti adolescenti e adulti affetti da grave emofilia dovrebbero essere incoraggiati a proseguire la profilassi regolare almeno fino a quando non hanno raggiunto la maturità fisica. In alcuni individui che hanno dimostrato un fenotipo più lieve, può essere presa in considerazione una modifica del regime profilattico standard e una terapia più mirata, ma in questi casi, vi deve essere un piano concordato per il monitoraggio e la reintroduzione di profilassi qualora necessario.**

## 3. SICUREZZA DEI CONCENTRATI A BASE DI FATTORE VIII

L'infusione di grandi quantità di prodotti plasmatici da singolo donatore e/o di concentrati plasma-derivati non sottoposti a metodiche virucidiche (11) ha in passato trasmesso epatite virale praticamente a tutti gli emofilici trattati determinando la diffusione dell'infezione da HIV in una quota rilevante di casi.

È ormai passato quasi un quarto di secolo da quando i fattori VIII sono stati prodotti per la prima volta con le tecniche del DNA ricombinante, nonché da quando i fattori di origine plasmatica sono stati resi sicuri dalla contaminazione con i virus ematogeni (epatitici, HIV) che tanti gravi problemi avevano creato negli anni '70 e '80.

Negli ultimi decenni, la sicurezza in termini di infettività dei prodotti ricombinanti e plasma-derivati è andata sempre più aumentando. La letteratura scientifica documenta inequivocabilmente che negli ultimi 20 anni non si è registrato alcun caso di trasmissione di virus epatitici e/o HIV (12,13).



Tale profilo di sicurezza è stato recentemente confermato anche nell'ambito del programma di sorveglianza in corso in Europa dal 2008 (European Haemophilia Safety Surveillance System, EUHASS; www.EUHASS.org).

**I concentrati ricombinanti e plasmatici presentano un alto livello di sicurezza infettiva: anche se, come per ogni prodotto biologico, non si può mai garantire il rischio zero.**

#### 4. SVILUPPO DI INIBITORE

Attualmente, la complicità più grave della terapia dell'emofilia ed, in particolare dell'emofilia A grave, è rappresentata dallo sviluppo di alloanticorpi inibitori, che possono rendere inefficace la terapia sostitutiva con concentrati di FVIII, limitando l'accesso dei pazienti allo standard di cura più efficace ed esponendoli ad un aumentato rischio di morbilità (14,15).

I pazienti a maggior rischio di sviluppo di inibitore sono i bambini con emofilia grave che vengono per la prima volta esposti al trattamento sostitutivo. Il rischio di sviluppo d'inibitore si riduce fortemente nei pazienti che sono stati trattati con concentrati di FVIII per oltre 50-150 esposizioni (pazienti già precedentemente trattati, PTPs) tuttavia, persiste seppure in misura molto più ridotta anche in età più avanzate (16).

Numerosi studi sperimentali in vitro e nell'animale hanno valutato se vi fosse una differenza nella capacità dei concentrati di Fattore VIII di diversa origine (ricombinante o plasmatica) di determinare un maggiore rischio di sviluppo di inibitore (17,18). Questi studi non hanno per ora fornito risultati conclusivi. Tale situazione d'incertezza giustifica l'esecuzione di uno studio clinico controllato (lo studio SIPPET, Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed patients), che è stato disegnato ed avviato per stabilire se i prodotti ricombinanti e plasmatici sono egualmente immunogenici o se esistono diversità nel rischio di sviluppo di inibitori.

L'approccio terapeutico in presenza di inibitore risulta assai problematico e, nei casi in cui è possibile attuare la terapia sostitutiva con FVIII, la dose iniziale deve essere comprensiva della quota di Fattore VIII necessaria per neutralizzare l'anticorpo e di quella richiesta per ottenere l'incremento desiderato del Fattore VIII circolante. Il trattamento di immunotolleranza richiede quindi dosaggi molto elevati fino a 100-200 UI/kg al giorno. La dose media è di circa 270.000 UI al mese. Il costo annuo può arrivare a 2,2 milioni di € con il prodotto ricombinante e 300 mila € con prodotto plasmaderivato.

Alcune aziende farmaceutiche, consapevoli del possibile aggravio sulla spesa derivante dalla presenza di immunotolleranza propongono sconti ulteriori per quei pazienti che sviluppano inibitori.

**Non sono ad oggi disponibili evidenze conclusive che supportino un aumentato rischio di sviluppo di inibitore in emofilici che, dopo un numero adeguato di giorni di esposizione (>150 giorni di esposizione (ED)), cambiano prodotto passando da un concentrato di FVIII plasmaderivato ad uno di origine ricombinante o da un prodotto ricombinante ad un altro. Si deve tuttavia usare cautela nell'attuare o proporre uno switch ad altri prodotti in coincidenza con situazioni particolari (es. chirurgia).**

**Il trattamento di immunotolleranza richiede quindi dosaggi molto elevati fino a 100-200 UI/kg al giorno. La dose media è di circa 270.000 UI al mese. Il costo annuo può arrivare a 2,2 milioni di € con il prodotto ricombinante e 300 mila € con prodotto plasmaderivato.**

#### 5. SCELTA DEI CONCENTRATI DI FATTORE VIII

Nel corso dell'ultimo decennio si è stabilita con ancora maggiore certezza e solidità l'elevata efficacia e sicurezza infettiva dei concentrati di Fattore VIII, sia di origine ricombinante che plasmatica, attualmente disponibili agli emofilici Italiani. Quindi, in base alle evidenze disponibili ad oggi, l'European Association for Haemophilia and associated disorders (EHAD), nelle linee guida emanate



nel 2008 (19), non esprime alcuna raccomandazione in favore dei prodotti di origine ricombinante o di quelli di origine plasmatica. Tale posizione rispecchia quella espressa in merito dalla Federazione Mondiale dell'Emofilia (20) che, nelle linee guida pubblicate nel 2012, non esprime alcuna preferenza sul tipo di prodotto da utilizzare e sottolinea che la scelta dovrebbe considerare anche la costo-efficacia: un contenimento dei costi per la profilassi permetterebbe ad un numero più elevato di pazienti di essere trattato.

Tuttavia, le linee guida del Associazione Italiana dei centri di Emofilia (AICE), redatte nel 2003 (21), sostengono che il Fattore VIII ricombinante deve rappresentare il prodotto di scelta per la terapia sostitutiva, pur sottolineando, che i concentrati plasma-derivati sono dotati di pari efficacia e la loro sicurezza virale ha raggiunto un grado elevato ed è in continuo miglioramento. Secondo tali linee guida quindi l'introduzione del Fattore VIII ricombinante deve essere gradualmente estesa a tutti gli emofilici A in accordo ai seguenti criteri di priorità (in ordine decrescente):

- 1) Pazienti mai precedentemente trattati (PUPs) (Raccomandazione di grado B basata su un livello di evidenza IIb).
- 2) Pazienti HCV e HIV negativi (Raccomandazione di grado B basata su un livello di evidenza IIb).
- 3) Pazienti con infezione da HIV (Raccomandazione di grado C basata su un livello di evidenza IV).
- 4) Pazienti con infezione da HCV (Raccomandazione di grado C basata su un livello di evidenza IV).

**Tutti i concentrati di Fattore VIII disponibili e registrati in Italia sono parimenti efficaci e sicuri (22). La scelta dovrebbe pertanto ricadere sul prodotto che presenta il costo più favorevole per il SSR.**

## 6. SPESA E CONSUMO DEI CONCENTRATI DI FATTORE VIII NELLA REGIONE VENETO

Dai dati del Registro Malattie Rare, aggiornati al giugno 2012, i pazienti con diagnosi di emofilia A che risultano certificati e seguiti da Centri accreditati della Regione Veneto sono complessivamente 359. Di questi, 298 sono residenti in Regione Veneto. Considerando tutti i pazienti veneti con emofilia A, il 67% risulta essere in trattamento. Dei trattati il 78% è in profilassi. I pazienti in trattamento appartenenti alla classe di età 0-14 anni sono tutti in trattamento con ricombinante e risultano così suddivisi per regime di trattamento: 83 % profilassi, 17% on-demand.

Per quanto riguarda i pazienti in trattamento con più di 14 anni, 69 % sono in regime di profilassi: in profilassi, i pazienti che usano il ricombinante rappresentano circa l'85 %. Per cui in Veneto, i pazienti che sono in terapia con emoderivato sono 13, di cui 10 in profilassi e 3 on-demand.

Per quanto riguarda i casi incidenti questi sono stati nell'ultimo anno 12. Quello che emerge dall'analisi dei dati è quindi un importante switch, negli ultimi anni, dalla terapia on-demand al regime di profilassi (che rappresentava fino a qualche anno fa meno del 50% del totale delle prescrizioni) ed un incremento al ricorso di prodotti ricombinanti. Lo switch da prodotti plasmaderivati a ricombinanti riguarda peraltro anche pazienti adulti che erano già in trattamento profilattico e ciò non sembra essere supportato da alcun razionale scientifico, in quanto anche le linee guida dell'AICE non esprimono raccomandazioni in tal senso. Emerge inoltre una percentuale di consumo di FVIII ricombinante di quasi l'80% del totale del consumo di FVIII, che è anche il frutto di una tendenza ingiustificata a passare dal trattamento con plasmaderivato a quello con ricombinante anche nei pazienti adulti e anche per il regime di trattamento on-demand, oltre che per quello profilattico. La Regione del Veneto nel 1998 ha promosso, come Regione capofila, l'Accordo Interregionale per la Plasmaderivazione (AIP), quale progetto di collaborazione interregionale finalizzato al raggiungimento comune, in termini di qualità ed economicità di gestione, dell'obiettivo prioritario dell'autosufficienza, attraverso la raccolta del plasma e la sua lavorazione per la produzione di emoderivati. L'Accordo, formalizzato con DGR n. 3305/98, coinvolge attualmente 11 realtà (Veneto, Abruzzo, Basilicata, Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Liguria, Province Autonome di



Bolzano e Trento, Toscana, Umbria e Valle d'Aosta) per un bacino di oltre 19 milioni di abitanti. Relativamente al Fattore VIII, le attuali modalità di compensazione tra gli aderenti all'Accordo, data l'eccedenza del prodotto da attribuire al mancato utilizzo, considerano solo il costo imputato a livello di fatturazione per il confezionamento dei flaconi di Fattore VIII (escludendo la parte connessa alla raccolta della materia prima, all'immagazzinamento ed al frazionamento, che viene già sostenuta a monte da ogni Regione/P.A. pro-quota), con un valore di cessione di 0,093 € per U.I. Il costo di produzione effettivo è dunque superiore, attestandosi per singolo flacone da 1.000 U.I. intorno ai 450 €. I risultati, dopo 10 anni dall'avvio di tale sperimentazione organizzativa, sono straordinari in termini di miglioramento complessivo del livello di autosufficienza in emoderivati, nonché in termini di crescita qualitativa del sistema. In fase di avvio del programma interregionale, aggregazione che conferisce alla lavorazione industriale circa il 45% del plasma nazionale, la domanda di Fattore VIII era superiore alla quantità di prodotto che la convenzione era in grado di mettere a disposizione. Da circa 4-5 anni, nell'ambito di queste Regioni/Province Autonome, si sta assistendo ad una inversione di tendenza, a fronte di un trend sostanzialmente costante di ritiro del prodotto (13-15 milioni di unità/anno), con un aumento della quantità dell'intermedio di lavorazione ("pasta di crio") e del prodotto finito, per effetto della costante crescita delle quantità e della qualità del plasma regionale oltre al miglioramento delle attività industriali. Infatti, nel corso dell'ultimo quinquennio si è verificato un trend medio di crescita nella raccolta del plasma AIP di circa +4% all'anno che ha permesso all'AIP di raggiungere la quota di circa 343.000 kg plasma alla fine del 2012, di cui circa 323.000 kg di plasma A + B.

Si sta verificando, quindi, un progressivo disallineamento tra le potenzialità produttive dell'AIP pari a circa 40 milioni di unità/anno di Emoclot (resa media tra plasma A + B di 120 U.I./kg plasma) e la domanda, tra i 13 e i 15 milioni di unità/anno. Tale disallineamento è quindi di almeno 25 milioni di U.I. su base annua (con trend in incremento), comportando ad oggi una disponibilità tra magazzino fisico e semilavorato equivalente a oltre 120 milioni di U.I., i cui costi sono già stati assunti dalle Regioni. La titolarità del Veneto è circa il 25% per ognuno dei valori riportati. Non si è verificata finora scadenza di prodotto grazie all'interscambio con le altre Regioni ed anche per il fatto che sono stati da poco avviati Progetti di Cooperazione internazionale, con Paesi extra europei che prevedono nell'arco di un triennio la cessione, a titolo non oneroso, di 33 milioni di U.I. di Fattore VIII per conto delle Regioni che aderiscono all'AIP.

Il recente Accordo Stato Regioni n. 37 del 7 febbraio 2013 relativo all'esportazione di prodotti plasmaderivati per fini umanitari introduce due nuovi importanti concetti:

- l'impegno del Ministero e delle Regioni per l'utilizzo nazionale appropriato dei plasmaderivati del conto lavorazione;
- le modalità attraverso le quali possa essere previsto il recupero, anche parziale, dei costi di produzione dei plasmaderivati ceduti per fini umanitari.

Dalla tabella in appendice (dati dell'esercizio 2011 del Rapporto ISTISAN 12/53) si evince il basso utilizzo di Fattore VIII plasmatico rispetto al ricombinante (circa il 22% a livello nazionale) con differenze profonde tra le Regioni, con percentuali maggiori per Piemonte (32,50% di plasmatico sul totale), Lombardia (32,02%), Toscana (31,06%) e Sicilia (30,72%). Il Veneto ha una domanda di plasmatico del 19,06%, di poco inferiore alla media nazionale. Il Veneto è la seconda Regione in Italia per capacità produttiva con 10.599.248 U.I., seconda alla sola Lombardia con 16.256.624 U.I. (**vedi appendice 1**). Risulta quindi evidente che, ad oggi, a fronte di un modesto accesso al prodotto Fattore VIII del conto lavorazione la situazione tende inesorabilmente ad ingigantirsi in assenza di interventi correttivi, tenuto conto anche del fatto che importanti Paesi europei, quali Germania e Spagna, hanno adottato strategie terapeutiche diverse prevedendo per il prodotto plasmatico uno spazio molto più significativo (tra il 40 ed il 50% del totale), aspetto che sembra non essere sufficientemente analizzato in ambito nazionale. I dati di consumo e spesa regionali per l'anno 2012 (fonte: Datawarehouse regionale), mostrano un consumo di prodotti a base di FVIII di quasi 24,5 milioni di U.I., con una spesa di quasi 14 milioni di € (**tabella 1**). La quota di prodotti plasmaderivati rappresenta circa il 28% dei consumi totali e tale percentuale include peraltro anche le quote di FVIII



utilizzato nel trattamento della malattia di von Willebrand, quindi, presumibilmente, la quota dei plasmaderivati utilizzata nei pazienti emofilici è ancora più bassa. Poco meno del 24% del totale dei consumi è rappresentato dal prodotto da piano sangue (Emoclot®).

**Tabella 1.**

Dati di spesa e consumo suddivisi per specialità di FVIII nel Veneto per il 2012  
(Datawarehouse regionale estrazioni 23/05/2013)

Tipologia prodotto	Farmaci	Spesa €	Quantità U.I.	% Spesa Farmaco su Totale	% Quantità Farmaco su Totale
Plasmaderivato	Emoclot	€ 693.247	5.821.000	4,96%	23,77%
	Haemate	€ 184.577	330.500	1,32%	1,35%
	Fanhdi	€ 307.108	670.000	2,20%	2,74%
	Haemoctin	€ 18.656	53.000	0,13%	0,22%
Ricombinante	Refacto	€ 3.143.029	4.174.000	22,49%	17,04%
	Kogenate	€ 5.183.577	7.803.500	37,09%	31,86%
	Helixate nexgen	€ 810.596	1.229.000	5,80%	5,02%
	Advate	€ 3.635.145	4.411.500	26,01%	18,01%
<b>TOTALE</b>		<b>€ 13.975.935</b>	<b>24.492.500</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>

Considerando che la Regione Veneto nel 2011 ha avuto una capacità produttiva di Emoclot® di circa 10.600.000 UI ed un consumo rilevato pari a 5.821.000 UI ne deriva un'eccedenza pari a circa 4.779.000 UI. Se questa quantità di Emoclot®, il cui costo è già stato sostenuto dalla Regione, venisse utilizzata in sostituzione al Fattore VIII ricombinante, per il quale si può stimare un costo medio (pesato per i consumi) per UI di € 0,63 (i costi dei prodotti a base di Fattore VIII sono riportati in appendice 2, mentre in appendice 3 sono riportati i costi medi del trattamento in profilassi) si otterrebbe un risparmio pari a € 3.010.770. Da un punto di vista finanziario, va anche sottolineato che questo risparmio potrebbe essere ancora maggiore, in quanto in Regione sono a disposizione circa 30 milioni di UI, tra prodotti plasmatici e semilavorato, con costi anche questi già sostenuti dalla Regione. Qualora si dovesse decidere di sostituire la stessa quantità di ricombinante (cioè 30 milioni di UI con un costo medio di € 0,63 per UI) con il prodotto da piano sangue, questo comporterebbe un risparmio di circa 18,9 milioni di €.

Questo risparmio faciliterebbe il rispetto dei Tetti della Spesa Farmaceutica sul FSN. Infatti, il costo dei farmaci a base di Fattore VIII, essendo questi classificati in A-PHT, incide sulla Spesa Territoriale, la quale con i nuovi parametri imposti dalla "Spending Review" dal 2013 non potrà superare il Tetto del 11,35% del FSN.

**Il consumo di Fattore VIII nella Regione Veneto, anno 2012, è stato di circa 24,5 milioni di UI, con una spesa di quasi 14 milioni di €. Solamente 5,8 milioni di UI, pari a quasi il 24% del totale dei consumi, è rappresentato dal prodotto da piano sangue.**

**Il Veneto nel 2011 ha prodotto 10,6 milioni di UI di Fattore VIII da piano sangue, che se fossero stati interamente utilizzati, avrebbero comportato un risparmio di 3 milioni di €. Questo risparmio potrebbe arrivare a circa 18,9 milioni di €, qualora si utilizzassero i 30 milioni di UI di plasmaderivato da piano sangue a disposizione in Veneto, in sostituzione della stessa quantità di ricombinante.**





## 7. SINTESI

- **Ricorso al prodotto plasmaderivato e possibili risparmi.** Non vi sono preclusioni, dal punto di vista scientifico, all'utilizzo del plasmaderivati nei pazienti non precedentemente trattati (PUP). Il prodotto plasmaderivato è sicuro al pari del prodotto ricombinante; come per tutti i farmaci, e a maggior ragione per i farmaci biologici quali sono i plasmaderivati e i prodotti ricombinanti, la sicurezza assoluta non è intrinsecamente raggiungibile. Non vi sono evidenze di differenze significative tra i prodotti plasmaderivati presenti nel mercato italiano. Nonostante tali evidenze, ad oggi in Veneto, il plasmaderivato rappresenta il 28% dei consumi totali di Fattore VIII e solamente il 23,8% del totale è rappresentato dal prodotto da piano sangue (Emoclot®). Peraltro i costi del prodotto Emoclot del conto lavorazione sono completamente già assunti dal SSR del Veneto per la produzione di ca. 10,6 milioni UI di Fattore VIII/anno, dei quali ne vengono utilizzati poco più della metà; ciò a dimostrazione di un netto disallineamento tra produzione e ritiro. Questo trend si discosta peraltro rispetto al comportamento di altre regioni italiane, come la Lombardia ed il Piemonte, dove il consumo del plasmaderivato è sensibilmente superiore in termini percentuali (circa 32% del totale della domanda di FVIII) e, in misura ancora maggiore, rispetto al comportamento di altri Paesi europei, quali Germania e Spagna, che hanno adottato strategie terapeutiche diverse prevedendo per il prodotto plasmatico uno spazio molto più significativo (tra il 40 ed il 50% del totale). Il Veneto nel 2011 ha prodotto 10,6 milioni di UI di Fattore VIII da piano sangue, che se fossero stati interamente utilizzati, avrebbero comportato un risparmio di 3 milioni di €. Si evidenzia inoltre che in Regione sono a disposizione circa 30 milioni di UI tra prodotti plasmatici e semilavorato (con costi anche questi già sostenuti dalla Regione), e qualora si dovesse decidere di sostituire la stessa quantità di ricombinante con il prodotto da piano sangue, questo comporterebbe un risparmio di circa 18,9 milioni di €.

- **Equivalenza, in termini di efficacia e sicurezza, e conseguente interscambiabilità di tutti i prodotti a base di FVIII ricombinante.** Non vi è dimostrazione di aumentato rischio di sviluppo di inibitore passando da un concentrato di FVIII di origine ricombinante ad un altro nei pazienti già precedentemente trattati (PTP) con almeno 150 giorni di esposizione ( $\geq 150$  ED). La scelta pertanto dovrà privilegiare il prodotto che presenta il costo più favorevole per il SSR.

- **Switch da ricombinanti a plasmaderivati, nei pazienti adulti già in trattamento profilattico con ricombinante.** Non vi è dimostrazione di aumentato rischio di sviluppo di inibitore nel passaggio da prodotti ricombinanti a plasmaderivati e viceversa. Lo switch può essere in ogni caso considerato solo nei PTP ( $\geq 150$  ED).

- **Nei pazienti già in trattamento con il prodotto plasmaderivato non sono dimostrati vantaggi in caso di switch a prodotti ricombinanti.** Risulta pertanto più razionale, per questi pazienti, proseguire il trattamento con il plasmaderivato.

- **Protocolli di immunotolleranza a seguito di comparsa di inibitore in caso di trattamento con Fattore VIII ricombinante.** Non esistono motivazioni scientifiche che obblighino ad impiegare il prodotto precedentemente utilizzato. Non vi è dimostrazione di aumentato rischio di sviluppo di inibitore passando da un concentrato di FVIII di origine ricombinante ad un altro. Non vi è dimostrazione di aumentato rischio di sviluppo di inibitore nemmeno passando da un concentrato di FVIII di origine ricombinante ad uno plasmaderivato.

## 8. CONCLUSIONI

Con l'Accordo Stato Regioni n. 66 del 13 marzo 2013 sono stati puntualmente definiti i percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da Malattie Emorragiche Congenite (MEC). Nell'ambito delle terapie, il presente documento si focalizza sul Fattore VIII, ma si inserisce in un programma più ampio di azioni finalizzate all'appropriatezza, e intende fornire un contributo su



una materia sulla quale esiste un ampio dibattito a livello nazionale ed internazionale. Va sottolineato in ogni caso che la scelta di utilizzare un prodotto rispetto ad un altro, o di modificare la terapia in atto, va sempre condivisa con il paziente, dopo averlo adeguatamente informato.

1. Poiché, in base alle evidenze disponibili ad oggi, tutti i prodotti a base di FVIII, sia di origine plasmatica che ricombinante, presentano un alto livello di sicurezza infettiva e sono ritenuti tutti parimenti efficaci e sicuri, può essere presa in considerazione l'opportunità di riutilizzare il plasmaderivato nei pazienti adulti già lungamente trattati in precedenza con plasmaderivato e successivamente posti in trattamento con Fattore VIII ricombinante, valutando la situazione caso per caso.
2. Nei pazienti in trattamento con il prodotto plasmaderivato, non essendo dimostrati vantaggi in caso di switch a prodotti ricombinanti, si raccomanda di proseguire la terapia con il prodotto plasmaderivato.
3. Non essendo riconosciute differenze significative tra i plasmaderivati di FVIII presenti sul mercato italiano, la scelta deve privilegiare il prodotto da piano sangue regionale.
4. Considerata la sostanziale equivalenza, in termini di efficacia e sicurezza, e quindi l'intercambiabilità di tutti i prodotti a base di FVIII ricombinante in commercio in Italia, è eticamente doveroso utilizzare al meglio le risorse del SSR, anche mettendo in concorrenza le ditte produttrici, al fine di ottenere il miglior prezzo possibile. Nella valutazione dei costi comparativi va tenuto in considerazione anche il prezzo offerto per il trattamento dell'immunotolleranza.
5. Nei pazienti naive, è in ogni caso responsabilità del medico, garantita la miglior tutela della salute del proprio assistito, indirizzare la propria scelta verso il prodotto ricombinante che presenta il costo più favorevole per il SSR.
6. Nei pazienti già in trattamento con prodotto ricombinante, dopo un numero adeguato di giorni di esposizione ( $\geq 150$  ED), è opportuno valutare con il paziente, nel rispetto delle specifiche necessità individuali, la possibilità di utilizzare il prodotto ricombinante che presenta il costo più favorevole per il SSR.
7. Nei pazienti che necessitano di protocolli di immunotolleranza a seguito di comparsa di inibitore in corso di trattamento con FVIII ricombinante, non vi sono motivazioni scientifiche che obblighino ad impiegare il prodotto precedentemente utilizzato. Si raccomanda di utilizzare il prodotto - plasmatico o ricombinante - che presenta il costo più favorevole per il SSR.
8. L'istituzione di un gruppo tecnico regionale permanente con il compito di raccogliere e analizzare i dati attuali e prospettici relativi al trattamento dei pazienti emofilici. A tale gruppo tecnico dovrebbe essere assegnato il compito di proporre interventi per il miglioramento della qualità dell'assistenza del paziente emofilico. In tale gruppo si dovrebbe prevedere la presenza della rappresentanza delle associazioni dei pazienti emofilici della Regione Veneto e delle associazioni dei donatori di sangue.
9. Si ritiene opportuno che le risorse che potranno essere rese disponibili a seguito di minori costi sui capitoli relativi alla spesa farmaceutica grazie all'applicazione delle presenti raccomandazioni, possano in parte essere utilizzate per sostenere l'innovazione terapeutica e per sviluppare al meglio la rete di assistenza e la presa in carico del paziente emofilico nel Veneto, anche attraverso l'applicazione dell'Accordo Stato Regioni n. 66 del 13 marzo 2013 relativo ai percorsi assistenziali dei pazienti affetti da MEC.
10. La Regione Veneto si impegna ad attivare iniziative di educazione scientifica e di informazione indipendente per i pazienti emofilici, con la collaborazione dei clinici, associazioni dei pazienti e associazioni dei donatori.



## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Lusher JM et al. Haemophilia 1995; 1: 2-10.
2. Fletcher ML et al. Br Med J 1983; 287: 1754-57.
3. Nilsson IM et al. J Intern Med 1992; 232: 25-32.
4. Aledort LM et al. J Intern Med 1994; 236: 391-9.
5. Manco-Johnson MJ et al. N Engl J Med 2007; 357: 535-44.
6. Gringeri A et al. J ThrombHaemost 2011; 9: 700-710.
7. Richards M et al. Br J Haematol 2010; 149: 498-507.
8. Fischer K. Haemophilia 2001; 7: 544-550.
9. van Dijk et al. Haematologica 2005; 90: 494-498.
10. Richards et al. Haemophilia 2007; 13: 473-479.
11. Kernoff PBA et al. Br J Haematol 1985; 60: 469-79.
12. Tabor E. et al. Transfusion 1999; 39: 1160-8.
13. Mannucci PM et al. Blood Transfus 2010; 8: 288-91.
14. Astermark J et al. Haemophilia 2010; 16: 66-70.
15. Astermark J et al. Haemophilia 2010; 16: 747-66.
16. Hay CR et al. Blood 2011; 117: 6367-70.
17. Delignat S et al. Haematologica 2007; 92: 1423-6.
18. Dasgupta S et al. Blood 2007; 109: 610-2.
19. European principles of haemophilia care Haemophilia (2008); 14: 361-374.
20. Guidelines for the Management of Hemophilia. Treatment guidelines working group on behalf of the world federation of hemophilia. Haemophilia 2012: 1-47.
21. Santagostino E. Linee guida per la terapia sostitutiva dell'emofilia e dei difetti ereditari.
22. Mannucci M et al. Blood 2012; 119: 4108-4114

## COMPONENTI DEL GRUPPO MULTIDISCIPLINARE:

**Dott. A. Breda**, Coordinatore del CRAT (Coordinamento Regionale Attività Trasfusionali, Regione del Veneto); **Dott. G. Castaman**, Responsabile del Centro malattie emorragiche e trombotiche Ospedale "S. Bortolo" ULSS 6 Vicenza; **Dott.ssa P. Facchin**, Responsabile del Coordinamento Regionale per le Malattie Rare, Regione del Veneto; **Dott.ssa A. Ferrarese**, Direttore Farmacia Ospedaliera, ULSS 18 Rovigo; **Dott. G. Gandini**, Responsabile Centro Emofilia, UOC di Medicina Trasfusionale, AOUI Verona; **Dott.ssa T. Gasparetto**, Responsabile Programma per la Ricerca l'Innovazione e l'Health Technology Assessment (PRIHTA), Regione Veneto; **Dott.ssa E. Ghiotto**, Dirigente Farmacista, Servizio di Farmacia ULSS 9 Treviso; **Dott.ssa A. Pedrini**, Direttore di Farmacia Ospedaliera ULSS 15 Camposampiero; **Prof. F. Rodeghiero**, Direttore Dipartimento di terapia cellulare ed ematologia, Ospedale "San Bortolo" ULSS 6 Vicenza; **Dr.ssa G. Scroccaro**, Responsabile del Servizio Farmaceutico Regionale, Regione Veneto; **Dott. G. Tagariello**, Responsabile Unità Operativa Centro Trasfusionale, ULSS 8 Castelfranco Veneto; **Dott. M. Tessarin**, Direttore Sanitario, Presidio Ospedaliero di Treviso "S. Maria di Ca' Foncello"; **Dott.ssa M. Tommasi**, Dirigente Farmacista, Servizio di Farmacia, AOUI Verona; **Dott. E. Zanon**, Responsabile Centro Emofilia, Clinica Medica II, Azienda Ospedaliera di Padova.

## COORDINAMENTO SCIENTIFICO:

**Dott. A. Aiello**, Economista, Coordinamento Regionale sul Farmaco, Regione del Veneto; **Dott.ssa E. Visentin**, Farmacista, Coordinamento Regionale sul Farmaco, Regione del Veneto.



# REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

10/12

Appendice 1. Domanda e Consumo di FVIII e Capacità Produttiva di Prodotto Plasmatco da Piano sanguie nelle Regioni Italiane - Anno 2011 Fonte: Rapporto ISTISAN 12/53

Regioni/pp.AA.	Domanda tot. di FVIII	Domanda di FVIIIip	INDICE (1) domanda FVIII Plasmatco su Totale	Ritiro FVIIIip da c/lavoro	INDICE (2) ritiro FVIII Plasmatco in c/lavoro su domanda FVIIIip	INDICE (3) ritiro FVIII Plasmatco in c/lavoro su domanda FVIII Totale	Capacità produttiva	INDICE (4) ritiro FVIII Plasmatco in c/lavoro su capacità produttiva
Abruzzo	4.868.750	276.000	5,67%	44.000	15,94%	0,90%	2.062.596	2,13%
Basilicata	4.224.500	22.000	0,52%	22.000	100,00%	0,52%	677.001	3,25%
P.A. Bolzano	3.350.750	1.140.000	34,02%	360.000	31,58%	10,74%	909.996	39,56%
Emilia Romagna	25.682.750	4.756.500	18,52%	2.175.000	45,73%	8,47%	8.969.980	24,25%
Friuli Venezia Giulia	4.601.500	986.000	21,43%	808.000	81,95%	17,56%	3.510.867	23,01%
Liguria	8.634.000	1.916.000	22,19%	835.000	43,58%	9,67%	2.641.563	31,61%
P.A. Trento	2.455.000	125.000	5,09%	0	0,00%	0,00%	864.225	0,00%
Valle d'Aosta	608.000	147.000	24,18%	147.000	100,00%	24,18%	371.208	39,60%
Veneto	24.617.500	4.692.000	19,06%	4.178.000	89,05%	16,97%	10.599.248	39,42%
Toscana	27.252.000	8.465.000	31,06%	4.690.000	55,40%	17,21%	8.906.583	52,66%
Umbria	3.261.000	315.000	9,66%	251.000	79,68%	7,70%	1.175.974	21,34%
<b>AIP</b>	<b>109.555.750</b>	<b>22.840.500</b>	<b>20,85%</b>	<b>13.510.000</b>	<b>59,15%</b>	<b>12,33%</b>	<b>40.689.241</b>	<b>33,20%</b>
Calabria	17.725.750	2.583.500	14,57%	657.000	25,43%	3,71%	1.806.867	36,36%
Campania	33.881.750	6.911.000	20,40%	965.000	13,96%	2,85%	2.004.108	48,15%
Lazio	84.058.750	12.518.500	14,89%	4.083.000	32,62%	4,86%	3.571.763	114,31%
Lombardia	68.514.250	21.935.500	32,02%	12.250.500	55,85%	17,88%	16.256.624	75,36%
Marche	8.323.000	2.261.000	27,17%	2.029.000	89,74%	24,38%	3.670.638	55,28%
Molise	2.459.000	317.000	12,89%	50.000	15,77%	2,03%	428.791	11,66%
Piemonte	31.761.750	10.323.500	32,50%	7.656.000	74,16%	24,10%	8.388.522	91,27%
Puglia	31.573.250	6.318.000	20,01%	2.799.000	44,30%	8,87%	4.019.190	69,64%
Sardegna	11.186.500	360.000	3,22%	216.000	60,00%	1,93%	1.343.187	16,08%
Sicilia	17.122.500	5.259.500	30,72%	1.953.000	37,13%	11,41%	5.347.087	36,52%
<b>ITALIA</b>	<b>417.389.250</b>	<b>91.928.500</b>	<b>22,02%</b>	<b>46.168.500</b>	<b>50,22%</b>	<b>11,06%</b>	<b>87.538.531</b>	<b>52,74%</b>

Direzione Attuazione Programmazione Sanitaria  
Palazzo Molin - S. Polo, 2513 - 30125 Venezia  
Tel 041/2793500-3441 - Fax 041/2793599  
Cod. Fisc. 80007380279  
P.I.E. 02392630279



**Appendice 2. Prodotti a base di Fattore VIII (ATC: B02BD02) in commercio di cui sono stati rilevati consumi nel Veneto nel 2011 e primo trimestre 2012, con relativi prezzi d'acquisto (Gara Regionale 2008 e 2011).**

Tipologia prodotto	Prodotto	Indicazione	Prezzo / UI
Plasmaderivati	<b>Emoclot<sup>®</sup></b>	1) Trattamento e profilassi delle emorragie in pazienti affetti da emofilia A (deficienza congenita di Fattore VIII). 2) Trattamento della deficienza acquisita di Fattore VIII. 3) Trattamento di emofilici con anticorpi contro il Fattore VIII	€ 0,09 *
	<b>Fandhi<sup>®</sup></b>	1) Prevenzione e trattamento di episodi emorragici in soggetti con deficit moderato o grave di Fattore VIII conseguente ad Emofilia A congenita od acquisita. 2) Trattamento degli emofilici A con anticorpi contro il Fattore VIII (inibitori). 3) Trattamento di soggetti con malattia di von Willebrand.	€ 0,42
	<b>Haemate P<sup>®</sup></b>	1) Emofilia A (carenza congenita di Fattore VIII) 2) Carenza acquisita di Fattore VIII. 3) Trattamento di pazienti con anticorpi anti-Fattore VIII (inibitori) 4) Profilassi e trattamento delle emorragie nella malattia di von Willebrand.	€ 0,51
	<b>Haemoctin<sup>®</sup></b>	Trattamento e profilassi delle emorragie nei pazienti con emofilia A (deficit congenito del Fattore VIII).	€ 0,32
Fattori Ricombinanti	<b>Advate<sup>®</sup></b>	Trattamento e profilassi delle emorragie nei pazienti con emofilia A (deficit congenito del Fattore VIII).	€ 0,75
	<b>HelixateNexgen<sup>®</sup></b>		€ 0,62
	<b>Kogenate<sup>®</sup></b>		€ 0,60
	<b>Refacto AF<sup>®</sup></b>		€ 0,68

\* per Emoclot è stato considerato il prezzo da Delibera Piano Sangue (DGR 2771 del 22/09/2009)

**Appendice 3. Costi/anno per la profilassi con prodotti a base di Fattore VIII.**

<b>Prodotto</b>	<b>Costo anno medio pz (bambini 10 kg)*</b>	<b>Costo anno medio pz (bambini 30 kg)*</b>	<b>Costo anno medio pz (bambini 70 kg)*</b>
<b>Emoclot<sup>®</sup></b>	€ 3.942	€ 11.826	€ 27.594
<b>Fandhi<sup>®</sup></b>	€ 18.396	€ 55.188	€ 128.772
<b>Haemate P<sup>®</sup></b>	€ 22.338	€ 67.014	€ 156.366
<b>Haemoctin<sup>®</sup></b>	€ 14.016	€ 42.048	€ 98.112
<b>Advate<sup>®</sup></b>	€ 32.850	€ 98.550	€ 229.950
<b>HelixateNexgen<sup>®</sup></b>	€ 27.156	€ 81.468	€ 190.092
<b>Kogenate<sup>®</sup></b>	€ 26.280	€ 78.840	€ 183.960
<b>Refacto AF<sup>®</sup></b>	€ 29.784	€ 89.352	€ 208.488

\* Sono stati considerate tre categorie di pazienti: bambini con peso medio di 10 kg, bambini con peso medio di 30 kg e adulti con peso medio di 70 kg. Dosi: 20-40 UI/kg ad intervalli di 2-3 giorni (considerati: dose media 30 UI/kg ogni 2,5 gg).

Per Emoclot è stato considerato il prezzo da Delibera Piano Sangue (DGR 2771 del 22/09/2009), mentre per gli altri prodotti sono stati considerati i prezzi da Gara Regionale 2008 e 2011.