



ORIGINAL
RESEARCH

Valutazione comparativa dei costi della terapia sostitutiva nel trattamento della malattia di von Willebrand

Cost-minimization analysis of replacement therapy in the treatment of von Willebrand disease

Giancarlo Castaman¹

¹ Centro Malattie Emorragiche, Dipartimento Cardioracovascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

ABSTRACT

BACKGROUND: Replacement therapy with von Willebrand factor (VWF)/factor VIII (FVIII) concentrates represents an effective approach for patients with von Willebrand disease (VWD) who are unresponsive to desmopressin. However, various concentrates are available, with heterogeneous VWF content and VWF/FVIII ratio.

AIM: To compare the costs associated to the replacement therapy with VWF/FVIII concentrates in Italy.

METHODS: A cost-minimization analysis was performed to compare the pharmaceutical costs per patient of alternatives available for replacement therapy of VWD in the prospective of the Italian National Health Service. For each alternative the analysis calculated the number of vials, and relative costs, required to reach the target levels of VWF:RCo in patients who undergone to major surgery, minor surgery, spontaneous bleeding and prophylaxis.

RESULTS: Haemate P[®] is associated with the lowest FVIII dosage, numbers of vials used and costs in all the clinical situations and at all the dosages considered. With Haemate P[®] the average costs in major surgery, minor surgery, spontaneous bleeding, and prophylaxis was € 710.94, € 592.45, € 473.96, and € 592.45, respectively. While the costs associated to Fanhdi[®], Wilate[®], and Wilfactin[®] was: € 1,309.28, € 1,071.23, € 952.20, and € 1,190.25; € 1,512.45, € 1,344.40, € 1,176.35, and € 1,344.40; € 3,814.09, € 3,269.22, € 3,269.22, and € 3,814.09.

CONCLUSIONS: Treatment with Haemate P[®], which presents a low FVIII content, allows to reach the target level of VWF:RCo with a lower number of vials and lower costs for the NHS.

Keywords

von Willebrand disease; von Willebrand factor; Factor VIII

LA MALATTIA DI VON WILLEBRAND

La malattia di von Willebrand (VWD – *von Willebrand disease*) è il più frequente disordine emorragico ereditario, con una prevalenza di circa l'1% secondo studi di popolazione, ma con una prevalenza di casi clinicamente rilevanti 10 volte inferiore [1]. Il Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite 2013, che riporta i dati relativi a 50 dei 55 Centri Emofilia presenti in Italia, indica un totale di 9.461 soggetti affetti da disordini della coagulazione, di cui il 24% con diagnosi di VWD (prevalenza pari a 3,8/100.000) [2]. Il disordine si trasmette principalmente per ereditarietà autosomica dominante, più raramente recessiva, ed è causato dalla ca-

renza quantitativa (totale o parziale) o da anomalie qualitative del fattore di von Willebrand (VWF – *von Willebrand factor*), glicoproteina multimerica plasmatica di grandi dimensioni che nel processo emostatico ha il duplice ruolo di mediare l'adesione piastrinica e fungere da carrier per il fattore VIII (FVIII), proteggendolo dall'inattivazione precoce a opera del sistema della proteina C attivata [1,3]. I pazienti con VWD possono infatti presentare una deficienza coagulativa secondaria di FVIII a causa della drastica riduzione dell'emivita del FVIII conseguente alla carenza di VWF [4].

Clinicamente la VWD è caratterizzata da sanguinamenti mucocutanei e meno frequentemente da emartrosi e presenza di ematomi

Corresponding author

Giancarlo Castaman
giancarlo.castaman@unifi.it

Disclosure

This analysis was financially supported by CSL Behring

dei tessuti molli; la severità della tendenza al sanguinamento è solitamente proporzionale al grado di deficienza primaria di VWF e di deficienza secondaria di FVIII [5].

Diagnosi

La diagnosi di VWD si basa, oltre che sulla presenza di ridotti livelli plasmatici di VWF, anche sulla storia personale e familiare di eventi emorragici spontanei e deve prevedere la valutazione dello score emorragico (BS – *bleeding score*) mediante un questionario *ad hoc* per indagare frequenza e severità dei sintomi di sanguinamento [6]. Tra i test di laboratorio necessari per la diagnosi di VWD il dosaggio specifico dell’agglutinazione delle piastrine in presenza di ristocetina (VWF:RCo) rappresenta il test di riferimento per indagare l’attività del VWF. In particolare, la diagnosi di VWD, dopo anamnesi personale e familiare, è basata sulla presenza di livelli di VWF:RCo < 40 UI/dl [1]. Ulteriore caratterizzazione del tipo di malattia viene effettuata mediante dosaggio immunologico del VWF (VWF:Ag), dosaggio dell’attività coagulante del FVIII (FVIII:C), analisi della composizione multimerica del VWF, test dell’agglutinazione piastrinica in presenza di ristocetina (RIPA), analisi del legame del VWF al FVIII:C e tempo di emorragia con metodo di Ivy stan-

dardizzato o tempo di chiusura con PFA 100* [1,5].

Classificazione

Sulla base delle caratteristiche genotipiche, fenotipiche e cliniche la VWD viene classificata in 3 tipi: il tipo 1 e il tipo 3 rappresentano un deficit quantitativo rispettivamente parziale e totale di VWF, mentre il tipo 2 (che comprende 4 sottotipi: 2A, 2B, 2M e 2N) riflette difetti qualitativi del VWF. In Tabella I sono riassunte le caratteristiche principali dei diversi tipi di VWD [1,5].

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

L’obiettivo del trattamento nei pazienti con VWD è correggere il duplice difetto dell’emostasi causato dal deficit qualitativo o quantitativo di VWF e dalla conseguente riduzione dei livelli circolanti di FVIII [1,5,8]. Il trattamento di prima scelta è rappresentato dalla desmopressina (1-desamino-8-D-arginin-vasopressina – DDAVP) un analogo sintetico delle vasopressina, originalmente progettata per il trattamento del diabete insipido. Il farmaco agisce inducendo il rilascio di VWF dalle cellule endoteliali nel plasma ed è in grado di aumentare la concentrazione plasmatica di VWF e FVIII quando sommini-

	Tipo 1	Tipo 2A	Tipo 2B	Tipo 2M	Tipo 2N	Tipo 3
Difetto VWF	Quantitativo parziale	Qualitativo	Qualitativo	Qualitativo	Qualitativo	Quantitativo totale
Frequenza (%)*	81	15	15	15	15	4
Trasmissione	Autosomica dominante	Autosomica dominante	Autosomica dominante	Autosomica dominante	Autosomica recessiva	Autosomica recessiva
VWF:Ag e VWF:RCo	<ul style="list-style-type: none"> • Pari riduzione da lieve a moderata di VWF:Ag e VWF:RCo nel plasma • VWF:RCo/ VWF:Ag > 0,7 	<ul style="list-style-type: none"> • VWF:RCo ridotto • VWF:Ag nella norma o lievemente ridotto • VWF:RCo/VWF:Ag < 0,6 	<ul style="list-style-type: none"> • VWF:RCo ridotto • VWF:Ag nella norma o lievemente ridotto • VWF:RCo/ VWF:Ag < 0,6 	<ul style="list-style-type: none"> • VWF:RCo ridotto • VWF:Ag nella norma o lievemente ridotto • VWF:RCo/ VWF:Ag < 0,6 	<ul style="list-style-type: none"> • VWF:RCo e VWF:Ag nella norma • VWF:RCo/ VWF:Ag > 0,6 	<ul style="list-style-type: none"> • Assenza livelli misurabili VWF (VWF:Ag < 3 UI/dl)
FVIII:C	Nelle forme lievi FVIII è normale, in forme più gravi è ridotto in proporzione a VWF	Nella norma o lievemente ridotto	Nella norma o lievemente ridotto	Nella norma o lievemente ridotto	Molto ridotto	FVIII = 1-5 UI/dl
RIPA	Ridotto	Ridotto	Aumentato	Ridotto	Nella norma	Ridotto
Pattern multimerico	Nella norma	Mancanza multimeri ad elevato o intermedio peso molecolare	Mancanza multimeri di elevato peso molecolare	Nella norma	Nella norma	-
Manifestazioni cliniche	La severità del sanguinamento mucocutaneo è solitamente correlata al grado di deficit di VWF e FVIII	Emorragie mucocutanee (epistassi, ecchimosi, menorragia e sanguinamento gastrointestinale). Rischio maggiore rispetto al tipo 2M	Emorragie mucocutanee (epistassi, ecchimosi, menorragia e sanguinamento gastrointestinale)	Emorragie mucocutanee (epistassi, ecchimosi, menorragia e sanguinamento gastrointestinale)	Sintomi che potrebbero suggerire emofilia A lieve-moderata, principalmente legati a traumi o interventi chirurgici	Grave tendenza al sanguinamento caratterizzato non solo da emorragie mucocutanee ma anche da ematrosi ed ematomi muscolari

Tabella I. Classificazione von Willebrand disease [1,5,7]

* Calcolata sui 2.305 pazienti con VWD inseriti nel Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite 2013 [2]

strato a pazienti con lieve emofilia A e VWD [1,5].

Poiché la risposta alla desmopressina è molto eterogenea è necessario effettuare un'infusione test prima di pianificare un suo eventuale uso. La risposta viene valutata dopo 1 e 4 ore dall'infusione o somministrazione sottocutanea ed è definita parziale in presenza di livelli di FVIII:C e VWF:RCo, di almeno 30 UI/dl o completa, qualora questi superino le 50 UI/dl dopo la somministrazione[1]. In Tabella II sono riportate le risposte a DDAVP nei diversi tipi di VWD [1,5].

In generale, il trattamento con DDAVP è indicato nei pazienti con livelli post-infusione > 50 UI/dl in caso di episodi emorragici e procedure chirurgiche o invasive minori. Dovrebbe essere invece evitato nei pazienti con test RIPA elevato (tipo 2B), a causa del rischio di trombocitopenia, mentre in caso di trattamento prolungato o di infusioni ravvicinate nel tempo (pazienti responsivi a DDAVP sottoposti a chirurgia maggiore o procedure ad elevato rischio emorragico) può perdere progressivamente efficacia a causa del rischio di sviluppo di tachifilassi [1].

Terapia di sostituzione

Nei pazienti nei quali il trattamento con desmopressina non è efficace o è controindicato, i livelli di VWF e FVIII possono essere ripristinati mediante infusione di concentrati plasmaderivati contenenti VWF e FVIII [1,5].

In Italia sono disponibili diversi prodotti che differiscono tra loro per il grado di purezza, il contenuto di VWF e FVIII e pattern multimerico. Sebbene non vi siano evidenze derivanti da studi clinici retrospettivi o prospettici che i diversi concentrati a base di VWF e FVIII differiscano in termini di efficacia nel prevenire o arrestare l'emorragia [1,5,9], è opinione comune preferire, al fine di prevedere l'innalzamento dei livelli post-infusione, i prodotti in cui viene dichiarato sia il contenuto di FVIII:C che quello di VWF:RCo e con un rapporto VWF:RCo/FVIII:C ≥ 1 [1,9,10]. Come riportato in Tabella III, le raccomandazioni per il trattamento di pazienti che devono essere sottoposti a interventi di chirurgia maggiore, e nei quali è necessario mantenere

Tipo 1	Solitamente efficace in pazienti con livelli basali di VWF e FVIII > 10 UI/dl
Tipo 2	
2A	Potenzialmente utile ed efficace solo quando è necessario aumentare ridotti livelli di FVIII:C
2B	Generalmente controindicata per il rischio di comparsa transitoria o aggravamento di trombocitopenia
2M	Esperienza limitata in questa tipologia di pazienti, talora efficace
2N	Normalizzazione in genere dei livelli di FVIII:C, ma di breve durata in circolo in quanto compromesso l'effetto stabilizzante del VWF
Tipo 3	Solitamente inefficace

Tabella II. Indicazioni all'uso della DDAVP nei vari tipi di VWD

livelli plasmatici di FVIII:C = 80-100 UI/dl per i primi 2 giorni nel post-operatorio e > 50 UI/dl per i successivi 5-7 giorni, prevedono la somministrazione di una dose di carico di 50-60 UI/kg di VWF:RCo 30 min-1h prima dell'intervento, seguita da una dose simile per i 2 giorni successivi. Nei pazienti con livelli FVIII:C e VWF:RCo < 10 UI/dl sono raccomandate dosi di VWF:RCo = 20-60 UI/kg da somministrare in singola dose o giornalmente in caso di emorragie spontanee e giornalmente, o a giorni alterni, per prevenire il sanguinamento nel corso di procedure invasive. In questo caso l'obiettivo è di mantenere i livelli FVIII:C > 30 UI/dl fino all'interruzione del sanguinamento o fino a guarigione [1].

In generale, dove disponibile, la dose da somministrare dovrebbe essere calcolata sulla base del contenuto di VWF:RCo e definito sulla base della gravità della malattia e del peso corporeo. Nei pazienti con VWD di tipo 3, infatti, nei quali il mantenimento di livelli adeguati è più difficile, potrebbe essere necessario valutare la somministrazione di una dose iniziale di 80 UI/kg di VWF:RCo [11,12].

Durante il trattamento con concentrati VWF/FVIII è importante tenere presente che nei pazienti con VWD la biosintesi di FVIII è normale e pertanto nel caso di infusioni ripetute (per esempio in chirurgia maggiore) è possibile che l'accumulo di FVIII infuso, sommato a quello prodotto a livello endoge-

Indicazione	Dose VWF:RCo (UI/kg)	n. infusioni	Livelli target VWF:RCo
Chirurgia maggiore	50-60	1 al giorno fino a guarigione della ferita	80-100 UI/dl per 5-10 gg
Chirurgia minore	30-60	1 al giorno fino a guarigione della ferita	> 30 UI/dl per 2-4 gg
Emorragia spontanea	20-60	1 al giorno fino alla cessazione dell'emorragia (circa 2-4 gg)	> 30 UI /dl
Profilassi secondaria	40-60	2-3 volte/settimana	

Tabella III. Indicazioni posologiche per il trattamento dei pazienti con VWD

	Confezione valorizzata	VWF (UI)	FVIII (UI)	VWF:RCo/FVIII:C	Prezzo ex-factory
Haemate P®	500 UI/10 ml polv. per soluz. infusione 1 flac. + flac. solv. 10 ml + set	1.200	500	2,4 [11]	236,98 [21]
Fanhdi®	500 UI polv. per soluz. per infusione 1 fiala + 1 siringa preimpilata solv.	600	500	1,2 [23]	238,05 [21]
Wilate®	900 UI + 800 UI soluz. iniett. 1 flac.no polv. + 1 flac. solv. 10 ml + sir.	800	900	0,9 [24]	336,1 [21]
Wilfactin®	Soluz. iniett. 1 flac. 1.000 UI + 1 flac. solv. 10 ml	1.000		-	1.089,74 [22]

Tabella IV. Dettagli dei farmaci confrontati nell'analisi

no, porti a raggiungere livelli plasmatici > 150 UI/dl. Elevati livelli di FVIII sono stati associati a un aumento del rischio di tromboembolismo venoso, pertanto, in caso di trattamenti frequenti e prolungati è necessario monitorare quotidianamente i livelli plasmatici di FVIII:C ed eventualmente associare terapia antitrombotica nelle situazioni più a rischio (e.g., chirurgia protesica ortopedica) [1,5].

Al fine di evitare livelli troppo elevati di FVIII:C, è stato sviluppato, con la sola indicazione per VWD, un concentrato di VWF a basso contenuto di FVIII (Wilfactin®) [12,13]. Tuttavia, con questo prodotto i livelli di FVIII:C si alzano lentamente raggiungendo un picco tra le 6 e 8 ore post-infusione. Pertanto nei pazienti con livelli basali di FVIII:C ≤ 30 UI/dl che richiedono una pronta emostasi potrebbe comunque essere necessaria la somministrazione di una dose di FVIII [5,14].

Tra i concentrati contenenti FVIII e VWF attualmente disponibili, Haemate P®, un concentrato plasmaderivato purificato mediante precipitazione multipla e inattivato mediante pastorizzazione, è il prodotto che presenta la più elevata quantità di VWF:RCo (VWF:RCo/FVIII:C = 2.400 UI/1.000 UI) ed è caratterizzato dalla presenza di un'elevata proporzione di multimeri ad alto peso molecolare, che svolgono un ruolo essenziale nell'emostasi primaria, mentre quelli a peso molecolare minore sono funzionalmente meno attivi [11,15]. Sebbene il rischio di complicanze tromboemboliche è da tenere in considerazione durante il trattamento con Haemate P®, è stato evidenziato che, in virtù dell'elevato rapporto VWF:RCo/FVIII:C, in questi pazienti il rischio di tali complicanze è inferiore rispetto ad altri concentrati [16].

ANALISI DI MINIMIZZAZIONE DEI COSTI

Allo scopo di valutare i rispettivi benefici in termini economici dell'utilizzo dei vari concentrati di VWF e FVIII, è stata condotta

un'analisi di minimizzazione dei costi. Questo tipo di analisi farmacoeconomica viene generalmente condotta allo scopo di identificare l'alternativa terapeutica meno costosa a parità di efficacia clinica [17]. I concentrati VWF/FVIII attualmente in uso presentano una sostanziale equivalenza di termini di efficacia clinica nella prevenzione e trattamento di sanguinamenti spontanei, traumatici o chirurgici [1,5,9,18-20]. Pertanto è stato possibile confrontare i costi sostenuti dal SSN per il trattamento di pazienti con VWD con concentrati contenenti VWF/FVIII o solo VWF.

Metodi

I dosaggi a cui è stato fatto riferimento per il calcolo del costo/paziente tengono conto delle raccomandazioni delle linee guida [1,5]. È stato pertanto calcolato il numero di unità di VWF e FVIII sulla base di dosaggi necessari di VWF:RCo per tipo di intervento. Dove disponibile per ogni alternativa è stata valorizzata la confezione da 500 UI di FVIII, per gli altri prodotti è stata valorizzata la confezione a composizione inferiore [21]. Per i prodotti in classe di rimborsabilità A è stato utilizzato il prezzo ex-factory riportato sull'Informatore Farmaceutico [21], mentre per Wilfactin® che è in classe C è stato utilizzato il prezzo ex-factory di cessione alle farmacie ospedaliere [22].

In Tabella IV sono riportati i farmaci confrontati, il rapporto VWF:RCo/FVIII:C e il prezzo delle confezioni valorizzate.

Risultati

In Tabella V sono riportati, per ogni alternativa considerata, il numero di fiale necessarie per il raggiungimento dei livelli target di VWF:RCo e il rispettivo costo/dose per un paziente di 60 kg. In Figura 1 sono riportati i costi medi per paziente per tipo di intervento.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La malattia di von Willebrand è una diatesi emorragica ereditaria causata da difetti quantitativi o qualitativi del fattore di von Wil-

	Dose VWF:RCo (UI/kg)	vWF:RCo (UI/pz)	Haemate P®			Fanhdi®			Wilate®			Wilfactin®	
			FVIII:C (UI/pz)	Fiale (n/pz)	Costo (€/pz)	FVIII:C (UI/pz)	Fiale (n/pz)	Costo (€/pz)	FVIII:C (UI/pz)	Fiale (n/pz)	Costo (€/pz)	Fiale (n/pz)	Costo (€/pz)
Chirurgia maggiore	50-60	3.000	1.250	3	710,94	2.500	5	1.190,25	3.333	4	1.344,40	3	3.269,22
		3.600	1.500	3	710,94	3.000	6	1.428,30	4.000	5	1.680,50	4	4.358,96
Chirurgia minore	30-60	1.800	750	2	473,96	1.500	3	714,15	2.000	3	1.008,30	2	2.179,48
		3.600	1.500	3	710,94	3.000	6	1.428,30	4.000	5	1.680,50	4	4.358,96
Emorragia spontanea	20-60	1.200	500	1	236,98	1.000	2	476,10	1.333	2	672,20	2	2.179,48
		3.600	1.500	3	710,94	3.000	6	1.428,30	4.000	5	1.680,50	4	4.358,96
Profilassi secondaria	40-60	2.400	1.000	2	473,96	2.000	4	952,20	2.667	3	1.008,30	3	3.269,22
		3.600	1.500	3	710,94	3.000	6	1.428,30	4.000	5	1.680,50	4	4.358,96

Tabella V. Calcolo del numero di fiale necessario a raggiungere il livello target di VWF:RCo e relativo costo per paziente (peso medio 60 kg)

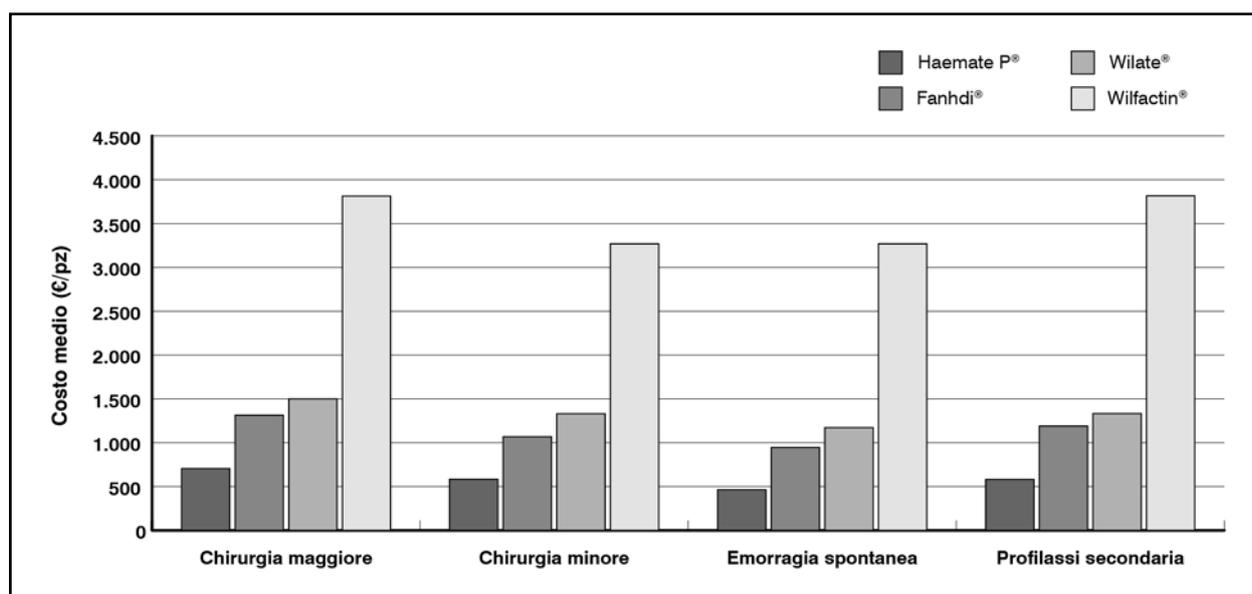


Figura 1. Costi medi per paziente per tipo di intervento

lebrand, glicoproteina che svolge un ruolo chiave nell'adesione piastrinica e nella trasporto e stabilizzazione del fattore VIII.

La desmopressina rappresenta la prima scelta per il trattamento e la prevenzione di episodi emorragici nei pazienti con VWD, anche in considerazione del rischio assente di trasmissione di agenti patogeni e il basso costo. Tuttavia il suo utilizzo è limitato dalla mancata risposta nei pazienti con forme particolarmente rilevanti dal punto di vista clinico come i pazienti con VWD di tipo 1 severa, con VWD di tipo 3 e spesso quelli con VWD di tipo 2 nei quali è presente un grave difetto funzionale del VWF, talvolta associato alla carenza dei multimeri ad alto peso molecolare. Inoltre, l'efficacia e la tollerabilità di DDAVP potrebbe essere influenzata da eventi avversi quali iponatremia, convulsioni cerebrali specialmente nei bambini sotto i due anni di età, o limitazioni all'uso prolungato ad intervalli ravvicinati per lo sviluppo di tachifilassi [1,5,15].

Nei pazienti non responsivi o con controindicazioni all'uso della desmopressina, i concentrati di VWF/FVIII contenenti un assetto multimerico adeguato e un rapporto VWF:RCo/FVIII:C ≥ 1 rappresentano l'opzione ideale per un'efficace prevenzione o controllo delle emorragie attraverso la correzione transitoria dei livelli di VWF:RCo e FVIII:C [15]. L'esperienza clinica riportata in letteratura tuttavia evidenzia che tutti i concentrati utilizzati presentano profili di efficacia sostanzialmente sovrapponibili, rassicurando il clinico sull'ampia disponibilità di prodotti efficaci per il trattamento di questa malattia. Va tuttavia sottolineato che il contenuto assoluto e relativo di FVIII e VWF e l'assetto multimerico possono differire significativamente tra i vari concentrati. Questo fa sì che dal punto di vista laboratoristico si possano ottenere livelli circolanti dei due fattori estremamente eterogenei. Considerata la peculiare cinetica del FVIII, dipendente non solo dalla dose infusa, ma

anche dalla progressiva stabilizzazione del FVIII endogeno da parte del VWF trasfuso, in particolari situazioni si potrebbero ottenere livelli elevati circolanti di FVIII con rischio potenziale di tromboembolismo venoso.

L'analisi di minimizzazione dei costi qui presentata ha confrontato i costi farmaceutici per paziente delle alternative disponibili in Italia per la terapia di sostituzione della VWD. In particolare, è emerso che il trattamento con Haemate P[®], che presenta il maggior rapporto VWF:RCo/FVIII:C (2,4) in accordo con la dose consigliata di VWF:RCo da infondere secondo la situazione clinica, comporta un minor dosaggio di FVIII:C, con l'utilizzo di un numero di fiale inferiore e con minore spesa per il SSN. In particolare, in confronto a Fanhdi[®], che presenta un rapporto VWF:RCo/FVIII:C = 1,2, sebbene il costo/fiala sia quasi sovrapponibile, il dosaggio di FVIII:C, il consumo di fiale e i costi risultano dimezzati per Haemate P[®] per tutti i dosaggi considerati.

Rispetto a Wilate[®], che ha un rapporto VWF:RCo/FVIII:C = 0,9, la quantità di FVIII somministrato, a parità di VWF:RCo

è quasi triplicata (+167%) e il costo/paziente è più del doppio rispetto a Haemate P[®]. Infine, il trattamento con il concentrato contenente solo VWF (Wilfactin[®]) comporterebbe costi per paziente circa 6 volte superiori (nel dosaggio VWF:RCo = 20 UI/kg addirittura quasi 10 volte superiori) rispetto a quelli di Haemate P[®]. Oltre a ciò, per i pazienti con FVIII:C ≤ 30 UI/dl che richiedono una pronta emostasi in situazioni di eventi emorragici acuti importanti, bisogna aggiungere il costo del consumo di FVIII necessario al rapido innalzamento dei livelli plasmatici.

In conclusione, se le evidenze disponibili suggeriscono che tutti i concentrati contenenti FVIII e VWF risultano similmente efficaci per il trattamento dei pazienti con VWD per i quali il trattamento con DDAVP non è efficace o è controindicato, tuttavia l'analisi comparativa dei costi evidenzia che a parità di dosaggio necessario di unità di VWF:RCo nel singolo paziente esiste una disparità significativa di costi e dosi necessarie a seconda del prodotto. Tale aspetto andrà considerato con attenzione nell'ambito di una programmazione farmacoeconomica su larghi numeri di pazienti

BIBLIOGRAFIA

1. Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J; European Group on von Willebrand Disease. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica* 2013; 98: 667-74; <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2012.077263>
2. Istituto Superiore di Sanità. Registro Nazionale Coagulopatie Congenite. Rapporto 2013. Rapporto ISTISAN 15/14; 2015
3. Gill JC, Castaman G, Windyga J, et al.. Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. *Blood* 2015; 126: 2038-46; <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-02-629873>
4. Raquet E, Stocksclaeder M, Mueller-Cohrs J, et al. Utility of a high VWF: FVIII ratio in preventing FVIII accumulation: a study in VWF-deficient mice. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015; 26: 515-21; <http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0000000000000269>
5. Mannucci PM, Franchini M, Castaman G, et al.; Italian Association of Hemophilia Centers. Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy. *Blood Transfus* 2009; 7: 117-26; <http://dx.doi.org/10.2450/2008.0052-08>
6. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A, et al. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2619-26; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01663.x>
7. Tosetto A, Castaman G. How I treat type 2 variant forms of von Willebrand disease. *Blood* 2015; 125: 907-14; <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-08-551960>
8. Castaman G. Treatment of von Willebrand disease with FVIII/VWF concentrates. *Blood Transfus* 2011; 9 Suppl 2: s9-13; <http://dx.doi.org/10.2450/2011.003S>
9. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A. How I treat von Willebrand disease. *Blood* 2009; 114: 1158-65; <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-01-153296>
10. Lethagen S, Carlson M, Hillarp A. A comparative in vitro evaluation of six von Willebrand factor concentrates. *Haemophilia* 2004; 10: 243-9; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2004.00893.x>

11. Haemate P® – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
12. Wilfactin® – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
13. Goudemand J, Scharrer I, Berntorp E, et al. Pharmacokinetic studies on Wilfactin, a von Willebrand factor concentrate with a low factor VIII content treated with three virus-inactivation/removal methods. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2219-27; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01435.x>
14. Borel-Derlon A, Federici AB, Roussel-Robert V, et al. Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin): a prospective study of 50 patients. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1115-24; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02562.x>
15. Budde U, Metzner HJ, Müller HG. Comparative analysis and classification of von Willebrand factor/factor VIII concentrates: impact on treatment of patients with von Willebrand disease. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 626-35; <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-949668>
16. Berntorp E, Archey W, Auerswald G, et al. A systematic overview of the first pasteurised VWF/FVIII medicinal product, Haemate P/ Humate -P: history and clinical performance. *Eur J Haematol Suppl* 2008; 70: 3-35; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0609.2008.01049.x>
17. Eandi M, Pradelli L, Zaniolo O. Farmacoeconomia: principi di base. Torino: SEEd, 2006
18. Bello IF, Yuste VJ, Molina MQ, et al. Fanhdi, efficacy and safety in von Willebrand's disease: prospective international study results. *Haemophilia* 2007; 13 Suppl 5: 25-32; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01570.x>
19. Lethagen S, Kyrle PA, Castaman G, et al.; HAEMATE P Surgical Study Group. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Haemate P) dosing based on pharmacokinetics: a prospective multicenter trial in elective surgery. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1420-30; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02588.x>
20. Berntorp E, Windyga J; European Wilate Study Group. Treatment and prevention of acute bleedings in von Willebrand disease--efficacy and safety of Wilate, a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate. *Haemophilia* 2009; 15: 122-30; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01901.x>
21. Codifa. L'informatore Farmaceutico. Ultimo accesso febbraio 2016
22. Regione Lombardia. ASL Milano. Deliberazione n.1366 del 30/09/2015. Disponibile su http://www.asl.milano.it/user/download.aspx?FILE=OBJ13165.PDF&TIPO=FLE&NOME=1366_2015.pdf (ultimo accesso Febbraio 2016)
23. Fanhdi® – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
24. Wilate® – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto