

Dipartimento di Medicina e Chirurgia

Dottorato di Ricerca in Sanità Pubblica - Ciclo XXXV

Curriculum in Ricerca e Valutazione sui servizi e sulle tecnologie sanitarie

Applicazione di una strategia sanitaria basata sul valore in Emofilia (Value-based healthcare in Haemophilia)

Cognome: Fornari

Nome: Arianna

Matricola: 787977

Tutore: Prof. Lorenzo Giovanni Mantovani

Cotutore / Co-tutor: Dott. Paolo Angelo Cortesi

Coordinatore: Prof. Guido Grassi

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

*“Un dato diventa un’informazione
quando è capace di modificare la probabilità delle decisioni”.*

(Rapporto Nazionale OsMed, 2011)

INDICE

Introduzione

Capitolo I: Emofilia: trattamenti disponibili e sviluppi futuri

1. Emofilia

1.1 Epidemiologia

1.2 Classificazione

1.3 Sintomatologia e complicazioni

1.4 Trattamento e gestione dell'emofilia

1.5 Aspetti psicosociali

1.6 Nuove terapie

Capitolo II: La Value-based Healthcare

2. Introduzione alla Value-based Healthcare

2.1 La Value-based Healthcare in Emofilia

2.2 Indicatori di qualità delle cure

2.2.1 Caratteristiche specifiche degli indicatori

2.2.1 Requisiti degli indicatori

Capitolo III: Obiettivi del progetto

3. Obiettivi

Parte I: Valutazione della prospettiva dei medici e delle persone con emofilia riguardo alla convivenza con la malattia e la sua gestione: un'indagine italiana.

Capitolo IV: Materiali e metodi

4. Procedura

4.1 Progettazione e sviluppo della *survey*

4.1.1 Strumenti di misurazione della qualità della vita

4.2 Partecipanti

4.3 Arruolamento e raccolta dati

4.4 Analisi dei dati

Capitolo V: Risultati e conclusioni

5. Risultati

5.1 Controllo percepito della malattia

5.2 Sintomi della malattia

5.3 Approccio terapeutico e soddisfazione riguardo al trattamento

5.4 Accesso alle cure

5.5 Qualità della vita

5.6 Attività lavorative

5.7 Attività sportive

5.8 Relazioni sociali

5.9 Genitorialità

6. Conclusioni

Parte II: Assistenza sanitaria basata sul valore in emofilia (V.B.H²) - Sviluppo di misure di esito per la valutazione, la gestione e la cura dell'emofilia

Introduzione

Capitolo VI: Materiali e Metodi

6. Procedura

6.1 Disegno dello studio

6.1.2 Fase preliminare

6.1.2 Fase 1

6.1.3 Fase 2

6.1.4 Fase 3

6.1.5 Fase 4

6..5.1 Raccolta del grado di concordanza con gli indicatori proposti

7. Analisi dei dati

Capitolo VII: Risultati e conclusioni

8. Risultati

9. Sviluppi futuri

10. Limiti

11. Conclusioni

12. Discussioni finali

13. Bibliografia

Abstract

Background: Attualmente si sta assistendo ad una rapida evoluzione dei trattamenti disponibili per l'emofilia, grazie all'introduzione di nuovi approcci gestionali e nuove opzioni di trattamento. Queste terapie apportano rischi e benefici, reali e potenziali, molto diversi tra loro e spesso sono associate a costi molto elevati. Diventa fondamentale, perciò, misurare con precisione ogni singolo cambiamento negli *outcome* e definire nuove misure di esito fondamentali per la ricerca e la pratica clinica.

Obiettivi: Il primo obiettivo è quello di valutare la soddisfazione, di persone adulte, bambini con emofilia, dei *caregiver* e dei clinici specializzati, riguardo alla gestione della malattia in Italia e rilevare la presenza di eventuali bisogni insoddisfatti. Il secondo obiettivo prevede la revisione delle misure di esito clinico attualmente utilizzate per l'emofilia e la generazione di nuovi indicatori, che siano in grado di rilevare l'impatto delle nuove opzioni di trattamento, secondo la prospettiva della *Value-based healthcare*.

Metodi: Lo studio si divide in due parti. Nella prima parte un gruppo multidisciplinare di professionisti, esperti in *outcome research*, ha creato una *survey on line* che è stata successivamente inviata ai clinici specializzati, ad adulti e bambini con emofilia, nel periodo Novembre 2019 - Giugno 2020. Nella seconda parte sono stati identificati gli indicatori di *outcome* clinico, sulla base delle linee guida internazionali e della letteratura esistente, utilizzando il metodo Delphi modificato e una scala di appropriatezza RAND a 9 punti.

Risultati: Su un totale di 275 partecipanti, hanno risposto alla *survey* 120 (43,6%) adulti con emofilia, 79 (28,7%) *caregivers* e 37 (13,4%) clinici. Più della metà dei rispondenti è insoddisfatta riguardo alla frequenza di somministrazione del trattamento di profilassi e sono emerse problematiche anche con la gestione della malattia in emergenza. Gli adulti con emofilia hanno riportato un maggiore impatto della malattia in molti aspetti psicosociali quali il lavoro e le relazioni familiari e sociali. Anche la qualità della vita di adulti e bambini con emofilia è risultata compromessa. Nella seconda parte dello studio, sono stati identificati otto indicatori di esito per l'emofilia: salute muscolo-scheletrica, attività della malattia e danno osteocondrale, sicurezza del trattamento, frequenza degli episodi di sanguinamento, intensità del dolore e impatto sullo svolgimento delle attività quotidiane, indipendenza funzionale, qualità di vita correlata alla salute e soddisfazione riguardo al trattamento.

Conclusioni: La prima parte dello studio restituisce una fotografia aggiornata della situazione delle persone con emofilia in Italia, fornendo informazioni utili a programmare interventi futuri per migliorare la gestione dell'emofilia e la valutazione dell'impatto delle nuove opzioni di trattamento.

Inoltre, grazie al processo di generazione di *outcome* clinici per l'emofilia eseguito nella seconda parte del progetto, è stata stilata una prima lista di indicatori che possono essere perfezionati in studi futuri, ma che definiscono un primo *core set* potenzialmente utilizzabile nella pratica clinica.

Keyword: Emofilia, outcome measure, survey, patient-reported outcome, value-based medicine.

Introduzione

L'obiettivo principale di ciascun sistema sanitario è fornire un accesso alle cure di buona qualità, in modo tale da venire incontro ai bisogni di salute della popolazione. Valutare se il sistema sanitario riesce in questa impresa diventa difficile a causa della definizione del termine "bisogno", della sua misurazione e delle variazioni a cui è sottoposto.

Attualmente per rilevare i bisogni degli utenti si utilizzano delle interviste, svolte tramite questionari, e nello specifico le *survey*. Esse consentono di raccogliere informazioni direttamente dai soggetti interessati che utilizzano uno specifico servizio o che vivono una particolare condizione di salute, permettendo ai clinici, decisori politici e ricercatori di monitorare l'accesso ai servizi e la qualità delle cure.

Questo approccio, inoltre, permette di rilevare i bisogni insoddisfatti degli utenti ed eventuali aspetti che solitamente rimangono silenziosi, come l'impatto delle condizioni di salute sullo svolgimento delle attività quotidiane, sull'attività lavorativa o sulla qualità della vita (QoL).

Negli ultimi anni si è diffusa e affermata l'idea che la gestione della malattia e la programmazione della terapia non debba rimanere competenza del solo specialista, ma debba essere condivisa e discussa con il paziente (Srivastava et al., 2020; Coulter, 2017). Infatti, attraverso una pianificazione e gestione condivisa tra medico e paziente, si possono ottenere risultati positivi come: una migliore aderenza al trattamento, ridotto consumo di risorse sanitarie e migliori esiti di salute (Anderson et al., 2014). Questo processo, inoltre, consente di guidare e migliorare i programmi terapeutici andando ad evidenziare quali aspetti sono importanti per i pazienti e quindi di personalizzare gli interventi, oltre a contenere i costi legati alla malattia (Boss et al., 2016; Stacey et al., 2014).

Questo è particolarmente vero nell'ambito delle coagulopatie e nello specifico, dell'emofilia. Infatti, grazie alle importanti scoperte fatte in ambito farmacologico e genetico, che hanno notevolmente cambiato il modo di vivere di questi pazienti, si è assistito ad una rapida evoluzione nelle modalità di gestione della malattia. In particolare, si è passati da rimedi a livello localizzato (applicazione di ghiaccio, analgesici e riposo a letto), a trattamenti che prevedono la sostituzione del fattore carente tramite infusione endovenosa fino ad arrivare alla terapia genica. Questi cambiamenti hanno avuto una notevole influenza anche sulla sopravvivenza delle persone con emofilia passando da un'aspettativa di vita di circa 15-20 anni ad una paragonabile a quella di individui senza la malattia.

L'Emofilia è una malattia rara clinicamente rilevante, che può essere suddivisa in base al fattore carente della coagulazione: l'emofilia A (HA), che deriva dalla carenza o disfunzione del fattore VIII della coagulazione (FVIII), e l'emofilia B (HB) con deficit del fattore IX (FIX). Entrambi

sono dovuti a mutazioni nei geni situati sul cromosoma X e quindi colpiscono soprattutto i maschi, comportando dei sintomi, come i sanguinamenti, con gravità approssimativamente proporzionale al grado di carenza del fattore nel plasma (Flood et al., 2014). Le principali sedi di sanguinamento spontaneo sono le articolazioni e i muscoli che, se inadeguatamente trattati, provocano danni cronici al sistema muscolo-scheletrico con conseguente disabilità grave e dolore cronico. Inoltre, i traumi e gli interventi chirurgici sono accompagnati da sanguinamenti incontrollati che costituiscono un serio rischio per questi pazienti.

La gestione dell'emofilia è impegnativa sia in termini di trattamento medico che di impatto su molti aspetti della vita dell'individuo, incluso il benessere psicologico.

Diversi problemi psicosociali sono potenzialmente rilevanti nella gestione clinica dell'emofilia come: l'aver una malattia cronica e incurabile, la necessità di adattarsi per praticare sport (anche la scelta di uno sport rappresenta un problema a causa dei limiti percepiti), la difficoltà nell'intraprendere viaggi, le aspettative e le influenze culturali sull'individuo e sulla sua famiglia (Emiliani et al., 2011; Banchev et al., 2021; Nugent et al., 2015). La malattia ha un impatto molto ampio anche sull'attività lavorativa e scolastica oltre che sulla produttività, provocando molti giorni di assenza dal lavoro o da scuola che si associano a problemi di scarso rendimento. Spesso, anche la scelta della mansione e del luogo di lavoro sono fortemente condizionati dalla presenza della malattia (Hartl et al., 2008).

Il numero di infusioni richieste, le restrizioni nelle attività sociali e l'ignoranza nei confronti della malattia possono aumentare il carico percepito dai pazienti e contribuire alla creazione di uno stigma sociale. Tutto ciò ha importanti ricadute anche sulla vita dei familiari e dei *caregiver* andando ad aumentare l'impatto della malattia (Beeton et al., 2007).

Inoltre, le persone con emofilia possono reagire, negando la loro condizione e le sue manifestazioni, non aderendo al trattamento. Ciò costituisce un serio problema soprattutto per gli individui in età adolescenziale che, trovandosi in una fase di transizione, possono accusare maggiormente lo stigma e le limitazioni imposte dalla malattia e dal suo trattamento riducendo nettamente l'aderenza e aumentando la probabilità di sviluppare problematiche permanenti alle articolazioni (Cassis et al., 2007; Young et al., 2012).

Ansia, tristezza e depressione che provocano disturbi della salute mentale sono state segnalate in questa popolazione e possono influenzare la qualità della vita; tenendo in considerazione anche il background culturale, le credenze religiose, il supporto familiare e altre variabili (Palareti et al., 2020).

Il presente lavoro si divide in due parti: nella prima parte sarà condotta una *survey* rivolta alle persone con emofilia (adulti e *caregiver* di bambini affetti) e agli specialisti in emofilia per

comprendere la situazione attuale in Italia di questa popolazione. Infatti nell'ultimo decennio, sono stati compiuti numerosi passi in avanti riguardo alla gestione e al trattamento dell'emofilia, grazie all'introduzione di nuovi farmaci ad emivita prolungata e alla terapia genica, ma attualmente non sono disponibili informazioni aggiornate riguardo alla situazione in Italia. Tramite questo studio verranno raccolti dati aggiornati circa la comunità emofiliaca e gli eventuali bisogni rimasti insoddisfatti, con il fine di programmare interventi mirati per migliorare la gestione della malattia. Nella seconda parte verrà affrontata la creazione di nuovi indicatori di esito, per la cura e la gestione dell'emofilia, secondo la prospettiva della *Value-based healthcare*, cioè una strategia di gestione sanitaria basata sul valore, piuttosto che sulle spese evitate. L'importanza di creare nuovi indicatori secondo questa prospettiva è data dal fatto che il Servizio Sanitario Nazionale, in particolare quello universalistico italiano, si trova a dover rispondere ad un numero elevato di bisogni di salute dei cittadini, ma con un limitato numero di risorse disponibili. L'emofilia, è una malattia rara caratterizzata da una gestione complessa, che richiede dei trattamenti costosi con un notevole impatto sulla vita delle persone affette e che merita particolare attenzione. Le nuove opzioni di trattamento disponibili hanno migliorato enormemente la vita dei pazienti, ma mancano informazioni sul reale valore che queste hanno per le persone affette. Inoltre i nuovi fattori ad emivita prolungata hanno notevolmente diminuito il numero di sanguinamenti, l'insorgenza di artropatia e disturbi correlati alla malattia, migliorando la qualità della vita ma rischiando di non essere più dei buoni indicatori di qualità delle cure. Con l'arrivo della terapia genica, si prevede che questi indicatori siano sempre meno affidabili e si rende necessario, perciò, individuarne di nuovi.

Capitolo I: Emofilia: trattamenti disponibili e sviluppi futuri

1. Emofilia

L'emofilia è una malattia genetica trasmessa come carattere recessivo legato al cromosoma X che si manifesta principalmente tramite emorragie spontanee o sanguinamenti prolungati, dovuti al deficit del Fattore VIII (Emofilia A, HA) o IX (Emofilia B, HB) della coagulazione. Per “emorragia” si intende la fuoriuscita di sangue nello spazio extravascolare (Robbins & Cotran, 2021). I deficit ereditari o acquisiti di ogni fattore della coagulazione sono stati riportati come cause di diatesi emorragiche.

1.1 Epidemiologia

La malattia si presenta quasi esclusivamente negli individui di sesso maschile, poiché il suo messaggio genetico è associato al cromosoma X; le donne, dunque, saranno per lo più portatrici sane. Pur essendo una malattia congenita, non è attualmente inserita nel programma di screening neonatale, come accade per le altre patologie congenite, dato che si tratta di una malattia rara.

Tuttavia, un report recente, riporta che la sua distribuzione nel mondo sia più diffusa di quanto ritenuto in passato: 17.1 casi per 100.000 maschi con HA di ogni livello di mancanza di Fattore VIII, 3.8 casi per 100,000 con HB. La prevalenza è di 6 per 100.000 con HA e 1.1 per 100.000 con HB dei casi con deficit completo del fattore plasmatico e quindi un fenotipo clinico più grave (Mannucci, 2020).

Il Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite riporta che, nel 2018, il numero di persone affette da HA sia circa 4.109 (38,8% del campione totale), 882 da emofilia B (8,4%), 3.245 da malattia di von Willebrand (30,7%) e 2.318 da difetti di altri fattori della coagulazione (22%). Il numero dei soggetti riportati nel registro mostra inoltre un costante aumento di queste patologie in Italia (sito ISS, visitato il 27/06/2022).

1.2 Classificazione

L'emofilia viene distinta sulla base del fattore coagulante che risulta carente: Emofilia di tipo A (HA) quando si ha un deficit di fattore VIII e Emofilia B (HB) per deficit di fattore IX. L'emofilia A è la forma maggiormente diffusa ed è provocata da mutazioni del fattore VIII, uno specifico cofattore per il fattore IX attivato (IXa), il quale forma un complesso che converte il fattore X in fattore X attivato (Xa) (Entrez Gene: F8 coagulation factor VIII). La diagnosi viene posta sulla base del dosaggio specifico del fattore VIII. Pur essendo una malattia tipicamente congenita, esiste una forma acquisita di Emofilia A, una tipologia di malattia autoimmune caratterizzata dalla produzione di anticorpi che bloccano l'attività coagulante del fattore VIII. L'acquisizione di questa forma di malattia può essere dovuta a prolungato uso di farmaci o in seguito a patologie

autoimmuni o emorragiche. In alcune pazienti si sviluppa durante o dopo una gravidanza ma, nella maggior parte dei casi le cause effettive non sono state ancora identificate (<https://www.osservatoriomalattierare.it/> visitato il 26/06/2022).

L'emofilia B è causata da un deficit di fattore IX ed è un disturbo difficilmente distinguibile, a livello clinico, dall'emofilia di tipo A dato che entrambi i fattori agiscono sinergicamente per attivare il Fattore X. Come per l'emofilia A, essa viene ereditata come un tratto recessivo legato al cromosoma X e mostra vari gradi di severità clinica. La diagnosi viene posta sulla base dei livelli di fattore IX.

Nelle persone con emofilia il processo della coagulazione è alterato perché il Fattore VIII (emofilia A) oppure il Fattore IX (emofilia B) della coagulazione sono poco attivi o del tutto inattivi, oppure presenti in quantità insufficienti per avviare e sostenere una corretta ed efficiente formazione del coagulo. Queste alterazioni dell'attività o dei livelli dei fattori della coagulazione dipendono da imperfezioni (mutazioni) nei geni responsabili della loro produzione, localizzati sul cromosoma sessuale X. Questo cromosoma è presente in doppia coppia nelle donne (XX) e in coppia singola negli uomini, dove è affiancato dal cromosoma Y (XY), depositario dei caratteri sessuali maschili, ma privo di altre funzioni significative. Di norma a essere alterato è il gene del Fattore VIII o IX della coagulazione presente su un solo cromosoma X: per questa ragione, gli uomini che ne posseggono un'unica copia, sono sempre emofilici, mentre nelle donne, che ne hanno due, il cromosoma X sano riesce quasi sempre ad assicurare la produzione di fattori della coagulazione sufficienti per una emostasi adeguata (<https://www.infoemofilia.info/>).

Oltre ad essere classificata in base al tipo di fattore carente, l'emofilia viene classificata anche in base al livello di gravità (grave, moderata o lieve), definiti in funzione dell'attività coagulante residua del fattore VIII (FVIII) nell'HA e del IX (FIX) nell'HB (White et al., 2001). I pazienti con livelli di fattore <0.01 IU/mL (ie, <1%) sono classificati come affetti da emofilia grave. Quelli con livelli compresi tra 0,01 e 0,05 UI/mL (ie, 1%–5%) come emofilia moderata e >0,05 e 0,40 UI/mL (cioè >5%–40%) come emofilia lieve (Bhatnagar et al., 2018).

1.3 Sintomatologia e complicazioni

La principale manifestazione sintomatologica dell'emofilia, di qualsiasi tipo essa sia, è data dai sanguinamenti prolungati causati anche da traumi di lieve entità. Oltre ai sanguinamenti di origine traumatica, si osservano anche sanguinamenti spontanei, tipici dei soggetti affetti da emofilia grave. Spesso si assiste alla formazione di ematomi estesi e profondi, oltre ad ematuria, epistassi, astenia e irritabilità (presente soprattutto in soggetti pediatrici). Il sistema muscoloscheletrico è quello maggiormente colpito dalla malattia, ma possono essere coinvolti anche gli organi interni come il Sistema Nervoso Centrale (SNC), che costituisce la complicanza più grave in termini di sopravvivenza per i neonati emofilici, ma non solo (Keely et al., 1972; Peyvandi et al., 2016). I sanguinamenti più diffusi sono quelli a carico delle articolazioni (emartro) con conseguente dolore e gonfiore della parte interessata. L'emartro è la complicazione che si manifesta più frequentemente nell'emofilia grave, poiché la presenza di ematri ripetuti porta all'instaurarsi di una forma di artrite degenerativa, chiamata "artropatia emofilica". Questo tipo di artropatia provoca alterazioni anatomiche molto gravi, che possono arrivare a compromettere seriamente l'uso delle articolazioni interessate e che può assumere una forma cronica. Altri tipi di complicazioni che possono insorgere in persone con emofilia sono lo pseudotumor, gravi infezioni, problematiche ossee e l'insorgenza di inibitori. Lo pseudotumor è una complicazione abbastanza rara che può originare da un sanguinamento persistente a livello di masse muscolari che arriva a comprimere ed erodere le corticali di strutture ossee circostanti oppure può originare dal confluire di ampie aree cistiche che, se non trattate, distruggono il tessuto osseo e, estendendosi alle parti molli circostanti, causano lesioni vascolari o neurologiche (Keely et al., 1972). Le infezioni dei tessuti molli possono insorgere con maggior facilità in individui con emofilia immunodepressi; mentre altri tipi di infezioni virali (*Human immunodeficiency virus* - HIV, Epatite C - HCV, Epatite B- HBV) appaiono soprattutto in pazienti che hanno svolto la terapia con i primi fattori della coagulazione plasmaderivati i quali, non essendo dotati di efficaci metodidi controllo dei virus, sono stati un mezzo di trasmissione di questi virus. I pazienti possono avere anche problematiche legate alla bassa densità ossea, sviluppando precocemente l'osteoporosi. La complicanza che, ad oggi, rappresenta una seria problematica riguarda lo sviluppo di inibitori contro il fattore VIII (FVIII); in quanto inibiscono, fino a renderla inefficace, l'iniezione del fattore sostitutivo che rappresenta il trattamento principale delle emorragie. Lo sviluppo di inibitori rende inapplicabile il trattamento di profilassi, aumentando quindi il rischio che si verifichino emorragie gravi.

1.4 Trattamento e gestione dell'emofilia

L'emofilia è controllata con la somministrazione endovenosa di una terapia sostitutiva del fattore della coagulazione carente a base di prodotti plasmaderivati o di prodotti di ingegneria genetica cosiddetti ricombinanti. Il trattamento può essere erogato al bisogno (*on demand*), quando vi è necessità di infondere il fattore carente successivamente ad un evento emorragico; oppure in profilassi quando l'iniezione viene fatta in maniera preventiva. Il trattamento dell'emofilia nel corso degli anni ha compiuto numerosi passi in avanti, grazie alle scoperte avvenute in ambito farmacologico e genetico. Tuttavia, tra gli anni '80 e '90, il trattamento prevedeva l'iniezione di prodotti emoderivati non sottoposti a metodiche di inattivazione virale provocando nei pazienti l'insorgenza di malattie infettive gravi come l'epatite B, l'epatite C e l'HIV. Questa problematica è stata successivamente risolta grazie all'impiego di metodiche di inattivazione virale dei fattori plasma-derivati e dalla disponibilità di fattori ricombinanti, cioè prodotti da colture cellulari con DNA ricombinato con il gene del fattore della coagulazione di interesse. Attualmente il trattamento di profilassi risulta il modo migliore per prevenire le complicanze muscoloscheletriche della malattia, mantenendo i livelli di fattore VIII o IX (FVIII – IX) al di sopra dell'1-2% (Gringeri et al., 2011). Il trattamento viene erogato tramite un farmaco (emoderivato o ricombinante) contenente il fattore con un'emivita relativamente breve che, purtroppo, necessita di somministrazioni frequenti.

Possono essere individuati diversi regimi di profilassi (Blanchette et al., 2014):

- Profilassi primaria: Profilassi regolare e continuativa iniziata in assenza di malattia articolare documentata (determinata da esame obiettivo e/o studi radiologici) prima del secondo sanguinamento articolare clinicamente evidente ed entro i 3 anni di età.
- Profilassi secondaria: Profilassi regolare continuativa iniziata dopo 2 o più sanguinamenti articolari, di solito intorno ai 3 o più anni di età.
- Profilassi terziaria: Profilassi continuativa regolare iniziata dopo l'insorgenza di una malattia articolare documentata per prevenirne o rallentarne il peggioramento. La profilassi terziaria si applica in genere alla profilassi iniziata nell'età adulta (Tagliaferri et al., 2015; Gringeri et al., 2012).

Può succedere che alcuni pazienti sviluppino degli inibitori diretti contro il fattore iniettato. Si tratta di una risposta immunitaria che riconosce i fattori di coagulazione come proteine estranee (Bentorp & Shapiro, 2012). Solitamente questo avviene durante i primi tre mesi di trattamento e colpisce, fino al 30% dei pazienti con emofilia A (in caso di emofilia B, solo circa il 3%). Gli inibitori possono insorgere in qualsiasi momento e di solito il segnale della loro presenza è che il consueto dosaggio del fattore della coagulazione non è più sufficiente per arrestare l'emorragia. Per rilevare la presenza e la quantità di inibitori si utilizza il Bethesda test, che costituisce uno strumento determinante per diagnosticare la presenza di inibitori; tuttavia è essenziale che venga eseguito in momenti specifici della terapia di sostituzione, quando cioè il rischio di una loro

comparsa diventa particolarmente elevato (Giangrande et al., 2018). Il trattamento degli inibitori è possibile attraverso diverse strategie terapeutiche: a) l'induzione della tolleranza immunitaria (ITI) con alte dosi giornaliere di fattore carente, per eradicare gli inibitori; b) il trattamento con agenti bypassanti: il complesso protrombinico concentrato attivato (FEIBA®) e il fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa, NovoSeven®) che bypassano il ruolo del complesso FVIIIa – FIXa all'interno della cascata coagulativa; c) l'utilizzo in profilassi di un anticorpo monoclonale bispecifico (Emicizumab), che ripristina almeno parzialmente la funzione emostatica facendo da ponte tra il Fattore IX attivato e il Fattore X (Kitazawa et al., 2020). Si possono distinguere inibitori a basso titolo (*Low responder*) e ad alto titolo (*High responder*). Nei pazienti *Low responder*, ossia con titolo di inibitore inferiore al 5 UB/ml, la terapia può essere somministrata in dosaggi maggiori e/o ad intervalli ravvicinati; mentre negli *High responder*, quelli in cui il titolo di inibitore supera o ha superato almeno una volta tale valore, le uniche opzioni terapeutiche sono rappresentate dagli agenti bypassanti. La necessità di frequenti infusioni endovenose, oltre a minare in maniera importante l'aderenza al trattamento, rischia di compromettere in maniera importante la qualità della vita delle persone con emofilia. È necessaria, quindi, un'assistenza globale e multispecialistica, assicurata in Italia dai Centri per l'Emofilia (CE) che costituiscono una rete assistenziale pubblica diffusa su tutto il territorio e che, per la maggior parte, aderiscono all'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE). A questo si affianca l'attività delle associazioni dei pazienti (FedEmo e Fondazione Paracelso) che, con differenti finalità, promuovono e coordinano attività volte al miglioramento dell'assistenza sociale e clinica dei pazienti affetti da malattie emorragiche.

Un altro aspetto, che può contribuire al carico percepito della malattia, è il costo delle terapie. Infatti, il costo della terapia standard in profilassi può arrivare fino a 18.000€ al mese per paziente e 4.300€ al mese per il trattamento *on demand* (Federfarma, 2017). Questo, oltre a gravare sulle risorse economiche del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), può portare a disuguaglianze nell'accesso al trattamento, soprattutto nei paesi in via di sviluppo.

1.5 Aspetti psicosociali

Gli individui con una malattia cronica come l'emofilia, oltre alle condizioni mediche, si trovano a dover fronteggiare numerose sfide in ambito sociale, psicologico ed economico (O' Mahony et al., 2011). La paura per il rischio di sanguinamenti, i dolori articolari cronici e il numero di infusioni vanno ad impattare anche l'ambito lavorativo influenzando la scelta della mansione e l'orario. La malattia, inoltre, provoca numerosi giorni di assenza dal posto di lavoro e inficia la resa lavorativa, con importanti ricadute sulla retribuzione economica (Hartl et al., 2008). Anche l'ambito delle relazioni sociali risente della presenza della malattia, poiché le limitazioni imposte a livello sportivo, la necessità e l'alto numero di infusioni e la scarsa informazione a livello generale nei confronti dell'emofilia, possono contribuire all'insorgenza di uno stigma sociale che, oltre ad inficiare sull'autostima, può portare all'insorgenza di problematiche psicologiche o psichiatriche (Cassis et al., 2012). Inoltre, l'aver una malattia trasmissibile geneticamente può interferire anche con la progettualità genitoriale producendo un forte impatto anche nella vita del partner. Allo stesso modo, avere un figlio con emofilia può alimentare un senso di colpa nei genitori, che si sentono responsabili della trasmissione della malattia, determinando comportamenti di iper-protezione o di negazione (Cassis, 2007). La diagnosi di emofilia può aumentare anche il carico di gestione della malattia a livello familiare (Goldstein et al., 2002). I fratelli di bambini con emofilia, in particolare, possono risentire delle limitazioni imposte dalla malattia, sia riguardo allo svolgimento di attività ad alto rischio di traumi e sanguinamenti, sia durante i viaggi e gli spostamenti. Alcuni bambini, possono sentirsi particolarmente frustrati per il numero di attenzioni genitoriali riservate al fratello emofilico, oppure possono sperimentare sentimenti di rabbia o senso di colpa nei confronti del fratello e dei genitori (Cassis et al., 2014). Il periodo adolescenziale costituisce un importante momento per lo sviluppo e la costruzione dell'identità, non solo a livello psicologico ma anche a livello fisico e nei giovani con emofilia rappresenta un momento particolarmente delicato. Infatti durante la transizione dall'età pediatrica a quella adulta, il ragazzo deve imparare a gestire in autonomia il proprio regime di trattamento e a diventare sempre più responsabile della propria salute (Young et al., 2012; Beeton et al., 2007). In questa fase, però, l'approvazione sociale è molto forte e l'aver una malattia cronica che richiede un numero frequente di infusioni e che ha manifestazioni evidenti e limitanti, può far sì che il ragazzo abbia una scarsa aderenza al trattamento andando a minare seriamente la funzionalità delle articolazioni (Tagliaferri et al., 2008). Inoltre la malattia, può provocare numerosi giorni di assenza anche da scuola o dall'università andando ad inficiare le relazioni con i pari e il rendimento scolastico (Cutter et al., 2017) Negli ultimi anni è stata dimostrata e riconosciuta l'importanza della presa in carico multidisciplinare delle persone con emofilia, anche dal punto di vista psicosociale. "Psicosociale" è un termine ombrello che racchiude sia gli aspetti

sociali che psicologici, come la vita lavorativa, il benessere mentale e la partecipazione sociale. Recenti evidenze hanno dimostrato come gli interventi psicosociali si siano rivelati utili sia in contesti in cui non vi sono problemi di accesso al trattamento (ottimizzando gli *outcome* e migliorando la qualità della vita), sia in situazioni in cui il trattamento non sia disponibile o accessibile (attivando le strategie di *coping* e minimizzando l'impatto della malattia e le disabilità correlate) (Cassis et al., 2012, Cassis 2007).

1.6 Nuove terapie

Nonostante la profilassi sia il trattamento di elezione per l'emofilia, molti rimangono ancora gli ostacoli riguardo alla sua implementazione. Infatti l'alto numero di infusioni necessarie, dovute alla breve vita del concentrato di fattore della coagulazione infuso, i costi legati all'erogazione del farmaco e gli aspetti psicosociali legati al trattamento fanno sì che l'aderenza sia molto al di sotto delle soglie ottimali (Chen, 2016). Questo non solo ha interferito con la qualità della vita dei pazienti, ma ha anche creato problemi di accesso venoso, con la relativa frequente necessità di ricorrere a diversi dispositivi di accesso venoso centrale (Bolton-Maggs 2006; Saxena, 2013).

Negli ultimi anni, accanto alle terapie standard, grazie all'utilizzo di diverse tecnologie (tecnologia di fusione con Fc) sono stati introdotti i fattori sostitutivi ricombinanti a emivita prolungata. Tali fattori consentono di garantire una protezione costante, a fronte di una riduzione nel numero di infusioni. Due fattori ricombinanti ad emivita prolungata (EHL) sono stati valutati, approvati e commercializzati nel 2014: Eftrenonacog alfa ed Efmoroctocog alfa. Il primo fa riferimento ad una proteina di fusione tra il fattore IX (FIX) e la porzione Fc delle immunoglobuline IgG1 umane (rFIXFc), mentre il secondo, è una proteina di fusione tra il fattore VIII e la porzione Fc delle immunoglobuline (rFVIII Fc); prodotti entrambi con la tecnologia del DNA ricombinante (Mannucci, 2020). Studi pilota, condotti su adulti e bambini con emofilia, hanno dimostrato l'efficacia di questi prodotti nel fermare o prevenire i sanguinamenti nell'ambito di regimi terapeutici episodici e di profilassi e che potrebbero anche essere utilizzati in modo sicuro per gestire gli interventi chirurgici (Mullins et al., 2017; Santagostino et al., 2012, 2019). Tuttavia questa tipologia di trattamenti mostra alcune problematiche come: l'essere poco efficace nell'evitare i sanguinamenti spontanei, essere difficilmente reperibile e costosa, essere scarsamente tollerata dai pazienti con HA senza inibitori che lamentano un numero di infusioni ancora troppo alto e l'essere poco indicata per i pazienti con HA e inibitori (Mancuso et al., 2017; Aledort et al., 2019). Sulla base di queste limitazioni, sono state create delle nuove soluzioni non basate sulla sostituzione del fattore carente. Nello specifico per l'HA sono stati progettati trattamenti che imitano l'attività coagulante del FVIII; mentre per HA e HB sono stati proposti trattamenti che aumentano la formazione di trombina difettosa attraverso l'inibizione degli anticoagulanti naturali (antitrombina, inibitore della via del fattore tissutale e proteina C attivata). Attualmente, l'unico anticorpo monoclonale approvato e commercializzato è l'emicizumab, che viene somministrato sottocute con

una lunga emivita plasmatica che consente intervalli di somministrazione ben distanziati una volta a settimana o anche ogni due settimane (Kitazawa et al., 2012; Uchida et al., 2016, Shima et al., 2016). Anche l'emicizumab, però, come tutte le terapie utilizzate per pazienti con inibitori, ha un costo molto elevato, che costituisce un'importante problematica; oltre a non essere indicato nel trattamento di episodi emorragici acuti. Inoltre, l'AICE raccomanda che, al fine di consentire un trattamento tempestivo e adeguato degli episodi di sanguinamento intercorrente, anche ai pazienti in profilassi con emicizumab deve essere assicurata una scorta domiciliare di concentrato di FVIII, pari ad almeno 2-3 dosi di 50 UI/Kg ciascuna, da utilizzare in caso di necessità e da portare con sé in occasione di viaggi o in vacanza, nonché in caso di accesso in dipartimenti di emergenza (<https://aiceonline.org/wp-content/uploads/2020/10/Emicizuabnon-inibitore-settembre-2020.pdf>). Negli ultimi anni, si sta facendo strada un'altra alternativa terapeutica, che sia in grado di neutralizzare la problematica legata ai sanguinamenti e al numero di infusioni, ovvero la terapia genica. Tra i vantaggi di tale terapia vi sarebbe anche quello di praticare un unico intervento che abbia una durata permanente. Alcuni studi hanno dimostrato l'efficacia delle prime sperimentazioni, che tuttavia rimangono limitate a soggetti adulti e sono necessari ulteriori approfondimenti per quanto riguarda i pazienti in età pediatrica. Un'altra questione che rimane aperta è costituita dal costo di tale terapia; infatti al momento non sono disponibili dei modelli che consentano di stimare una cifra appropriata; anche se alcune aziende farmaceutiche hanno recentemente dichiarato che, una volta approvata, la terapia sarà venduta all'incirca a 2-3 milioni di dollari (Rangarajan et al., 2017; Pasi et al., 2020). Nonostante siano stati compiuti numerosi progressi nell'ambito dei trattamenti per l'emofilia, la gestione della malattia è complessa e le modalità di erogazione delle terapie sono ancora molto invasive sia da un punto di vista fisico che psicologico (Mannucci et al., 2020).

Capitolo II: La Value-based healthcare

2. Introduzione alla Value-based Healthcare

La crescente domanda di assistenza sanitaria, il numero limitato di risorse, l'aumento dei costi e le trasformazioni nella pratica clinica hanno portato ad un urgente bisogno di ridefinire i paradigmi della gestione sanitaria (Campbell et al., 2000, Calabrò et al., 2021). Questo risulta particolarmente evidente in Italia, in cui il sistema universalistico ricopre un ruolo fondamentale per tutti i cittadini. Grazie al progresso scientifico-tecnologico, la medicina ha apportato un miglioramento diffuso dello stato di salute, ma allo stesso tempo ha portato ad un aumento dei bisogni e delle aspettative trala popolazione con una conseguente necessità di maggiori risorse economiche ed umane (Munari, 2002). Fino ad ora, la strategia messa in atto per fronteggiare la situazione è basata su approcci orientati a contenere la spesa sanitaria, concentrandosi sull'aspetto economico del problema. Nello specifico sono stati utilizzati principalmente due orientamenti: il primo che prevede la riduzione del costo unitario delle prestazioni attraverso un recupero di efficienza operativa; mentre il secondo promuove la razionalizzazione dell'offerta di prestazioni sanitarie, con il fine di limitare l'accesso del paziente a servizi ritenuti "a priori" inutili o ridondanti (Vasselli, 2006; Wallburg & Bevan, 2006; Fisher, 2006). In entrambi i casi, non sono stati ottenuti cambiamenti significativi, infatti la revisione dei percorsi terapeutici del paziente ha generato per lo più trasferimenti di costi fra livelli di assistenza senza diminuire la spesa complessiva, accentuando il conflitto fra bisogni del cittadino e offerta di servizi (Porter & Teisberg, 2004, 2006). Queste soluzioni, invece di risolvere il problema, hanno creato una frattura tra la corretta pratica clinica dei medici, nel contesto quotidiano, e la medicina degli amministratori pubblici o privati esercitata nei parlamenti o negli assessorati. Si rende necessario, quindi, che i clinici e le società professionali e scientifiche partecipino alla ridefinizione della sanità attorno a nuovi parametri.

Negli ultimi anni si è assistito ad un accresciuto interesse per la misurazione e il miglioramento della qualità delle cure, che ha portato ad un cambio di prospettiva sui concetti di valore e qualità, prima fortemente associati alle prestazioni tecniche, strutturali e logistiche trascurando il punto di vista dei pazienti (Campbell et al., 2000). La *Value-based-healthcare* è una cornice metodologica e strategica che consente di orientare gli interventi sanitari in base agli esiti di salute anziché sui volumi di prestazione, riportando l'attenzione sul valore che l'assistenza ha per il paziente piuttosto che sul risparmio.

Inoltre, essa, ha spostato l'attenzione sul vissuto del paziente portando ad una nuova prospettiva chiamata "umanizzazione dell'assistenza" (AAVV, 2013; Patto per la Salute 2014-2016). Questa prospettiva coinvolge il paziente in prima persona, conferendogli un ruolo attivo nel processo di cura e facilitando la comunicazione e la collaborazione con il professionista. In questo modo il paziente, sentendosi partecipe, può collaborare al processo di scelta dei trattamenti e delle terapie

optando per quello che meglio si adatta alle sue esigenze, riducendo così il rischio di non aderenza. Il termine “valore”, punto centrale della *Value-based Healthcare*, necessita di una definizione. Il professore dell'Università di Harvard Michael Porter, considerato il fondatore della *Value-based healthcare*, lo definisce come il rapporto tra gli esiti del paziente (*patient outcome*) e i costi sostenuti durante l'intero ciclo di cura (Porter, 2006). Nel libro: “*Redefining Health Care*”, Porter e Teisberg (2006), hanno proposto questo nuovo modello di assistenza sanitaria, che punta a riformare la sanità e a modificare la competizione orientandola alla massimizzazione del valore per il paziente. Infatti, secondo gli autori il sistema sanitario mostra delle importanti criticità, quali: la qualità delle cure non eccellente, i costi alti e la difficoltà dell'accesso ai servizi, che rendono insoddisfatti tutti i soggetti coinvolti (e.g., pazienti, personale sanitario, assicurazioni, aziende farmaceutiche, governo). In un mercato “tradizionale” questo problema verrebbe ovviato dal meccanismo di competizione che spinge i fornitori a massimizzare il valore per il cliente, mentre in sanità finora è stata promossa una strategia di competizione denominata “*zero sum competition*” che non aggiunge nulla in termini di valore per il paziente. Secondo Porter, l'unico modo di riformare la sanità è modificare la natura della competizione, allineandola intorno al concetto di massimizzazione del valore per il paziente (Porter & Teisberg, 2004, 2006; Porter, 2009). Questa strategia prende il nome di “*value-based competition*” la quale vede tutti vincitori, dato che gli attori coinvolti vengono pagati per il valore che apportano e non per le spese evitate. Essa si struttura in sei principi essenziali, che devono essere implementati in maniera simultanea e che costituiscono la strategia necessaria a costruire una sanità basata sul valore in diversi contesti (Porter 2006, 2009, 2010):

- Organizzare l'assistenza in unità pratiche integrate (*Integrated Practice Units – IPUs*) (intorno al consumatore o al bisogno);
- Misurare e valutare gli esiti e i costi per ogni paziente (in modo che i progressi nel tempo possano essere monitorati);
- Passare a pagamenti in *bundle* per i processi assistenziali (pagando i risultati anziché servizi);
- Integrare l'erogazione dell'assistenza in strutture separate (eliminando la duplicazione dell'assistenza e ottimizzando l'assistenza in ciascuna sede);
- Espandere servizi eccellenti a livello geografico (aumentare il bacino di utenza per un ospedale eccellente, superando il limite geografico);
- Costruire e abilitare una piattaforma di informazione tecnologica (che aiuti le parti di un'unità pratica integrata a lavorare insieme).

Se si accettano questi principi e l'idea che le cure efficaci ed eccellenti conducano a spese minori, quando misurate sull'intero processo di cura, le implicazioni pratiche diventano importanti e portano ad una ri-definizione dell'organizzazione della sanità che ha validità non solo in sistemi sanitari privati, ma anche in quelli pubblici. Purtroppo nella maggior parte dei casi, anche i più virtuosi, gli elementi del modello non sono stati mai applicati completamente, ma ci si è focalizzato solo su alcuni di essi.

Nel 2019 l'*Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health* (EXPH) istituito dalla Commissione Europea, ha approvato un documento dal titolo "*Opinion on Defining value in ValueBased Healthcare*" (European Commission, 2019), in cui il gruppo di esperti ha proposto il modello di "*quadruple value*", che prevede l'aggiunta di una quarta dimensione del valore: il valore sociale (*societal value*). Infatti, l'EXPH propone l'assistenza sanitaria basata sul valore come un concetto completo fondato su quattro *value-pillars*: 1) un'assistenza adeguata per raggiungere gli obiettivi personali dei pazienti (valore personale), 2) il conseguimento di migliori risultati possibili con le risorse disponibili (valore tecnico), 3) un'equa distribuzione delle risorse tra tutti i gruppi di pazienti (valore allocativo), 4) il contributo dell'assistenza sanitaria alla partecipazione e alla connessione sociale (valore sociale). Oggi la principale sfida del SSN è rispondere efficacemente al crescente bisogno di salute della popolazione attraverso l'allocazione efficiente di risorse sanitarie sempre più limitate e la creazione di valore sia per il singolo sia per la comunità. Questa sfida si manifesta in molteplici scenari, compreso quello delle Malattie Rare (MR) come l'Emofilia.

2.1 La Value-based Healthcare in Emofilia

L'emofilia è una condizione particolarmente onerosa per le persone affette, per i familiari e per la società, con ricadute importanti anche a livello economico. Nonostante negli ultimi anni siano stati fatti molti passi in avanti riguardo ai trattamenti e alle terapie per la cura dell'emofilia e la sua gestione, queste sono caratterizzate da costi elevati che in alcuni casi si traducono in disparità nell'accesso alle cure. Alle problematiche di accesso e di spesa si aggiunge la questione riguardo alla percezione, dei pazienti, nei confronti del valore delle cure. Infatti, la creazione di fattori concentrati della coagulazione, la profilassi e l'emivita prolungata dei prodotti hanno notevolmente ridotto il numero di sanguinamenti e la presenza di artropatia, ma viene da chiedersi se tutto ciò ha effettivamente un "valore" per le persone con emofilia. La risposta a tale domanda dipende dalla definizione di "valore", che viene influenzata fortemente dal ruolo che ricoprono i soggetti interessati all'interno del settore sanitario. Infatti per i clinici il valore potrebbe essere dato dagli *outcome* clinici (livelli di fattore della coagulazione, numero di sanguinamenti), mentre per i decisori politici potrebbe essere dato dai costi. Per le persone con emofilia il valore può dipendere sia dalle limitazioni che la malattia impone, sia dalla gravità della stessa. Per molti pazienti la qualità della vita ha un ruolo fondamentale (e.g. sollievo dal dolore e indipendenza funzionale), così come i costi che possono essere divisi in spese monetarie e non monetarie (e.g. tempo di viaggio per raggiungere il centro di riferimento oppure la perdita di produttività). Per le persone con emofilia lieve, invece, il concetto di valore potrebbe differire molto da quello di persone con malattia grave (sia per il tempo impiegato per le visite di routine, che per il numero di infusioni svolte in regime di profilassi per la prevenzione di emorragie spontanee). Allo stesso modo, per le persone che vivono in paesi in via di sviluppo, in cui l'accesso al trattamento è limitato, il valore potrebbe essere costituito dalla sopravvivenza ai sanguinamenti di entità grave (Van Balen et al., 2018). Il valore delle cure riveste un ruolo fondamentale, in questo preciso momento storico, in quanto sono disponibili nuove opzioni di trattamento (come le terapie non-sostitutive o la terapia genica) che potrebbero ulteriormente rivoluzionare la vita e la gestione della malattia da parte delle persone con emofilia. Queste novità, purtroppo, sono caratterizzate da un costo ancora più elevato; perciò ora più che mai è di fondamentale importanza capire qual è il valore che le persone con emofilia attribuiscono a tali opzioni, in modo da orientare e guidare efficacemente gli interventi. La *Value-based healthcare* appare la strategia più indicata per raggiungere questo scopo in quanto un approccio che si concentra sul valore contribuisce a rendere più efficiente l'assistenza eliminando i servizi che non contribuiscono a tale obiettivo.

Per implementare la *Value-based healthcare* in un contesto come quello dell'emofilia, Porter e collaboratori, suggeriscono di iniziare dai primi due punti dei sei principi essenziali, ovvero organizzare le cure in unità pratiche integrate e misurare gli esiti (*outcome*) e i costi per ciascun paziente (Porter & Lee., 2013). Le unità pratiche integrate forniscono assistenza a persone che hanno

in comune le stesse condizioni mediche e bisogni in termini di *outcome*; trattando non solo la condizione medica, ma anche i disturbi concomitanti e le complicanze (HIV, artropatia, epatite B e C, inibitori) che sono aspetti molto importanti per le persone con emofilia. Pur essendo una malattia definita da una singola condizione medica (definite come una carenza di FVIII o FIX), essa è caratterizzata da *outcome* e percorsi di gestione clinica molto eterogenei (Sørensen et al., 2015). Per questo motivo, la maggior parte dei centri specializzati che si trovano in giro per il mondo, offre un servizio di assistenza multidisciplinare. Tuttavia, una vera assistenza basata sul valore va oltre questo aspetto e prevede che tutti i membri del team multidisciplinare, indipendentemente dalla specialità, condividano la responsabilità di migliorare gli esiti e siano responsabili dei risultati (Porter & Lee, 2013; Giangrande et al., 2014; Van Balen et al., 2018).

Il secondo passaggio è stabilire il *core set* di *outcome* combinati (ovvero clinici e *patients-reported*) come è già stato fatto per numerose condizioni cliniche (Clement et al., 2015; Morgans et al., 2015; Rolfson et al., 2016), in modo tale da dare voce anche ai pazienti nel processo di definizione degli esiti che sono più importanti per loro. Come accade per il termine “valore”, gli esiti non sono tutti simili o uguali ma formano una gerarchia (Porter, 2010). Porter suddivide i *patient-reported outcome* in tre livelli: i) stato di salute raggiunto o mantenuto, ad esempio tassi di mortalità o indipendenza funzionale; ii) esiti legati alla natura del ciclo di cura e di recupero, ad esempio prevenendo le riammissioni ospedaliere; iii) risultati relativi alla sostenibilità della salute, ad esempio il ripetersi di problemi di salute (Porter & Lee, 2013). Tuttavia al momento un *core set* di *outcome*, che combina sia dati clinici che quelli riferiti dal paziente, non è ancora disponibile per l'emofilia.

2.2 Indicatori di qualità delle cure

Gli indicatori di qualità delle cure sono stati proposti per la prima volta da Donabedian, che li ha suddivisi in: indicatori di struttura, di processo e di esito (Donabedian, 1978, 1997, 1980).

Indicatori di struttura: Comprendono i requisiti Strutturali, Tecnologici, Organizzativi e Professionali (STOP). Questo dominio include, in maniera più generale, anche le strategie di governo come la creazione e l'aggiornamento di linee guida, la disponibilità di registri della patologia per la gestione delle patologie croniche, la presenza di un sistema premiante e di un sistema informativo orientato alla qualità.

Indicatori di processo: Misurano l'appropriatezza del processo assistenziale in relazione a degli standard di riferimento (e.g. linee guida, percorsi assistenziali, turnover). Essi non forniscono informazioni circa i risultati dell'assistenza (esiti) e per questo vengono definiti "proxy", ovvero sostitutivi, dato che svolgono una funzione previsionale degli esiti assistenziali. Questa predittività, detta robustezza, è strettamente correlata alla forza della raccomandazione clinica su cui viene costruito l'indicatore. Si possono distinguere indicatori di processo organizzativi e indicatori di processo professionali. I primi misurano la mole di prestazioni (e.g. ricoveri, visite ambulatoriali, giorni di degenza), i tempi di attesa, il coordinamento e l'integrazione delle prestazioni, la continuità dell'assistenza, l'appropriatezza generica (e.g. livello di effettuazione della prestazione, appropriatezza dell'impiego delle risorse), le attività di supporto (e.g. attività rivolte alla valutazione ed al miglioramento della qualità, rilevazione di indicatori). Gli indicatori di processo professionali misurano l'appropriatezza delle decisioni di intervento, la correttezza di esecuzione, la tempestività e precocità delle prestazioni, i comportamenti dei professionisti. Questa tipologia di indicatori viene spesso utilizzata per valutare l'aderenza delle raccomandazioni inerenti alla pratica clinica, basata sulle evidenze o sul consenso. Tuttavia, essi rimangono confinati al momento di erogazione delle cure e non permettono una misurazione del reale valore delle cure fornite.

Indicatori di esito: Gli indicatori di esito vengono definiti come: "Quei cambiamenti, sia favorevoli che avversi, nello stato attuale o potenziale della salute di una persona, gruppo o comunità che possono essere attribuiti all'assistenza ricevuta" (Donabedian 1985, 1988). Essi documentano una modifica di esiti assistenziali, quali: clinici (mortalità, morbilità), economici (costi diretti e indiretti), e umanistici (qualità della vita, soddisfazione dell'utente). Sono indicatori di esito la riduzione della sofferenza, della disabilità, degli anni di vita potenziali persi per mortalità prematura e la diminuzione dell'incidenza delle malattie. Si possono individuare anche indicatori di esito intermedi (e.g. riduzione della pressione arteriosa) o modificazioni comportamentali (e.g. riduzione dell'uso di tabacco) sicuramente o probabilmente associati agli esiti finali. Gli indicatori di esito, pur essendo di facile comprensione, sono soggetti al tema dell'accuratezza e dell'affidabilità delle tecniche statistiche utilizzate nel processo di *risk adjustment*. Anche l'attribuzione può non essere semplice, in particolare in quelle circostanze in cui l'esito clinico di una prestazione possa essere legittimamente

attribuito non soltanto a chi l'ha materialmente eseguita, ma ad un insieme di servizi che concorrono alla individuazione e alla selezione dei pazienti. Un'altra problematica può essere data da quelle situazioni in cui la mortalità non costituisce un indicatore di esito appropriato e in cui gli effetti degli interventi sanitari hanno un impatto non solo sulla sopravvivenza di un individuo, ma anche sul recupero funzionale e sulla qualità della vita. Infatti queste informazioni, per loro natura, risultano molto difficili da raccogliere in maniera sistematica e puntuale; a tal fine possono essere utili le *Patient-reported Outcome Measures* (PROMs), ovvero misure di esito rilevate direttamente dal paziente tramite la somministrazione di questionari. Il termine "PROMs" si focalizza principalmente sulla fonte delle informazioni e rappresenta un "termine ombrello" per indicare un insieme di concetti diversi (e.g., sintomi specifici, aderenza al trattamento, stato di salute generale, fisico e psicologico, qualità della vita associata alla salute, benessere) (Patrick DL, 2003). Questo termine è stato proposto per la prima volta negli anni 2000 dalla *Food and Drug Administration* (FDA) con la pubblicazione di una guida sull'utilizzo di misure di esito riferite dal paziente e rivolta alle industrie farmaceutiche, interessate ad inserire i risultati nel foglietto illustrativo del farmaco (Food and Drug Administration, 2009).

2.2.1 Caratteristiche specifiche degli indicatori

Porter (2006) chiarisce alcune caratteristiche chiave degli indicatori di esito:

- Gli indicatori di esito clinici devono essere appropriati e differenziati per ogni particolare tipo di condizione e malattia considerata.
- Gli *outcome* non devono intendersi per tipo di intervento o brevi episodi (ad es. misurando il controllo endoscopico del sanguinamento da rottura di varici esofagee), ma lungo tutto il ciclo di cure (ad esempio valutando l'incidenza di ulteriori sanguinamenti nel tempo).
- Devono essere misurati per ogni singolo paziente durante il suo intero ciclo di cure comprendendo i diversi accessi del paziente alle cure sanitarie (degente, ambulatoriale, *day-hospital*) e non separatamente per tipologia di stato.
- Una volta individuati gli *outcome*, la misura degli indicatori deve essere effettuata in tempo reale (ad es. durante ogni visita ambulatoriale di follow-up o ad ogni ricovero ospedaliero) e "on-line" in maniera prospettica e non solo retrospettiva, utilizzando dei sistemi informatici realizzati "ad-hoc".

2.2.2 Requisiti degli indicatori

I requisiti che deve possedere un indicatore possono essere suddivisi in 3 grandi macro-aree: 1) importanza dell'indicatore; 2) solidità scientifica; 3) fattibilità.

Importanza dell'indicatore: L'indicatore deve essere attinente rispetto al fenomeno che intende misurare e importante per la salute in termini di carico della malattia (effetto sulla mortalità e sulla morbilità), oltre ad essere rilevante per le parti coinvolte (e.g. aziende, medici e pazienti). Tra le proprietà che contribuiscono all'importanza dell'indicatore vi è la possibilità del suo utilizzo per la valutazione dell'equa distribuzione delle cure sanitarie (tramite stratificazione o analisi per sottogruppi) ed il suo potenziale di miglioramento (per monitorare le variazioni di qualità tra diverse organizzazioni). Infine, l'indicatore deve poter essere inserito nell'ambito di un processo decisionale ovvero deve sussistere la possibilità che i diversi valori assunti dall'indicatore comportino scelte diverse. Da qui l'importanza che ogni indicatore sia accompagnato da una soglia ossia un valore di riferimento tale che se il valore osservato è più alto o più basso ci si impegna ad approfondire l'analisi dei risultati e nel caso in cui il fenomeno sia reale ad assumere delle decisioni finalizzate a interventi correttivi.

Solidità scientifica: Devono esserci delle evidenze chiare a sostegno della misura e della forza dell'indicatore. Nel caso degli indicatori di esito la fondatezza scientifica consiste nella prova dell'influenza sugli esiti degli interventi in esame. Altre proprietà scientifiche fondamentali sono: la validità, la riproducibilità e l'accuratezza. Per validità si intende l'associazione della misura con ciò che si intende misurare e dipende da come è stata costruita la misura. La riproducibilità è il grado di accordo tra valori dello stesso fenomeno rilevati da osservatori/rilevatori diversi (riproducibilità tra osservatori) o dallo stesso osservatore in tempi diversi (riproducibilità entro osservatori). Per accuratezza si intende il grado di accordo del valore osservato con il valore vero.

Fattibilità: Si riferisce alla possibilità tecnica di realizzazione. I requisiti per la raccolta delle informazioni dovrebbero essere comprensibili e attuabili, anche i dati stessi dovrebbero essere resi disponibili, la loro fonte deve essere accessibile e la loro rilevazione tempestiva (ai fini di permettere decisioni nei tempi opportuni) e completa. Anche i costi di estrazione e di raccolta dei dati dovrebbero essere tenuti in considerazione e giustificati dal potenziale di miglioramento nella cura. Le principali fonti di dati disponibili ai fini della costruzione di indicatori sono le fonti demografiche (e.g. Istituto Nazionale di Statistica, Registri di Mortalità); i flussi sanitari correnti anche se a scopo prevalentemente amministrativo (e.g. le Schede di Dimissione Ospedaliera, le Schede di Prestazione Farmaceutica); le cartelle cliniche; rilevazioni ad hoc mediante moduli, questionari od osservazioni apposite.

Capitolo III: Obiettivi del progetto

3. Obiettivi

La rapida evoluzione degli approcci terapeutici e gestionali, avvenuta in questi ultimi anni, ha portato a importanti cambiamenti nella vita delle persone con emofilia, con importanti ripercussioni sulla loro aspettativa e qualità di vita. Questi cambiamenti sono stati affiancati da numerose ricerche che hanno indagato gli aspetti impattati dalla malattia, sia in pazienti adulti, che in quelli pediatrici, che nei loro *caregiver*. Tuttavia, questi studi sono stati condotti nella prima decade degli anni 2000 e, alla luce delle nuove terapie e approcci emergenti, sono necessarie delle informazioni aggiornate circa la percezione della malattia da parte della comunità emofilica e dei bisogni rimasti ancora insoddisfatti. Inoltre, tali modifiche richiedono anche delle riconsiderazioni su quelli che sono gli attuali *outcome* e parametri utilizzati per valutare lo stato di salute e la condizione psico-sociale dei pazienti emofilici.

Il presente lavoro di dottorato ha cercato di andare a colmare queste necessità perseguendo due obiettivi principali:

- Raccogliere informazioni che siano in grado di descrivere in maniera puntuale la situazione delle persone con emofilia in Italia, coinvolgendo persone adulte con emofilia (PwH), i *caregiver* di pazienti pediatrici (CPwH) e i medici specializzati. I risultati di questo lavoro potranno essere un prezioso strumento per guidare i prossimi interventi di gestione della malattia e di supporto a tutte le persone con emofilia.
- Rivedere i parametri e gli *outcome* attualmente utilizzati per descrivere in maniera puntuale la situazione clinica e psico-sociale delle persone con emofilia in Italia. Il fine è quello di identificare un set di nuovi indicatori in grado di cogliere l'impatto dei nuovi trattamenti e della nuova gestione dei pazienti, fornendo degli strumenti adeguati alla valutazione della qualità e del valore delle cure.

Capitolo IV: Materiali e metodi

Per raggiungere i due obiettivi principali del progetto, sono stati condotti due studi:

- Una *survey* rivolta alla comunità emofilica italiana per rilevare e definire l'attuale condizione delle persone affette da emofilia in Italia;
- Uno studio volto alla creazione di un nuovo set di indicatori di qualità delle cure, in emofilia.

Parte I: Valutazione della prospettiva dei medici e delle persone con emofilia riguardo alla convivenza con la malattia e la sua gestione: un'indagine italiana.

4. Procedura

4.1 Progettazione e sviluppo della survey

Si tratta di uno studio osservazionale trasversale volto a valutare, tramite un'indagine online, l'attuale condizione delle persone con emofilia in Italia. L'indagine è stata condotta da un gruppo multidisciplinare, composto da esperti in *outcome research*, medici specialisti, centri per l'emofilia (HTC), psicologi, *data scientist*, adulti e bambini con emofilia e i loro *caregivers*. Le domande sono state sviluppate e validate tramite un percorso a sei fasi:

1. Un'estesa revisione della letteratura per identificare gli argomenti rilevanti adatti a creare la tipologia di domande da includere nell'indagine. Sulla base della revisione della letteratura è stato sviluppato un documento di lavoro, comprendente le bozze preliminari dei questionari;
2. Il documento creato nella fase 1 è stato fornito a tutti i membri del gruppo di lavoro e discusso in un *focus group* faccia a faccia per: a) selezionare gli argomenti più rilevanti, b) definire la struttura, c) definire l'elenco delle voci incluse nei questionari;
3. Sulla base della discussione e dei suggerimenti ricevuti durante il *focus group* è stata sviluppata una nuova versione dei questionari. Questa nuova versione è stata rivista dal gruppo di lavoro al fine di apportare ulteriori modifiche;
4. I commenti ricevuti nella fase 3 sono stati discussi all'interno di un secondo *focus-group online*, al fine di finalizzare i questionari. Sono stati creati tre questionari, rivolti ad utenti differenti (medici specialisti in emofilia, adulti con emofilia e *caregiver* di bambini con emofilia) per raccogliere le informazioni specifiche da diverse prospettive.
5. Successivamente, i questionari sono stati testati all'interno di uno studio pilota che ha coinvolto 3 adulti con emofilia, 3 *caregiver* e 1 esperto clinico. Questi partecipanti hanno compilato autonomamente il loro questionario specifico e poi hanno fornito il loro giudizio riguardo alla struttura, agli elementi inclusi, la fattibilità e la chiarezza.
6. I risultati dello studio pilota sono stati discussi nuovamente dal gruppo di lavoro e sono state apportate ulteriori modifiche. Successivamente è stata creata la versione finale del questionario che è stata approvata da tutti i membri.
7. La versione definitiva dei questionari comprendeva 10 temi principali: 1. Informazioni socio- anagrafiche; 2. Caratteristiche e sintomi della malattia, 3. Controllo della malattia, 4. Approccio terapeutico e soddisfazione del trattamento, 5. Accesso alle cure, 6.

Qualità della vita, 7. Attività lavorative, 8. Attività sportive, 9. Relazioni sociale, 10. Genitorialità.

La versione finale del questionario era composta da più di 50 domande, a risposta multipla, e da un questionario validato per rilevare la qualità della vita correlata allo stato di salute (HRQoL). Per rilevare la qualità della vita dei soggetti adulti è stato usato il questionario EQ-5D-5L, mentre per i soggetti minorenni l'EQ-5D-Y (Euro-QoLGroup).

4.1.1 *Strumenti di misurazione della qualità della vita*

La qualità della vita è diventata una misura importante per la rilevazione dei miglioramenti di salute nelle persone con emofilia, dati dal progresso terapeutico degli ultimi anni (Kodra et al., 2014). L'EQ-5D è una misura standardizzata utile a rilevare la qualità della vita correlata alla salute, proposta dal gruppo *Euro-QoL* per rispondere alla necessità di avere un questionario semplice e generico da poter impiegare nelle valutazioni cliniche ed economiche e nelle indagini sulla salute della popolazione (Balestroni et al., 2012). L'EQ-5D-5L è uno strumento auto-somministrato che rileva lo stato di salute attuale e si compone di 5 dimensioni: “Mobilità”, “Cura personale”; “Attività usuali”; “Dolore/fastidio” e “Ansia/Depressione”. Ciascun dominio ha cinque livelli di risposta che spaziano da “Nessuna difficoltà” fino a “Difficoltà estrema”, che indicano il grado di compromissione percepita dai soggetti. Lo strumento si compone anche di una scala visuo-analogica (VAS), posta verticalmente, che rileva lo stato di salute corrente e in cui i partecipanti devono indicare il numero che meglio rappresenta lo stato di salute attuale. Il *range* di valori della VAS varia da “il peggior stato di salute che si può immaginare”, che indica il punteggio più basso, fino a “il miglior stato di salute che si può immaginare”, che rappresenta il massimo punteggio (EuroQoL Group). L'EQ-5D-Y è la versione creata per i bambini e, a differenza di quella per adulti prevede cinque domini (mobilità, cura personale, attività usuali, dolore/fastidio, ansia/depressione) e tre livelli di risposta: “Nessuna difficoltà”, “Qualche difficoltà” e “Difficoltà estrema”. Nel presente studio è stata utilizzata la versione “*Proxy*” (EQ-5D-Y Proxy version 1), ovvero quella che prevede il coinvolgimento di un sostituto (che conosce bene il bambino, ed in questo caso il *caregiver*) al quale viene chiesto di rispondere e valutare la qualità della vita del figlio secondo il suo punto di vista.

4.2 Partecipanti

I partecipanti dovevano essere pazienti adulti con diagnosi di emofilia A o B, con o senza inibitori, o genitori/*caregiver* di bambini con HA e HB (<18 anni) con o senza inibitori. I destinatari della *survey*, inoltre, dovevano avere la capacità di comprendere e completare il questionario oltre ad avere accesso ad Internet. La stima campionaria è stata fatta in base alla letteratura disponibile sull'argomento, dato che non vi erano le variabili necessarie a calcolarla, e considerando la fattibilità a raccogliere una campione sufficientemente ampio nella popolazione italiana (Cassis et al., 2012; Buckner et al., 2018; Sidonio et al., 2017; Nugent et al., 2015; Forsyth et al., 2014; World Federation of Hemophilia, 2009; Lorenzato et al., 2019).

4.3 Arruolamento e raccolta dati

Data la modalità di partecipazione e grazie al supporto ricevuto dalle associazioni dei pazienti, che hanno rilasciato l'autorizzazione allo studio, non è stata richiesta la revisione e l'approvazione da parte del Comitato Etico. Tuttavia, è stato comunque richiesto un consenso informato a tutti i partecipanti. I soggetti sono stati arruolati tramite un invito, mandato via mail, e contenente il link per accedere al questionario. La mail è stata diffusa dalla Federazione delle Associazioni Italiane degli emofilici (FedEemo), che l'ha condivisa a tutti i suoi membri e alle associazioni regionali. FedEemo ha condiviso il link di accesso alla *survey* anche sulla sua bacheca *online* per incentivare la partecipazione. I clinici sono stati reclutati tramite una mail contenente il questionario in formato elettronico, inviato dal gruppo di lavoro dei centri italiani di emofilia. La *survey* è stata lanciata nel Novembre 2019 e si è conclusa nel Giugno 2020; durante questo periodo sono state inviate quattro mail per sollecitare la compilazione del questionario, in modo tale da coinvolgere più partecipanti possibili.

4.4 Analisi dei dati

Sono state svolte analisi descrittive utilizzando delle tabelle di frequenza per i dati ordinali e nominali e, ove necessario, i risultati sono stati riportati graficamente. Per le variabili continue sono state riportate la media e la deviazione standard (DS) e/o la mediana (con il *range* dei valori minimi e massimi), mentre le variabili categoriche sono state riportate come numerosità (percentuale). Nonostante la *survey* fosse diretta a persone con emofilia in generale, il presente lavoro ha approfondito i risultati riportati da pazienti con emofilia grave e senza inibitori. Tale scelta è stata fatta in base alla tipologia di emofilia dei soggetti arruolati, in quanto la maggior parte dei partecipanti non riportava la presenza di inibitori e aveva emofilia grave. Sono state condotte delle analisi specifiche anche per riportare i risultati ottenuti dai sottogruppi di persone con HA o HB di grado moderato/grave e per soggetti con HA o HB con regime di trattamento in profilassi oppure *on demand*. L'obiettivo di queste analisi è stato quello di identificare possibili tendenze tra

questi gruppi. Sono stati svolti dei confronti statistici all'interno dei gruppi e dei sottogruppi con il fine di evidenziare possibili differenze. Nello specifico sono stati confrontati due gruppi: pazienti adulti e bambini con emofilia grave. Il test U di Mann-Whitney e i test sulle proporzioni (Chi-square o test esatto di Fisher) sono stati utilizzati per valutare i confronti (adulti vs. bimbi e profilassi vs. *on demand*) delle variabili espresse come mediana e come percentuale. Un *p value* <0.05 è stato considerato come statisticamente significativo.

Capitolo V: Risultati e conclusioni

5. Risultati

In totale 273 persone hanno risposto al questionario, di questi 144 (52,4%) erano persone adulte con emofilia, 94 (34,2%) erano *caregivers* e 37 (13,4%) medici specialisti. Le caratteristiche socio-demografiche dei partecipanti sono riassunte nella Tabella 1. Su 144 adulti e 94 bambini, 120 (83,4%) e 79 (84,0%) non presentavano inibitori. I clinici che hanno compilato il questionario online provenivano da centri collocati in maniera omogenea in tutta Italia ed avevano un bacino di utenza di circa 152.4 (210.3) pazienti (Tabella 2). Di questi, 21 (56,8%) gestivano principalmente adulti con emofilia, 6 (16,2%) prevalentemente pazienti pediatrici e 10 (27,0%) entrambe le tipologie di utenti.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti

	PwH			CPwH		
	HA/HB (N=144)	Hw/oI (N=120)	HwI (N=21)	HA/HB (N=94)	Hw/oI (N=79)	HwI (N=12)
Età, anni, media (SD)	46.91 (15.6)	45.99 (15.49)	52.47 (16.38)	11.47 (7.23)	11.7 (7.14)	11.75 (8)
Peso, kg, media (SD)	76.64 (14.25)	77.23 (14.44)	74.21 (13.11)	45.02 (24.66)	45.29 (23.88)	45.75 (31.43)
Altezza, cm, media (SD)	174.98 (7.69)	175.26 (7.89)	173.47 (6.2)	145.65 (33.01)	147.07 (33.19)	143.67 (32.17)
Tipologia Emofilia- N(%)						
A	114 (81.43)	96 (80.67)	18 (85.71)	75 (80.65)	62 (78.48)	11 (91.67)
B	26 (18.57)	23 (19.33)	3 (14.29)	18 (19.35)	17 (21.52)	1 (8.33)
Gravità Emofilia - N(%)						
Grave	96 (68.09)	80 (66.67)	16 (76.19)	70 (75.27)	59 (74.68)	10 (83.33)
Moderata	20 (14.18)	18 (15)	2 (9.52)	13 (13.98)	13 (16.46)	0 (0)
Lieve	25 (17.73)	22 (18.33)	3 (14.29)	10 (10.75)	7 (8.86)	2 (16.67)
Storia di inibitori - N(%)	13 (11.4)	13 (10.83)	-	13 (16.88)	13 (16.88)	-
Comorbilità - N (%)						
Epatite	31 (50.82)	25 (50)	6 (54.55)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
HIV	19 (31.15)	16 (32)	3 (27.27)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Problemi psichiatrici*	11 (18.03)	9 (18)	2 (18.18)	1 (6.25)	0 (0)	1 (33.33)
Problemi cardiovascolari	23 (37.7)	19 (38)	4 (36.36)	2 (12.5)	2 (15.38)	0 (0)
Altro	25 (40.98)	21 (42)	4 (36.36)	14 (87.5)	12 (92.31)	2 (66.67)
Scolarità - N(%)						
Nessuna /scuola primaria	3 (2.11)	3 (2.5)	0 (0)	-	-	-
Scuola secondaria di primo grado	20 (14.08)	15 (12.5)	4 (20)	-	-	-
Scuola secondaria di secondo grado	82 (57.75)	68 (56.67)	14 (70)	-	-	-
Laurea	30 (21.13)	29 (24.17)	0 (0)	-	-	-
Post-laurea	6 (4.23)	4 (3.33)	2 (10)	-	-	-
Occupazione principale - N(%)						
Impiego a tempo pieno	63 (50.81)	58 (54.21)	5 (29.41)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Casalinga	2 (1.61)	1 (0.93)	1 (5.88)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pensionato	17 (13.71)	11 (10.28)	6 (35.29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Impiego part-time	10 (8.06)	10 (9.35)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Studente	11 (8.87)	9 (8.41)	2 (11.76)	94 (100)	79 (100)	12 (100)
Disoccupato	21 (16.94)	18 (16.82)	3 (17.65)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stato civile - N(%)						
Nubile/Celibe	41 (28.4)	36 (30)	5 (23.8)	-	-	-
Convivente	16 (11.1)	16 (13.33)	0 (0)	-	-	-
Sposato	74 (51.3)	59 (49.17)	14 (66.6)	-	-	-
Separato/divorziato	6 (4.16)	5 (4.17)	1 (4.7)	-	-	-
Vedovo	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Preferisco non rispondere	4 (2.77)	4 (3.33)	0 (0)	-	-	-

*Ansia, depressione, insonnia, fatica cronica e stress acuto. PwH, pazienti con emofilia; CPwH, caregiver di bambini con emofilia; HA, Emofilia A; HB, Emofilia B; HwI, Emofilia con inibitori; Hw/oI Emofilia senza inibitori.

Tabella 2. Caratteristiche dei centri coinvolti in cui lavorano gli specialisti che hanno risposto alla *survey*.

	Clinici (N=37)
Tipologia di pazienti gestiti nel centro - N (%)	
Prevalentemente pediatrici	6 (16.22%)
Prevalentemente adulti	21 (56.76%)
Pediatrici e adulti	10 (27.03%)
Numero di pazienti gestiti dal centro - mediana (min-max)	80 (20-1200)
Numero di pazienti adulti gestiti dal centro - mediana (min-max)	55 (0-1000)
Numero di pazienti pediatrici gestiti dal centro - mediana (min-max)	30 (0-200)
Prevalenza di pazienti adulti nei centri -N (%)	
<50%	8 (21.62%)
50%	1 (2.7%)
>50%	28 (75.68%)

4.1 *Controllo percepito della malattia*

A livello generale, i partecipanti hanno riferito di avere un buon controllo della malattia, con più del 90% dei PwH e 85% dei CPwH che hanno riportato un controllo completo sulla malattia o, comunque, un controllo per la maggior parte del tempo. Anche gli specialisti hanno riferito di riuscire ad avere il controllo della malattia dei propri pazienti, per la maggior parte del tempo (Figura 1.A). Emerge, invece, che più del 40% dei pazienti è condizionata dalla paura che si verifichi un nuovosanguinamento (Figura 1.B).

Figura 1. Controllo percepito della malattia (A) e la paura che si verifichi un potenziale sanguinamento durante le attività quotidiane (B).



PWH, Pazienti con emofilia; HA, Emofilia A; HB, Emofilia B; senza la presenza di inibitori.

5.2 Sintomi della malattia

Nei 6 mesi precedenti alla compilazione del questionario, il 47,5% dei PwH e il 32.1% dei CPwH ha riportato almeno un episodio di sanguinamento e questo è stato riferito soprattutto dalle persone con HA grave rispetto a quelle con HB grave (Tabella 3). Il numero di episodi di sanguinamento nei sei mesi precedenti era in media di 2.3 con un *range* che va da 0-24; mentre i *caregivers* di bambini con HA e HB hanno riportato una media di 1.3 sanguinamenti con un *range* da 0-16 e quelli con HA grave 1.5 (*range* 0-16). Più del 60% dei sanguinamenti aveva richiesto un trattamento (Tabella 3). Il numero di sanguinamenti annuali stimato (ABR) era 4.5 per i PwH e 2.6 nei bambini, questo numero aumentava nei soggetti con emofilia di grado moderato/grave (in particolare per l'HA) e nei pazienti trattati con terapia *on demand*, rispetto a quelli in profilassi (Figura 2). L'artropatia è stata riferita dal 81.5% degli adulti con HA grave e dal 71.4% da quelli con HB grave; mentre i *caregiver* hanno riportato la presenza di artropatia nel 8% di bambini con HA grave e dello 0% con HB grave. L'artropatia è stata riferita come invalidante nello svolgimento delle normali attività quotidiane, fisiche e sportive da più del 50% dei PwH e dei bambini. Il 37.2% dei PwH e 8.2% dei bambini hanno segnalato la presenza di dolore cronico, tuttavia, solo una piccola parte ha riferito di prendere dei farmaci per alleviarlo.

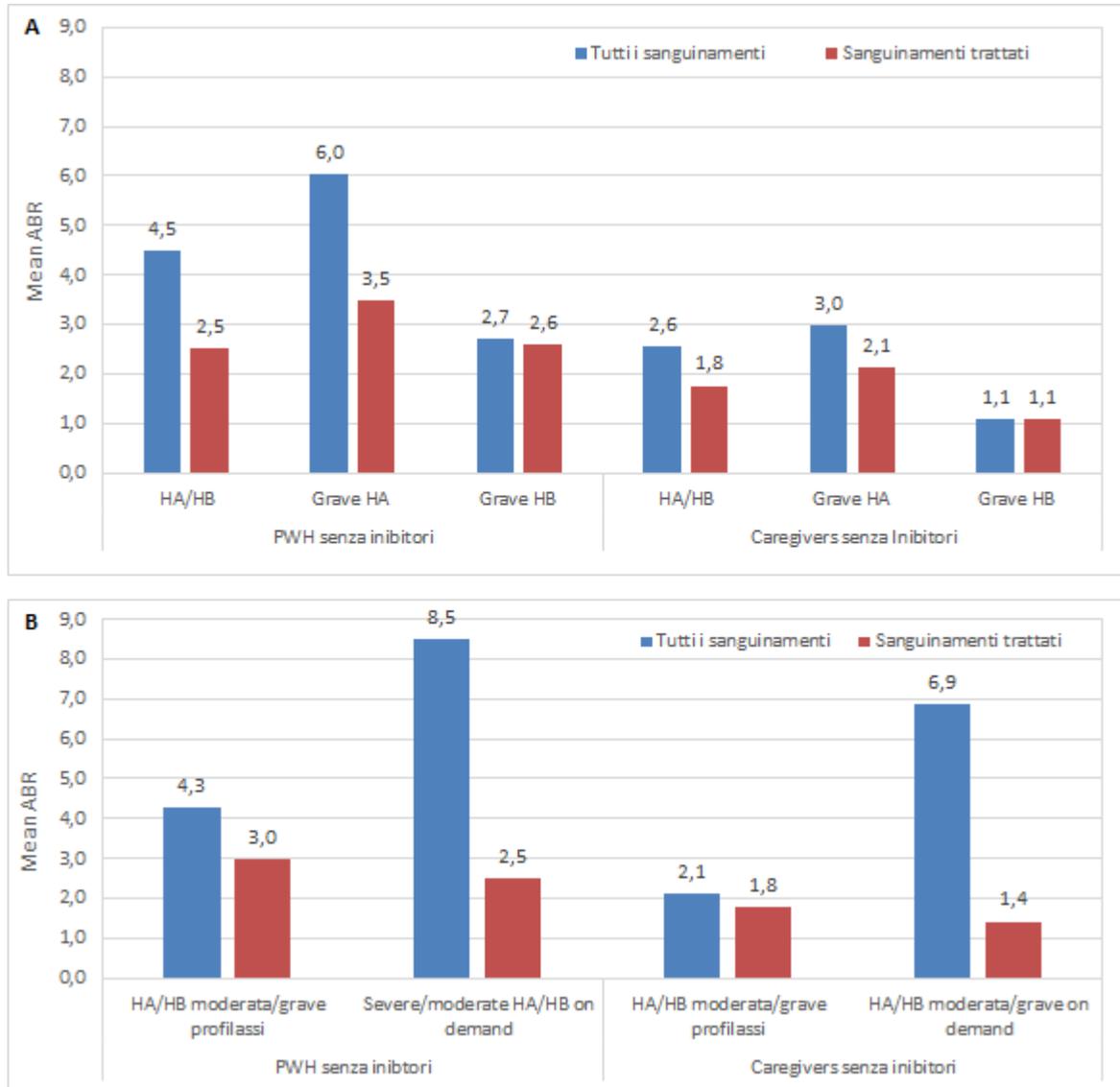
Tabella 3. Sintomi dell'emofilia riportati dagli adulti e dai *caregivers*.

	PwH w/o inibitori			Bambini w/o inibitori			P-value PwH vs Bambini		
	HA/HB (N=120)	Grave HA (N=66)	Grave HB (N=14)	HA/HB (N=79)	Grave HA (N=46)	Grave HB (N=13)	HA/HB	Grave HA	Grave HB
Almeno un sanguinamento negli ultimi 6 mesi – N (%)	57 (47.5)	37 (56.06)	5 (35.71)	25 (32.05)	16 (34.78)	2 (15.38)	0.0311	0.0345	0.3845
Tutti i sanguinamenti negli ultimi 6 mesi									
Media (SD)	2.25 (4.43)	3.02 (5.37)	1.36 (2.84)	1.28 (2.77)	1.48 (3.14)	0.54 (1.45)			
Mediana (Range)	0.00 (0.00- 24.00)	1.00 (0.00- 24.00)	0.00 (0.00- 10.00)	0.00 (0.00- 16.00)	0.00 (0.00- 16.00)	0.00 (0.00- 5.00)	0.0599	0.0533	0.2841
Sanguinamenti spontanei negli ultimi 6 mesi									
Media (SD)	1.18 (3.07)	1.80 (3.93)	0.79 (1.63)	0.51 (1.40)	0.46 (0.96)	0.08 (0.28)			
Mediana (Range)	0.00 (0.00- 20.00)	0.00 (0.00- 20.00)	0.00 (0.00- 5.00)	0.00 (0.00- 10.00)	0.00 (0.00- 4.00)	0.00 (0.00- 1.00)	0.0655	0.0189	0.1621
Sanguinamenti articolari negli ultimi 6 mesi									
Media (SD)	1.07 (2.58)	1.59 (3.28)	0.57 (1.40)	0.53 (1.54)	0.63 (1.89)	0.23 (0.60)			
Mediana (Range)	0.00 (0.00- 18.00)	0.00 (0.00- 18.00)	0.00 (0.00- 5.00)	0.00 (0.00- 11.00)	0.00 (0.00- 11.00)	0.00 (0.00- 2.00)	0.0754	0.0246	0.6673
Sanguinamenti trattati negli ultimi 6 mesi									
Media (SD)	1.25 (2.65)	1.74 (3.14)	1.29 (2.87)	0.88 (1.93)	1.07 (2.25)	0.54 (1.45)			
Mediana (Range)	0.00 (0.00- 20.00)	0.50 (0.00- 20.00)	0.00 (0.00- 10.00)	0.00 (0.00- 11.00)	0.00 (0.00- 11.00)	0.00 (0.00- 5.00)	0.2021	0.0711	0.4431
Presenza di Artropatia – N(%)									
Yes – N(%)	78 (66.1)	53 (81.54)	10 (71.43)	7 (8.97)	4 (8.7)	0 (0)	<.0001	<.0001	0.0002
Limitazioni dovute all'Artropatia in: – N (%)									
Attività quotidiane	45 (58.44)	28 (53.85)	5 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.0160	0.2271	-
Attività fisica intensa	44 (57.14)	32 (61.54)	6 (60)	3 (60)	0 (0)	0 (0)	1.0000	0.1614	-
Sport	41 (53.25)	30 (57.69)	6 (60)	3 (60)	2 (100)	0 (0)	1.0000	0.5080	-
Altro	14 (18.18)	7 (13.46)	3 (30)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5821	1.0000	-
Interventi di chirurgia ortopedica negli ultimi 5 anni - N(%)	25 (21.37)	18 (27.69)	1 (7.69)	3 (3.8)	3 (6.52)	0 (0)	0.0006	0.0061	1.0000
Dolore cronico – N (%)	42 (37.17)	27 (41.54)	6 (46.15)	6 (8.22)	2 (4.76)	0 (0)	<.0001	<.0001	0.0162
Percezione del dolore negli ultimi 6 mesi – N (%)							0.0073	0.0005	0.4009

Lieve o nulla	50 (43.1)	21 (32.81)	10 (71.43)	50 (65.79)	31 (70.45)	7 (58.33)			
Moderata	57 (49.14)	37 (57.81)	3 (21.43)	21 (27.63)	10 (22.73)	5 (41.67)			
Grave	9 (7.76)	6 (9.38)	1 (7.14)	5 (6.58)	3 (6.82)	0 (0)			
Estrema	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
Trattamento per la gestione del dolore – N (%)	26 (22.03)	18 (27.69)	1 (7.14)	7 (8.97)	5 (11.11)	1 (7.69)	0.0168	0.0355	1.0000

PwH, pazienti con Emofilia; HA, Emofilia A; HB, Emofilia B. W/o inibitori, Emofilia senza inibitori. Un P-value <0.05 è stato considerato come statisticamente significativo.

Figura 2. Numero di sanguinamenti annuali (ABR): tutte le tipologie di sanguinamento e i sanguinamenti trattati. Le analisi sono state stratificate per il grado di severità dell'emofilia, la tipologia e il regime di trattamento.

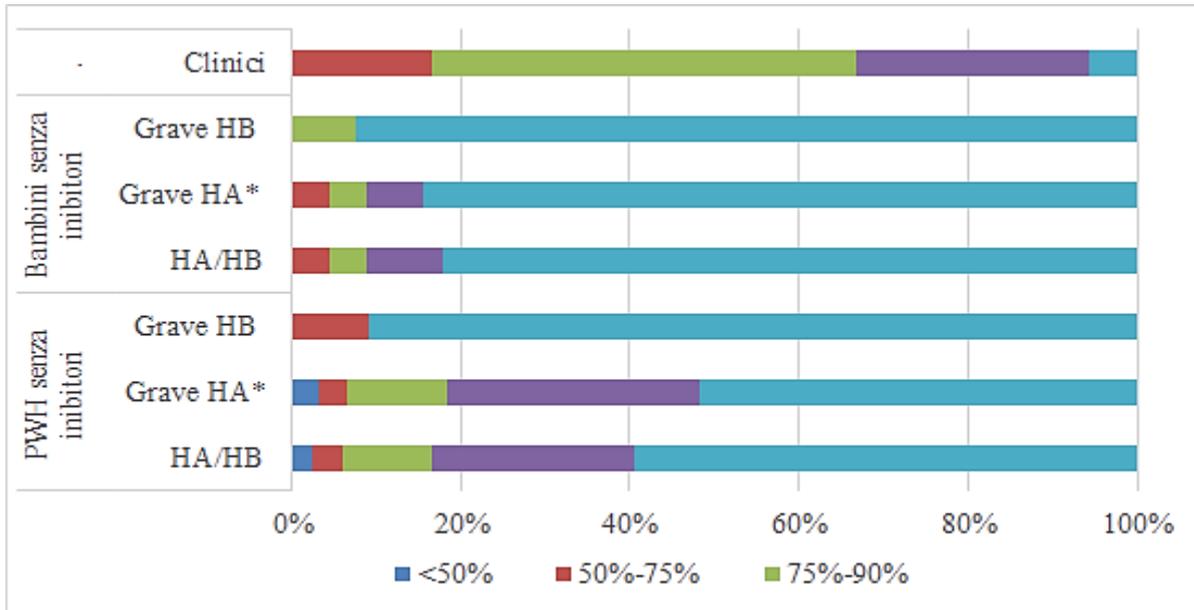


PWH, Pazienti adulti con emofilia; HA, Emofilia A; HB, Emofilia B.

5.3 Approccio terapeutico e soddisfazione riguardo al trattamento

La maggior parte dei PwH (71.2%) e dei bambini (84.5%) è sottoposto ad un trattamento di profilassi, e tra questi la maggioranza è costituita da bambini con HA e HB grave. Circa la metà dei PwH e dei bambini utilizza un fattore ad emivita prolungata (EHL-rFVIII oppure EHL-rFIX), anche se questa tipologia di prodotto viene utilizzata meno frequentemente nei pazienti, sia adulti che bambini, con HA rispetto a quelli con HB grave. Per quanto riguarda la frequenza delle infusioni i risultati hanno mostrato una grande variabilità in cui la maggior parte dei rispondenti, soprattutto i pazienti con HA e i bambini, ha riferito di infondersi due o tre volte alla settimana. Un regime di trattamento inferiore o uguale a tre giorni è stato riferito da meno del 20% dei soggetti con HA grave, mentre i soggetti con HB grave hanno riferito una minor frequenza di iniezioni. Infatti, per quanto riguarda le persone con HB, la maggioranza dei bambini (61.5%) intraprende un regime di trattamento settimanale, mentre quasi la metà degli adulti (45.5%) pratica le infusioni una volta ogni due settimane. Il luogo in cui solitamente viene praticato il trattamento è presso la propria abitazione e le persone che si occupano principalmente delle infusioni sono gli stessi pazienti adulti (72.9%) e i genitori, o gli altri membri della famiglia, soprattutto per quanto riguarda i bambini (91.0%). L'aderenza al trattamento di profilassi è risultata del 90% o più, ed è stata riportata da quasi la totalità dei caregivers e dall'80% dei pazienti adulti. Tuttavia, metà dei clinici riferisce una aderenza complessivamente minore rispetto a quanto riportato dai loro pazienti (Figura 3).

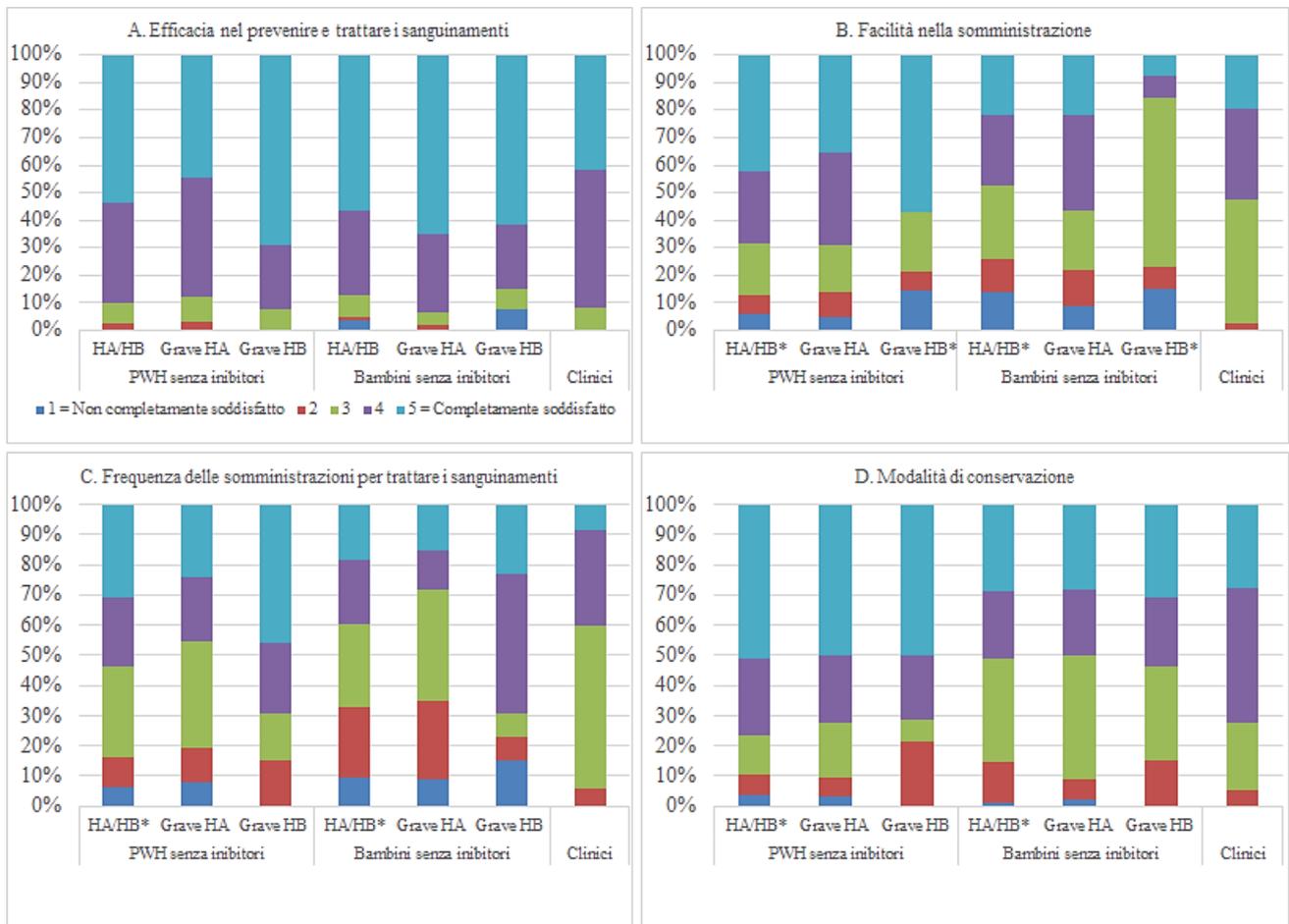
Figura 3. Aderenza al trattamento nei pazienti che praticano la profilassi.



PwH, Pazienti con emofilia; HA, Emofilia A; HB, Emofilia B; w/o, con o senza la presenza di inibitori.

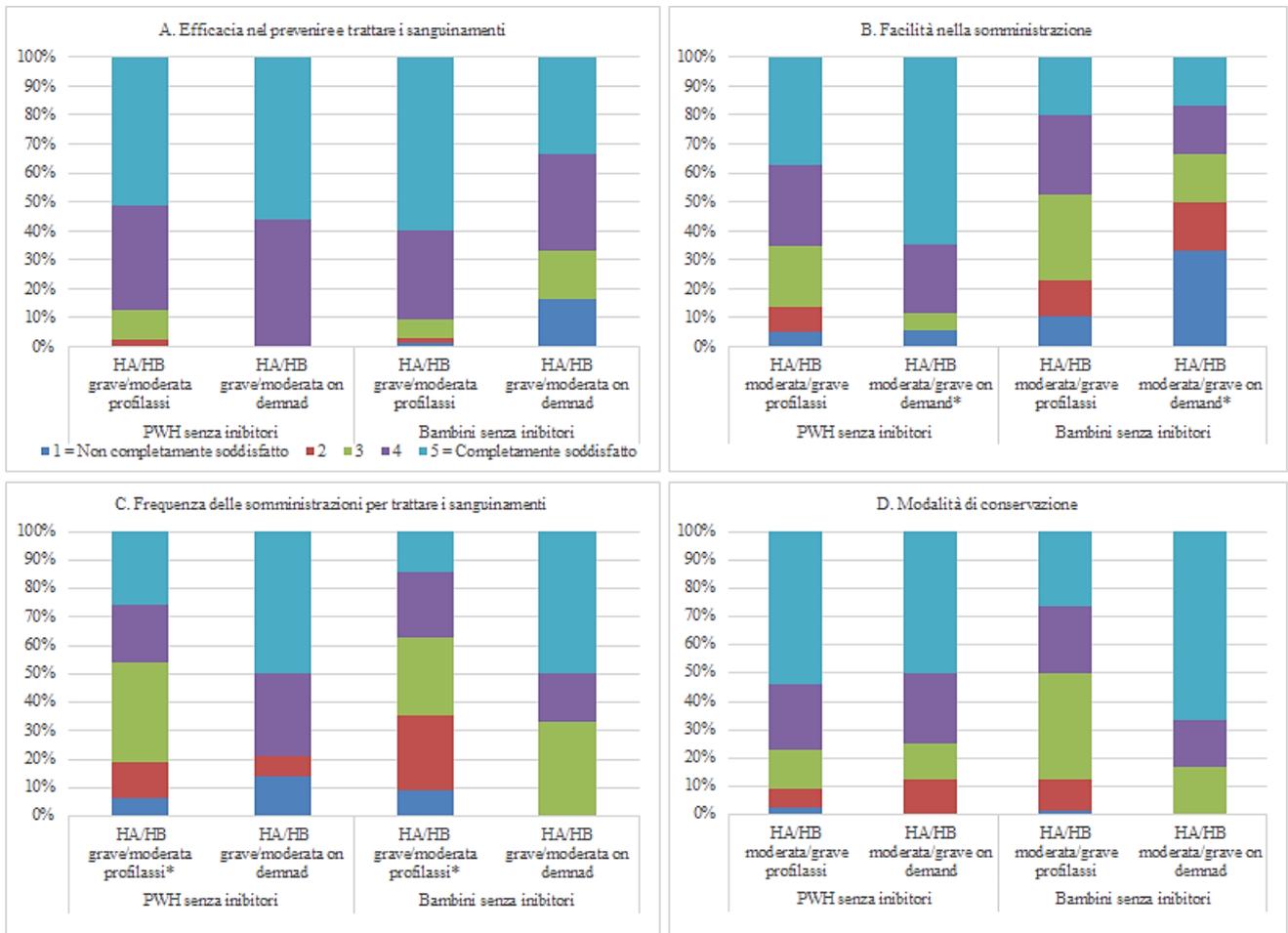
I pazienti, i *caregiver* e gli specialisti si ritengono generalmente soddisfatti riguardo all'efficacia del trattamento nel prevenire o trattare i sanguinamenti (Figura 4); infatti più dell'80% dei soggetti di ciascun gruppo e sottogruppo ha riportato un punteggio di 4 o 5 in una scala Likert a 5 punti (dove 1 corrisponde a "per nulla soddisfatto" e 5 a "completamente soddisfatto"). Tuttavia, sia i PwH che i CPwH e gli specialisti hanno riportato scarsi livelli di soddisfazione riguardo alla facilità di somministrazione, numero di infusioni richieste e metodo di conservazione (Figura 4). In particolare, la frequenza delle infusioni costituisce l'aspetto caratterizzato dal più basso grado di soddisfazione; seguito dalla facilità di somministrazione e la modalità di conservazione, riportate soprattutto dai pazienti adulti e dai *caregivers* (Figura 5).

Figura 4. Soddisfazione riguardo al trattamento riferito dai pazienti e dai *caregiver* di bambini senza inibitori, e dai clinici. Le analisi sono state stratificate per tipologia e gravità dell'emofilia.



PWH, Pazienti con emofilia; HA, Emofilia A; HB, Emofilia B; senza la presenza di inibitori.

Figura 5. Soddisfazione riguardo al trattamento riferito dai pazienti e dai *caregiver* di bambini senza inibitori. Le analisi includono l'emofilia grave/moderata stratificata per il regime di trattamento.



PWH, Pazienti con emofilia; HA, Emofilia A; HB, Emofilia B; senza la presenza di inibitori.

5.4 Accesso alle cure

Complessivamente, circa il 10.2% dei PwH, il 5.1% dei CPwH e il 25.7% degli specialisti riporta delle difficoltà nell'ottenere il trattamento, a causa delle carenze della farmacia nell'erogare il farmaco. Una piccola percentuale di PwH (18.7%) e di CPwH (9.0%) riferisce di aver avuto difficoltà nel raggiungere il centro emofilia o problemi riguardo all'orario di apertura al pubblico. Nei sei mesi precedenti alla *survey*, il 70.0% dei PwH, il 70.9% dei CPwH e il 70.5% degli specialisti dichiarano di aver fatto una o due visite presso il centro, mentre il 17.0% degli adulti e il 7.6% dei *caregivers* non ha intrapreso alcuna visita al centro. Circa il 20% degli adulti e il 25% dei *caregivers* riferisce che presso il loro centro di riferimento non vi è la possibilità di fare delle visite multidisciplinari annuali o avere consulenze con altri specialisti, oltre agli ematologi. Al contrario, gli specialisti segnalano che, presso il proprio centro di provenienza, vi è questa possibilità (Tabella 4). Alcuni PwH (17%) e *caregiver* (11.5%) hanno consultato degli specialisti esterni al centro, per motivi legati all'emofilia, e tra questi i pazienti adulti con HA hanno riportato la percentuale maggiore (28.6%). I professionisti, esterni al centro, consultati più spesso sono fisioterapisti e ortopedici. Circa il 60% degli specialisti ha confermato di essere a conoscenza di questa necessità dei pazienti. Globalmente, il 10.2% dei PwH e il 23.1% dei CPwH ha riportato almeno un accesso al pronto soccorso nei sei mesi precedenti alla *survey*. La gestione delle emergenze è stata giudicata come non completamente adeguata da più di metà dei partecipanti e, tra questi, i *caregivers* hanno riportato i livelli di soddisfazione più bassi. Mentre i CPwH si affidano soprattutto alle associazioni di pazienti per reperire le informazioni per la gestione dell'emofilia, più della metà dei PwH riferisce di utilizzare i siti web come ulteriore fonte di informazione. Anche la maggior parte degli specialisti (91.7%) conferma l'utilizzo di ulteriori canali di informazione da parte dei propri pazienti.

Tabella 4. Accesso ai servizi.

	PWH w/o inibitori			Bambini w/o inibitori			Clinici
	HA/HB	Grave HA	Grave HB	HA/HB	Grave HA	Grave HB	
Difficoltà ad accedere o a reperire il trattamento – N (%)	12 (10.17%)	8 (12.31%)	2 (14.29%)	4 (5.06%)	3 (6.52%)	1 (7.69%)	9 (25.71%)
Motivo della difficoltà – N (%)							
Carenze della farmacia nel dispensare il farmaco	4 (36.36%)	4 (50%)	0 (0%)	3 (75%)	2 (66.67%)	1 (100%)	5 (55.56%)
Variazioni nella disponibilità del farmaco	2 (18.18%)	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Riluttanza del medico nel prescrivere il trattamento	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Difficoltà di accesso alla farmacia (dovuta alla distanza o all'orario di apertura)	2 (18.18%)	1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (22.22%)
Altro	3 (27.27%)	1 (12.5%)	1 (100%)	1 (25%)	1 (33.33%)	0 (0%)	2 (22.22%)
Accesso al centro Emofilia (HTC) – N (%)							
Facile/privo di difficoltà	45 (38.14%)	24 (36.92%)	5 (35.71%)	33 (42.31%)	20 (43.48%)	5 (38.46%)	17 (47.22%)
Non particolarmente difficile	51 (43.22%)	29 (44.62%)	6 (42.86%)	38 (48.72%)	24 (52.17%)	5 (38.46%)	11 (30.56%)
A volte difficoltoso	18 (15.25%)	10 (15.38%)	3 (21.43%)	5 (6.41%)	2 (4.35%)	2 (15.38%)	8 (22.22%)
Difficoltoso	3 (2.54%)	2 (3.08%)	0 (0%)	2 (2.56%)	0 (0%)	1 (7.69%)	0 (0%)
Davvero molto difficoltoso	1 (0.85%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Motivo della difficoltà – N (%)							
HTC difficile da raggiungere	5 (23.81%)	2 (18.18%)	0 (0%)	2 (28.57%)	2 (100%)	0 (0%)	3 (37.5%)
Nessun caregiver disponibile per raggiungere il HTC	1 (4.76%)	1 (9.09%)	0 (0%)	1 (14.29%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Il centro ha un orario di apertura limitato	5 (23.81%)	4 (36.36%)	1 (33.33%)	1 (14.29%)	0 (0%)	1 (33.33%)	0 (0%)
Costo del viaggio per raggiungere il HTC	4 (19.05%)	1 (9.09%)	0 (0%)	1 (14.29%)	0 (0%)	1 (33.33%)	0 (0%)
Mancanza di tempo / vincoli temporali	3 (14.29%)	2 (18.18%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (25.0%)
Altro	11 (52.38%)	7 (63.64%)	2 (66.67%)	4 (57.14%)	1 (50%)	2 (66.67%)	3 (37.5%)
Presenza di un team multidisciplinare o la possibilità di consultare altri specialisti, oltre all'ematologo, nei vari centri – N (%)							
Si, una visita multidisciplinare* annuale è prevista nel mio HTC	47 (40.52%)	26 (40.63%)	5 (35.71%)	32 (40.51%)	17 (36.96%)	5 (38.46%)	25 (69.44)
Si, un ortopedico e/o un fisioterapista è presente in caso di necessità	15 (12.93%)	7 (10.94%)	4 (28.57%)	15 (18.99%)	9 (19.57%)	4 (30.77%)	11 (30.66%)
Si, sono effettuate visite specialistiche su richiesta	31 (26.72%)	16 (25%)	4 (28.57%)	12 (15.19%)	7 (15.22%)	2 (15.38%)	0 (0.00%)
No, sono previste solo visite specialistiche per l'emofilia	23 (19.83%)	15 (23.44%)	1 (7.14%)	20 (25.32%)	13 (28.26%)	2 (15.38%)	0 (0.00%)
Possibilità di contattare direttamente il centro (e.g. telefonicamente, e-mail)							
Si, sempre	85 (72.03%)	45 (69.23%)	11 (78.57%)	63 (81.82%)	38 (84.44%)	11 (91.67%)	-

Si, in alcune fasce orarie	31 (26.27%)	19 (29.23%)	3 (21.43%)	13 (16.88%)	7 (15.56%)	1 (8.33%)	-
No	2 (1.69%)	1 (1.54%)	0 (0%)	1 (1.3%)	0 (0%)	0 (0%)	-
N° di visite presso il HTC negli ultimi 6 mesi – N (%)							
Nessuna	20 (16.95%)	11 (16.92%)	1 (7.14%)	6 (7.59%)	3 (6.52%)	2 (15.38%)	0 (0%)
1-2	79 (66.95%)	40 (61.54%)	12 (85.71%)	56 (70.89%)	33 (71.74%)	8 (61.54%)	27 (75%)
3-5	12 (10.17%)	8 (12.31%)	0 (0%)	8 (10.13%)	5 (10.87%)	1 (7.69%)	8 (22.22%)
>5	7 (5.93%)	6 (9.23%)	1 (7.14%)	8 (10.13%)	4 (8.7%)	2 (15.38%)	1 (2.78%)
Non ricordo	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.27%)	1 (2.17%)	0 (0%)	-
Necessità di supporto da parte degli altri HTC negli ultimi 6 mesi – N (%)	7 (5.93%)	5 (7.69%)	1 (7.14%)	5 (6.33%)	4 (8.7%)	0 (0%)	-
Specialisti consultati, per l'emofilia, esterni al HTC negli ultimi 6 mesi – N (%)	20 (16.95%)	15 (23.08%)	4 (28.57%)	9 (11.54%)	7 (15.56%)	0 (0%)	22 (61.11%)
Specificare lo specialista: - N(%)							
Ematologo esperto in Emofilia	3 (15%)	3 (20%)	0 (0%)	4 (44.44%)	4 (57.14%)	0 (0%)	3 (13.6%)
Infermiere esperto in Emofilia	1 (5%)	1 (6.67%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.5%)
Fisioterapista	13 (65%)	10 (66.67%)	3 (75%)	4 (44.44%)	3 (42.86%)	0 (0%)	6 (27.3%)
Dentista esperto in Emofilia	4 (20%)	4 (26.67%)	0 (0%)	2 (22.22%)	2 (28.57%)	0 (0%)	2 (9.1%)
Assistente sociale	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (9.1%)
Psicologo o psicoterapeuta	1 (5%)	1 (6.67%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ortopedico	17 (85%)	13 (86.67%)	3 (75%)	5 (55.56%)	5 (71.43%)	0 (0%)	3 (13.6%)
Fisiatra	8 (40%)	6 (40%)	2 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (36.4%)
Epatologo	7 (35%)	7 (46.67%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (9.1%)
Infettivologo	3 (15%)	3 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (9.1%)
Specialista in terapia del dolore	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (27.3%)
Specialista in terapie complementari (agopuntura, massaggi, etc.)	2 (10%)	2 (13.33%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Altro	1 (5%)	1 (6.67%)	0 (0%)	1 (11.11%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Accesso al PS negli ultimi 6 mesi – N(%)	12 (10.17%)	5 (7.69%)	1 (7.14%)	18 (23.08%)	8 (17.39%)	3 (23.08%)	-
Soddisfazione riguardo al PS – N (%)							
Inadeguata	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (27.78%)	3 (37.5%)	1 (33.33%)	0 (0%)
Non completamente adeguata	6 (50%)	3 (60%)	1 (100%)	6 (33.33%)	1 (12.5%)	0 (0%)	20 (55.56%)
Adeguata	5 (41.67%)	2 (40%)	0 (0%)	5 (27.78%)	3 (37.5%)	1 (33.33%)	15 (41.67%)
Ottimale	1 (8.33%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (11.11%)	1 (12.5%)	1 (33.33%)	1 (2.78%)
Uso di fonti informative aggiuntive per la gestione	65 (54.62%)	42 (63.64%)	9 (64.29%)	53 (67.09%)	27 (58.7%)	12 (92.31%)	33 (91.67%)

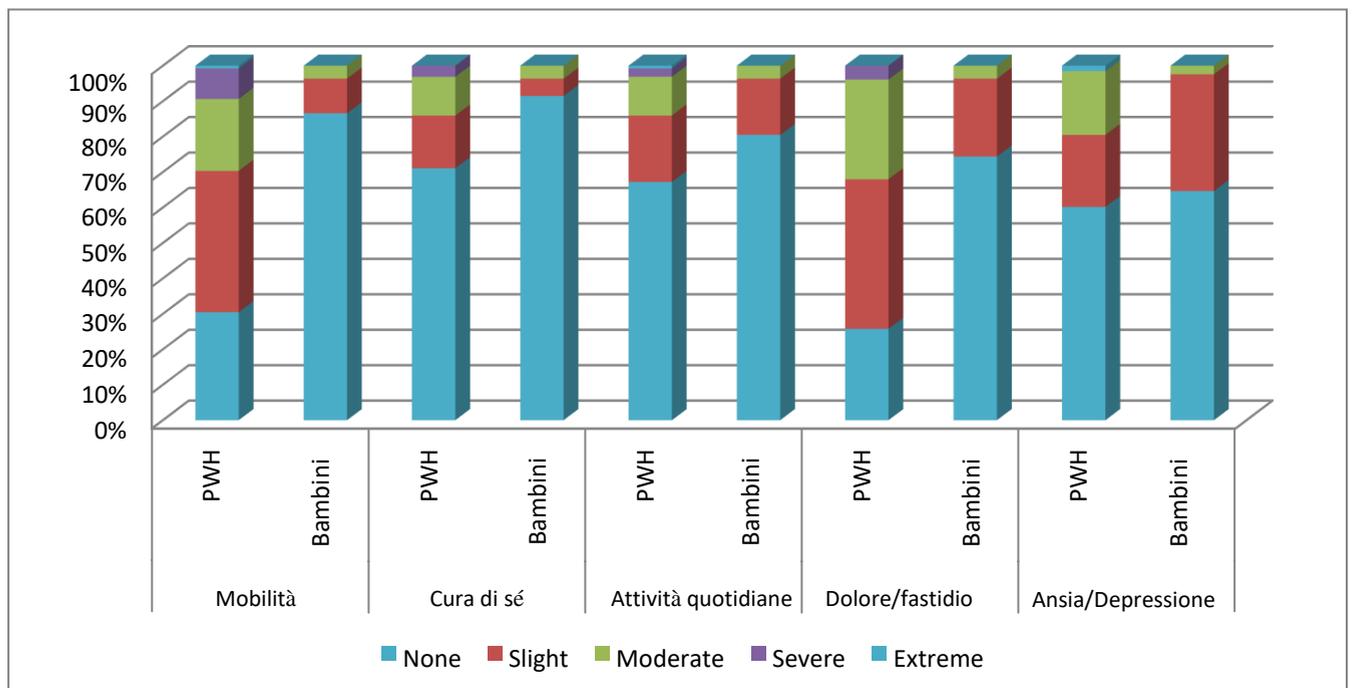
dell'emofilia, oltre a quelle ricevute dal HTC – N(%)							
Specificare le fonti – N(%)							
Siti web	52 (82.54%)	33 (82.5%)	9 (100%)	37 (71.15%)	19 (70.37%)	6 (54.55%)	25 (75.8%)
Social networks	13 (20.63%)	7 (17.5%)	5 (55.56%)	23 (44.23%)	15 (55.56%)	2 (18.18%)	26 (78.8%)
Associazioni di pazienti	36 (57.14%)	25 (62.5%)	5 (55.56%)	43 (82.69%)	23 (85.19%)	9 (81.82%)	31 (93.9%)
Riviste specializzate	19 (30.16%)	13 (32.5%)	1 (11.11%)	15 (28.85%)	9 (33.33%)	2 (18.18%)	5 (15.2%)
Programmi televisivi	2 (3.17%)	0 (0%)	1 (11.11%)	6 (11.54%)	2 (7.41%)	2 (18.18%)	3 (9.1%)
Altro	8 (12.7%)	3 (7.5%)	1 (11.11%)	7 (13.46%)	4 (14.81%)	2 (18.18%)	1 (3%)

*composizione minima del team: Ematologo, ortopedico/ fisiatra, fisioterapista e dentista.

5.5 Qualità della vita

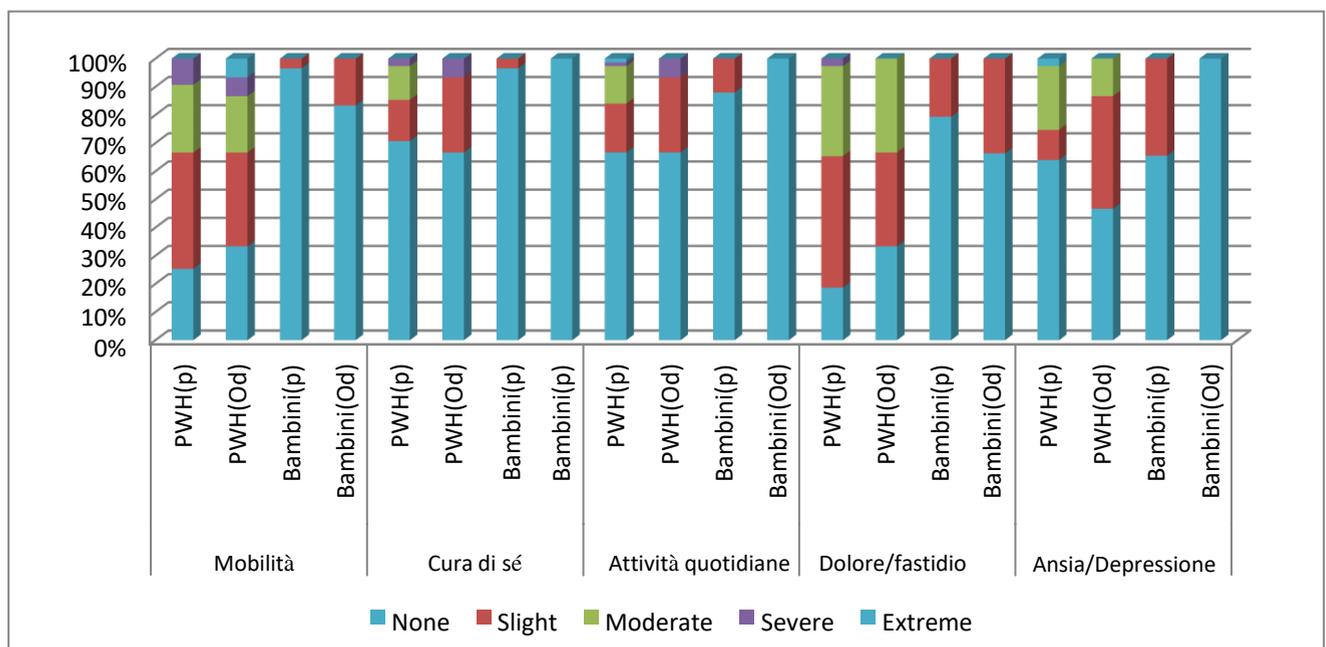
La maggior parte dei partecipanti riferisce, in generale, di non avere problemi in molti domini dell'EQ-5D; tuttavia, il 63% dei PwH segnala delle lievi difficoltà nel dominio relativo alla "Mobilità" e l'80% in quello del "Dolore/fastidio"; i *caregivers* invece non segnalano alcun problema per i loro bambini in questi stessi domini (Figura 6). Il punteggio ottenuto alla EQ-VAS risulta più alto per i bambini (media 83.39) rispetto ai pazienti adulti (73.34). Analizzando i risultati ottenuti da adulti e *caregiver* e stratificandoli per regime di trattamento, emergono importanti differenze (Figura 7 e 8). Nei pazienti che intraprendono un trattamento in profilassi, i domini relativi alla mobilità e al dolore/fastidio rappresentano quelli maggiormente compromessi, con più del 50% dei pazienti che riferisce di avere delle problematiche di tipo lieve o moderato. I soggetti che intraprendono un trattamento *on demand* mostrano problematiche, di tipo lieve o moderato, anche nel dominio relativo al benessere mentale (dominio "Ansia/Depressione"). A livello globale, i *caregivers* non riportano alcun problema specifico nei diversi domini, mostrando punteggi simili per entrambe le tipologie di trattamento. Analizzando i risultati nello specifico, tuttavia, i *caregivers* di bambini trattati in profilassi riportano lievi problemi nel dominio legato all'ansia/depressione (35%) e nel dominio legato al dolore/fastidio (21%). In quest'ultimo dominio, anche il 33% dei *caregivers* di bambini trattati *on demand* riporta delle lievi problematiche (Figura 7 e 8).

Figura 6. Risultati all' EQ-5D-5L e EQ-5D-Y sulla Qualità della vita delle persone adulte e dei bambini con Emofilia.



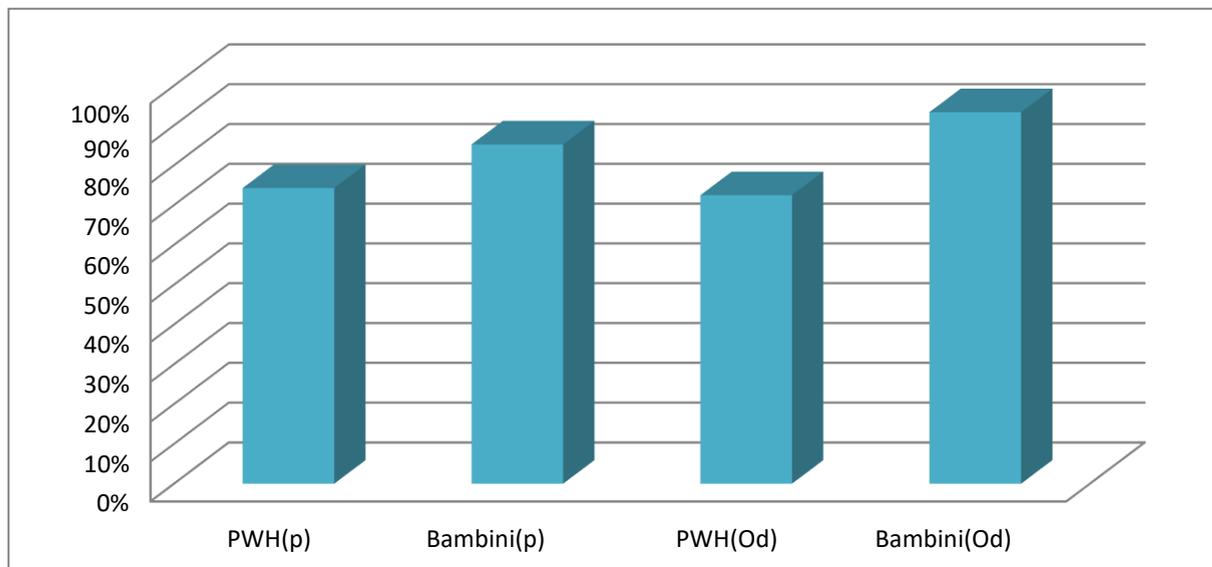
PwH, adulti con Emofilia; Caregivers, genitori/tutori di bambini con Emofilia. None=Nessuna difficoltà; Slight=lieve difficoltà; Moderate=moderata difficoltà; Severe=difficoltà grave; Extreme=difficoltà estrema.

Figura 7. Risultati all' EQ-5D-5L e EQ-5D-Y sulla Qualità della vita delle persone adulte e dei bambini con Emofilia, stratificati per regime di trattamento [profilassi vs. *on demand*].



PwH(p)= pazienti adulti con emofilia grave/moderata che praticano regolarmente la terapia d profilassi; Bambini(p)= Bambini con emofilia grave/moderata che praticano regolarmente la terapia d profilassi; PwH(Od)= pazienti adulti con emofilia grave/moderata trattati al bisogno (on demand); Bambini (Od)= bambini con emofilia grave/moderata trattati al bisogno (on demand); Slight= impatto lieve; Moderate=impatto moderato; Severe=impatto grave; Extreme=impatto molto grave.

Figura 8. Risultati della scala Visuo-analogica (VAS) dell'EQ-5D-5L, riferiti dai pazienti adulti e dai *caregivers* di bambini con emofilia e stratificati per regime di trattamento.

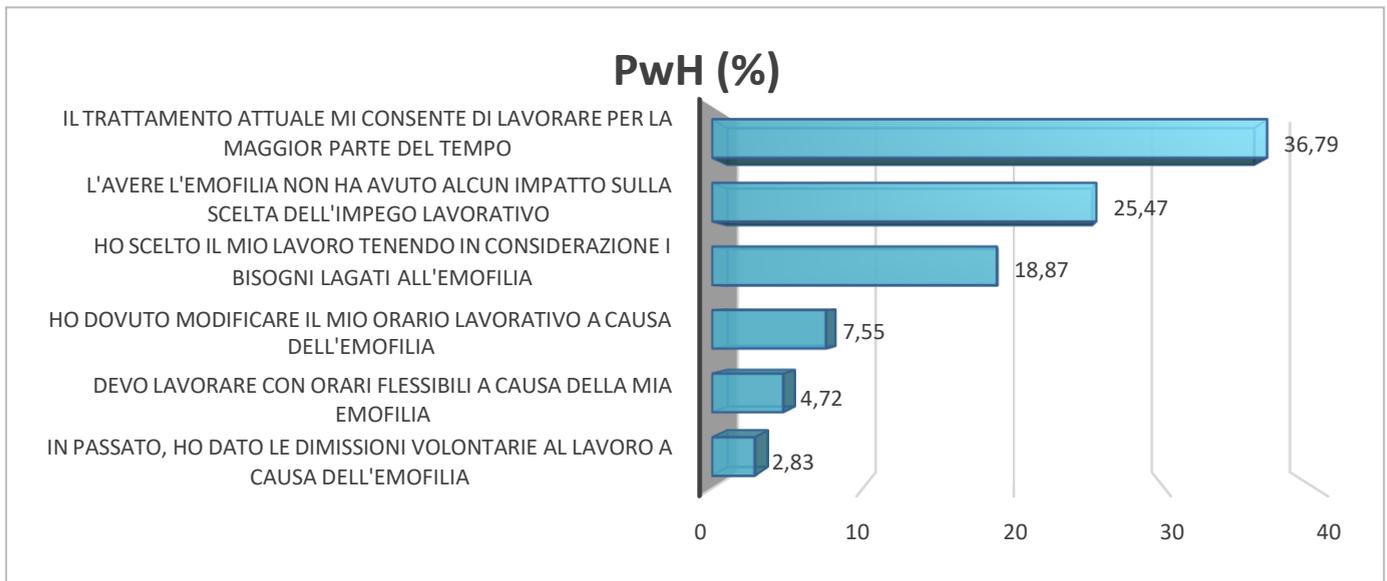


PWH(p)= pazienti adulti con emofilia grave/moderata che praticano regolarmente la terapia d profilassi; *Bambini(p)*= Bambini con emofilia grave/moderata che praticano regolarmente la terapia d profilassi; *PWH(Od)*= pazienti adulti con emofilia grave/moderata trattati al bisogno (*on demand*); *Bambini(Od)*= bambini con emofilia grave/moderata trattati al bisogno (*on demand*).

5.6 Attività lavorative o scolastiche

Circa la metà dei PWH (48.3%) ha un lavoro a tempo pieno mentre il 15% riferisce di essere disoccupato; di questi il 38,8% dichiara di non avere un lavoro a causa dell'emofilia. Un terzo dei PwH usufruisce di assegni ordinari o pensione di invalidità, soprattutto le persone con HA grave (42.4%). Alcuni PwH(18.8%) riferiscono che il loro impiego lavorativo è stato scelto tenendo in considerazione le necessità legate alla malattia e il 12% dichiara di aver modificato il proprio orario di lavoro o a causa dell'emofilia, mentre il 2.8% di aver dato le dimissioni volontarie (Figura 9). La maggioranza dei bambini con emofilia frequenta le scuole medie o le superiori e il 18.9% dei *caregivers* riferisce che la scelta della scuola è stata condizionata dalla presenza della malattia, specialmente i *caregiver* di bambini con HB (31%). La soddisfazione riguardo alla gestione della malattia da parte dell'istituto scolastico è molto alta (67.0%) per entrambe le tipologie di emofilia (Tabella 5). Il numero di giorni persi, al lavoro o a scuola, a causa della malattia è relativamente basso, anche se circa il 40% dei PwH riferisce un lieve o moderato impatto dell'emofilia sull'attività lavorativa, mentre per il 10% l'impatto è stato molto alto. Circa la metà dei *caregivers*, invece, non ha riportato alcun impatto negativo sull'attività scolastica.

Figura 9. Attività lavorativa degli adulti con emofilia [tutti i regimi di trattamento].



PwH, adulti con Emofilia. Tutti i regimi di trattamento, Profilassi o On-demand.

parte della struttura scolastica									
<i>Si</i>	-	-	-	53 (67.08)	31 (67.39)	8 (61.53)	0.862 6	0.7454	0.1924
N di giorni persi a scuola o al lavoro a causa dell'emofilia – N (%)									
0	37 (30.83)	15 (22.72)	9 (64,28)	29 (36.70)	17 (36.95)	5 (38.46)	-	-	-
1-5	27 (22.5)	20 (30.30)	1 (7.14)	25 (31.64)	15 (32.60)	3 (23.07)	-	-	-
6-10	6 (5)	3 (4.54)	0 (0)	5 (6.32)	1 (2.17)	1 (7.69)	-	-	-
11-15	5 (4.16)	3 (4.54)	0 (0)	3 (3.79)	2 (4.34)	0 (0)	-	-	-
16-20	3 (2.5)	2 (3.03)	0 (0)	1 (1.26)	1 (2.17)	0 (0)	-	-	-
>20	4 (3.33)	2 (3.03)	0 (0)	1 (1.26)	0 (0)	1 (7.69)	-	-	-

Un P- value <0.05 è stato considerato come statisticamente significativo.

5.7 Attività sportive

Le persone che praticano attività fisica sono il 42.5% degli PwH e il 64.5% dei bambini con emofilia; tra questi gli adulti con HB (57.1%) e i bambini (63%) con HA sono quelli che svolgono maggiormente una qualche attività sportiva. Più della metà degli intervistati, sia adulti che bambini, pratica sport con una frequenza di una o due volte a settimana e lo sport maggiormente praticato è il nuoto. Tuttavia, un'alta percentuale di adulti (61.6%) e di bambini (40.5%) con emofilia segnala di non praticare attività fisica a causa della presenza della malattia. Alcuni PwH (21.6%) non praticano sport perché si sentono condizionati dalla copertura del trattamento, mentre i CPwH (31.2%) hanno dichiarato che, sentendosi condizionati dalla presenza dell'emofilia, sono restii nel far praticare una qualsiasi attività fisica al proprio figlio. Altri CPwH riferiscono anche che il proprio figlio, essendo condizionato dalla presenza della malattia, non riesce a svolgere alcuna attività fisica (26.5%). Per quanto riguarda gli spostamenti per attività di svago, come le vacanze o le gite scolastiche, circa il 22% dei CPwH e il 28% dei PwH dichiara un importante impatto negativo della malattia nello svolgimento di questo tipo di attività (Tabella 6).

Tabella 6. Attività sportiva di pazienti adulti e *caregiver* di bambini con emofilia grave.

	PwH			Bambini			P-value (PwH vs bambini)		
	HA/HB (N=120)	Grave HA (N=66)	Grave HB (N=14)	HA/HB (N=79)	Grave HA (N=46)	Grave HB (N=13)	HA/HB	Grave HA	Grave HB
Attività fisica									
<i>Si</i>	51 (42.5)	22 (33.33)	8 (57.14)	51 (64.55)	29 (63.04)	7 (53.84)	0.0004	0.0002	1.0000
Frequenza attività fisica							0.7770	0.8568	1.000
<i>Tutti i giorni</i>	4 (7.84)	3 (13.64)	1 (12.5)	3 (5.88)	2 (6.89)	0 (0)	-	-	-
<i>Più di due volte a settimana</i>	18 (35.29)	9 (40.91)	1 (12.5)	23 (45.1)	14 (48.27)	2 (28.57)	-	-	-
<i>Una o due volte a settimana</i>	25 (49.02)	9 (40.91)	4 (50)	21 (41.18)	12 (41.38)	3 (42.86)	-	-	-
<i>Meno di una volta a settimana</i>	4 (7.84)	1 (4.55)	2 (25)	4 (7.84)	1 (3.45)	2 (28.57)	-	-	-
Tipologia di attività									
<i>Nuoto</i>	24 (47.06)	9 (40.91)	5 (62.5)	25 (49.01)	15 (51.72)	2 (28.57)	0.6920	0.4435	0.5921
<i>Pesca</i>	1 (1.96)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-
<i>Calcio</i>	5 (9.8)	2 (9.09)	1 (12.5)	7 (13.72)	6 (20.69)	1 (14.28)	0.5501	0.2593	1.000
<i>Equitazione</i>	1 (1.96)	1 (4.55)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0000	1.0000	-
<i>Ciclismo</i>	6 (11.76)	2 (9.09)	2 (25)	2 (3.92)	1 (3.45)	0 (0)	0.2695	0.3963	0.4872
<i>Pallacanestro</i>	1 (1.96)	0 (0)	0 (0)	4 (7.84)	2 (6.9)	1 (14.28)	0.2001	0.4996	0.3846
<i>Tennis</i>	2 (3.92)	1 (4.55)	1 (12.5)	6 (11.76)	4 (13.79)	1 (14.28)	0.1557	0.2714	1.0000
<i>Danza</i>	1 (1.96)	1 (4.55)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0000	0.4314	-
<i>Pallavolo</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3.92)	1 (3.45)	0 (0)	0.2376	1.0000	-
<i>Yoga</i>	1 (1.96)	1 (4.55)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0000	0.4314	-
<i>Corsa</i>	7 (13.73)	2 (9.09)	3 (37.5)	2 (3.92)	0 (0)	2 (28.57)	0.1603	0.1812	1.0000
<i>Camminate regolari</i>	23 (45.1)	10 (45.45)	5 (62.5)	7 (13.72)	6 (20.69)	1 (14.28)	0.0010	0.0591	0.2657
Gite scolastiche o viaggi							0.5159	0.5753	0.1881
<i>Impatto elevato</i>	8 (6.66)	7 (10.60)	0 (0)	6 (7.59)	2 (4.34)	2 (15.38)	-	-	-
<i>Impatto moderatamente negativo</i>	26 (21.66)	11 (16.66)	7 (50)	11 (13.92)	5 (10.86)	2 (15.38)	-	-	-
<i>Impatto leggermente negativo</i>	37 (30.83)	20 (30.3)	2 (14.28)	22 (27.84)	14 (30.43)	3 (23.07)	-	-	-

<i>Nessun impatto negativo</i>	35 (29.16)	20 (30.3)	4 (28.57)	28 (35.44)	16 (34.78)	5 (38.46)	-	-	-
Attività desiderate ma non praticate									
<i>Si</i>	74 (61.66)	44 (66.66)	10 (71.42)	32 (40.50)	16 (34.78)	7 (53.84)	0.002 0	0.0005	0.4110
Attività non praticate poiché condizionati dalla copertura del trattamento									
<i>Si</i>	16 (21.62)	11 (25)	0 (0)	-	-	-	-	-	-
Attività non praticate dai bambini a causa del condizionament o dei genitori nei confronti dell'emofilia									
<i>Si</i>	-	-	-	10 (31.25)	6 (37.5)	1 (14.28)	-	-	-
Attività non praticate dai bambini poiché condizionati dalla presenza dell'emofilia									
<i>Si</i>	-	-	-	21 (26.58)	11 (68.75)	1 (14.28)	-	-	-

PwH, pazienti adulti con emofilia; CPwH, genitori/caregiver di bambini con emofilia; HA, Emofilia A; HB, Emofilia B. Un P-value <0.05 è stato considerato come statisticamente significativo.

5.8 Relazioni sociali

Per quanto riguarda le relazioni sociali, molti pazienti comunicano la diagnosi solo ad un gruppo ristretto di persone. Gli adulti condividono la diagnosi principalmente con il partner (68%), parenti (65%) e con gli amici (51%). La stessa cosa è stata riferita dai *caregivers* che condividono la diagnosi con i parenti (86%), amici (75%) e fratelli (67%), oltre che con le insegnanti del figlio (75%) e con i compagni di classe (57%). L'impatto della malattia sulla capacità di instaurare nuove relazioni sociali è stato riportato dal 33% degli adulti con emofilia e dal 13% dei *caregivers*. Gli adulti riferiscono importanti ripercussioni, della malattia, sulla vita del proprio partner (58%) e un impatto lieve (29%) o moderato (20%) sulla vita dei familiari. A livello globale, i *caregivers* risultano molto soddisfatti del supporto ricevuto dal proprio partner (72%), dai membri della famiglia (57%) e da parte di altre persone che entrano in contatto con il proprio figlio (56%) (Tabella 7). Nella figura 8 sono riportati i risultati, stratificati per il regime di trattamento, che mostrano come il 40% dei PwH con trattamento *on demand* riporti un impatto di lieve entità sulla vita del partner e sugli altri membri della famiglia. Il 33% degli adulti in regime di profilassi riferisce un impatto lieve sui membri della famiglia, mentre il 73% riporta l'assenza di un impatto negativo sulla vita del partner (Figura 10).

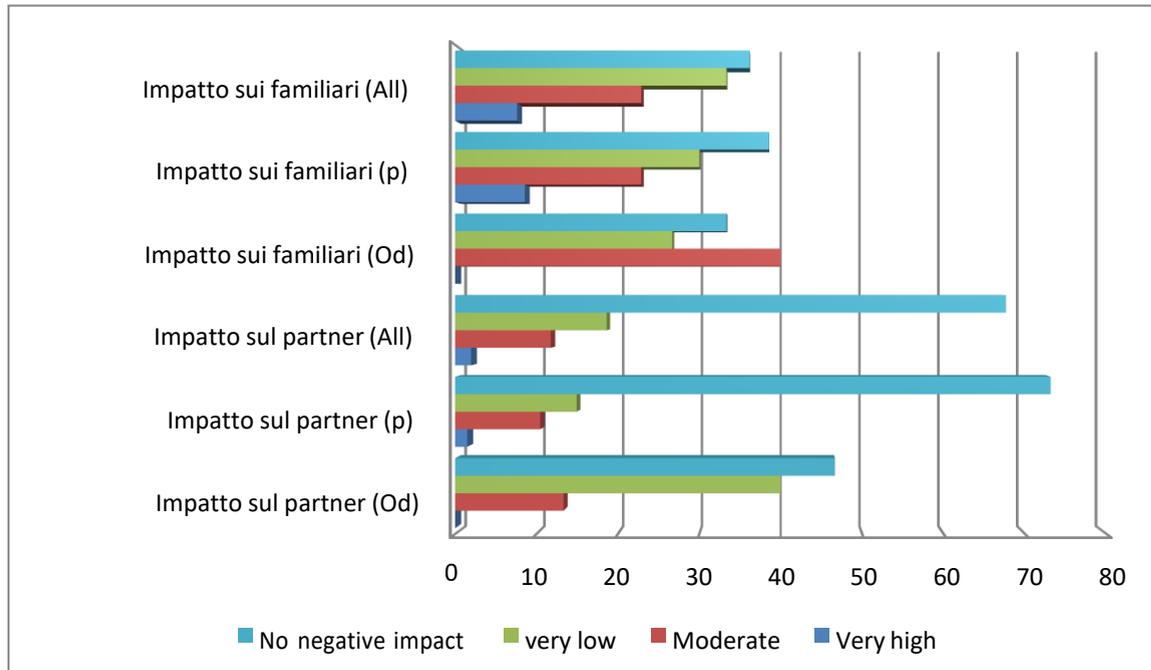
Tabella 7. Relazioni sociali di pazienti adulti e *caregiver* di bambini con emofilia grave.

	PwH			Bambini			P-value (PwH vs bambini)		
	HA/HB (N=120)	Grave HA (N=66)	Grave HB (N=14)	HA/HB (N=79)	Grave HA (N=46)	Grave HB (N=13)	HA/HB	Grave HA	Grave HB
Comunicazione della diagnosi									
<i>Moglie/Marito o partner</i>	82 (68.33)	46 (69.69)	11 (78.57)	-	-	-	-	-	-
<i>Figli</i>	37 (30.83)	19 (15.83)	5 (35.71)	-	-	-	-	-	-
<i>Parenti</i>	78 (65)	44 (36.66)	10 (71.42)	68 (86.07)	39 (84.78)	11 (84.61)	-	-	-
<i>Amici</i>	61 (50.83)	34 (51.51)	8 (57.14)	59 (74.68)	34 (73.91)	11 (84.61)	-	-	-
<i>Colleghi/compagni di scuola</i>	43 (35.83)	25 (37.87)	6 (42.85)	45 (56.96)	27 (58.69)	7 (53.84)	-	-	-
<i>Altri</i>	15 (12.5)	4 (6.06)	3 (21.42)	17 (21.51)	13 (28.26)	4 (30.76)	-	-	-
<i>Fratelli/sorelle</i>	-	-	-	53 (67.08)	28 (60.86)	10 (76.92)	-	-	-
<i>Insegnanti</i>	-	-	-	59 (74.68)	34 (73.91)	10 (76.92)	-	-	-
Impatto negativo dell'emofilia nell'instaurare relazioni sociali									
<i>Si</i>	40 (33.33)	22 (33.33)	2 (14.28)	10 (12.65)	6 (13.04)	1 (7.69)	0.0199	0.0196	1.0000
Impatto dell'emofilia sul partner									
<i>Molto forte</i>	2 (1.66)	1 (1.51)	0 (0)	-	-	-	-	-	-
<i>Moderato</i>	12 (10)	6 (9.09)	1 (7.14)	-	-	-	-	-	-
<i>Lieve</i>	19 (15.83)	9 (13.63)	3 (21.42)	-	-	-	-	-	-
<i>Nessun impatto negativo</i>	69 (57.5)	39 (59.09)	8 (57.14)	-	-	-	-	-	-
Impatto dell'emofilia sui membri della famiglia									
<i>Molto forte</i>	8 (6.66)	6 (9.09)	0 (0)	-	-	-	-	-	-
<i>Moderato</i>	24 (20)	12 (18.18)	4 (28.57)	-	-	-	-	-	-

<i>Lieve</i>	35 (29.16)	16 (24.24)	6 (42.85)	-	-	-	-	-	-
<i>Nessun impatto negativo</i>	38 (31.66)	23 (34.84)	3 (21.42)	-	-	-	-	-	-
Soddisfazione del supporto fornito dal partner									
<i>Molto soddisfatto</i>	-	-	-	57 (72.15)	33 (71.73)	9 (69.23)	-	-	-
<i>Poco soddisfatto</i>	-	-	-	1 (1.26)	1 (2.17)	0 (0)	-	-	-
<i>Leggermente insoddisfatto</i>	-	-	-	6 (7.59)	4 (8.69)	1 (7.69)	-	-	-
<i>Molto insoddisfatto</i>	-	-	-	2 (2.53)	1 (2.17)	1 (7.69)	-	-	-
<i>Preferisco non rispondere</i>				3 (3.79)	0 (0)	1 (7.69)	-	-	-
Soddisfazione del supporto ricevuto dai familiari									
<i>Molto soddisfatto</i>	-	-	-	45 (56.96)	25 (54.34)	6 (46.15)	-	-	-
<i>Poco soddisfatto</i>	-	-	-	8 (10.12)	7 (15.21)	0 (0)	-	-	-
<i>Leggermente insoddisfatto</i>	-	-	-	6 (7.59)	4 (8.69)	2 (15.38)	-	-	-
<i>Molto insoddisfatto</i>	-	-	-	4 (5.06)	3 (6.52)	1 (7.69)	-	-	-
<i>Preferisco non rispondere</i>	-	-	-	6 (7.59)	0 (0)	3 (23.07)	-	-	-
Soddisfazione del supporto ricevuto da altre figure che sono in contatto con il bambino									
<i>Molto soddisfatto</i>	-	-	-	44 (55.69)	24 (52.17)	6 (46.15)	-	-	-
<i>Poco soddisfatto</i>	-	-	-	10 (12.65)	6 (13.04)	1 (7.69)	-	-	-
<i>Leggermente insoddisfatto</i>	-	-	-	7 (8.86)	6 (13.04)	1 (7.69)	-	-	-
<i>Molto insoddisfatto</i>	-	-	-	2 (2.53)	1 (2.17)	1 (7.69)	-	-	-
<i>Preferisco non rispondere</i>	-	-	-	5 (6.32)	1 (2.17)	3 (23.07)	-	-	-

Un P- value <0.05 è stato considerato come statisticamente significativo.

Figura 10. Impatto dell'emofilia sulla vita del partner e dei familiari, riferita dai pazienti adulti, stratificato per regime di trattamento.



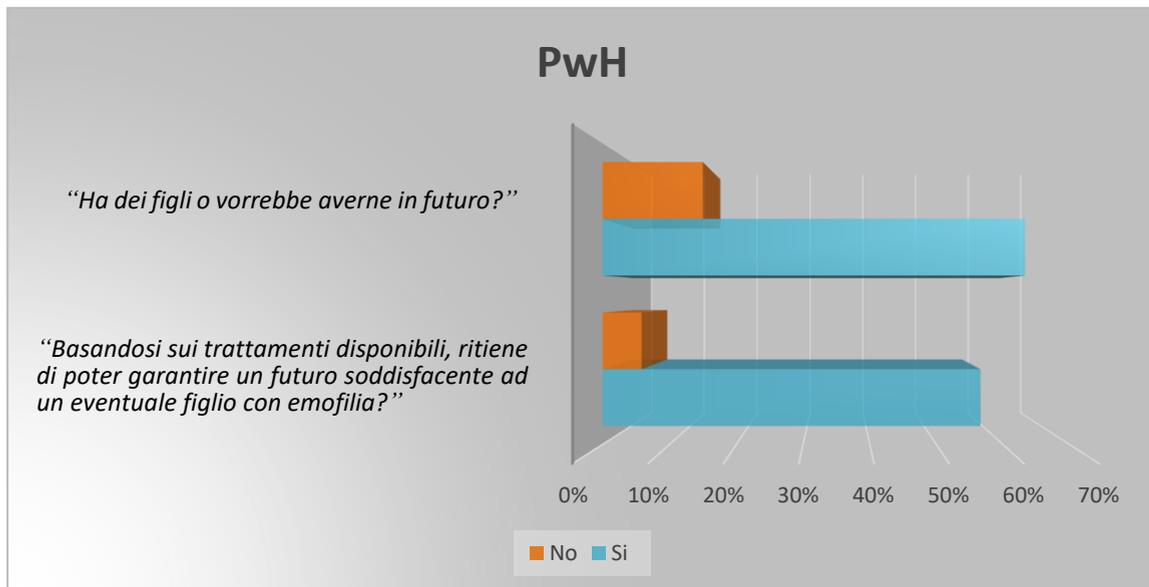
ALL= Intera coorte di pazienti; (P)= pazienti adulti con emofilia grave trattati con profilassi; (OD)= pazienti adulti con emofilia grave trattati on demand.

4.9 Genitorialità

Più della metà degli adulti (63%) ha dichiarato di avere figli o di volere dei figli in futuro e il 57% ritiene di poter garantire una vita soddisfacente ad un eventuale figlio con emofilia. Il 53% delle madri ha riferito di non essere consapevole della condizione di portatrice di emofilia e il 67% non ha ricevuto un sostegno psicologico al momento della comunicazione della diagnosi.

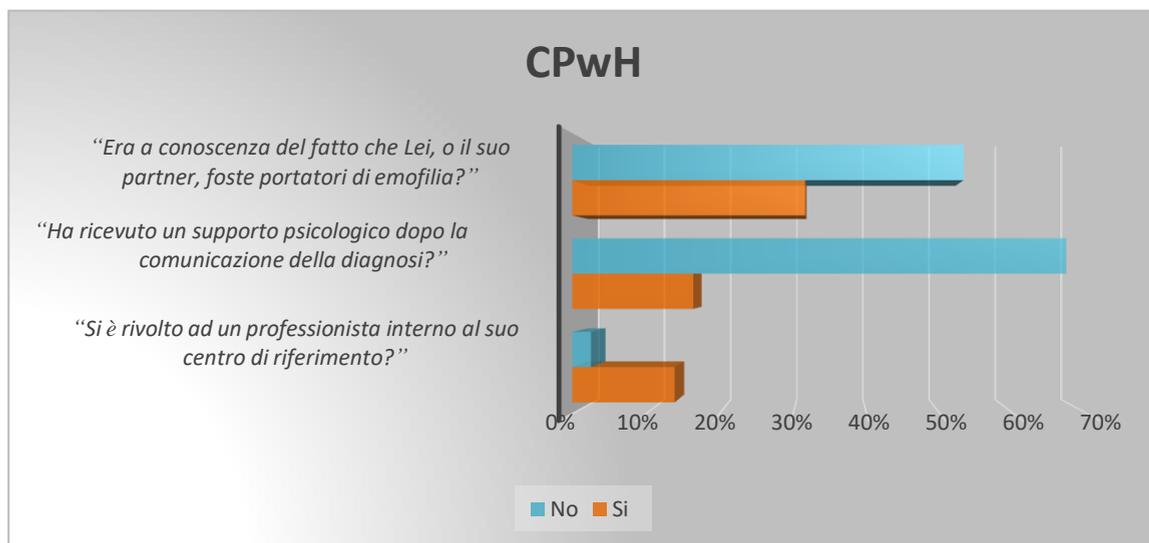
Tuttavia, ci sono alcuni PwH che hanno usufruito di un sostegno psicologico da parte di un professionista della salute mentale, ma solo il 38% si è rivolto ad un professionista interno al centro di riferimento (Figura 11 e 12).

Figura 11. Genitorialità percepita dai pazienti adulti con emofilia grave.



PwH, pazienti adulti con emofilia.

Figura 12. Genitorialità percepita dai caregiver di bambini con emofilia grave.



CPwH, genitori/caregiver di bambini con emofilia.

7. Conclusioni

Questo studio contribuisce a creare una versione completa e aggiornata sulla situazione delle persone con emofilia che vivono in Italia. I risultati hanno evidenziato gli aspetti positivi e i miglioramenti ottenuti negli ultimi anni, ma allo stesso tempo hanno sottolineato la presenza di importanti bisogni rimasti insoddisfatti nel panorama dell'attuale introduzione di nuove opzioni terapeutiche e gestionali della malattia. La nostra *survey* ha confermato come l'emofilia abbia un impatto notevole sulla vita delle persone affette, con importanti risvolti sugli aspetti psicologici e sociali. Tuttavia, risulta ancora troppo presto per poter rilevare un impatto significativo delle nuove opzioni di trattamento e sono necessari ulteriori studi a lungo termine. I dati raccolti tramite questa indagine costituiscono una base utile per confrontare i risultati ottenuti sull'argomento nel prossimo futuro e quindi per poter rilevare un impatto delle nuove opzioni terapeutiche. Inoltre, le informazioni raccolte possono essere utili a formulare delle ipotesi per condurre studi futuri e possono contribuire ad aumentare la consapevolezza riguardo alle questioni psicosociali, riportate dagli attori coinvolti, garantendo la loro considerazione nella cura globale delle persone con emofilia. Infine, questo tipo di indagine dovrebbe essere implementata come uno strumento di routine per monitorare il "mondo dell'emofilia" e comprendere l'impatto dei nuovi interventi che sono stati introdotti e quelli che verranno introdotti successivamente.

Parte II: Assistenza sanitaria basata sul valore in emofilia (V.B.H2) - Sviluppo di misure di esito per la valutazione, la gestione e la cura dell'emofilia.

Introduzione:

I risultati dalla *survey*, presentata nella prima parte dell'elaborato, hanno mostrato come l'emofilia sia una condizione onerosa sia a livello psico-sociale che dal punto di vista economico-gestionale. L'aspetto che emerge principalmente è la differenza, nel vissuto della malattia, tra gli adulti e i bambini con emofilia¹. Infatti l'artropatia, il numero di sanguinamenti, il numero di infusioni e la qualità della vita percepita sono stati riferiti come maggiormente problematici dai pazienti adulti. Questo risultato può essere messo in relazione con la tipologia e il regime di trattamento intrapreso, che nei pazienti adulti può risentire del ritardato inizio delle cure e della disponibilità di alcuni trattamenti. Il fatto che le nuove generazioni di pazienti con emofilia "risentano meno" di queste problematiche suggerisce come questi aspetti debbano essere messi in discussione quando si parla di efficacia e qualità delle cure. Infatti, per molto tempo, essi sono stati considerati dei buoni indicatori di qualità delle cure (Konkle et al., 2019). Questo è particolarmente vero per la terapia di profilassi che ha portato ad una notevole riduzione di episodi emorragici e di problemi articolari, contribuendo alla definizione di un nuovo standard di cura (Iorio et al., 2011; Gringeri et al., 2011). Tuttavia alla luce delle nuove terapie disponibili e di quelle emergenti, tali indicatori, rischiano di non riuscire a dare una reale misura della loro efficacia e qualità, poiché risultano poco sensibili ai potenziali benefici. Inoltre, nonostante nell'ultimo decennio siano stati condotti numerosi studi con l'obiettivo di sviluppare delle misure di esito per l'emofilia applicabili in ambito clinico e di ricerca (Iorio et al., 2008, Fisher et al., 2017, Aquino et al., 2021), al momento vi è una certa ridondanza tra gli *outcome* esistenti e una difficoltà nel determinare la superiorità di uno rispetto agli altri (Konkle et al., 2019). Data l'imminente introduzione di nuove strategie di gestione e cura dell'emofilia, è di fondamentale importanza che gli indicatori di esito clinico vadano oltre al numero annuale di sanguinamenti e che si presti maggiore attenzione al vissuto del paziente, utilizzando maggiormente i *patient-reported outcome* per valutare la qualità dell'assistenza (Doveret al., 2020). Nella seconda sezione, del presente lavoro di dottorato, verranno rivisti i parametri e gli *outcome* attualmente utilizzati per descrivere la situazione clinica e psico-sociale delle persone con emofilia in Italia. Il fine è quello di identificare un set di nuovi indicatori (singoli o compositi) che siano in grado di catturare l'impatto dei nuovi trattamenti e della nuova gestione dei pazienti, oltre a fornire degli strumenti adeguati alla valutazione della qualità e del valore delle cure.

¹ È doveroso segnalare che le informazioni riguardo al vissuto dei bambini con emofilia, ottenute dalla nostra *survey*, sono state fornite dai *caregiver* e possono non coincidere con la reale percezione della malattia da parte del figlio.

Capitolo VI: Materiali e metodi

6. Procedura

Lo sviluppo del nuovo set di indicatori si è basato su un approccio di *Value-based healthcare* al fine di produrre degli indicatori di *outcome* che consentano di misurare i risultati ottenuti nella cura e gestione dell'emofilia. Sono stati istituiti due gruppi: un gruppo di coordinamento (GdC), composto da 5 esperti in *outcome research* e *Value-based healthcare* (Tabella 8) e un gruppo multidisciplinare composto da 18 esperti nel campo dell'emofilia (Gruppo di lavoro - GdL) (Tabella9). Il GdL ha creato un elenco di indicatori di *outcome* specifico per la malattia attraverso due *focus group* e una parte di lavoro svolto a distanza. L'elenco prodotto è stato successivamente validato da un panel di esperti internazionale, attraverso un terzo *focus group*. Infine è stato rivisto e validato dai centri emofilia italiani, attraverso l'utilizzo di un questionario online creato *ad hoc* utilizzando il metodo Delphi modificato. Il GdC ha coordinato e gestito le tempistiche di svolgimento delle attività, la comunicazione tra i vari partecipanti e ha contribuito alla stesura del documento finale.

Tabella 8. Gruppo di Coordinamento

Nome	Cognome	Figura	Affiliazione
Lorenzo Giovanni	Mantovani	Esperto in Sanità Pubblica	Direttore del Centro di Studi e Ricerche in Sanità Pubblica, Università degli studi Milano-Bicocca Direttore scientifico di Fondazione CHARTA
Paolo Angelo	Cortesi	Economista sanitario	Centro di Studi e Ricerche in Sanità Pubblica, Università degli studi Milano-Bicocca Fondazione CHARTA
Sara	Conti	Epidemiologa /biostatistica	Centro di Studi e Ricerche in Sanità Pubblica, Università degli studi Milano-Bicocca
Arianna	Fornari	Psicologa	Centro di Studi e Ricerche in Sanità Pubblica, Università degli studi Milano-Bicocca
Elisa	Conti	Economista sanitaria	Fondazione CHARTA

Tabella 9. Gruppo di Lavoro

Nome	Cognome	Figura	Affiliazione
Giancarlo	Castaman	Clinico	Direttore del Centro Malattie Emorragiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze
Annarita	Tagliaferri	Clinico	Responsabile della Struttura semplice dipartimentale Centro Hub Emofilia e Malattie emorragiche congenite (Dipartimento Medicina generale e specialistica) dell' Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
Matteo Nicola Dario	Di Minno	Clinico	Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate Università di Napoli "Federico II", Napoli
Angelo Claudio	Molinari	Clinico	Responsabile U.O.S.D. Centro Emostasi e Trombosi, Centro Emofilia Responsabile Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche Congenite e l'Individuazione del Rischio Trombotico Ereditario. IRCCS Istituto Giannina Gaslini
Angiola	Rocino	Clinico	Presidente reggente Associazione Italiana dei Centri Emofilia (AICE); Responsabile UOC di Ematologia e Centro Emofilia e Trombosi, Ospedale Ascalesi – Azienda Sanitaria Locale Napoli 1 Sanità pubblica.
Berardino	Pollio	Clinico	MEDICINA TRASFUSIONALE MATERNO-INFANTILE E TRAUMATOLOGICA - SSD, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
Antonio	Coppola	Clinico	Struttura semplice dipartimentale Centro Hub Emofilia e Malattie emorragiche congenite (Dipartimento Medicina generale e specialistica) dell' Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
Raimondo	De Cristofaro	Clinico	DIRETTORE UNITÀ OPERATIVA SEMPLICE DI: Malattie Emorragiche e Trombotiche Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS
Christian	Carulli	Clinico	CLINICA ORTOPEDICA, UNIVERSITA' DI FIRENZE SODC ORTOPEDIA, AOU CAREGGI
Carlo	Martinoli	Clinico	Unità Operativa Radiologia - IRCCS Ospedale Policlinico San Martino Genova
Roberta	Gualtierotti	Clinico	Medicina Generale - Emostasi e Trombosi - Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
Elena	Boccalandro	Fisioterapista	Medicina Generale - Emostasi e Trombosi - Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
Francesca	Mansueto	Psicologa	Palermo
Gabriella	Nicolò	Infermiera	Medicina Generale - Emostasi e Trombosi - Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
Carla	Fornari	Biostatistica	Università degli studi Milano - Bicocca
Ferrigazzi	Enrico	Paziente	FedEmo
Lupi	Angelo	Paziente	FedEmo
Buzzi	Andrea	Paziente	Fondazione Paracelso

6.1 Disegno dello studio

Lo studio ha previsto 4 fasi per l'individuazione e la creazione di *outcome* di esito clinico per l'emofilia: due *focus group* condotti con il GdL, un *focus group* con esperti internazionali e la creazione di un questionario online (che riassume le proposte validate nei passaggi precedenti) per la validazione delle proposte con un *panel* di specialisti in emofilia (Tabella 10).

Tabella 10. Tempistiche di svolgimento dei *focus group* per la definizione del set di indicatori

Data	Gruppo di lavoro	Obiettivi
13 Gennaio 2022	Gruppo di lavoro e Gruppo di coordinamento	-Introduzione al progetto, - Condivisione del documento con gli indicatori proposti, - Revisione e discussione degli indicatori e dei relativi strumenti di rilevazione.
17 Febbraio 2022	Gruppo di lavoro e Gruppo di coordinamento	-Definizione del grado di importanza degli indicatori, -Proposte di stratificazione degli <i>outcome</i> , -Valutazione e proposta riguardo alla creazione di indicatori compositi o score sintetici.
22 Marzo 2022	Panel di esperti internazionali e Gruppo di coordinamento	-Revisione e validazione degli indicatori proposti dal GdL, -Finalizzazione della lista di indicatori proposti

6.1.1 Fase preliminare

Al fine di fornire una panoramica dei principali *outcome* utilizzati per l'emofilia è stata eseguita un'analisi della letteratura, utilizzando "Pubmed" come motore di ricerca, in cui sono stati identificati gli studi che negli ultimi 5 anni (Ottobre 2016 - Ottobre 2021) hanno utilizzato o proposto degli *outcome* per valutare la qualità delle cure in emofilia. Tutti gli articoli da includere dovevano essere redatti in lingua inglese, mentre non erano previste ulteriori restrizioni. La revisione di letteratura è stata svolta utilizzando la seguente stringa di ricerca: ('hemophilia'/exp OR 'haemophilia' OR 'hemophilia' OR 'subhemophilia') AND (("quality" AND "healthcare") OR 'outcome measures') da cui sono stati ottenuti 173 risultati. Dopo una prima fase di *screening*, dei titoli e degli *abstract*, sono stati inclusi 170 articoli, di cui 3 sono stati scartati successivamente poiché non attinenti al focus della ricerca. Durante l'analisi della letteratura sono emersi altri lavori che hanno affrontato la tematica dell'appropriatezza degli indicatori per la cura dell'emofilia, utilizzando differenti *framework* e classificazioni degli stessi (Hermans et al., 2017; Aquino et al., 2020; Dover et al. 2020; Konkle et al.; 2019 Manco-Johnson et al., 2020). Tra questi, la classificazione proposta da Manco-Johnson e collaboratori (2020), è stata scelta come riferimento per raggruppare gli *outcome* emersi dalla revisione della letteratura, data l'immediatezza nel discriminare gli indicatori che necessitano di un esame clinico da quelli che vengono valutati tramite colloqui o questionari auto-somministrati. Successivamente si è passati all'estrazione dei dati classificando gli *outcome* in due macro-categorie, come proposto da Manco-Johnson et al. (2020): "*clinical/objective outcome*" e "*patient reported outcome (PRO)*" (Tabella 11). Sulla base dei risultati ottenuti è stato creato un documento di lavoro, successivamente condiviso con i componenti del GdL per supportarli nel processo di produzione di una lista di 5-8 indicatori che valutino la cura e la gestione dell'emofilia. Gli indicatori proposti, quindi, sono stati raccolti ed elaborati dal gruppo di coordinamento al fine di discuterli durante un primo *focus group*.

Tabella 11. Dati estratti dalla revisione della letteratura

Categoria outcome (Livello 1)*	Outcome (Livello 2)*
Clinical/objective outcome	Assayed factor concentration
	Global assays
	Joint physical examination
	Joint imaging
	Survival
	Safety
Patient Reported Outcome (PRO)	Bleeding rates
	Pain intensity and interference
	Health-related quality of life (HRQoL)
	Functional assessment
	Sports and activities
	Treatment satisfaction
	Anxiety/Depression
	Adherence

* Categorie basate sulla divisione degli *outcome* proposta da Manco-Johnson et al.(2020)

6.1.2 Fase 1

È stato condotto un primo *focus group*, che ha coinvolto i componenti del GdL e tramite il quale è stato identificato un set di *outcome* rilevanti per l'emofilia. Gli incontri sono stati guidati da un facilitatore, esperto in epidemiologia clinica e sono stati scanditi da:

- Un'iniziale ricognizione e analisi dei dati della letteratura,
- Generazione delle proposte di indicatori di *outcome* clinico (fase divergente),
- Sintesi e definizione di un set limitato di indicatori pertinenti (fase convergente).

Durante la sessione è stata impiegata una tipologia di intervista non strutturata, in modo tale da consentire ai partecipanti di esprimersi liberamente sul tema, attingendo alla propria esperienza professionale e di studio. La selezione degli indicatori si è basata su un'analisi guidata delle proprietà fondamentali degli indicatori di *outcome* clinico (Porter 2006), valutate secondo la loro applicabilità e rilevanza per il caso in esame: validità, fattibilità, precisione, affidabilità, sensibilità e specificità. Sono stati discussi gli indicatori proposti da ciascun membro del GdL ed è stato creato, dal GdC, un primo documento che li riassume.

6.1.3 Fase 2

Successivamente, tramite un secondo *focus group*, gli indicatori proposti nella prima fase sono stati finalizzati e definiti secondo l'ordine di importanza (Tabella 12 e 13). In questa fase è stato chiesto ai partecipanti di fornire anche alcune possibili stratificazioni da applicare a ciascun *outcome* al fine di definire, nel miglior modo possibile, la loro applicazione e stima. Successivamente è stata valutata anche la possibilità di combinare gli indicatori proposti per creare indicatori compositi o score sintetici. Al termine dell'attività, è stato prodotto un documento di sintesi (scheda indicatori) che raccoglie in modo strutturato le definizioni degli indicatori, i relativi strumenti e metodologie di rilevazione nella pratica clinica.

Tabella 12. Scheda indicatori dopo il secondo *focus group*.

Dominio	Outcome clinici	Definizione	Strumenti	Rilevazione outcome
Outcome clinici				
Outcome clinici	1.Salute muscolo-scheletrica	Abilità di camminare e completare le attività quotidiane, la cura di sé e gli impegni lavorativi	6 Minute Walking Test. Hemophilia Joint Health Score (HJHS 2.1)	Distanza percorsa oltre i 6 minuti. HJHS 2.1 usato per i seguenti <i>items</i> : infiammazione, durata, artropatia, crepitazioni, deficit flessori, deficit di estensione, dolore, forza e equilibrio per indagare e misurare le alterazioni articolari.
	2.Livello articolare: Attività della malattia	La presenza di proliferazione sinoviale cronica come indicatore di sanguinamento ricorrente ¹	HEAD-US score	Riconoscere i segnali indiretti dei sanguinamenti ricorrenti rilevando la proliferazione sinoviale cronica nelle recessioni articolari. L'HEAD-US score consente una misurazione semi quantitativa della sinovite (0=assente/minima; 1=moderata;2=grave)
	3. Livello articolare: Danno osteocondrale	La presenza di anomalie alle cartilagini articolari o all'osso subcondrale ²	HEAD-US score ³	Identificare i segni diretti di squilibrio articolare, valutando le cartilagini articolari e le anomalie dell'osso subcondrale su una superficie di riferimento (una per articolazione). L'HEAD-US score consente una misurazione semi- quantitativa delle lesioni condrali (0=nessun danno;1=cambiamenti eco strutturali o <25% della superficie; 2=25%- 50% della superficie; 3= >50% della superficie; 4= perdita completa delle cartilagini) o danno sub condrale(0=nessun danno; 1= alterazioni ossee lievi; 2=alterazioni ossee gravi)

	4.Sicurezza	L'uso sicuro dei medicinali per garantire che il rapporto rischio- beneficio sia favorevole. Questa attività viene svolta attraverso il monitoraggio e la valutazione dei dati sulla sicurezza e, se necessario, tramite l'adozione di atti normativi al fine di tutelare tempestivamente i pazienti.	Cartelle cliniche e report di farmacovigilanza	Numero di eventi avversi gravi associati al trattamento. Da rilevare annualmente o ogni 6 mesi
	5.Incidenza di trattamenti conservativi ortopedici o chirurgici (minori e maggiori)	Necessità di qualsiasi intervento ortopedico per migliorare lo stato e le prestazioni articolari (prescrizione di antidolorifici, iniezioni, artroscopia, artroplastica).	Rilevazioni cliniche o farmaceutiche	Numero di giorni in cui sono stati utilizzati antidolorifici. Rilevazione annuale del numero di iniezioni, artroscopie e artroplastiche.
	6.Attività limitate a causa del dolore/impatto del dolore sulle attività quotidiane	Misura del dolore articolare e dei limiti che porta nello svolgimento delle attività quotidiane, necessità di trattamento farmacologico e la sua durata.	Brief Pain Inventory v2Short Form. Multidimensional Haemophilia Pain Questionnaire (MHPQ)	Brief Pain Inventory v2 Short Form: gruppo 9, tutti gli <i>items</i> . Rilevazione ogni 6 mesi.
	7.Intensità del dolore cronico e frequenza di esacerbazioni acute	Intensità del dolore e necessità di trattamento farmacologico e la sua durata	Brief Pain Inventory v2Short Form. NRS (Numerical Pain Rating Scale, for adults) Wang Baker Faces Pain Rating Scale (for children) Necessità di analgesici/farmaci antiinfiammatori	Brief Pain Inventory v2 Short Form: items 7 e 8. Rilevati ogni 6mesi.

Patient reported outcome (PRO)

PRO: Frequenza sanguinamenti	8.Frequenza sanguinamenti	Frequenza degli episodi di sanguinamento, in uno specifico arco temporale con enfasi su quelli che portano a complicanze cliniche e che colpiscono la qualità della vita (stato articolare, disabilità.)	Riferito dai pazienti (tramite diari elettronici)	Numero di sanguinamenti per anno (ABR). Numero di sanguinamenti articolari per anno e numero di sanguinamenti spontanei per anno. Numero di sanguinamenti gravi per anno– intracranici/che richiedono l’ ospedalizzazione.
	9. Nessun sanguinamento	Assenza di episodi di sanguinamento	Riferito dai pazienti (tramite diari elettronici)	Percentuale annuale di pazienticon zero sanguinamenti
PRO: Mobilità e attività fisica	10.Indipendenza funzionale	Misura di autonomia funzionale nella vita quotidiana e le barriere imposte dalla malattia e il relativo trattamento.	EQ-5D-5LSF-12/36 WOMAC EQ-5D-5LHAL PEDHAL	Rilevazion eannuale
PRO: HRQoL	11. HRQoL	La qualità della vita è data dalla percezione di sé e dalla posizione che si occupa nel contesto culturale e valoriale di appartenenza, sentendo che si vive e in relazione ai propri obiettivi, aspirazioni e standard di riferimento.	EQ-5D-5LSF-12/36 Medtap (Haemo-QoL-A) per adulti. Haemo-QoL (4-16anni). Veritas Pro	Rilevazione annuale oppure ogni 6 mesi durante i follow-up.
PRO: Aderenza	12.Aderenza al regime di profilassi	La misura in cui il comportamento del paziente corrisponde alle indicazioni e le prescrizioni fornite dal medico curante.	Questionnaire (VERITAS-PRO)	Riferito a specifici regimi di trattamento: Rapporto tra la gestione del trattamento, da parte del paziente, con quanto prescritto. Riferito con la gestione generale del trattamento.
PRO: Soddisfazione	13.Soddisfazione riguardo al trattamento	Il grado in cui i pazienti percepiscono come il processo di cura e il regime di trattamento soddisfino i loro bisogni, aspettative e preferenze disalute.	Hemophilia Patient SatisfactionScale (Hemo-Sat)	Rilevazione annuale oppure ogni 6 mesi durante i <i>follow-up</i> .

¹La proliferazione sinoviale cronica è rilevata nei recessi articolari. È un termine “sporco” in quanto non si riferisce all'ipertrofia sinoviale pura ma comprende anche una percentuale variabile di coaguli, prodotti di degradazione del sangue, emosiderina e versamento che coesistono con la sinovia. La composizione di una tale miscela non può essere determinata sulla base delle caratteristiche degli ultrasuoni, ma tutti gli elementi di cui sopra, inclusa la proliferazione sinoviale, sono variabili di attività della malattia. La proliferazione sinoviale cronica è, quindi, un termine generico che, più probabilmente, indica un'attività patologica in corso e sanguinamenti ricorrenti (inclusi macrosanguinamenti, sanguinamenti minori e sanguinamenti subclinici) più che un vero e proprio termine istopatologico.

²L'HEAD-US score si riferisce alla valutazione di una superficie osteocondrale (cioè l'aspetto anteriore dell'epifisi omerale distale nel gomito, la troclea femorale nel ginocchio e l'aspetto anteriore della cupola dell'astragalo nella caviglia) per rivelare cambiamenti, sulla base del presupposto che il danno si verifica in modo diffuso (e non focale) su tutte le superfici osteocondrali. Sebbene l'ecografia non sia in grado di esplorare le aree centrali portanti delle articolazioni a causa della mancanza di finestre acustiche, è stata trovata una forte correlazione tra il punteggio HEAD-US e il punteggio IPSTG MRI per la gravità della cartilagine ($r=.73$, $p<.01$) e danno osseo ($r=.88$, $p<.01$) (Foppen et al. Haemophilia 2018). Considerazioni simili sono state fatte da Plut (Plut et al. Haemophilia 2020). A differenza della risonanza magnetica, l'ecografia ha anche il valore di rivelare un danno osteocondrale iniziale in articolazioni altrimenti asintomatiche e può essere proposto come modalità di screening.

³Una buona correlazione tra i punteggi HJHS 2.1 e HEAD-US. Tuttavia, queste modalità sembrano fornire dati diversi sulla condizione articolare. HJHS 2.1 è meno sensibile per identificare la sinovite, con elementi di infiammazione e dolore gli unici che mostrano correlazioni deboli e concordanza con la sinovite. HJHS 2.1 sembra anche meno sensibile di HEAD-US per rilevare il danno osteocondrale, con l'atrofia, il deficit del range di movimento e gli elementi di forza gli unici che mostrano concordanze moderate con il danno osteocondrale (De la Corte Rodriguez. Blood Coagulation & Fibrinolysis 2020)

Tabella 13. Ranking del grado di importanza degli indicatori

<i>Indicazioni: Assegni ai seguenti outcome un valore da 1 a 3 (dove 1= outcome con maggior rilevanza; 3= outcome con minor rilevanza)</i>			
Dominio	Outcome clinico	Definizione	Ranking (Media)
Salute muscolo-scheletrica e funzionamento	Salute muscolo-scheletrica	Abilità di camminare e completare le attività quotidiane, la cura di sé e gli impegni lavorativi	2
	Livello articolare: Attività della malattia e danno osteocondrale	La presenza di proliferazione della sinovite cronica come indicatore di sanguinamenti ricorrenti, oltre alla presenza di anomalie alle cartilagini articolari o danni subcondrali.	2
Sicurezza	Sicurezza del trattamento	L'uso sicuro dei medicinali per garantire che il rapporto rischio-beneficio sia favorevole.	2
Dominio	Patient-reported outcome	Definizione	Ranking (Media)
Dolore	Intensità del dolore e il suo impatto sulle attività quotidiane	Grado di severità e persistenza del dolore, il numero di giorni vissuti con dolore e la loro associazione con le limitazioni nello svolgimento delle attività quotidiane.	2
Frequenza sanguinamenti	Frequenza sanguinamenti	Frequenza degli episodi di sanguinamento in un determinato periodo di tempo.	1

Mobilità e attività fisica	Indipendenza funzionale	Grado di indipendenza funzionale nella vita quotidiana e la presenza di limiti e barriere imposte dalla malattia e il relativo trattamento.	3
HRQoL	HRQoL	La qualità della vita è data dalla percezione di sé e dalla posizione che si occupa nella vita, nel contesto culturale e valoriale di appartenenza, sentendo che si vive in relazione ai propri obiettivi, aspirazioni e standard di riferimento.	2
Soddisfazione	Soddisfazione riguardo al trattamento	Il grado in cui i pazienti percepiscono come il processo di cura e il regime di trattamento soddisfino i loro bisogni, aspettative e preferenze di salute.	3

6.4 Fase 3

Un terzo *focus group* ha coinvolto i clinici già presenti nel GdL e quattro clinici internazionali (Europei) con riconosciuta esperienza internazionale nella gestione, cura e valutazione dell'emofilia. Durante questa fase gli indicatori sono stati discussi e rivalutati al fine di avere una loro validazione e per finalizzare una proposta condivisa a livello internazionale.

6.5 Fase 4

Gli indicatori identificati e validati, durante il terzo passaggio, sono stati successivamente sottoposti al parere esperto di un *panel* di specialisti costituito da componenti interni ed esterni utilizzando il metodo Delphi modificato. La modifica prevede l'inserimento di un *focus group* durante il primo round di valutazione, invece della generazione di indicatori in maniera anonima, come previsto nel metodo standard. Nelle fasi successive dello studio, è stato rispettato l'iter standard del metodo (Keeney et al., 2006; Rowe et al., 1999; Sumsion T., 1998).

6.5.1 Raccolta del grado di concordanza con gli indicatori proposti

È stato creato un questionario online, tramite un'apposita applicazione (SurveyMonkey Audience) (Momentive Inc. San Mateo, California, USA www.momentive.ai), per rilevare il grado di concordanza con il set di *outcome* identificati dal GdL durante i *focus group*. Tale questionario è stato inviato ad un *panel* di specialisti costituito da componenti interni (clinici e pazienti del GdL) ed esterni (altri clinici aderenti all'Associazione Italiana Centri Emofilia - AICE). Il questionario ha richiesto una valutazione per ciascun indicatore, utilizzando una scala di appropriatezza "RAND/UCLA Appropriateness Method (RAM)" in versione standard (The Rand/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2001). La scala è ancorata ai valori 1 (estremamente inappropriato) e 9 (estremamente appropriato) ed è composta da 9 punti, in cui un punteggio compreso tra 1-3 indica un giudizio "decisamente non appropriato", 4-6 "adeguatezza incerta o ambigua", mentre 7-9 "decisamente appropriato". La raccolta del consenso è stata svolta seguendo il metodo *Delphi*, con una procedura articolata in due fasi:

- In una prima fase, gli esperti dovevano indicare il proprio accordo e/o dissenso rispetto alle singole affermazioni contenute nella scheda relativa a ciascun indicatore.
- La seconda fase consiste nel valutare il grado di consenso raccolto dalle singole affermazioni contenute nelle schede indicatori. Le espressioni di adesione e/o di dissenso dei partecipanti rispetto a ciascun item sono state classificate e ricondotte a categorie alternative, di cui è stata analizzata la distribuzione all'interno del *panel*.

7. Analisi dei dati

Per quantificare il livello di accordo è stato calcolato il voto mediano e l'indice di disaccordo (DI) per ciascun indicatore proposto, utilizzando un'equazione standard pubblicata (Fitch et al., 2001). Un DI con valore <1.0 indica l'assenza di variazioni significative nelle risposte, classificando come attendibile il valore mediano per ogni singolo indicatore. Il DI è stato calcolato come $IPR/(IPRr + CFA \times AI)$, dove IPR è l'intervallo inter-percentile calcolato come differenza tra il 75° e il 25° percentile di tutti i punteggi validi, IPRr è l'intervallo inter-percentile richiesto per il disaccordo quando esiste una simmetria perfetta, AI è l'indice di asimmetria e CFA è il fattore di correzione per l'asimmetria (Fitch et al., 2001). I valori ottimali per IPRr e CFA di 2,35 e 1,5 sono stati utilizzati nella formula precedente seguendo un lavoro empirico su una scala a 9 punti. Abbiamo considerato ciascun indicatore di *outcome* clinico come una misura appropriata della qualità dell'assistenza se il suo punteggio mediano, dopo il quarto passaggio, era compreso tra 7 e 9 senza alcun disaccordo, definito come un corrispondente $DI < 1,0$.

Capitolo VII: Risultati e conclusioni

8. Risultati

Gli indicatori di esito clinico selezionati, il punteggio mediano raggiunto durante i round di rating e il valore DI associato sono mostrati nella Tabella 14. Sono stati ricevuti 36 questionari, di cui 33 correttamente compilati. I centri rappresentati da almeno un questionario valido sono 22 in totale. Nel primo *focus group* i partecipanti hanno presentato un breve set di *outcome* clinici per l'emofilia e li hanno discussi, sotto la supervisione di un facilitatore esperto in epidemiologia. Al termine di questo primo incontro, è stato creato un documento con le prime proposte di indicatori. Nel secondo *focus group* sono stati valutati, secondo l'ordine di importanza, gli *outcome* proposti durante il primo incontro e sono state proposte delle possibili stratificazioni di ciascun indicatore. Successivamente queste proposte sono state riviste e discusse nuovamente da tutti i partecipanti ed è stato creato un documento di lavoro che li riassume (Tabella 12 e 13).

Nel terzo passaggio è stato condotto un *focus group* con degli esperti internazionali, che hanno rivisto gli indicatori proposti e li hanno discussi. Tutti i partecipanti hanno validato quanto proposto ed è stato, quindi, creato un documento di lavoro condiviso.

Nel quarto passaggio è stato creato un questionario, seguendo il metodo Delphi modificato, in cui gli indicatori proposti nel precedente *focus group* sono stati valutati con la scala RAND/UCLA a 9 punti. Ciascuno degli 8 indicatori proposti ha raggiunto un valore ≥ 8 con un ID $< 0,1$. Gli indicatori proposti sono stati, quindi, approvati da tutti i membri interni al GdL ed esterni (membri AICE) (Tabella 14).

Tabella 14. Indicatori di outcome clinico identificati, valutati e selezionati tramite il metodo Delphi modificato.

Dominio	Outcome clinico	Definizione	Strumenti	Rilevazione outcome	Valore mediano	Indice di disaccordo (DI)
Salute muscoloscheletrica e funzionamento	Salute muscoloscheletrica	L'abilità di muoversi e svolgere le attività quotidiane	6 Minute Walking test (6MWT). Hemophilia Joint Health Score (HJHS 2.1)	6MWT e HJHS 2.1 somministrati una volta all'anno.	8	0.56
	A Livello articolare: attività della malattia e danno Osteocondrale	La presenza di proliferazione sinoviale cronica, come indicatore di sanguinamento ricorrente e la presenza di anomalie della cartilagine articolare o di danno osseo subcondrale. La proliferazione sinoviale cronica, valutata negli incavi articolari, rappresenta un segno indiretto di sanguinamento ricorrente. Le anomalie della cartilagine articolare o il danno osseo subcondrale, valutati rispetto ad una superficie di riferimento (una per articolazione), rappresentano segni diretti di squilibrio articolare.	HEAD-US total score	HEAD-US total score stimatouna volta all'anno.	8	0.29

Sicurezza	Sicurezza del trattamento	L'uso sicuro dei trattamenti per garantire un rapporto rischio-beneficio favorevole per ogni farmaco. È misurabile tramite il tracciamento di qualsiasi complicazione grave associata al trattamento: sviluppo di inibitori e infezioni correlate al trattamento, complicanze tromboemboliche, accesso venoso difficile, trombosi o ostruzione dei dispositivi di accesso venoso centrale.	Valutazione e monitoraggio dei dati relativi alla sicurezza, raccolti tramite le cartelle cliniche mediche e infermieristiche, oppure tramite i report di farmacovigilanza.	Numero di eventi avversi gravi, associati al trattamento riportati in un anno.	9	0.29
Frequenza degli episodi di sanguinamento	Frequenza degli episodi di sanguinamento	Numero di episodi di sanguinamento percepiti dai pazienti con emofilia in un determinato arco temporale.	Diario sanguinamenti del paziente	Sanguinamenti riportati dai pazienti nel tempo. Valutati ogni anno come tasso di sanguinamento annuale (ABR).	8	0.53
Dolore	Intensità del dolore e suo impatto sullo svolgimento delle attività quotidiane	Gravità del dolore persistente, numero di eventi acuti di dolore e limitazioni nelle attività quotidiane.	Brief Pain Inventory V2 Short Form.	Questionario somministrato una volta all'anno.	8	0.29
Mobilità e attività fisica	Indipendenza funzionale	Autonomia funzionale nello svolgimento delle attività quotidiane e presenza di limitazioni imposte dalla malattia e dal suo trattamento.	Haemophilia Activities List (HAL) per soggetti adulti; Paediatric Haemophilia Activities List (PEDHAL) per soggetti pediatrici; EQ-5D-5L (Domini: mobilità, attività quotidiane e attività fisica).	Questionari somministrati una volta all'anno.	8	0.29

Qualità di vita correlata alla salute (HRQoL)	HRQoL	La qualità di vita è un concetto onnicomprensivo, che incorpora tutti i fattori che influiscono sulla vita di un individuo. Essa viene definita come la percezione dell'individuo riguardo al ruolo che ricopre nella vita, nel contesto culturale e nel sistema di valori nei quali vive, ed in relazione ai suoi obiettivi, alle sue aspettative ed alle sue preoccupazioni. La qualità di vita correlata alla salute si concentra sui domini fisici, psicologici e funzionali collegati all'impatto della salute sulla qualità di vita percepita dal paziente.	Questionario EQ-5D-5L	Questionario somministrato una volta all'anno	8	0.29
Soddisfazione	Soddisfazione riguardo al trattamento	Il grado con cui il paziente percepisce che il processo di cura e il regime di trattamento soddisfano le sue esigenze di salute, le sue aspettative e le sue preferenze.	Hemophilia Patient Satisfaction Scale (Hemo-Sat)	Questionario somministrato una volta all'anno.	8	0.56

9. Sviluppi futuri

Data l'importanza nello sviluppare alcuni *outcome* clinici che siano in grado di catturare l'impatto delle nuove terapie, sia dal punto di vista del clinico che da quello della persona con emofilia, tale studio prevede un ulteriore passaggio, attualmente in fase di svolgimento, che ha come obiettivo quello di creare degli *outcome* compositi o score sintetici.

L'*outcome* composito consiste in due o più endpoint singoli combinati in modo tale da avere un'unica misura riassuntiva rilevante e valida (Ley P., 1972; Armstrong P.W. & Westerhout C.M., 2017; Ferreira-Gonzalez et al., 2015). La creazione di tali indicatori è un processo complesso, in assenza di metodi standard, ed è perciò essenziale specificare le componenti dell'*outcome* per una sua corretta interpretazione. La combinazione di *outcome* singoli può variare in relazione al tipo di *endpoint* primario che si vuole combinare. Per combinazione si intende la somma (la combinazione pesata o la registrazione di almeno un evento), tenendo in considerazione o meno il tempo. Per quanto riguarda la tipologia di *outcome*, essi possono essere di tipo binario, eventi, misure oggettive o soggettive. Gli *outcome* compositi contribuiscono ad aumentare i tassi di evento complessivi, aumentare l'efficienza statistica di uno studio, ridurre la dimensione del campione nei *trials* raggiungendo la potenza desiderata, ridurre i costi e portare risposte tempestive a domande cliniche rilevanti. Il principale limite degli *outcome* compositi è che possono essere difficili da interpretare ed una loro errata interpretazione può comportare una sopravvalutazione degli effetti di un intervento (European Network For Health Technology Assessment, 2018). Nonostante siano impiegati frequentemente in ambito medico ed economico, l'uso degli *outcome* compositi è relativamente raro nelle altre discipline (McKenna S. P. & Heaney, A., 2020).

Per essere combinati tra di loro, gli *outcome* devono possedere alcune caratteristiche:

- Devono essere rilevanti rispetto all'*outcome* e validati,
- Indipendenti tra di loro e affidabili,
- Misurabili su scale confrontabili,
- Avere la stessa importanza/frequenza (introduzione dei pesi),
- Avere la stessa direzione o impatto simile,
- Omogeneità.

Un gruppo ristretto di professionisti esperti in emofilia lavorerà ad una prima proposta di *outcome* compositi, basata sui singoli *outcome* identificati nelle fasi precedenti. Successivamente sarà condivisa con i componenti del GdL, i quali attribuiranno una valutazione a ciascun *outcome* composito, definendone il valore. Al termine di questa fase verrà creato un documento finale e condiviso, con le proposte validate.

10. Limiti

La *survey*, presentata nella prima parte del presente lavoro, mostra alcune limitazioni date dalla natura dello studio, infatti essendo condotto online, le informazioni raccolte possono provenire da una singola persona, riuscendo a catturare un unico punto di vista e non quello di tutti i componenti del nucleo familiare. Un secondo limite è quello relativo alla percezione della malattia da parte del minore che, non potendo rispondere direttamente alla *survey*, può creare confusione nella rilevazione dell'impatto reale della malattia. Infatti, essendo il genitore a rispondere alle domande della *survey*, i risultati potrebbero non rispecchiare il vero vissuto del figlio. Infine, i risultati sono difficilmente generalizzabili alla popolazione generale. D'altra parte, il nostro studio fornisce informazioni dettagliate su un numero relativamente piccolo di individui che può essere utile per catturare il punto di vista delle persone con emofilia nell'attuale scenario caratterizzato dalle innovazioni negli approcci terapeutici e gestionali.

Nella seconda parte del lavoro, il principale limite è costituito dal numero relativamente basso di esperti coinvolti nei *focus group*. Tuttavia, tutti i professionisti coinvolti possono vantare un'ampia esperienza nell'ambito dell'emofilia e una certa familiarità con la metodologia della *Value-based healthcare*, rendendo questo studio un importante inizio per iniziare a rivedere gli indicatori di esito clinico per l'emofilia. Un altro importante limite è dato dalla mancanza di applicazione nella pratica clinica reale degli *outcome* identificati e si rendono perciò necessari degli studi futuri per testarne la validità.

11. Conclusioni

Gli indicatori di esito clinico specifici della malattia rappresentano uno strumento fondamentale per implementare un approccio basato sul valore; essi infatti contribuiscono a monitorare, confrontare e migliorare la qualità delle cure erogate dai centri di riferimento. Per avere un impatto sulla qualità dell'assistenza e sul processo decisionale, gli indicatori di esito dovrebbero essere generati da dati ottenuti dalla pratica clinica reale, essere facili da raccogliere, misurare un arco di tempo relativamente breve ed essere indipendenti dall'approccio terapeutico specifico (Carbone et al., 2018). La generazione di indicatori di esito clinico per l'emofilia è un processo particolarmente difficile, data la presenza di alcuni ostacoli come: la relativa bassa frequenza della malattia, le opzioni di trattamento emergenti e la lunghezza della storia naturale della malattia. In questi casi, come in altre malattie che condividono queste barriere, la tendenza è quella di sviluppare degli indicatori di processo piuttosto che di esito clinico. In questo studio, si è deciso appositamente di sviluppare degli indicatori di *outcome* clinico in grado di fornire un'idea complessiva delle cure fornite, invece di fornire una descrizione relativamente approssimativa. I professionisti coinvolti nel nostro studio, per quanto riguarda gli strumenti di rilevazione degli *outcome*, hanno cercato di

utilizzare il più possibile degli strumenti specifici, anche se per alcune condizioni non esistono ancora strumenti mirati e ben convalidati. Per determinati esiti, invece, sono disponibili numerosi strumenti validati ma, non è sufficientemente chiaro quale sia da preferire rispetto agli altri (Dover et al., 2020). Il nostro studio, quindi, si configura come una prima proposta non solo per identificare nuovi indicatori di esito per la pratica clinica, ma anche per cercare di restringere il campo nell'ambito degli strumenti da utilizzare per la loro rilevazione.

Tuttavia, esistono altri studi che hanno affrontato la generazione di nuovi core set per l'emofilia, sottolineando l'importanza dell'argomento negli ultimi anni (Dover et al., 2020; Manco-Johnson et al., 2020; Konkle et al., 2019; Van Balen et al., 2018).

12. Discussioni finali

Il primo obiettivo, del presente progetto di dottorato, prevedeva la raccolta di informazioni aggiornate riguardo alla comunità degli emofilici in Italia, data la disponibilità di nuovi approcci e opzioni di trattamento in grado di cambiare radicalmente la gestione della malattia e il vissuto delle persone con emofilia. Tali informazioni sono state ottenute tramite una *survey* online che ha restituito uno scenario eterogeneo per quanto riguarda la soddisfazione riguardo al trattamento, la gestione dei sintomi e la qualità della vita di questa popolazione. Inoltre, molti aspetti psico-sociali come l'attività lavorativa, attività sportiva, i viaggi e le relazioni interpersonali risultano molto impattati dalla malattia. Questi dati contribuiscono a creare la base per ulteriori studi futuri e tale metodologia di indagine può essere riproposta ciclicamente come strumento di monitoraggio per i trattamenti disponibili e per quelli futuri. Infatti, i dati provenienti direttamente dalle persone con emofilia e dai professionisti specializzati possono costituire una preziosa risorsa per orientare le scelte di politica sanitaria, poiché restituiscono delle informazioni ottenute tramite un approccio *bottom-up* (ovvero che proviene dai soggetti interessati in prima persona). Ciò consente di rilevare non solo l'impatto delle terapie, ma anche l'importanza che esse hanno per le persone con emofilia. Sulla base di questa visione, il secondo obiettivo prevedeva la revisione e la creazione di nuovi indicatori di esito per la qualità delle cure in emofilia, utilizzando l'approccio basato sul valore, ovvero la *Value-based healthcare*. Tale approccio propone di superare l'attuale strategia sanitaria, basata sul calcolo delle spese evitate, cercando di rilevare e misurare il reale valore che i trattamenti hanno per il paziente durante l'intero ciclo di cure. Per misurare il valore, secondo tale cornice metodologica, si ricorre agli indicatori di esito che possono provenire sia da dati di tipo clinico (e.g. mortalità, radiografie, livelli di fattore) sia auto-riferiti dai pazienti (e.g. numero di sanguinamenti, qualità della vita, dolore).

Nel nostro studio è stato utilizzato il metodo Delphi modificato, composto da quattro fasi, tramite le quali è stata creata e validata una lista di indicatori di *outcome* clinico per l'emofilia. Un ulteriore passaggio, che al momento della stesura del presente lavoro è ancora in fase di svolgimento, prevede la creazione di *outcome* compositi che costituiscano un'unica misura valida e rilevante e che siano in grado di cogliere l'impatto delle nuove terapie. La cornice metodologica costituisce un punto cruciale per lo sviluppo di un *core set* di indicatori di esito, tuttavia, sono necessari ulteriori sforzi affinché la cura dell'emofilia sia veramente basata sul valore. Un primo passo potrebbe essere quello di rendere il continuo miglioramento delle cure, basato sul valore per i pazienti, un obiettivo comune. Infatti, solo dopo che tutti i soggetti interessati si trovano d'accordo sull'obiettivo, la misurazione degli *outcome* rilevanti e segnalati dai pazienti, può costituire il secondo passaggio. Monitorando questi passaggi nel tempo, i risultati diventeranno tangibili e gli operatori sanitari potranno sentirsi partecipi e responsabili del raggiungimento di questo obiettivo, rendendo possibile il confronto degli *outcome* tra i diversi centri, paesi e strutture sanitarie.

13. Bibliografia

AICE. Associazione Italiana Centri Emofilia. Gestione del paziente con Emofilia A grave senza inibitore in profilassi con emicizumab con particolare riferimento alle condizioni di emergenza/urgenza. Sito web: <https://aiceonline.org/wp-content/uploads/2020/10/Emicizuabnon-inibitore-settembre-2020.pdf>

Aledort L, Mannucci PM, Schramm W, Tarantino M. Factor VIII replacement is still the standard of care in haemophilia A. *Blood Transfus.* 2019 Nov;17(6):479-486.

Anderson JL, Heidenreich PA, Barnett PG, Creager MA, Fonarow GC, Gibbons RJ, Halperin JL, Hlatky MA, Jacobs AK, Mark DB, Masoudi FA, Peterson ED, Shaw LJ. ACC/AHA statement on cost/value methodology in clinical practice guidelines and performance measures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jun 3;63(21):2304-22.

Aquino CC, Borg Debono V, Germini F, Pete D, Kempton CL, Young G, Sidonio R, Croteau SE, Dunn AL, Key NS, Iorio A. Outcomes for studies assessing the efficacy of hemostatic therapies in persons with congenital bleeding disorders. *Haemophilia.* 2021 Mar;27(2):211-220.

Armstrong, P. W., & Westerhout, C. M. (2017). Composite end points in clinical research: a time for reappraisal. *Circulation*, 135(23), 2299-2307.

Balestroni G, & Bertolotti G. L'EuroQol-5D (EQ-5D): uno strumento per la misura della qualità della vita [EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life]. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2012 Sep;78(3):155-9.

Banchev A, Batorova A, Faganel Kotnik B, Kiss C, Puras G, Zapotocka E, Zupancic-Salek S; Patient Advocacy Group. A Cross-National Survey of People Living with Hemophilia: Impact on Daily Living and Patient Education in Central Europe. *Patient Prefer Adherence.* 2021 Apr 28;15:871-883.

Beeton K, Neal D, Watson T, Lee CA. (2007). Parents of children with haemophilia –a transforming experience. *Haemophilia*, 13:570–9.

Beeton K, Neal D, Watson T, Lee CA. Parents of children with haemophilia--a transforming experience. *Haemophilia.* 2007 Sep;13(5):570-9.

Bhatnagar N, & Hall GW. Major bleeding disorders: diagnosis, classification, management and recent developments in haemophilia. *Arch Dis Child.* 2018 May;103(5):509-513.

Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A; Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014 Nov;12(11):1935-9.

Bolton-Maggs PH. Optimal haemophilia care versus the reality. *Br J Haematol.* 2006 Mar;132(6):671-82.

Boss EF, Mehta N, Nagarajan N, Links A, Benke JR, Berger Z, Espinel A, Meier J, Lipstein EA. Shared Decision Making and Choice for Elective Surgical Care: A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 Mar;154(3):405-20.

Buckner TW, Witkop M, Guelcher C, Sidonio R, Kessler CM, Clark DB, Owens W, Frick N, Iyer NN, Cooper DL. Impact of hemophilia B on quality of life in affected men, women, and caregivers-Assessment of patient-reported outcomes in the B-HERO-S study. *Eur J Haematol*. 2018 Jun;100(6):592-602.

Calabrò G.E., Ricciardi R. , Nicolotti N. , Bert F. , Rumi F., Panei P., Sacchini D., Cicchetti A. TRATTAMENTO, E. A. E. P. I., & DEI PAZIENTI, A. D. E. A. L'Health Technology Assessment come strumento value-based per la valutazione delle tecnologie sanitarie: HTA ELOCTA 2.0. *Quaderni dell'Italian Journal of Public Health QIJP -2021, Volume 10, Number 6*.

Campbell M, Fitzpatrick R, Haines A, Kinmonth AL, Sandercock P, Spiegelhalter D, Tyrer P. Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health. *BMJ*. 2000 Sep 16;321(7262):694-6.

Carbone M, Cristoferi L, Cortesi PA, Rota M, Ciaccio A, Okolicsanyi S, Gemma M, Scalone L, Cesana G, Fabris L, Colledan M, Fagioli S, Ideo G, Belli LS, Munari LM, Mantovani L, Strazzabosco M. Optimising the clinical strategy for autoimmune liver diseases: Principles of value-based medicine. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018 Apr;1864(4 Pt B):1415-1422.

Cassis F. Psychosocial care for people with hemophilia. *Treatment of hemophilia*. December 2007.NO 44. World Federation of Haemophilia.

Cassis FR, Querol F, Forsyth A, Iorio A; HERO International Advisory Board. Psychosocial aspects of haemophilia: a systematic review of methodologies and findings. *Haemophilia*. 2012 May;18(3):e101-14.

Cassis FR, Buzzi A, Forsyth A, Gregory M, Nugent D, Garrido C, Pilgaard T, Cooper DL, Iorio A. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) Study: influence of haemophilia on interpersonal relationships as reported by adults with haemophilia and parents of children with haemophilia. *Haemophilia*. 2014 Jul;20(4):e287-95.

Castaman G, Santoro C, Coppola A, Mancuso ME, Santoro RC, Bernardini S, Pugliese FR, Lubrano R, Golato M, Tripodi A, Rocino A, Santagostino E; ad hoc Working Group, Biasoli C, Borchiellini A, Catalano A, Contino L, Coluccia A, Cultrera D, De Cristofaro R, Di Minno G, Fabbri A, Franchini M, Gamba G, Giuffrida AC, Gresele P, Giampaolo A, Hassan HJ, Luciani M, Marchesini E, Marino R, Mazzucconi MG, Molinari AC, Morfini M, Notarangelo LD, Peccarisi L, Peyvandi F, Pollio B, Rivolta GF, Ruggieri MP, Sargentini V, Schiavoni M, Sciacovelli L, Serino ML, Siragusa S, Tagliaferri A, Testa S, Tosetto A, Zampogna S, Zanon E. Emergency management in patients with haemophilia A and inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE practical guidance in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and Siset. *Blood Transfus*. 2020 Mar;18(2):143-151.

Chen SL. Economic costs of hemophilia and the impact of prophylactic treatment on patient management. *Am J Manag Care*. 2016 Apr;22(5 Suppl):s126-33.

Clement RC, Welander A, Stowell C, Cha TD, Chen JL, Davies M, Fairbank JC, Foley KT, Gehrchen M, Hagg O, Jacobs WC, Kahler R, Khan SN, Lieberman IH, Morisson B, Ohnmeiss DD, Peul WC, Shonnard NH, Smuck MW, Solberg TK, Stromqvist BH, Hooff ML, Wasan AD, Willems PC, Yeo W, Fritzell P. A proposed set of metrics for standardized outcome reporting in the management of low back pain. *Acta Orthop*. 2015;86(5):523-33.

Coulter A. Measuring what matters to patients. *BMJ*. 2017 Feb 20;356:j816.

Cutter S, Molter D, Dunn S, Hunter S, Peltier S, Haugstad K, Frick N, Holot N, Cooper DL. Impact of mild to severe hemophilia on education and work by US men, women, and caregivers of children with hemophilia B: The Bridging Hemophilia B Experiences, Results and Opportunities into Solutions (B-HERO-S) study. *Eur J Haematol*. 2017 Apr;98 Suppl 86:18-24.

De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Alvarez-Roman MT, Martin-Salces M, Martinoli C, Jimenez-Yuste V. HJHS 2.1 and HEAD-US assessment in the hemophilic joints: How do their findings compare? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2020 Sep;31(6):387-392.

Donabedian, A. The methods and findings of quality assessment and monitoring: an illustrated analysis. *The Journal for Healthcare Quality (JHQ)*, 1985; 7(3), 15.

Donabedian, A. The quality of care: how can it be assessed?. *Jama*, 1988; 260(12), 1743-1748.

Dover S, Blanchette VS, Srivastava A, Fischer K, Abad A, Feldman BM. Clinical outcomes in hemophilia: Towards development of a core set of standardized outcome measures for research. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Apr 9;4(4):652-658.

Emiliani F, Bertocchi S, Potì S, Palareti L. Process of normalization in families with children affected by hemophilia. *Qual Health Res*. 2011 Dec;21(12):1667-78.

Entrez Gene: F8 coagulation factor VIII, procoagulant component (hemophilia A), su [ncbi.nlm.nih.gov](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/). Visitato il 28/06/2022.

European Commission - DG Health & Food Safety - Directorate Health Systems, medical products and innovation. Expert Panel on effective ways of investigating health systems (EXPH): Opinion on Defining value in value-based healthcare (2019). Disponibile online: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/expert_panel/docs/024_definingvalue-vbhc_en.pdf

European Network For Health Technology Assessment (EuNetHTA). Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment: Composite endpoints [online]. November 2015. URL: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/composite_endpoints.pdf.

EuroQol Group. EQ-5D instrument. <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/> .Visitato il 04/07/2022.

Federfarma.it. Emofilia malattia complessa, richiede molte risorse al Ssn. 7 dicembre 2017. Disponibile online su <https://www.federfarma.it/Edicola/Filodiretto/VediNotizia.aspx?id=16031>. Visitato il 12/09/2022.

Ferreira-Gonzalez I, Montori V, Busse JW, eds. *Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-based Clinical Practice*. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2015:207-18.

Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, Babyn P, Manco-Johnson MJ, David JA, van der Net J, Feldman B, Berger K, Carcao M, de Kleijn P, Silva M, Hilliard P, Doria A, Srivastava A, Blanchette V; participants of the International Symposium on Outcome Measures in Hemophilic Arthropathy. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. *Haemophilia*. 2017 Jan;23(1):11-24.

Fitch, K., Bernstein, S. J., Aguilar, M. D., Burnand, B., & LaCalle, J. R. (2001). *The RAND/UCLA appropriateness method user's manual*. Rand Corp Santa Monica CA.

Flood E, Pocoski J, Michaels LA, Bell JA, Valluri S, Sasanè R. Illustrating the impact of mild/moderate and severe haemophilia on health-related quality of life: hypothesised conceptual models. *Eur J Haematol*. 2014 Jun;93 Suppl 75:9-18.

- Foppen, W., van der Schaaf, I. C., Beek, F. J. A., Mali, W. P. T. M., & Fischer, K. (2018). Diagnostic accuracy of point-of-care ultrasound for evaluation of early blood-induced joint changes: Comparison with MRI. *Haemophilia*, 24(6), 971-979.
- Forsyth AL, Gregory M, Nugent D, Garrido C, Pilgaard T, Cooper DL, Iorio A. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) Study: survey methodology and population demographics. *Haemophilia*. 2014 Jan;20(1):44-51.
- Giangrande PLF, Hermans C, O'Mahony B, de Kleijn P, Bedford M, Batorova A, Blatný J, Jansone K; European Haemophilia Consortium (EHC) and the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD). European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Apr 27;13(1):66.
- Giangrande P, Calizzani G, Menichini I, Candura F, Mannucci PM, Makris M. The European standards of Haemophilia Centres. *Blood Transfus*. 2014 Apr;12 Suppl 3(Suppl 3):s525-30.
- Goldstein G, Kenet G. The impact of chronic disease on the family. *Haemophilia*. 2002 May;8(3):461-5.
- Gringeri A, Lambert T, Street A, Aledort L; Adolescent/Adult Prophylaxis Expert Working Group of the International Prophylaxis Study Group. Tertiary prophylaxis in adults: is there a rationale? *Haemophilia*. 2012 Sep;18(5):722-8.
- Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost*. 2011 Apr;9(4):700-10.
- Hartl HK, Reitter S, Eidher U, Ramschak H, Ay C, Pabinger I. The impact of severe haemophilia on the social status and quality of life among Austrian haemophiliacs. *Haemophilia*. 2008 Jul;14(4):703-8.
- Hermans C, Klamroth R, Richards M, de Moerloose P, Garrido RP; EHTSB. Outcome measures in European patients with haemophilia: Survey of implementation in routine clinical practice, perception of relevance and recommendations by European treaters in the EHTSB. *Haemophilia*. 2017 Mar;23(2):222-229.
- <https://www.infoemofilia.info>. Che cos'è l'Emofilia. Visitato il 28/06/2022.
- Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Sep 7;(9):CD003429.
- Iorio A, Skinner MW, Clearfield E, Messner D, Pierce GF, Witkop M, Tunis S; coreHEM panel. Core outcome set for gene therapy in haemophilia: Results of the coreHEM multistakeholder project. *Haemophilia*. 2018 Jul;24(4):e167-e172.
- Keely ML, Taylor N, Chard RL Jr. Spinal cord compression as a complication of haemophilia. *Arch Dis Child*. 1972 Oct;47(255):826-8.
- Keeney S, Hasson F, McKenna H. Consulting the oracle: ten lessons from using the Delphi technique in nursing research. *J Adv Nurs*. 2006 Jan;53(2):205-12.

Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, Muto A, Kojima T, Soeda T, Yoshihashi K, Okuyama-Nishida Y, Saito H, Tsunoda H, Suzuki T, Adachi H, Miyazaki T, Ishii S, Kamata-Sakurai M, Iida T, Harada A, Esaki K, Funaki M, Moriyama C, Tanaka E, Kikuchi Y, Wakabayashi T, Wada M, Goto M, Toyoda T, Ueyama A, Suzuki S, Haraya K, Tachibana T, Kawabe Y, Shima M, Yoshioka A, Hattori K. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med.* 2012 Oct;18(10):1570-4.

Kodra Y, Cavazza M, Schieppati A, De Santis M, Armeni P, Arcieri R, Calizzani G, Fattore G, Manzoli L, Mantovani L, Taruscio D. The social burden and quality of life of patients with haemophilia in Italy. *Blood Transfus.* 2014 Apr;12 Suppl 3(Suppl 3):s567-75.

Konkle BA, Skinner M, Iorio A. Hemophilia trials in the twenty-first century: Defining patient important outcomes. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019 Mar 12;3(2):184-192.

Ley P. Quantitative aspects of psychological assessment: an introduction. Oxford (UK): Duckworth & Co.; 1972.

Lorenzato CS, Santos RB, Fagundes GZZ, Ozelo MC. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO study) in Brazil: Assessment of the psychosocial effects of haemophilia in patients and caregivers. *Haemophilia.* 2019 Jul;25(4):640-650.

Manco-Johnson MJ, Warren BB, Buckner TW, Funk SM, Wang M. Outcome measures in Haemophilia: Beyond ABR (Annualized Bleeding Rate). *Haemophilia.* 2021 Feb;27 Suppl 3:87-95.

Mancuso ME, & Santagostino E. Outcome of Clinical Trials with New Extended Half-Life FVIII/IX Concentrates. *J Clin Med.* 2017 Mar 28;6(4):39.

Mannucci PM. Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica.* 2020 Mar;105(3):545-553. doi: 10.3324/haematol.2019.232132. Epub 2020 Feb 14.

McKenna, S. P., & Heaney, A. (2020). Composite outcome measurement in clinical research: the triumph of illusion over reality?. *Journal of medical economics*, 23(10),1196-1204.

Morgans AK, van Bommel AC, Stowell C, Abrahm JL, Basch E, Bekelman JE, Berry DL, Bossi A, Davis ID, de Reijke TM, Denis LJ, Evans SM, Fleshner NE, George DJ, Kiefert J, Lin DW, Matthew AG, McDermott R, Payne H, Roos IA, Schrag D, Steuber T, Tombal B, van Basten JP, van der Hoeven JJ, Penson DF; Advanced Prostate Cancer Working Group of the International Consortium for Health Outcomes Measurement. Development of a Standardized Set of Patient-centered Outcomes for Advanced Prostate Cancer: An International Effort for a Unified Approach. *Eur Urol.* 2015 Nov;68(5):891-8.

Mullins ES, Stasyshyn O, Alvarez-Román MT, Osman D, Liesner R, Engl W, Sharkhawy M, Abbuehl BE. Extended half-life pegylated, full-length recombinant factor VIII for prophylaxis in children with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2017 Mar;23(2):238-246.

Munari L. Un'assistenza su misura: Orientarsi tra gli strumenti di valutazione delle attività sanitarie. Centro Scientifico Editore, Torino 2002.

Nugent D, Kalnins W, Querol F, Gregory M, Pilgaard T, Cooper DL, Iorio A. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) study: treatment-related characteristics of the population. *Haemophilia.* 2015 Jan;21(1):e26-38.

O'Mahony B, Noone D, Giangrande PL, Prihodova L. Haemophilia care in Europe: a survey of 19 countries. *Haemophilia.* 2011 Jan;17(1):35-40.

Palareti L, Melotti G, Cassis F, Nevitt SJ, Iorio A. Psychological interventions for people with hemophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Mar 18;3(3):CD010215.

Paola Perrotta (Autrice), Emofilia A acquisita: rara tra le malattie rare. 2017. <https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare?start=364>, sito visitato il 26/06/2022.

Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, Lester W, Symington E, Madan B, Laffan M, Russell CB, Li M, Pierce GF, Wong WY. Multiyear Follow-up of AAV5-hFVIII-SQ Gene Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2020 Jan 2;382(1):29-40.

Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*. 2016 Jul 9;388(10040):187-97.

Porter ME, & Lee TH. The strategy that will fix health care. *Harvard Bus Rev*. 2013;Oct:50-70.

Porter ME, & Teisberg EO. Redefining Competition in Health Care. *Harvard business review* 2004, 64-77.

Porter ME, & Teisberg EO. *Redefining Health Care: Creating value-based competition on results*. Boston: Harvard Business School Press; 2006.

Porter ME. A strategy for health care reform--toward a value-based system. *N Engl J Med*. 2009 Jul 9;361(2):109-12.

Porter, M. E. (2010). What is value in health care. *N Engl J Med*, 363(26), 2477-2481.

Rangarajan S, Walsh L, Lester W, Perry D, Madan B, Laffan M, Yu H, Vettermann C, Pierce GF, Wong WY, Pasi KJ. AAV5-Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2017 Dec 28;377(26):2519-2530.

Robbins, S. L., Cotran, R. S., Kumar, V., Eusebi, V., Abbas, A. K., Fausto, N., & Perkins, J. *Le basi patologiche delle malattie*. Patologia generale; 2006, Elsevier.

Rocino A, Coppola A, Franchini M, Castaman G, Santoro C, Zanon E, Santagostino E, Morfini M; Italian Association of Haemophilia Centres (AICE) Working Party. Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. *Blood Transfus*. 2014 Oct;12(4):575-98.

Rolfson O, Wissig S, van Maasackers L, Stowell C, Ackerman I, Ayers D, Barber T, Benzakour T, Bozic K, Budhiparama N, Caillouette J, Conaghan PG, Dahlberg L, Dunn J, Grady-Benson J, Ibrahim SA, Lewis S, Malchau H, Manzary M, March L, Nassif N, Nelissen R, Smith N, Franklin PD. Defining an International Standard Set of Outcome Measures for Patients With Hip or Knee Osteoarthritis: Consensus of the International Consortium for Health Outcomes Measurement Hip and Knee Osteoarthritis Working Group. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Nov;68(11):1631-1639.

Rowe, G., & Wright, G. The Delphi technique as a forecasting tool: issues and analysis. *International journal of forecasting*; 1999, 15(4), 353-375.

Santagostino E, Lalezari S, Reding MT, Ducore J, Ng HJ, Poulsen LH, Michaels LA, Linardi CCG. Safety and efficacy of BAY 94-9027, an extended-half-life factor VIII, during surgery in patients with severe hemophilia A: Results of the PROTECT VIII clinical trial. *Thromb Res*. 2019 Nov;183:13-19.

Santagostino E, Negrier C, Klamroth R, Tiede A, Pabinger-Fasching I, Voigt C, Jacobs I, Morfini M. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. *Blood*. 2012 Sep 20;120(12):2405-11.

Saxena K. Barriers and perceived limitations to early treatment of hemophilia. *J Blood Med.* 2013 May 16;4:49-56.

Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, Fukazawa N, Yoneyama K, Yoshida H, Nogami K. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2016 May 26;374(21):2044-53.

Sidonio R Jr, Holot N, Cooper DL. Evaluating the psychosocial impact of hemophilia B: The Bridging Hemophilia B Experiences, Results and Opportunities into Solutions (B-HERO-S) study. *Eur J Haematol.* 2017 Apr;98 Suppl 86:3-4.

Sito Istituto Superiore di Sanità

(https://www.iss.it/news//asset_publisher/gJ3hFqMQsykM/content/giornata-mondiale-dell-emofilia-all-iss-il-registro-nazionale-delle-coagulopatie-congenite) visitato il 27/06/2022.

Sørensen B, Auerswald G, Benson G, Elezović I, Felder M, Lambert T, Morfini M, Remor E, Salaj P, Santagostino E, Šalek SZ, Ljung R. Rationale for individualizing haemophilia care. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015 Dec;26(8):849-57.

Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158.

Stacey D, Légaré F, Lewis K, Barry MJ, Bennett CL, Eden KB, Holmes-Rovner M, Llewellyn-Thomas H, Lyddiatt A, Thomson R, Trevena L. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr 12;4(4):CD001431.

Sumsion, T. The Delphi technique: an adaptive research tool. *British Journal of Occupational Therapy;* 1998, 61(4), 153-156.

SurveyMonkey Audience, Momentive Inc. San Mateo, California, USA www.momentive.ai

Tagliaferri A, Feola G, Molinari AC, Santoro C, Rivolta GF, Cultrera DB, Gagliano F, Zanon E, Mancuso ME, Valdré L, Mameli L, Amoresano S, Mathew P, Coppola A; POTTER Study Group. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. *Thromb Haemost.* 2015 Jul;114(1):35-45.

Tagliaferri A, Franchini M, Coppola A, Rivolta GF, Santoro C, Rossetti G, Feola G, Zanon E, Dragani A, Iannaccaro P, Radossi P, Mannucci PM. Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs. *Haemophilia.* 2008 Sep;14(5):945-51.

Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, Fukazawa N, Kawanishi T, Kobayashi S, Shima M. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood.* 2016 Mar 31;127(13):1633-41.

Van Balen EC, Gouw SC, Hazelzet JA, van der Bom JG, Cnossen MH. Defining patient value in haemophilia care. *Haemophilia.* 2018 Jul;24(4):516-518.

Vasselli S., Filippetti G., & Spizzichino L. Misurare la performance del sistema sanitario: proposta di una metodologia. Il Pensiero Scientifico Editore, 2005.

White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J; Factor VIII and Factor IX Subcommittee. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 2001 Mar;85(3):560.

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA. World federation of hemophilia report on the annual global survey 2020. 2009.

Young G. From boy to man: recommendations for the transition process in haemophilia. *Haemophilia*. 2012 Jul;18 Suppl 5:27-32.

Lista delle abbreviazioni

ABR Annualized bleeding rate
AI Indice di asimmetria
AICE Associazione Italiana Centri Emofilia
CFA Fattore di correzione per l'asimmetria
CPwH Caregiver di bambini con emofilia
DS Deviazione standard
DI Indice di disaccordo
EHL Extended half-life
FedEmo Federazione delle Associazioni Italiane degli emofilici
EXPH Expert Panel on effective ways of investing in health
FVIII Fattore VIII della coagulazione
FDA Food and Drug Administration
FIX Fattore IX della coagulazione
FedEmo Federazione delle Associazioni Italiane degli emofilici
GdC Gruppo di Coordinamento
GdL Gruppo di lavoro
HA Emofilia A
HB Emofilia B
HAL Haemophilia Activities List
Hemo-Sat Hemophilia Patient Satisfaction Scale
HIV Human immunodeficiency virus
HRQoL Health-related quality of life
HTC Haemophilia treatment center
HwI Emofilia con inibitori
Hw/oI Emofilia senza inibitori
HJHS Hemophilia Joint Health Score
IXa Cofattore per il fattore IX attivato
MR Malattie rare
MHPQ Multidimensional Haemophilia Pain Questionnaire
Xa Fattore X attivato
IPUs Integrated Practice Units
IPR Intervallo inter-percentile
IPRr l'intervallo inter-percentile richiesto per il disaccordo
ISS Istituto Superiore di Sanità
PEDHAL Paediatric Haemophilia Activities List
PROMs Patient-reported Outcome Measures
PS Pronto soccorso
PwH Persone adulte con emofilia
QoL Qualità della vita
RAM RAND/UCLA Appropriateness Method
rFIXFc Proteina di fusione per il fattore IX
rFVIIIIFc Proteina di fusione per il fattore VIII
NRS Numerical Pain Rating Scale
SNC Sistema Nervoso Centrale
SSN Servizio Sanitario Nazionale
VBH Value-based healthcare
6MWT 6 Minute Walking test

Tabelle

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti

Tabella 2. Caratteristiche dei centri coinvolti in cui lavorano gli specialisti che hanno risposto alla *survey*.

Tabella 3. Sintomi dell'emofilia riportati dagli adulti e dai *caregivers*.

Tabella 4. Accesso ai servizi.

Tabella 5. Attività lavorativa e scolastica di pazienti adulti e *caregiver* di bambini con emofilia grave.

Tabella 6. Attività sportiva di pazienti adulti e *caregiver* di bambini con emofilia grave.

Tabella 7. Relazioni sociali di pazienti adulti e *caregiver* di bambini con emofilia grave.

Tabella 8. Gruppo di coordinamento.

Tabella 9. Gruppo di Lavoro.

Tabella 10. Dati estratti dalla revisione della letteratura.

Tabella 11. *Timeline* dei focus group condotti per la definizione del set di indicatori.

Tabella 12. Scheda indicatori dopo il secondo *focus group*.

Tabella 13. Ranking del grado di importanza degli indicatori.

Tabella 14. Indicatori di *outcome* clinico identificati, valutati e selezionati tramite il metodo Delphi modificato.

Figure

Figura 1. Controllo percepito della malattia (A) e la paura che si verifichi un potenziale sanguinamento durante le attività quotidiane (B).

Figura 2. Numero di sanguinamenti annuali (ABR): tutte le tipologie di sanguinamento e i sanguinamenti trattati. Le analisi sono state stratificate per il grado di severità dell'emofilia, la tipologia e il regime di trattamento.

Figura 3. Aderenza al trattamento nei pazienti che praticano la profilassi.

Figura 4. Soddisfazione riguardo al trattamento riferito dai pazienti e dai *caregiver* di bambini senza inibitori e dai clinici. Le analisi sono state stratificate per tipologia e gravità dell'emofilia.

Figura 5. Soddisfazione riguardo al trattamento riferito dai pazienti e dai *caregiver* di bambini senza inibitori. Le analisi includono l'emofilia grave/moderata stratificata per il regime di trattamento.

Figura 6. Risultati all' EQ-5D-5L e EQ-5D-Y sulla Qualità della vita delle persone adulte e dei bambini con Emofilia.

Figura 7. Risultati all' EQ-5D-5L e EQ-5D-Y sulla Qualità della vita delle persone adulte e dei bambini con Emofilia, stratificati per regime di trattamento [profilassi vs. *on demand*].

Figura 8. Risultati della scala Visuo-analogica (VAS) dell'EQ-5D-5L, riferiti dai pazienti adulti e dai *caregivers* di bambini con emofilia e stratificati per regime di trattamento.

Figura 9. Attività lavorativa degli adulti con emofilia [tutti i regimi di trattamento].

Figura 10. Impatto dell'emofilia sulla vita del partner e dei familiari, riferita dai pazienti adulti, stratificato per regime di trattamento.

Figura 11. Genitorialità percepita dai pazienti adulti con emofilia grave.

Figura 12. Genitorialità percepita dai *caregiver* di bambini con emofilia grave.

Materiale allegato

Allegato 1. Questionario adulti con emofilia

Allegato 2. Questionario *caregiver* di bambini con emofilia

Allegato 3. Questionario clinici

QUESTIONARIO SULLA GESTIONE, TRATTAMENTO E ASPETTI SOCIALI DELL'EMOFILIA IN ITALIA

Gentile Sign./ra,

La ringraziamo per la disponibilità a partecipare all'indagine condotta dalla Fondazione Charta, Università degli studi di Milano Bicocca e FedEmo. Tale indagine ha lo scopo di fornire un quadro generale sulla condizione delle persone affette da emofilia in Italia. Saranno approfonditi vari aspetti tra cui: l'esperienza della malattia e la sua gestione, la qualità della vita, l'attività lavorativa e le attività fisiche svolte nel tempo libero, la genitorialità e le relazioni sociali.

Le informazioni saranno raccolte al fine di evidenziare gli aspetti critici e di pianificare gli interventi volti a migliorare la condizione dei pazienti emofilici. Il conferimento dei Suoi dati è necessario per il conseguimento di tali finalità sopra richiamate.

La partecipazione all'indagine avviene su base volontaria. I dati relativi al questionario saranno gestiti dall'Università di Milano Bicocca e saranno finalizzati alla stesura di una pubblicazione scientifica.

Di seguito le saranno presentate le domande dell'indagine a cui le chiediamo di rispondere sulla base della sua esperienza.

DATI ANAGRAFICI E CLINICI DEI PARTECIPANTI

a. Dati anagrafici

1. Indichi la sua età: |_|_|_|
2. Indichi il suo peso (in KG) |_|_|_|
3. Indichi la sua altezza (in cm) |_|_|_|

4. Indichi il suo stato civile:

1. Celibe/Nubile
2. Convivente
3. Sposato
4. Divorziato
5. Vedovo
6. Preferisco non rispondere

5. Indichi il titolo di studi conseguito:

1. Licenza elementare
2. Media
3. Superiore
4. Laurea
5. Post-laurea
6. Preferisco non rispondere

6. Indichi la regione di residenza:

1. Piemonte
2. Valle d'Aosta
3. Lombardia
4. Trentino-Alto Adige
5. Veneto
6. Friuli-Venezia Giulia
7. Liguria
8. Emilia-Romagna
9. Toscana
10. Umbria
11. Marche
12. Lazio
13. Abruzzo
14. Molise
15. Campania
16. Puglia
17. Basilicata
18. Calabria
19. Sicilia
20. Sardegna

b. Dati clinici

7. Indichi la tipologia di emofilia da cui è affetto:

1. Tipo A
2. Tipo B

8. Indichi il livello di severità della sua emofilia:

1. Grave
2. Moderata
3. Lieve

9. Attualmente presenta degli inibitori?

1. Sì
2. No

Se no, ha avuto pregresso inibitore?

1. Sì
2. No

A) ESPERIENZA DELLA MALATTIA:

a. Sintomi

10. Ha avuto episodi di sanguinamento negli ultimi 6 mesi?

1. Sì
2. No

Se si, riporti il numero di sanguinamento negli ultimi 6 mesi | _ | _ | _ |

Quanti di questi erano sanguinamenti spontanei? | _ | _ | _ |

Quanti di questi erano sanguinamenti articolari? | _ | _ | _ |

Quanti di questi erano sanguinamenti muscolari o dei tessuti molli? | _ | _ | _ |

Quanti dei sanguinamenti sperimentati negli ultimi 6 mesi hanno richiesto un trattamento con una o più infusioni? | _ | _ | _ |

11. Presenta un'artropatia, a causa dall'emofilia?

1. Sì
2. No

Se si, l'artropatia determina una limitazione in:

1. Attività quotidiana
2. Attività fisica intensa
3. Attività sportiva
4. Altro

12. Qual è stata la sua percezione del dolore negli ultimi 6 mesi?

1. Lieve o nulla
2. Moderata
3. Forte

4. Estremo dolore

13. Indichi la persistenza del dolore provato:

1. Transitorio
2. Cronico/persistente

14. Assume farmaci o segue una terapia specifica per il dolore?

1. Sì
2. No

15. E' affetto da altre patologie oltre all'Emofilia?

1. Sì
2. No

Se sì, quale delle seguenti:

1. Epatite
2. AIDS
3. Problemi psicologici (stress acuto, ansia, depressione, insonnia, fatica cronica)
4. Malattie cardiovascolari (angina e cardiopatia ischemica, iper-tensione, fibrillazione atriale e altre aritmie, valvulopatie, malattie vascolari malformative, stroke.)
5. Altro

16. Negli ultimi 5 anni ha subito degli interventi di chirurgia ortopedica?

1. Sì
2. No

b. Controllo percepito della malattia

17. In che misura ritiene di avere il controllo sulla sua malattia?

1. Non ho alcun controllo
2. Ho scarso controllo
3. Ho il controllo solo a volte
4. Riesco ad avere il controllo per la maggior parte del tempo
5. Riesco a controllarla estremamente bene

18. Quanto la sua vita è condizionata dalla paura di un potenziale sanguinamento?

1. Per nulla
2. Poco
3. Molto, a volte
4. Sempre molto

C. GESTIONE DELLA MALATTIA (TRATTAMENTO E ACCESSO AI SERVIZI)

a. Trattamento

19. Indichi la tipologia di trattamento utilizzata:

1. Al bisogno (On demand)
2. Profilassi

20. Se fa profilassi utilizza un fattore a emivita prolungata?

1. Sì
2. No

21. Se è un paziente con inibitori, fa profilassi con agenti bypassanti?

1. Sì
2. No

22. Se è un paziente con inibitori, ha un'immunotolleranza in corso?

1. Sì
2. No

23. Indichi il numero di infusioni a settimana previste dal suo regime di profilassi:

1. Un'infusione al giorno
2. A giorni alterni
3. Due infusioni a settimana
4. Tre infusioni a settimana
5. Un'infusione ogni tre giorni
6. Un'infusione ogni quattro giorni
7. Un'infusione ogni cinque giorni
8. Un'infusione a settimana
9. Un'infusione ogni 10 giorni
10. Un'infusione ogni due settimane
11. Altro

24. Indichi la via di somministrazione del trattamento:

1. Vena periferica
2. Fistola
3. Catetere venoso (centrale o PICC)
4. Port a cath
5. Sottocute

25. Chi si occupa principalmente delle infusioni?

1. Io stesso ho la piena responsabilità
2. Un'infermiera/specialista in emofilia
3. Un membro della famiglia ha la responsabilità
4. Medico curante
5. Altri

26. Solitamente dove viene praticato il trattamento?

1. Casa
2. Centro specializzato in emofilia
3. Ambulatorio medico
4. Altro

27. Secondo il regime di profilassi a lei assegnato, negli ultimi 6 mesi ha eseguito:

1. Il 100% delle infusioni previste
2. Più del 90% delle infusioni previste
3. Tra il 75% e il 90% delle infusioni previste
4. Tra il 50% e il 75% delle infusioni previste
5. Meno del 50% delle infusioni previste

b. Accesso ai servizi

28. Negli ultimi 6 mesi, ha avuto difficoltà nell'accedere o nell'ottenere il farmaco per la sua terapia?

1. Sì
2. No

Se sì, qual' è stato il motivo?

1. Carenze della farmacia nell'erogare il farmaco
2. Variazioni nella disponibilità del farmaco
3. Riluttanza del medico nel prescriberlo
4. Difficoltà di accesso alla farmacia (per motivi di distanza o di orari di apertura)
5. Altro

29. Come reputa l'accesso ai centri specializzati per il trattamento dell'emofilia?

1. Facile/privo di difficoltà
2. Non particolarmente difficoltoso
3. A volte difficoltoso
4. Spesso difficoltoso
5. Davvero molto difficoltoso

30. Qual è il motivo della difficoltà riscontrata?

1. Il centro è collocato in una posizione difficilmente raggiungibile
2. A volte non c'è nessuno che può accompagnarmi
3. Il centro ha un orario di apertura limitato
4. Il viaggio per raggiungere il centro è costoso
5. Mancanza di tempo/vincoli temporali
6. Altro

31. Il suo centro di riferimento prevede un check-up multidisciplinare periodico o comunque offre la possibilità di visite specialistiche al di là di quelle ematologiche?

1. Sì, viene effettuato il check-up annuale multidisciplinare (ortopedico, fisioterapista, odontoiatra, ed altri specialisti ove necessario)
2. Sì, sono presenti un ortopedico e/o un fisioterapista in caso di necessità
3. Sì, sono effettuate visite specialistiche su mia richiesta
4. No, si effettuano solo visite specialistiche per l'emofilia

32. In caso di necessità, ha la possibilità di contattare direttamente il suo centro (telefonicamente, via mail ecc.)?

1. Sì, sempre
2. Sì, in alcune fasce orarie
3. No

33. Qual è il numero di visite effettuate negli ultimi 6 mesi presso un centro specializzato per la gestione dell'emofilia?

1. Nessuna visita
2. Da 1-2
3. Da 3-5
4. Più di 5
5. Non so/non mi ricordo

34. Negli ultimi 6 mesi si è rivolto ad altri centri oltre a quello di riferimento?

1. Sì
2. No

Se si indichi il motivo:

1. Necessità di interventi non erogati dal mio centro
2. Insoddisfazione del servizio ricevuto dal mio centro
3. Altro

35. Per la gestione dell'emofilia ha consultato specialisti al di fuori del centro?

1. Sì
2. No

Se sì, quali tra i seguenti?

1. Ematologo esperto in emofilia
2. Infermiera esperta in emofilia
3. Fisioterapista
4. Dentista esperto in emofilia
5. Assistente sociale
6. Psicologo o psicoterapeuta
7. Ortopedico
8. Fisiatra
9. Epatologo
10. Infettivologo
11. Specialista in terapia del dolore
12. Specialisti in terapie complementari (agopuntura, massaggi..)
13. Altro

36. Si è recato presso un pronto soccorso per la gestione di un'emergenza negli ultimi 6 mesi?

1. Sì
2. No

Se sì, quante volte |_|_|

37. Come valuta la gestione dell'emergenze da parte del pronto soccorso?

1. Inadeguata
2. Non completamente adeguata
3. Adeguata
4. Ottimale

c. Soddisfazione riguardo al trattamento

38. Utilizzando una scala da 1 a 5 (dove 1= per niente soddisfatto , 5= completamente soddisfatto) indichi quanto è soddisfatto del trattamento utilizzato in termini di:

1. Efficacia nel prevenire o curare le emorragie

1 2 3 4 5

2. Facilità nella somministrazione

1 2 3 4 5

3. Numero di volte in cui deve essere somministrato

1 2 3 4 5

4. Modalità di conservazione

1 2 3 4 5

39. Ha mai comunicato una eventuale bassa soddisfazione riguardo al trattamento, al suo medico di riferimento?

1. Sì
2. Sì, ma solo parzialmente
3. No
4. Non è il mio caso

40. Utilizzando una scala da 1 a 5 (dove 1= per niente soddisfatto, 5= completamente soddisfatto), indichi quanto è soddisfatto delle informazioni fornite dal medico durante le visite riguardo alla gestione della sua malattia e agli stili di vita che possono migliorare la sua condizione?

1 2 3 4 5

41. Utilizzando una scala da 1 a 5 (dove 1= per niente soddisfatto, 5= completamente soddisfatto), indichi quanto è soddisfatto delle informazioni fornite dal medico durante le visite riguardo alle opzioni di trattamento della sua malattia?

1

2

3

4

5

42. Oltre alle informazioni che le fornisce il suo medico, utilizza altre fonti di informazione sull'emofilia?

1. Sì
2. No

Se sì, quali?

1. Siti web
2. Social network
3. Associazione pazienti
4. Riviste specializzate
5. Programmi televisivi
6. Altro

D. QUALITÀ DELLA VITA (EQ-5D)

Indicare quale delle seguenti affermazioni descrive meglio la sua salute oggi, segnando con una crocetta (☐) una sola casella di ciascun gruppo.

CAPACITÀ DI MOVIMENTO

- Non ho difficoltà nel camminare
- Ho lievi difficoltà nel camminare
- Ho moderate difficoltà nel camminare
- Ho gravi difficoltà nel camminare
- Non sono in grado di camminare

CURA DELLA PERSONA

- Non ho difficoltà nel lavarmi o vestirmi
- Ho lievi difficoltà nel lavarmi o vestirmi
- Ho moderate difficoltà nel lavarmi o vestirmi
- Ho gravi difficoltà nel lavarmi o vestirmi
- Non sono in grado di lavarmi o vestirmi

ATTIVITÀ ABITUALI (*per es. lavoro, studio, lavori domestici, attività familiari o di svago*)

- Non ho difficoltà nello svolgimento delle attività abituali
- Ho lievi difficoltà nello svolgimento delle attività abituali
- Ho moderate difficoltà nello svolgimento delle attività abituali
- Ho gravi difficoltà nello svolgimento delle attività abituali
- Non sono in grado di svolgere le mie attività abituali

DOLORE O FASTIDIO

- Non provo alcun dolore o fastidio
- Provo lieve dolore o fastidio
- Provo moderato dolore o fastidio
- Provo grave dolore o fastidio
- Provo estremo dolore o fastidio

ANSIA O DEPRESSIONE

- Non sono ansioso/a o depresso/a
- Sono lievemente ansioso/a o depresso/a
- Sono moderatamente ansioso/a o depresso/a
- Sono gravemente ansioso/a o depresso/a
- Sono estremamente ansioso/a o depresso/a

La migliore salute che può
immaginare

- Vorremmo sapere quanto è buona o cattiva la sua salute OGGI
- Questa è una scala numerata che va da 0 a 100.
- 100 rappresenta la migliore salute che può immaginare
0 rappresenta la peggiore salute che può immaginare
- Segni una X sul punto della scala numerata che indic
quanto è buona o cattiva la sua salute OGGI
- Poi, scriva nella casella qui sotto il numero che ha
sulla scala numerata

La sua salute OGGI =



E. ATTIVITA' LAVORATIVA

43. Indichi la sua professione attuale:

1. Lavoro a tempo pieno
2. Casalinga
3. Pensionato per anzianità
4. Lavoro part-time
5. Studente
6. Non svolgo alcuna attività lavorativa

Se non svolge alcuna attività lavorativa, ciò è dovuto all'emofilia?

1. Sì
2. No

44. Riceve un assegno/pensione di invalidità a causa dell'emofilia?

1. Sì
2. No

45. Che tipo di impatto ha/ha avuto l'emofilia sul suo lavoro?

1. Un impatto molto negativo
2. Un impatto moderatamente negativo
3. Un impatto leggermente negativo
4. Nessun impatto negativo

46. In che modo l'emofilia ha influenzato l'attività lavorativa?

1. Il trattamento attuale mi permette di lavorare nella maggior parte delle situazioni
2. Ho scelto il mio lavoro in base ai bisogni legati alla mia emofilia
3. Devo lavorare con orario flessibile a causa dell'emofilia
4. Avere l'emofilia non ha avuto alcuna influenza sulla mia attività lavorativa
5. Ho lasciato volontariamente il mio lavoro precedente a causa dell'emofilia
6. Ho ristretto l'orario lavorativo a causa dell'emofilia
7. Credo di aver perso il mio precedente lavoro a causa della mia emofilia
8. Credo che la mia promozione sia stata trascurata a causa dell'emofilia
9. Credo di non essere stato assunto a causa della mia emofilia
10. Credo che l'aver l'emofilia mi abbia aiutato nell'ottenere un lavoro
11. Nessuna delle precedenti

47. Quanti giorni si è dovuto assentare dal lavoro, o dalle lezioni scolastiche, a causa dell'emofilia negli ultimi 6 mesi?

1. Nessun giorno di assenza
2. 1-5
3. 6-10
4. 11-15
5. 16-20
6. Più di 20

D. ATTIVITÀ FISICHE SVOLTE NEL TEMPO LIBERO E ATTIVITÀ DESIDERATE

48. Svolge attività fisica nel tempo libero?

1. Sì
2. No

49. Con quale frequenza svolge attività fisica?

1. Tutti i giorni
2. Più di due volte a settimana
3. Una o due volte a settimana
4. Meno di una volta a settimana

50. Quale attività fisica svolge?

1. Nuoto
2. Pesca
3. Calcio
4. Equitazione
5. Ciclismo
6. Pallacanestro
7. Tennis
8. Danza
9. Pallavolo
10. Yoga
11. Corsa
12. Passeggiate regolari per svago o per tenersi in forma
13. Altro

51. Ci sono delle attività fisiche che non può svolgere a causa della malattia, ma che le piacerebbe fare?

1. Sì
2. No

52. Ci sono delle attività che potrebbe svolgere, secondo il suo medico, ma che non pratica perché non si sente sufficientemente protetto dalla terapia?

1. Sì
2. No

53. Che impatto ha la sua emofilia sulla possibilità di intraprendere un viaggio?

1. Un impatto molto negativo
2. Un impatto moderatamente negativo
3. Un impatto leggermente negativo
4. Nessun impatto negativo

E. RELAZIONI SOCIALI

54. Con chi ha condiviso la diagnosi di emofilia?

1. Moglie/Marito o Compagno/Compagna
2. Figli
3. Parenti
4. Amici
5. Colleghi
6. Altri

55. La sua malattia che impatto ha avuto sulla vita del partner?

1. Un impatto molto negativo
2. Un impatto moderatamente negativo
3. Un impatto leggermente negativo
4. Nessun impatto negativo

56. La sua malattia che impatto ha avuto sulla vita dei familiari?

1. Un impatto molto negativo
2. Un impatto moderatamente negativo
3. Un impatto leggermente negativo
4. Nessun impatto negativo

57. Ritieni che la sua emofilia (o le condizioni legate ad essa) abbiano avuto un impatto negativo sulla sua capacità di instaurare delle relazioni sociali?

1. Sì
2. No
3. Non so

F. GENITORIALITÀ

58. Ha dei figli o vorrebbe avere dei figli in futuro?

1. Sì
2. No
3. Non so
4. Preferisco non rispondere

59. Sulla base dei trattamenti esistenti e dei servizi disponibili ritieni di poter garantire una vita soddisfacente a suo figlio o ad un suo eventuale figlio emofilico?

1. Sì
2. No
3. Non so
4. Preferisco non rispondere

Allegato 2. Questionario caregivers di bambini con emofilia

QUESTIONARIO SULLA GESTIONE, TRATTAMENTO E ASPETTI SOCIALI DELL'EMOFILIA IN ITALIA

Gentile Sign./ra,

La ringraziamo per la disponibilità a partecipare all'indagine condotta dalla Fondazione Charta, Università degli studi di Milano-Bicocca e FedEmo. Tale indagine ha lo scopo di fornire un quadro generale sulla condizione delle persone affette da emofilia in Italia. Saranno approfonditi vari aspetti, della malattia di suo figlio, tra cui: l'esperienza della malattia e la sua gestione, la qualità della vita, l'attività scolastica, le attività fisiche svolte nel tempo libero e le relazioni sociali. Le informazioni saranno raccolte al fine di evidenziare gli aspetti critici e di pianificare gli interventi volti a migliorare la condizione dei pazienti emofilici. Il conferimento dei Suoi dati, e quelli di suo figlio, è necessario per il conseguimento di tali finalità sopra richiamate.

La partecipazione all'indagine avviene su base volontaria. I dati relativi al questionario saranno gestiti dall'Università di Milano-Bicocca e saranno finalizzati alla stesura di una pubblicazione scientifica.

Di seguito le saranno presentate le domande dell'indagine a cui le chiediamo di rispondere in base alla sua esperienza.

B) DATI ANAGRAFICI DEI PARTECIPANTI:

a. Dati anagrafici (Riferito a chi compila il questionario)

60. Lei è:

1. Uomo
2. Donna

61. Indichi la sua età: |_|_|_|

62. Indichi il suo stato civile

1. Celibe/nubile
2. Convivente
3. Sposato
4. Divorziato
5. Vedovo
6. Preferisco non rispondere

63. Indichi il titolo di studi conseguito:

1. Licenza elementare
2. Media
3. Superiore
4. Laurea
5. Post-laurea
6. Preferisco non rispondere

64. Indichi la regione di residenza:

1. Piemonte
2. Valle d'Aosta
3. Lombardia
4. Trentino-Alto Adige
5. Veneto
6. Friuli-Venezia Giulia
7. Liguria
8. Emilia-Romagna
9. Toscana
10. Umbria
11. Marche
12. Lazio
13. Abruzzo
14. Molise
15. Campania
16. Puglia
17. Basilicata
18. Calabria
19. Sicilia
20. Sardegna

6. Quanti figli ha?

1. Uno

2. Due
 3. Tre
 4. Più di tre
- 7. Quanti figli hanno ricevuto la diagnosi di emofilia?**
1. Uno
 2. Due
 3. Tre
 4. Più di tre

La invitiamo a rispondere alle seguenti domande facendo riferimento al figlio più grande con emofilia.

b. Dati clinici

- 8. Qual è l'età di suo figlio? |_|_|_|**
- 9. Qual è il peso di suo figlio? |_|_|_|**
- 10. Qual è l'altezza di suo figlio? |_|_|_|**
- 11. Indichi la tipologia di emofilia da cui è affetto suo figlio:**
3. Tipo A
 4. Tipo B
- 12. Indichi il livello di severità dell'emofilia di suo figlio:**
4. Grave
 5. Moderata
 6. Lieve
- 13. Suo figlio presenta degli inibitori?**
3. Sì
 4. No
- Se no, ha avuto pregresso inibitore?**
1. Sì
 2. No

C) **ESPERIENZA DELLA MALATTIA**

a. **Sintomi**

14. Suo figlio ha avuto episodi di sanguinamento negli ultimi 6 mesi?

1. Sì
2. No

Se sì, riporti il numero di sanguinamento negli ultimi 6 mesi |__|__|

Quanti di questi erano sanguinamenti spontanei? |__|__|

Quanti di questi erano sanguinamenti articolari? |__|__|

Quanti di questi erano sanguinamenti muscolari o dei tessuti molli? |__|__|

Quanti dei sanguinamenti sperimentati negli ultimi 6 mesi hanno richiesto un trattamento con una o più infusioni? |__|__|

15. Suo figlio presenta un'artropatia a causa dell'emofilia?

1. Sì
2. No

Se sì, l'artropatia comporta una limitazione in:

5. Attività quotidiana
6. Attività fisica intensa
7. Attività sportiva
8. Altro

16. Qual è stata la percezione del dolore di suo figlio negli ultimi 6 mesi?

1. Lieve o nulla
2. Moderata
3. Forte
4. Estremo dolore

17. Indichi la persistenza del dolore provato da suo figlio:

1. Transitorio
2. Cronico/persistente

18. Suo figlio assume dei farmaci o segue una terapia specifica per il dolore?

1. Sì
2. No

19. Suo figlio è affetto da altre patologie oltre all'Emofilia?

1. Sì
2. No

Se sì, quali tra le seguenti:

6. Epatite
7. AIDS
8. Problemi psicologici (stress acuto, ansia, depressione, insonnia, fatica cronica)
9. Malattie cardiovascolari (angina e cardiopatia ischemica, iper-tensione, fibrillazione atriale e altre aritmie, valvulopatie, malattie vascolari malformative, stroke.)
10. Altro

20. Negli ultimi 5 anni, suo figlio, ha subito degli interventi di chirurgia ortopedica?

1. Sì
2. No

b. Controllo percepito della malattia

21. Quanto considera controllata la malattia di suo figlio?

1. Per niente
2. Poco
3. Solo alcune volte
4. Per la maggior parte del tempo
5. Estremamente bene

22. Suo figlio quanto è condizionato dalla paura di un potenziale sanguinamento?

1. Per nulla
2. Poco
3. Molto, a volte
4. Sempre molto

D) GESTIONE DELLA MALATTIA (TRATTAMENTO E ACCESSO AI SERVIZI)

A. Trattamento

23. Indichi la tipologia di trattamento utilizzata da suo figlio:

1. Al bisogno (On demand)
2. Profilassi

24. Se fa profilassi utilizza un fattore a emivita prolungata?

1. Sì
2. No

25. Se suo figlio presenta degli inibitori, fa profilassi con agenti bypassanti?

1. Sì
2. No

26. Se suo figlio presenta degli inibitori, ha un'immunotolleranza in corso?

1. Sì
2. No

27. Indichi il numero di infusioni a settimana previste dal regime di profilassi di suo figlio:

1. Un'infusione al giorno
2. A giorni alterni
3. Due infusioni a settimana
4. Tre infusioni a settimana
5. Un'infusione ogni tre giorni
6. Un'infusione ogni quattro giorni
7. Un'infusione ogni cinque giorni
8. Un'infusione a settimana
9. Un'infusione ogni 10 giorni
10. Un'infusione ogni due settimane
11. Altro

28. Indichi la via di somministrazione usata da suo figlio per erogare il trattamento:

1. Vena periferica
2. Fistola
3. Catetere venoso (centrale o PICC)
4. Port a cath
5. Sottocute

29. Chi si occupa principalmente delle infusioni?

1. Io stesso
2. Il mio partner
3. Un membro della famiglia
4. Mio figlio
5. Un'infermiera/specialista in emofilia
6. Medico curante
7. Altri

30. Solitamente dove viene erogato il trattamento?

1. Casa
2. Centro specializzato in emofilia
3. Ambulatorio medico
4. Altro

31. Suo figlio, secondo il regime di profilassi previsto, negli ultimi 6 mesi ha praticato:

1. Il 100% delle infusioni previste
2. Più del 90% delle infusioni previste
3. Tra il 75% e il 90% delle infusioni previste
4. Tra il 50% e il 75% delle infusioni previste
5. Meno del 50% delle infusioni previste

B. Accesso ai servizi

32. Suo figlio ha avuto difficoltà nell'accedere o nell'ottenere il farmaco negli ultimi 6 mesi?

1. Sì
2. No

Se sì, qual è stato il motivo?

1. Carenze della farmacia nell'erogare il farmaco
2. Variazioni nella disponibilità del prodotto
3. Riluttanza del medico nel prescriberlo
4. Difficoltà di accesso alla farmacia (per motivi di distanza o di orari di apertura)
5. Altro

33. Come reputa l'accesso ai centri specializzati per il trattamento dell'emofilia di suo figlio?

1. Non particolarmente difficoltoso
2. A volte difficoltoso
3. Spesso difficoltoso
4. Davvero molto difficoltoso
5. Facile/privo di difficoltà

34. Qual è il motivo della difficoltà riscontrata?

1. Il centro è collocato in una posizione difficilmente raggiungibile
2. A volte non c'è nessuno che può accompagnare mio figlio
3. Il centro ha un orario di apertura limitato
4. Il viaggio per raggiungere il centro è costoso
5. Mancanza di tempo/vincoli temporali
6. Altro

35. Il centro di riferimento per l'emofilia prevede per suo figlio un check-up multidisciplinare periodico o comunque offre la possibilità di viste specialistiche al di là di quelle ematologiche?

1. Sì, viene effettuato il check-up annuale multidisciplinare (ortopedico, fisioterapista, odontoiatra, ed altri specialisti ove necessario)
2. Sì, sono presenti un ortopedico e/o un fisioterapista in caso di necessità
3. Sì, sono effettuate visite specialistiche su mia richiesta
4. No, si effettuano solo visite specialistiche per l'emofilia

36. In caso di necessità, ha la possibilità di contattare direttamente il suo centro (telefonicamente, via mail ecc.)?

1. Sì, sempre
2. Sì, in alcune fasce orarie
3. No

37. Qual è il numero di visite che suo figlio ha effettuato negli ultimi 6 mesi presso un centro specializzato per la gestione dell'emofilia?

1. Nessuna visita
2. Da 1-2
3. Da 3-5
4. Più di 5
5. Non so/non mi ricordo

38. Negli ultimi 6 mesi, lei e suo figlio, vi siete rivolti ad altri centri oltre a quello di riferimento?

1. Sì
2. No

Se sì, indichi il motivo:

1. Necessità di interventi non erogati dal mio centro
2. Insoddisfazione del servizio ricevuto dal mio centro
3. Altro

39. Per la gestione dell'emofilia di suo figlio ha consultato specialisti al di fuori del centro negli ultimi 6 mesi?

1. Sì
2. No

Se sì, quali tra i seguenti:

1. Ematologo esperto in emofilia
2. Infermiera esperta in emofilia
3. Fisioterapista
4. Dentista esperto in emofilia
5. Assistente sociale
6. Psicologo o psicoterapeuta
7. Ortopedico
8. Fisiatra
9. Epatologo
10. Infettivologo
11. Specialista in terapia del dolore
12. Specialisti in terapie complementari (agopuntura, massaggi..)
13. Altro

40. Suo figlio si è recato presso un pronto soccorso per la gestione di un'emergenza negli ultimi 6 mesi?

3. Sì

4. No
Se sì, quante volte |_|_|

41. Come valuta la gestione dell'emergenze di suo figlio da parte del pronto soccorso?

5. Inadeguata
6. Non completamente adeguata
7. Adeguata
8. Ottimale

C. Soddisfazione riguardo al trattamento

42. Utilizzando una scala da 1 a 5 (dove 1= per niente soddisfatto, 5= completamente soddisfatto) indichi quanto è soddisfatto del trattamento utilizzato da suo figlio in termini di:

1. Efficacia nel prevenire o curare le emorragie

1 2 3 4 5

2. Facilità nella somministrazione

1 2 3 4 5

3. Numero di volte in cui deve essere somministrato

1 2 3 4 5

4. Modalità di conservazione

1 2 3 4 5

43. Lei e/o suo figlio avete mai comunicato una eventuale bassa soddisfazione, legata al trattamento, con il medico di riferimento?

1. Sì
2. Sì, ma solo parzialmente
3. No

44. Utilizzando una scala da 1 a 5 (dove 1= per niente soddisfatto, 5= completamente soddisfatto), indichi quanto è soddisfatto delle informazioni fornite dal medico durante le visite riguardo alla gestione della malattia di suo figlio e agli stili di vita che possono migliorare la sua condizione?

1 2 3 4 5

45. Utilizzando una scala da 1 a 5 (dove 1= per niente soddisfatto, 5= completamente soddisfatto), indichi quanto è soddisfatto delle informazioni fornite dal medico durante le visite riguardo alle opzioni di trattamento della malattia di suo figlio?

1 2 3 4 5

46. Oltre alle informazioni reperite tramite il suo medico, lei e/o suo figlio utilizzate altre fonti di informazione sull'emofilia?

1. Sì
2. No

Se sì, quali?

1. Siti web
2. Social network
3. Associazioni di pazienti
4. Riviste specializzate
5. Programmi televisivi
6. Altro

D. QUALITA' DELLA VITA

Descriva la salute del bambino/della bambina **OGGI**

Per ogni sezione, apponga UNA "X" nella casella vicina alla frase che, **secondo lei**, descrive meglio la salute del bambino/della bambina **OGGI**.

Movimento (*camminare*)

Non ha nessuna difficoltà a camminare

Ha un po' di difficoltà a camminare

Ha molte difficoltà a camminare

Prendersi cura di sé

Non ha nessuna difficoltà a lavarsi o vestirsi da solo/a

Ha un po' di difficoltà a lavarsi o vestirsi da solo/a

Ha molte difficoltà a lavarsi o vestirsi da solo/a

Fare le attività di tutti i giorni (*per esempio andare a scuola, fare hobby, sport, giocare, fare delle cose con la famiglia o con gli amici*)

Non ha nessuna difficoltà a fare le cose di tutti i giorni

Ha un po' di difficoltà a fare le cose di tutti i giorni

Ha molte difficoltà a fare le cose di tutti i giorni

Avere dolore o fastidio

Non ha nessun dolore o fastidio

Ha un po' di dolore o fastidio

Ha molto dolore o fastidio

Sentirsi preoccupato/a, triste o infelice

Non è per niente preoccupato/a, triste o infelice

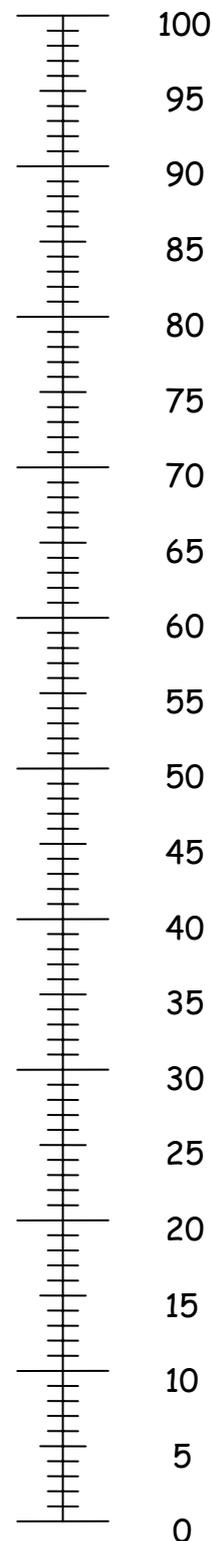
È un po' preoccupato/a, triste o infelice

È molto preoccupato/a, triste o infelice

Quanto è buona la salute del bambino/della bambina *OGGI*

- Vorremmo sapere quanto crede sia buona o cattiva la salute del bambino/della bambina *OGGI*.
- Questa è una linea numerata che va da 0 a 100.
- 100 rappresenta la migliore salute che lei possa immaginare.
- 0 rappresenta la peggiore salute che lei possa immaginare.
- La preghiamo di apporre una X sul punto della linea numerata che indica quanto, **secondo lei**, è buona o cattiva la salute del bambino/della bambina *OGGI*.

La salute migliore che lei possa immaginare



La salute peggiore che lei possa immaginare

E. ATTIVITA' SCOLASTICA

47. Indichi la classe frequentata attualmente da suo figlio:

1. Materna
2. Primaria
3. Secondaria di primo grado
4. Secondaria di secondo grado

48. L'emofilia di suo figlio ha influito sulla scelta della scuola?

1. Sì
2. No
3. Preferisco non rispondere

49. Che tipo di impatto ha/ha avuto l'emofilia sull'attività scolastica?

1. Un impatto molto negativo
2. Un impatto moderatamente negativo
3. Un impatto leggermente negativo
4. Nessun impatto negativo

50. Negli ultimi 6 mesi, suo figlio, quanti giorni si è dovuto assentare da scuola a causa dell'emofilia?

1. Nessun giorno di assenza
2. 1-5 giorni
3. 6-10 giorni
4. 11-15 giorni
5. 16-20 giorni
6. Più di 20 giorni

51. È soddisfatto di come la struttura scolastica ha accolto suo figlio con emofilia?

1. Sì
2. No
3. Preferisco non rispondere

F. RELAZIONI SOCIALI

52. Lei e suo figlio, con chi avete condiviso la diagnosi di emofilia?

1. Fratelli/sorelle
2. Parenti
3. Amici
4. Compagni di scuola
5. Insegnanti
6. Altri

53. Ritiene che l'emofilia (o le condizioni legate ad essa) abbiano avuto un impatto negativo sulla capacità di suo figlio di instaurare delle relazioni sociali?

1. Sì
2. No
3. Non so

54. Quanto si ritiene soddisfatto riguardo al supporto ricevuto dal suo partner?

1. Molto soddisfatto
2. Poco soddisfatto
3. Leggermente insoddisfatto
4. Molto insoddisfatto
5. Non so/preferisco non rispondere

55. Quanto si ritiene soddisfatto riguardo al supporto ricevuto dai familiari?

1. Molto soddisfatto
2. Poco soddisfatto
3. Leggermente insoddisfatto
4. Molto insoddisfatto
5. Non so/preferisco non rispondere

56. Quanto si ritiene soddisfatto riguardo al supporto ricevuto da parte di amici, compagni di classe, insegnanti e altri adulti che sono in contatto con il bambino?

1. Molto soddisfatto
2. Poco soddisfatto
3. Leggermente insoddisfatto
4. Molto insoddisfatto
5. Non so/preferisco non rispondere

G. ATTIVITA' SVOLTE NEL TEMPO LIBERO E ATTIVITA' DESIDERATE

57. Suo figlio svolge delle attività nel tempo libero?

1. Sì
2. No

58. Con quale frequenza svolge attività fisica?

3. Tutti i giorni
4. Più di due volte a settimana
5. Una o due volte a settimana
6. Meno di una volta a settimana

59. Quale attività svolge?

1. Nuoto
2. Pesca
3. Calcio
2. Equitazione
3. Ciclismo
4. Pallacanestro
5. Tennis
6. Danza
7. Pallavolo
8. Yoga
9. Corsa
10. Passeggiate regolari per svago o per tenersi in forma
11. Altro

60. Ci sono delle attività che suo figlio potrebbe svolgere, secondo il suo medico, ma che non pratica perché è condizionato dalla malattia?

1. Sì
2. No
3. Non so

61. Ci sono delle attività che suo figlio potrebbe svolgere, secondo il suo medico, ma che lei non gli fa praticare perché condizionato dalla malattia?

1. Sì
2. No
3. Preferisco non rispondere

62. Ci sono delle attività che suo figlio non può svolgere a causa della malattia, ma che desidererebbe fare?

1. Sì
2. No
3. Non so

63. Che impatto ha l'emofilia di suo figlio sulla possibilità di intraprendere un viaggio/gita scolastica?

3. Un impatto molto negativo
4. Un impatto moderatamente negativo
5. Un impatto leggermente negativo
6. Nessun impatto negativo

H. PERCEZIONE DEI GENITORI COME PORTATORI DI EMOFILIA

64. Sapeva che c'era la possibilità che lei o la sua/il suo partner fosse portatore di emofilia?

1. Sì
2. No
3. Preferisco non rispondere

65. Dopo la comunicazione della diagnosi, ha ricevuto un supporto psicologico?

1. Sì
2. No
3. Preferisco non rispondere

Se sì, si è rivolto ad un professionista del suo centro di riferimento o ad uno esterno?

1. Professionista interno al centro
2. Professionista esterno al centro

66. Ha mai ricevuto una consulenza genetica da parte del centro specialistico per l'emofilia?

1. Sì
2. No

QUESTIONARIO SULLA GESTIONE, TRATTAMENTO E ASPETTI SOCIALI DELL'EMOFILIA IN ITALIA

Gentile Dott./ssa

La ringraziamo per la disponibilità a partecipare all'indagine condotta dalla Fondazione Charta, Università degli studi di Milano Bicocca in collaborazione con FedEmo. Tale indagine ha lo scopo di fornire un quadro generale sulla condizione delle persone affette da emofilia in Italia.

Verranno approfonditi vari aspetti legati alla gestione e al trattamento della malattia dei suoi pazienti, tra cui: l'esperienza della malattia e la sua gestione, l'accesso ai servizi, il grado di soddisfazione riguardo al trattamento, l'attività lavorativa o l'attività scolastica, le attività fisiche svolte nel tempo libero e le relazioni sociali.

Le informazioni saranno raccolte al fine di evidenziare gli aspetti critici e di pianificare gli interventi volti a migliorare la condizione dei pazienti emofilici.

La partecipazione all'indagine avviene su base volontaria. I dati relativi al questionario saranno gestiti dall'Università di Milano Bicocca e saranno finalizzati alla stesura di una pubblicazione scientifica.

Di seguito le saranno presentate le domande dell'indagine a cui le chiediamo di rispondere in base alla sua esperienza.

65. Che tipo di pazienti ha in cura?

1. Prevalentemente pediatrici
2. Prevalentemente adulti

66. Quanti pazienti sono in cura presso il suo centro? |_|_|_|_|_|_|

Quanti di questi sono pazienti adulti? |_|_|_|_|_|_|

67. Indichi la regione geografica in cui svolge la sua attività:

1. Piemonte
2. Valle d'Aosta
3. Lombardia
4. Trentino-Alto Adige
5. Veneto
6. Friuli-Venezia Giulia
7. Liguria
8. Emilia-Romagna
9. Toscana
10. Umbria
11. Marche
12. Lazio
13. Abruzzo
14. Molise
15. Campania
16. Puglia
17. Basilicata
18. Calabria
19. Sicilia
20. Sardegna

E) ESPERIENZA DELLA MALATTIA:

a. Sintomi

68. Qual è la percentuale dei suoi pazienti che presenta un'artropatia a causa dall'emofilia?

1. 0-25%
2. 26-50%
3. 51-75%
4. Più del 75%

69. Qual è la percentuale di pazienti con artropatia che riporta una limitazione nello svolgimento delle attività quotidiane?

1. 0-25%
2. 26-50%
3. 51-75%
4. Più del 75%
5. Non so

70. Qual è la percentuale di pazienti che riferisce di provare dolore?

1. 0-25%
2. 26-50%
3. 51-75%
4. Più del 75%

71. Presso il suo centro il dolore viene misurato tramite scale specifiche? (Ad esempio: Visual Analogue Scale (VAS), Numeric Rating Scale (NRS))

1. Sì
2. No

72. Indichi la tipologia di dolore che i suoi pazienti riferiscono maggiormente:

1. Transitorio
2. Cronico/persistente

73. Indichi la percentuale di pazienti che pratica una terapia specifica per il dolore sotto controllo del centro o di uno specialista della terapia antalgica:

1. 0-25%
2. 26-50%
3. 51-75%
4. Più del 75%

74. Qual è la percentuale di pazienti che presenta altre patologie oltre all'emofilia?

1. 0-25%
2. 26-50%
3. 51-75%
4. Più del 75%

75. Quali sono le principali comorbidità riportate?

11. Artrite
12. Epatite
13. AIDS
14. Problemi psicologici (stress acuto, ansia, depressione, insonnia, fatica cronica)
15. Malattie cardiovascolari (angina e cardiopatia ischemica, iper-tensione, fibrillazione atriale e altre aritmie, valvulopatie, malattie vascolari malformative, stroke.)
16. Altro

76. Qual è la percentuale di pazienti che ha subito degli interventi di chirurgia ortopedica negli ultimi 5 anni?

1. 0-25%
2. 26-50%
3. 51-75%
4. Più del 75%

b. Controllo percepito della malattia

77. I suoi pazienti lamentano con lei i fastidi legati ai sintomi dell'emofilia (ad esempio la paura legata ad un potenziale sanguinamento)?

1. Sì
2. No
3. Solo se interrogati specificamente

78. Da un punto di vista professionale quanto ritiene difficoltosa la gestione della malattia con i farmaci disponibili?

1. Poco o per nulla difficoltosa
2. A volte difficoltosa
3. Davvero difficoltosa
4. Estremamente difficoltosa

79. In che misura ritiene di avere il controllo sulla malattia dei suoi pazienti?

1. Ho scarso controllo
2. Ho un controllo variabile nei diversi pazienti e nelle differenti situazioni
3. Riesco ad avere il controllo per la maggior parte dei pazienti e delle situazioni

F) GESTIONE DELLA MALATTIA (TRATTAMENTO E ACCESSO AI SERVIZI)

a. Trattamento

80. Tra i suoi pazienti chi si occupa delle infusioni nella maggior parte dei casi?

1. Il paziente stesso
2. Un infermiere esperto in emofilia
3. Un membro della famiglia
4. Un medico
5. Altri

81. Dove viene attuato principalmente il trattamento ai suoi pazienti?

1. Casa
2. Il suo centro
3. Ambulatorio medico
4. Altro

82. Secondo lei, qual è la percentuale di aderenza al regime di profilassi prescritto ai suoi pazienti?

1. Il 100% pratica le infusioni previste
2. Più del 90% pratica le infusioni previste
3. Tra il 75% e il 90% pratica le infusioni previste
4. Tra il 50% e il 75% pratica le infusioni previste
5. Meno del 50% pratica le infusioni previste

b. Accesso ai servizi

83. I suoi pazienti le hanno riferito delle difficoltà nell'accedere o nell'ottenere il trattamento negli ultimi 6 mesi?

1. Sì
2. No

Se sì, qual è stato il motivo principale?

1. Carenze della farmacia nell'erogare il farmaco
2. Variazioni nella disponibilità del prodotto
3. Richieste non conformi alle mie prescrizioni
4. Difficoltà di accesso alla farmacia (per motivi di distanza o di orari di apertura)
5. Difficoltà di assistenza territoriale
6. Difficoltà di accesso alle prestazioni sanitarie/ambulatoriali (fisioterapia, infusioni..)
7. Altro

84. Come reputa l'accesso dei suoi pazienti al centro in cui lavora?

1. Facile/privo di difficoltà
2. Non particolarmente difficoltoso
3. A volte difficoltoso
4. Spesso difficoltoso
5. Davvero molto difficoltoso

Se lo reputa difficoltoso, qual'è il motivo?

1. Collocazione del centro
2. Problematiche di tempo dei pazienti
3. Scarso collegamento del centro con i mezzi pubblici
4. Scarsa informazione riguardo alla collocazione del centro e dei servizi erogati
5. Difficoltà nel mettersi in contatto con il centro
6. Altro

85. Per quanto riguarda la gestione del dolore come valuta il supporto, offerto dal centro, ai pazienti?

1. Assente
2. Scarso
3. Non sempre adeguato
4. Adeguato
5. Ottimale

86. Come valuta la gestione delle emergenze del pronto soccorso nei confronti dei soggetti con emofilia?

9. Inadeguata
10. Non sempre adeguata
11. Adeguata
12. Ottimale

87. Qual è il numero medio di visite effettuate, dai suoi pazienti, negli ultimi 6 mesi presso il centro/clinica?

1. Nessuna visita
2. Da 1-2
3. Da 3-5

4. Più di 5
5. Non so/non mi ricordo

88. Quali specialisti sono presenti o collaborano con il suo centro? (risposte multiple)

1. Altro ematologo esperto in emofilia
2. Infermiere esperto in emofilia
3. Fisioterapista
4. Dentista esperto in emofilia
5. Assistente sociale
6. Psicologo o psicoterapeuta
7. Ortopedico
8. Fisiatra
9. Epatologo
10. Infettivologo
11. Specialista in terapia del dolore
12. Specialisti in terapie complementari (agopuntura, massaggi..)
13. Altro

89. Per la gestione dell'emofilia, i suoi pazienti, consultano anche specialisti esterni al centro?

1. Sì
2. No
3. Non so

Se sì, quali tra i seguenti?

1. Altro ematologo esperto in emofilia
2. Infermiera esperta in emofilia
3. Fisioterapista
4. Dentista esperto in emofilia
5. Medico generico
6. Assistente sociale
7. Psicologo o psicoterapeuta
8. Ortopedico
9. Fisiatra
10. Epatologo
11. Infettivologo
12. Specialista in terapia del dolore
13. Specialisti in terapie complementari (agopuntura, massaggi, etc.)
14. Altro

90. Quali sono gli aspetti più importanti che ritiene debbano essere migliorati rispetto all'accesso ai servizi?

1. Orario di apertura del centro
2. Possibilità di contattare direttamente il centro
3. Collegamento del centro con i mezzi pubblici
4. Ubicazione del centro
5. Accesso al trattamento/Disponibilità del trattamento per restrizioni del prontuario o gare regionali
6. Reperibilità in emergenza/urgenza
7. Altro

c. Soddisfazione riguardo al trattamento

91. Utilizzando una scala da 1 a 5 (dove 1= per niente soddisfatto, 5= completamente soddisfatto), indichi quanto è soddisfatto del trattamento fornito ai suoi pazienti in termini di:

5. Efficacia nel prevenire o curare le emorragie

₁ ₂ ₃ ₄ ₅

6. Facilità nella somministrazione

₁ ₂ ₃ ₄ ₅

5. Numero di volte in cui deve essere somministrato

₁ ₂ ₃ ₄ ₅

6. Modalità di conservazione

₁ ₂ ₃ ₄ ₅

92. I suoi pazienti hanno mai discusso con lei del loro grado di soddisfazione riguardo al trattamento?

1. Sì
2. Sì, ma solo in parte o saltuariamente
3. No

93. Utilizzando una scala da 1 a 5 (dove 1= per niente soddisfatto , 5= completamente soddisfatto), indichi quanto è soddisfatto delle informazioni fornite ai suoi pazienti, durante le visite, riguardo alla gestione della sua malattia e agli stili di vita che possono migliorare la loro condizione:

₁ ₂ ₃ ₄ ₅

94. Utilizzando una scala da 1 a 5 (dove 1= per niente soddisfatto , 5= completamente soddisfatto), indichi quanto è soddisfatto delle informazioni fornite ai suoi pazienti, durante le visite, riguardo alle opzioni di trattamento della loro malattia:

₁ ₂ ₃ ₄ ₅

95. I suoi pazienti, oltre alle informazioni che ottengono direttamente da lei, utilizzano altri canali informativi?

1. Sì
2. No
3. Non so

Se sì, quali? (risposte multiple)

1. Siti web
2. Social network
3. Associazione pazienti
4. Riviste specializzate
5. Programmi televisivi
6. Altro

D. ATTIVITA' LAVORATIVA

96. Indichi la percentuale dei suoi pazienti che attualmente ha un impiego lavorativo:

1. 0-25%
2. 26-50%
3. 51-75%
4. Più del 75%
5. Non so

97. Tra i suoi pazienti, quanti ricevono un assegno o hanno una pensione di invalidità a causa dell'emofilia?

1. 0-25%
2. 26-50%
3. 51-75%
4. Più del 75%
5. Non so

98. Per la maggior parte dei suoi pazienti, che tipo di impatto ha avuto l'emofilia sulla loro attività lavorativa?

1. Un impatto molto negativo
2. Un impatto moderatamente negativo
3. Un impatto leggermente negativo
4. Nessun impatto negativo
5. Non so

99. In che modo l'emofilia ha influenzato l'attività lavorativa dei suoi pazienti? (possibilità di risposta multipla)

1. Il trattamento attuale consente di lavorare nella maggior parte delle situazioni
2. Alcuni hanno scelto il loro lavoro in base ai bisogni legati all'emofilia
3. Alcuni devono lavorare con orario flessibile a causa dell'emofilia
4. In alcuni pazienti l'emofilia non ha avuto alcun tipo di influenza sull'attività lavorativa
5. Alcuni hanno lasciato volontariamente il loro lavoro precedente a causa dell'emofilia
6. Alcuni hanno dovuto restringere l'orario lavorativo a causa dell'emofilia
7. Alcuni sostengono di aver perso il loro lavoro precedente a causa della loro emofilia

8. Alcuni sostengono che la loro promozione sia stata trascurata a causa della loro emofilia
9. Alcuni sostengono di non essere stati assunti a causa della loro emofilia
10. Alcuni sostengono che l'aver l'emofilia li abbia aiutati nell'ottenere un lavoro
11. Non so

100. I suoi pazienti si sono dovuti assentare dal lavoro a causa dell'emofilia negli ultimi 6 mesi?

1. Sì
2. No
3. Non so

Se sì, in media quanti giorni di assenza hanno fatto?

1. 1-5 giorni
2. 6-10 giorni
3. 11-15 giorni
4. Più di 20 giorni
5. Non so

E) ATTIVITA' SCOLASTICA

101. La maggior parte dei bambini che ha in cura, frequenta:

1. Scuola Materna
2. Scuola primaria
3. Scuola primaria di primo grado
4. Scuola secondaria di secondo grado

102. L'emofilia dei suoi pazienti pediatrici, ha influito sulla scelta della scuola?

1. Sì
2. No
3. Non so

103. Che tipo di impatto ha/ha avuto l'emofilia sull'attività scolastica dei suoi pazienti?

1. Un impatto molto negativo
2. Un impatto moderatamente negativo
3. Un impatto leggermente negativo
4. Nessun impatto negativo
5. Non so

104. I suoi pazienti si sono dovuti assentare da scuola a causa dell'emofilia negli ultimi 6 mesi?

1. Sì
2. No
3. Non so

Se sì, in media quanti giorni di scuola hanno perso?

1. 1-5 giorni
2. 6-10 giorni
3. 11-15 giorni
4. Più di 20 giorni
5. Non so

F) RELAZIONI SOCIALI

105. In generale, i suoi pazienti, con chi condividono la diagnosi di emofilia?

1. Fratelli/Sorelle
2. Parenti
3. Amici
4. Colleghi/Compagni di scuola
5. Altri
6. Non so

106. I suoi pazienti le hanno mai riferito di aver avuto reazioni negative da parte degli altri al momento della condivisione della diagnosi di emofilia?

1. Sì
2. No

107. I suoi pazienti le hanno mai riferito l'impatto che ha avuto l'emofilia sulla vita dei loro partner e/o familiari?

1. Sì
2. No

Se sì, prevalentemente che tipo di impatto ha avuto?

1. Un impatto molto negativo
2. Un impatto moderatamente negativo
3. Un impatto leggermente negativo
4. Nessun impatto negativo

108. I suoi pazienti le hanno mai riferito l'impatto negativo che ha avuto l'emofilia sulla loro capacità di instaurare delle relazioni sociali?

1. Sì
2. No

G) ATTIVITA' FISICHE SVOLTE NEL TEMPO LIBERO E ATTIVITA' DESIDERATE

109. Qual è la percentuale dei suoi pazienti che svolge attività fisica nel tempo libero?

1. 0-25%
2. 26-50%
3. 51-75%
4. Più del 75%

Quali sono le attività maggiormente svolte dai suoi pazienti?

1. Nuoto
2. Pesca
3. Calcio
12. Equitazione
13. Ciclismo
14. Pallacanestro
15. Tennis
16. Danza
17. Pallavolo
18. Yoga
19. Corsa

20. Passeggiate regolari per svago o per tenersi in forma

21. Altro

110. Ci sono delle attività fisiche che i suoi pazienti non possono svolgere a causa della malattia, ma che vorrebbero fare?

3. Sì

4. No

5. Non so

111. Ci sono delle attività che i suoi pazienti potrebbero svolgere, ma che non praticano perché non si sentono sufficientemente protetti dalla terapia?

5. Sì

6. No

7. Non so

112. Che impatto ha l'emofilia sulla possibilità di intraprendere un viaggio da parte dei suoi pazienti?

7. Un impatto molto negativo

8. Un impatto moderatamente negativo

8. Un impatto leggermente negativo

9. Nessun impatto negativo

H) Genitorialità

113. I suoi pazienti le hanno mai comunicato il desiderio di avere dei figli in futuro?

1. Sì

2. No

114. Nel suo centro viene svolta una consulenza genetica riguardo alla malattia, per i pazienti che vogliono diventare genitori?

1. Sì

2. No

115. Sulla base dei trattamenti esistenti e dei servizi disponibili ritiene che i pazienti emofilici possano garantire una vita soddisfacente ad un loro eventuale figlio emofilico?

5. Sì

6. No

7. Non so