

A background image showing several paper cutouts of human figures in various colors (brown, black, white) holding hands, symbolizing community and support.

IX Rapporto Sanità

*Crisi economica e Sanità:
come cambiare le politiche pubbliche*

*a cura di:
Federico Spandonaro*



Università degli Studi
di Roma "Tor Vergata"

12 - Focus: un'analisi per patologia

Brenna E.¹, d'Angela D.², Lista V.², Mancusi R.L.², Polistena B.², Spandonaro F.³

12.1. Introduzione

Il Rapporto Sanità si è negli anni ampliato secondo varie direzioni e dimensioni: fra le principali, l'estensione all'area delle politiche e prestazioni sociali contigue alla Sanità (e alla Salute); ha però mantenuto il suo approccio orientato al monitoraggio delle politiche nazionali, effettuando prima confronti internazionali e poi disaggregando e comparando regionalmente il dato statistico: alcune esperienze di Rapporti stesi a livello regionale, ci hanno poi portato a scendere ancora più nel dettaglio, analizzando i dati disaggregati per Azienda sanitaria.

Le suddette dimensioni sono però adeguate per analizzare le politiche socio-sanitarie e, in particolare, gli andamenti di spesa, finanziamento, etc.

Non sono, invece, adatte a entrare nel merito delle politiche per la Salute; così dalla scorsa edizione del Rapporto abbiamo ritenuto necessario fornire al lettore alcuni elementi del contesto demografico e socio-economico, che indubbiamente condizionano tanto le politiche che i livelli di salute.

In continuità con quanto sopra, e con la finalità di indagare in modo integrato politiche sanitarie, sviluppo socio-economico e Salute, con la edizione 2013 del Rapporto abbiamo deciso di inaugurare una nuova sezione, una sorta di *focus* dedicato alle "Patologie" (in senso lato). In altri termini, vorremmo in ogni Rapporto fornire qualche contributo su aree di patologie ritenute particolarmente rilevanti.

La scelta delle "patologie" deriva da tre criteri: rilevanza sociale, fattori di innovazione (ad es. nuove tecnologie in arrivo sul mercato) ed, infine, dall'utilizzo di approfondimenti specifici fatti nell'anno dai ricercatori del Consorzio per la Ricerca Economica Applicata in Sanità dell'Università di Roma "Tor Vergata" (CREA Sanità).

In altri termini, così come per gli altri capitoli del Rapporto, i contributi che seguono riassumono (adottando però un "cannocchiale" diverso) le evidenze e valutazioni desumibili dalle attività di ricerca svolte nell'anno dal *team* di ricerca.

Un'ultima avvertenza riguarda il fatto che nei contributi ci si asterrà da qualsiasi valutazione comparativa fra singole tecnologie concorrenti o alternative, operazione che richiederebbe ben altri spazi e livelli di approfondimento, limitandosi alla descrizione e valutazione di impatti epidemiologici, economici, sociali, condotti per definiti bisogni di salute e per macro categorie di tecnologie terapeutiche, diagnostiche, preventive, etc.

¹ Università Cattolica di Milano.

² CREA Sanità, Università di Roma "Tor Vergata" e 4 Health Innovation.

³ Università di Roma "Tor Vergata".

Quest'anno abbiamo scelto di focalizzare l'approfondimento dedicato alle "patologie", nel senso lato sopra descritto, su: schizofrenia, psoriasi e nuovi anticoagulanti orali (NAO).

12.2. Schizofrenia⁴

12.2.1. Caratteristiche ed epidemiologia

La schizofrenia è una malattia mentale caratterizzata dalla presenza di sintomi psicotici, comportamento catatonico, allucinazioni, delirio, riduzione delle relazioni sociali, apatia e compromissione cognitiva (Berto et al., 2008, Mapelli, 2007). Il suo decorso è prevalentemente cronico, contraddistinto da frequenti ricadute, con scarsa probabilità di remissione della patologia (Ravasio et al., 2009).

Insorge prevalentemente in età giovanile e può essere causata da diversi fattori concomitanti (genetici, ambientali, biologici, psicosociali). È un disturbo psichiatrico fortemente invalidante, che comporta gravi ripercussioni nella sfera sociale, lavorativa e familiare; in particolare gli episodi acuti richiedono ricoveri in ospedale o in strutture riabilitative di media e lungodegenza, con conseguenze immaginabili sulla qualità della vita dei pazienti (Berto et al., 2008; Mapelli, 2007).

La schizofrenia, considerata la patologia più grave da un punto di vista psichiatrico, a livello mondiale colpisce circa lo 0,7% della popolazione adulta (WHO, 2011), mentre in Italia si stima una prevalenza dello fra lo 0,5 e l'1%, con un'incidenza annuale di 0,1-0,2 per mille (Decision Resources, 2006; Berto et al., 2008; Ravasio et al., 2009; ISS, 2011). Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), rappresenta la settima causa di invalidità (misurata in *Disability Adjusted Life Years*) nella popolazione di età compresa tra i 15 e i 44 anni (Olivares et al., 2009). Soprattutto a causa di un elevato tasso di suicidio, i pazienti schizofrenici presentano una aspettativa media di vita inferiore di circa 10 anni rispetto a quella della popolazione generale (Goeree, 2005).

12.2.2. Impatto economico e sociale

Dati i tassi di prevalenza, l'età giovanile dell'insorgenza della malattia, la persistenza della sintomatologia, la scarsa *compliance* nel sottomettersi alla terapia, la disabilità funzionale e cognitiva, la schizofrenia è considerata da diversi autori una delle malattie psichiatriche a più alto impatto economico e sociale (Percudani, 1999; Garattini et al., 2004; Berto et al., 2008; Knapp e Razzouck, 2008). Se ai costi diretti dovuti alla cura della malattia, si aggiungono quelli indiretti causati dallo scarso livello occupazionale, e quelli riconducibili alla perdita di autostima del malato e ai disagi psicologici dei suoi *caregivers*, l'attenzione verso questo tipo di disturbo psichiatrico diventa maggiore e la richiesta di evidenze che quantifichino i costi sociali imputabili alla schizofrenia e alle patologie ad essa riconducibili, impellente.

⁴ Paragrafo a cura di Brenna E., Lista V., Polistena B., Spandonaro F.

In uno studio condotto in Lombardia, Fattore e al. (2000) mostrano che la cura dei pazienti schizofrenici assorbe il 60% delle spese generali per la psichiatria. Il dato è supportato da uno studio precedente di Amaddeo et al. (1997), secondo cui in Italia la cura della schizofrenia assorbe costi proporzionalmente maggiori rispetto alle cure di altri disturbi psichiatrici.

Complessivamente si stima che i costi diretti associati alla schizofrenia siano pari all'1,5-3% (De Hert et al., 1998; Knapp et al., 2004; Oliva Moreno et al., 2006) della spesa sanitaria nazionale, con una certa variabilità da Paese a Paese. Ad esempio, in Canada i costi per la schizofrenia sono di molto inferiori a quelli sostenuti negli Stati Uniti, dove questa patologia costa poco meno della metà delle risorse impiegate per la cura del diabete. Uno studio pubblicato nel 1997 in Inghilterra, stimava i costi diretti della schizofrenia intorno al 2,8% della spesa sanitaria e socio-assistenziale del NHS (Knapp, 1997).

Per costi diretti, nello specifico, si intendono tutte le risorse sanitarie e non impiegate nel programma di cura: iniziando dalle spese sanitarie, le terapie farmacologiche utilizzate sono numerose e variano al variare della gravità e delle manifestazioni della schizofrenia; oltre al trattamento farmacologico, che è la terapia di mantenimento nel medio/lungo periodo, gli altri interventi comprendono le consulenze mediche (medicina generale e specialistica), i servizi diagnostici, l'assistenza domiciliare, ma principalmente l'assistenza presso centri residenziali o semiresidenziali di varia intensità assistenziale (Centro Residenziale di Terapie Psichiatriche, CRT; Comunità Protetta, CP; Centro Diurno, CD) e i ricoveri ospedalieri.

Dei costi diretti sanitari, oltre il 50% è da attribuirsi ai ricoveri in strutture ospedaliere e residenze. I costi per i farmaci rappresentano solo l'1,1-9,0% dei costi diretti (King, 2004; Knapp et al., 2004).

Fra i costi diretti non sanitari possono essere considerati non solo quelli ad esempio legati alle spese sostenute dal paziente e/o dai suoi *caregiver* per recarsi nei luoghi di cura, ma anche quelli riconducibili ad atteggiamenti aggressivi del malato verso se stesso, verso terzi, e verso cose; a questa categoria andrebbero ricondotti anche gli oneri sociali legati agli eventuali interventi delle forze dell'ordine per contenere comportamenti incontrollati (Knapp e Razzouk, 2008) o l'erogazione di pensioni di invalidità o, ancora, la disponibilità di un tetto per i pazienti in condizione disagiata. Riguardo a quest'ultima voce di costo, uno studio comparativo pubblicato recentemente, indica che nel Nord Europa il 94% delle persone affette da schizofrenia riceve aiuti sociali, mentre nelle Regioni del Sud Europa e nei Paesi in via di sviluppo, l'onere della cura ricade più spesso sulla famiglia, con una ingente spesa *out of pocket* (Dewa et al., 2007).

Il 70% dei costi totali sono però indiretti. Tali costi si riferiscono essenzialmente alle perdite di produttività della persona malata o invalidata e dei suoi *caregiver*. Si consideri che data l'insorgenza giovanile, la malattia si ripercuote inevitabilmente sulla scelta se proseguire o meno gli studi e, quindi, sulla carriera lavorativa. Anche qualora il malato abbia

un'attività occupazionale, la schizofrenia abbassa l'efficienza lavorativa e lo porta ad autoescludersi dalla forza lavoro (Garattini et al., 2004; Goldberg et al., 2001). I tassi di occupazione dei pazienti con schizofrenia variano secondo le Nazioni: in media il 20% dei pazienti schizofrenici ha un'attività remunerata, ma ad esempio studi condotti in Francia riportano il tasso al 12%, mentre in Germania il valore raggiunge il 30% (Knapp e Razzouk, 2008).

A questo proposito, va ricordato che alcuni Governi più di altri impiegano risorse per programmi di reinserimento nell'attività lavorativa. L'efficacia di questi programmi è dimostrata empiricamente: un progetto attivato per due anni in otto comunità di salute mentale distribuite in due quartieri di Londra, mostra che dopo 6 mesi di *follow-up* il 38% dei pazienti inseriti nel programma di sostegno al lavoro aveva un impiego retribuito, rispetto al 12% dei pazienti nel gruppo di controllo. Dopo un anno di *follow-up* le percentuali erano rispettivamente 39% e 10% (Rinaldi e Perkins, 2007).

Il dato trova conferma in una precedente rassegna degli studi sull'efficacia dei programmi di supporto al lavoro, dove si stima che il 50% dei malati inseriti in questi programmi ottiene un lavoro retribuito (Lehman et al., 2004). Altre evidenze sono fornite da Drake et al. (1996) e Lehman et al. (2002).

Per avere un'idea della portata economica complessiva del fenomeno, si riportano i risultati di uno studio condotto negli Stati Uniti (Mc Evoy, 2007). La tabella seguente illustra la disaggregazione delle voci di costo sociale relative alla schizofrenia riferite all'anno 2002.

**Tabella 12.1 - Costi imputabili alla schizofrenia negli Stati Uniti
US\$ mln., anno 2002**

Voce	Costo (US\$ mln.)
<i>Costi sanitari diretti</i>	
1) farmaci	5.043
2) servizi territoriali (incluse visite specialistiche)	6.951
3) ricoveri ospedalieri	2.764
4) <i>long-term care</i>	7.967
Tot costi sanitari diretti	22.726
<i>Costi non sanitari diretti</i>	
1) forze dell'ordine	2.637
2) ricerca e preparazione professionale	291
3) assistenza ai senza-tetto	6.397
Tot. costi non sanitari diretti	9.325
Aggiustamento sui costi diretti (drop in di altri disturbi mentali)	(1.739)
Totale costi diretti	30.312
<i>Costi indiretti</i>	
Disoccupazione	21.644
Riduzione della produttività	1.734
Morte prematura (suicidio)	1.100
Assistenza <i>caregiver</i>	7.899
Totale costi indiretti	32.378
Costi totali schizofrenia 2002*	62.689

Note: *su un tasso di prevalenza calcolato 5,1 per mille individui vivi

Fonte: Mc Evoy, 2007

Nel 2002 gli Stati Uniti impiegavano \$ 62,7 mld. (circa lo 0,6% del PIL) per il trattamento della schizofrenia, nei suoi molteplici aspetti. Analizzando i dati disaggregati, il 36,3% del totale (ovvero \$ 22,7 mld.), è imputabile ai costi sanitari diretti: di questi, il 35,1% è impiegato nella *long term care*, il 30,6% nei servizi territoriali, il 22,2% nei farmaci e il 12,2% nei ricoveri ospedalieri. Si consideri che queste percentuali sono difficilmente confrontabili con i dati italiani a causa delle notevoli differenze nell'organizzazione dei sistemi sanitari nei due Paesi.

I costi indiretti superano in questo studio (51,6%) la totalità dei costi diretti, e spingono a ricercare soluzioni che aiutino i malati a reinserirsi nell'attività lavorativa. Il dato riguardante i suicidi, nonostante la bassa incidenza sui costi totali, richiama considerazioni di natura etica, che assumono un peso notevole nella valutazione delle politiche sociali.

12.2.3. Terapie e loro efficacia

A oggi il trattamento convenzionale per la schizofrenia è quello farmacologico, che è in grado di ridurre il numero e la gravità degli episodi psicotici, evitando al paziente ricadute che spesso richiedono l'ospedalizzazione. L'acutizzarsi dei sintomi può inoltre comportare atteggiamenti aggressivi, pensieri suicidi, perdita di autostima e di contatti sociali.

I farmaci antipsicotici rivestono un ruolo centrale nella gestione del paziente schizofrenico, permettendo tanto di controllare i sintomi, quanto di ridurre il numero di recidive.

Ai farmaci in uso fino ai primi anni '90, denominati "tipici", che hanno ormai perso la protezione brevettuale, si sono andati via via sostituendo nuovi antipsicotici, in particolare la clozapina (1989), seguita da risperidone (1993), olanzapina (1996) e quetiapina (1998), e poi a seguire ziprasidone e aripiprazolo, clotiapina, paliperidone, comunemente indicati con il termine "atipici".

Si distinguono, inoltre, le formulazioni a rilascio prolungato: anche in questo caso abbiamo i *depot* di prima generazione (o convenzionali come aloperidolo decanoato) e le molecole di seconda generazione (risperidone RP, olanzapina e paliperidone palmitato).

Rispetto ai primi, gli atipici sono meglio tollerati in termini di sintomi extrapiramidali (Lehman et al., 2004; UVEF, 2010) e, pertanto, garantiscono una migliore *compliance* del paziente, con buona probabilità di stabilizzazione dei sintomi nel lungo periodo (Mapelli, 2004).

Uno studio condotto nel 2002 in Belgio su un campione di circa 300 pazienti schizofrenici trattati rispettivamente con risperidone, olanzapina e aloperidolo (farmaco tradizionale) mostra che quasi il 50,0% dei pazienti trattati con aloperidolo ha abbandonato il trattamento a causa degli effetti extrapiramidali (De Graeve et al., 2007). Quindi, nonostante i costi minori del trattamento con aloperidolo, i pazienti sottoposti a questa terapia presentano un maggior rischio di ricadute e quindi di ricoveri.

Dello stesso parere sono Ravasio et al. (2009), che propongono un'analisi volta a valutare l'efficacia di risperidone a rilascio prolungato (RRP) rispetto agli antipsicotici orali (tipici e atipici). Lo studio è retrospettivo, con un *follow-up* di 24 mesi. L'*outcome* prescelto è la percentuale di pazienti che nel corso di un anno di trattamento farmacologico con il medesimo antipsicotico (risperidone o altro neurolettico), non abbia fatto ricorso al ricovero ospedaliero per episodi acuti. I risultati mostrano un'efficacia maggiore per i pazienti trattati con risperidone: il 67,9% di pazienti in cura con risperidone non è stato ricoverato nell'anno di osservazione, rispetto al 28,6% nel periodo pre RRP.

Tuttavia anche i farmaci di seconda generazione non sono esenti da effetti collaterali, in particolare l'aumento ponderale e gli effetti metabolici che possono comportare rischi di diabete mellito e scompensi cardiaci (Cerzani et al., 2007; Berto et al., 2008).

Infine, va ricordato che i bassi livelli di aderenza al trattamento rimangono uno dei maggiori impedimenti per una efficace e efficiente gestione della patologia: a seconda degli studi (Young et al. 1986; Scottish Schizophrenia Research Group, 1987; Kelly et al., 1990; Barnes, 1991; Buchanan, 1992; Duncan et al., 1998; Lieberman, 2005) è stato stimato che fra il 20,0 e il 75,0% dei pazienti schizofrenici ha difficoltà ad aderire ad un regime di trattamento giornaliero e molti studi hanno riportato che la non aderenza o la parziale aderenza alla terapia con antipsicotici orali possa essere sottostimata o non riconosciu-

ta dal medico (Kane, 2003; Velligan, 2007).

Tra i pazienti con schizofrenia cronica, si sono riscontrate alte percentuali di recidive ad un anno tra quelli trattati con antipsicotici orali, che variano nei diversi studi tra il 20,0 e il 40,0% (Dellva 1997; Arato 2002); i pazienti con recidiva è riconosciuto che presentano costi notevolmente maggiori (Haddah, 2010).

Sebbene le motivazioni che portano all'interruzione del trattamento siano multifattoriali, è stato riconosciuta la potenzialità delle formulazioni iniettabili a rilascio prolungato di aumentare tale aderenza, e potenzialmente diminuire le recidive.

Ad oggi, le evidenze prodotte non sono in grado di fornire delle linee guida generalizzabili, se non quella, sottoscritta dalla maggioranza degli studi, di calibrare attentamente il trattamento in relazione al profilo clinico del singolo paziente, alla gravità dei sintomi e agli effetti collaterali dei farmaci (Lehman et al., 2004; Panayiotou et al., 2008, UVEF, 2010). Ad esempio, nel caso di pazienti con comportamenti aggressivi e/o pensieri suicidi di norma si prescrive la clozapina (Lehman et al., 2004), indicata anche dalle linee guida dell'*American Psychiatric Association* pubblicate nel 2004 (APA, 2004).

Le stesse linee guida consigliano indifferentemente risperidone, olanzapina, quetiapina, ziprasidone, apriprazolo in seguito al verificarsi del primo episodio acuto.

A prescindere dall'antipsicotico più adeguato a livello clinico, la maggioranza delle evidenze è volta a dimostrare l'importanza di una valutazione globale di lungo periodo nell'analisi dei costi sulla schizofrenia, che contrasta con il principio spesso adottato dai Servizi sanitari nazionali di acquistare e distribuire i farmaci meno costosi in termini di dose giornaliera.

12.2.4. Costo-efficacia delle terapie farmacologiche

Come detto, sono presenti sul mercato numerose generazioni di farmaci antipsicotici; non stupisce quindi che la letteratura sia ricca in termini di valutazioni economiche, sebbene non siano molte le valutazioni *head to head* fra le singole molecole.

Molte analisi si sono concentrate sui costi incrementali generati dal passaggio dai farmaci tipici a quelli atipici.

Il miglior rapporto costo efficacia dei neurolettici atipici rispetto a quelli tradizionali è in larga misura da ricondurre alla riduzione degli episodi extrapiramidali che condizionano fortemente la *compliance* del paziente.

Senza pretesa di esaustività, e privilegiando gli studi sulla popolazione italiana, osserviamo come come stime prodotte nel 2001 mostrano che un paziente soggetto a disturbi extrapiramidali presenti un maggiore costo annuo di € 3.194, dovuto a maggiori controlli e ricoveri ospedalieri (Tarricone, 2001).

Sempre per l'Italia anche lo studio HoNOS2, sviluppato in Regione Lombardia nel 2000, il quale ha adottato come *endpoint* di efficacia la riduzione del punteggio della scala HoNOS.

Confrontando fra loro clozapina, olanzapina, quetiapina e risperidone, la seconda è risultata la più efficace, ma con un costo annuo di mantenimento maggiore rispetto ad altri farmaci (€ 11.191 olanzapina, € 6.248 risperidone).

Al variare della terapia di base, ci sono differenze anche notevoli nella voce interventi

terapeutici (Centri Psichiatrici), e ricoveri ospedalieri, facendo sottolineare la variabilità dei costi sanitari imputabili alla schizofrenia a seconda del percorso assistenziale scelto (Mapelli, 2007).

Confrontando poi clozapina, olanzapina, risperidone e aloperidolo (farmaco tipico considerato d'elezione nel 2000), l'olanzapina ottiene un costo incrementale inferiore alle altre molecole (Mapelli, 2007).

**Tabella 12.2 - Costo-efficacia per molecola e tipologia di costo in Lombardia
€ per riduzione di punto scala HoNOS, anno 2000**

Tipo di prestazione	Clozapina (n = 114)	Olanzapina (n = 59)	risperidone (n = 75)
Farmaci antipsicotici	1.019	851	1.939
Farmaci sistema nervoso	16	17	52
Interventi terapeutici	2.914	1.792	5.623
Ricoveri ospedalieri	1.664	832	151
<i>Day-hospital</i>	140	63	0
Ricoveri in residenze	1.191	718	1.956
Presenze semiresidenziali	607	277	1.240
Totale altri interventi	6.533	3.699	9.022
Totale generale	7.553	4.549	10.961

Fonte: Mapelli, 2007 Studio HoNOS 2

**Tabella 12.3 - Costo-efficacia in Lombardia per molecola
€ per riduzione di punto scala HoNOS, anno 2000**

Principio attivo	N pazienti	Variazione Scala HONOS (punti)	Costi medi per paziente	Costo per punto di gravità ridotto
Aloperidolo	64	-0,16	3.499	22.394
Clozapina	114	-1,56	11.782	7.546
Olanzapina	59	-2,46	11.191	4.554
risperidone	75	-0,57	6.248	10.897

Fonte: Mapelli, 2007 Studio HoNOS 2

Osserviamo come anche lo studio, già precedentemente citato, condotto nel 2002 in Belgio (De Graeve et al., 2007), giungesse alla conclusione che i costi sanitari medi annui del trattamento con aloperidolo (farmaco di prima generazione), risultano maggiori (€ 18.350) rispetto a quelli dei pazienti trattati con farmaci atipici, quali olanzapina (€ 12.328) e risperidone (€ 11.626). I maggiori costi medi per i pazienti trattati con aloperidolo sono inoltre soggetti a maggiore variabilità, proprio a causa del rischio incontrollato di ricadute, con un picco di pochi individui che costano intorno a € 55.000 a causa dei

frequenti ricoveri. Nello studio, che presenta un *follow-up* di due anni, la spesa per ricoveri è quella che ha un impatto maggiore sul totale (varia dal 79,0% al 94,0%), confermando la priorità dell'obiettivo di lungo periodo relativo a mantenere il paziente in condizioni stabili.

Lo studio citato di Ravasio et al. (2009) giunge a conclusioni analoghe nel passaggio molecola atipica a rilascio prolungato.

La valorizzazione dei costi sanitari medi sui dodici mesi è stato di € 9.191,45 per paziente dopo il passaggio a risperidone RP, versus € 10.125,57 per quelli trattati con altri farmaci. In analogia allo studio condotto in Belgio, la differenza è ancora da imputare in via prevalente agli episodi di ospedalizzazione.

Degli Esposti et al. (2012) hanno confermato l'efficacia di risperidone RP, mediante l'analisi dei database di 4 Aziende Sanitarie Locali italiane, evidenziando per i pazienti passati a risperidone RP da un antipsicotico atipico orale, nell'arco degli anni 2007-2008, una diminuzione complessiva nel primo anno dei ricoveri del 47,1%, delle giornate medie di degenza del 56,6%, ma anche dei costi del 9,4%, di cui larga parte attribuibile ai minori ricoveri in strutture ospedaliere e residenziali.

Tabella 12.4 - Costi *pre e post switch* a risperidone RP - Italia

	12 mesi precedenti Antipsicotico orale (n = 157)		12 mesi successivi risperidone RP (n = 157)			
	Media ± DS	%	Media ± DS	%	Differenza	p-value
INERENTI						
Farmaci (N05A)	401,78 ± 601,34	6,8%	2.356,30 ± 1.524,49	43,7%	1.954,52	<0,001
Altri farm. SNC	72,21 ± 349,61	1,2%	68,98 ± 157,02	1,3%	-3,23	0,893
Prestaz. ambulat.	300,30 ± 484,28	5,1%	278,33 ± 455,83	5,2%	-21,97	0,555
Ricoveri	2.767,26 ± 4.666,25	46,6%	1.313,30 ± 3.508,54	24,4%	-1.453,96	< 0,001
Semiresidenzialità	287,61 ± 1.523,74	4,8%	236,49 ± 1.479,27	4,4%	-51,12	< 0,573
Residenzialità	2.113,38 ± 7.271,43	35,6%	1.132,48 ± 6.191,60	21,0%	-980,9	0,007
Totale inerenti	5.942,54	93,1%	5.904,16	100,0%	-477,92	
NON INERENTI						
Altri farmaci	98,23 ± 275,66	22,3%	111,11 ± 362,10	21,4%	12,88	0,453
Altre prestaz. amb.	163,83 ± 261,14	37,3%	182,33 ± 373,84	35,2%	18,5	0,525
Altri ricoveri	177,48 ± 1.270,94	40,4%	224,84 ± 944,79	43,4%	47,36	0,946
Totale non inerenti	439,54	6,9%	518,28	8,8%	78,74	
TOTALE	6.382,08	100,0%	5.904,16	100,0%	-477,92	

Fonte: Degli Esposti et al., 2012

Sempre nell'ambito dell'analisi costo-efficacia dei farmaci atipici cosiddetti *long acting*, è interessante citare lo studio condotto da Berto et al. (2008) volto a dimostrare il costo incrementale di paliperidone ER, utilizzando come *endpoint* di efficacia il numero di giornate in cui il paziente risulta stabile.

Paliperidone ER presenta un rischio minore di essere metabolizzata poiché è prevalentemente secreta a livello renale, quindi gli effetti collaterali associati all'uso dei farmaci atipici (aumento ponderale e riduzioni metaboliche che possono comportare l'insorgenza di diabete e rischio cardiovascolare) sono minimi. Inoltre la monodose, associata al rilascio prolungato nelle 24 ore garantisce, una diminuzione dei fenomeni picco-valle e, quindi, una maggiore *compliance* del paziente.

In tale studio, paliperidone ER mostra un costo per giornata stabile inferiore a risperidone, olanzapina, quetiapina e aripiprazolo.

**Tabella 12.5 - Rapporto costo-efficacia per giornata stabile
Valori in €**

Molecola	€ per giorno stabile
Risperidone	26,53
Olanzapina	26,34
Quetiapina	27,46
Aripiprazolo	27,49
Paliperidone ER	25,63

Fonte: Berto et al., 2008

Quanto sopra trova sostanziale conferma nelle linee guida per il trattamento e la gestione della schizofrenia pubblicate nel 2009 dal NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) in UK, le quali recitano: «Gli antipsicotici *depot* dovrebbero essere un'opzione nel caso di preferenza del paziente o quando diventa priorità clinica evitare la non aderenza al trattamento...»; inoltre, sempre seguendo il NICE, «L'efficacia di un antipsicotico nel prevenire le ricadute è un fattore determinante per il relativo rapporto costo efficacia, in quanto apparentemente la prevenzione delle recidive, oltre al miglioramento clinico, porta a una riduzione sostanziale delle percentuali di ospedalizzazione e dei rispettivi costi...».

Riassumendo, la prima considerazione è che, nonostante la maggioranza degli autori concordi sulla migliore efficacia dei farmaci atipici rispetto a quelli tradizionali, la scelta dello specifico neurolettico spesso diverge. D'altronde gli studi prodotti utilizzano *outcome*, campionamenti, dosaggi e tempi di osservazione molto eterogenei, per cui è difficile giungere a conclusioni accurate.

La seconda considerazione è che la cura della schizofrenia deve essere valutata in un'ottica di lungo periodo: il principio del "risparmio sui costi", si rivela spesso poco lungimirante.

Le evidenze mostrano come, nelle valutazioni economiche che considerano tutti i possi-

bili *outcome*, spesso il farmaco meno costoso in termini di dose giornaliera, si dimostri il meno costo-efficace nel lungo periodo.

La terza considerazione si collega al contenuto del prossimo paragrafo. Una volta stabilito il percorso di cura e ottenuta la stabilizzazione dei sintomi, l'obiettivo è quello di reintegrare (o mantenere, nel caso di un primo episodio) il paziente nel tessuto sociale. La terapia farmacologica da sola non basta.

12.2.5. Ricorso al ricovero ospedaliero

Elaborando le Schede di Dimissione Ospedaliera – SDO (anno 2010) è possibile fornire un quadro dei ricoveri ospedalieri effettuati sul territorio nazionale: nella lettura del dato si tenga conto che quest'ultimo non considera i ricoveri in strutture residenziali e semi-residenziali.

La elaborazione ha considerato tutti i codici di diagnosi riferiti alla schizofrenia (dal 29550 al 29563).

Dall'elaborazione emerge come i ricoveri complessivamente siano 2.647 in regime ordinario e 3.221 in quello diurno, concentrati nel DRG 430 (circa il 99,0% del totale).

**Tabella 12.6 - Distribuzione dei ricoveri per regime e DRG
Valori assoluti, anno 2010**

DRG	Ric. Ordinari			Ric. diurni				
	Riabilit.	Lungodeg.	Totale	Acuzie	Riabilit.	Lungodeg.	Totale	Nord
424	20			20			20	20
430	2.123	353	150	2.626	282	5	2.913	3.200
541	1			1			1	1
Totale	2.144	353	150	2.647	282	5	2.934	3.221

Fonte: Ministero della Salute - SDO, 2010

In regime ordinario l'81,0% dei ricoveri avviene in acuzie (SPDC), il 13,3% in riabilitazione e il restante 5,7% in lungodegenza.

Di contro i ricoveri in regime diurno sono concentrati in lungodegenza (presumibilmente le strutture classificate come tali svolgono le medesime funzioni delle residenze).

**Tabella 12.7 - Distribuzione dei ricoveri per regime e DRG
Valori %, anno 2010**

DRG	Ricoveri ordinari			Ricoveri diurni		
	Acuzie	Riabilit.	Lungodeg.	Acuzie	Riabilit.	Lungodeg.
424	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
430	80,8%	13,4%	5,7%	8,8%	0,2%	91,0%
541	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Totale	81,0%	13,3%	5,7%	8,8%	0,2%	91,1%

Fonte: Ministero della Salute – SDO, 2010

La variabilità rimane molto marcata: considerando i tassi di ospedalizzazione, si osserva come il tasso per i maschi, pari a 5,8 per 100.000, è circa il doppio rispetto a quello delle femmine (3,1).

In generale i tassi sono più bassi nel Nord (4,2 per 100.000) che nel Centro (4,5) e nel Sud (4,6), ma la condizione si inverte per le femmine (3,3 nel Nord contro 2,5 nel Centro e 3,1 nel Sud).

A livello regionale si passa dal valore minimo delle donne in Calabria (1,1 per 100.000 ab.) a quello massimo dei maschi delle Marche (11,1 per 100.000 ab.).

**Tabella 12.8 - Tasso di ospedalizzazione complessivo per Regione e sesso
Valori per 1.000 ab., anno 2010**

Regione	Maschi	Femmine	Totale
Italia	0,0575	0,0305	0,0436
Nord	0,0514	0,0325	0,0417
Nord-Ovest	0,0573	0,0373	0,0470
Nord-Est	0,0434	0,0258	0,0344
Centro	0,0654	0,0252	0,0446
Sud e Isole	0,0611	0,0310	0,0456
Sud	0,0560	0,0314	0,0433
Isole	0,0719	0,0301	0,0503
Piemonte	0,0566	0,0445	0,0504
Valle d'Aosta	0,0797	0,0154	0,0469
Lombardia	0,0510	0,0320	0,0413
Pr. Aut. di Bolzano	0,0322	0,0392	0,0358
Pr. Aut. di Trento	0,0740	0,0224	0,0476
Veneto	0,0524	0,0335	0,0427
Friuli Venezia Giulia	0,0234	0,0126	0,0178
Liguria	0,0964	0,0507	0,0724
Emilia Romagna	0,0365	0,0199	0,0280
Toscana	0,0328	0,0160	0,0241
Umbria	0,0392	0,0129	0,0255
Marche	0,1109	0,0337	0,0712
Lazio	0,0783	0,0308	0,0537
Abruzzo	0,0661	0,0378	0,0515
Molise	0,0193	0,0304	0,0250
Campania	0,0736	0,0513	0,0621
Puglia	0,0394	0,0128	0,0257
Basilicata	0,0486	0,0200	0,0340
Calabria	0,0398	0,0107	0,0249
Sicilia	0,0903	0,0349	0,0617
Sardegna	0,0171	0,0152	0,0161

Fonte: elaborazioni CREA Sanità su dati Ministero della Salute – SDO 2010

La variabilità si conferma in termini di degenza media: per i maschi si attesta a 17,0 giorni contro 22,2 per le femmine.

In generale le degenze medie sono più basse nel Centro (17,8 giorni) che nel Nord (16,6) e nel Sud (29,3); ma la lunghissima permanenza delle femmine si amplifica nel Sud, dove arriva a 38,4 giorni.

A livello regionale si passa dal valore minimo dei maschi in Molise (3,8 giorni) a quello massimo delle femmine del Friuli Venezia Giulia (49,3 giorni).

**Tabella 12.9 - Degenza media per Regione e sesso
Anno 2010**

Regione	Maschi	Femmine	Totale
Italia	16,97	22,19	18,85
Nord	15,48	18,21	16,56
Nord-Ovest	16,43	20,27	17,96
Nord-Est	13,81	14,56	14,11
Centro	15,41	16,69	15,78
Sud e Isole	19,75	30,44	23,55
Sud	23,79	38,42	29,34
Isole	13,21	13,28	13,23
Piemonte	23,52	28,59	25,74
Valle d'Aosta	7,80	8,00	7,83
Lombardia	14,43	18,32	15,94
Pr. Aut. di Bolzano	9,50	9,10	9,28
Pr. Aut. di Trento	10,41	11,29	10,62
Veneto	15,34	14,77	15,12
Friuli Venezia Giulia	5,00	49,33	13,87
Liguria	11,75	8,95	10,72
Emilia Romagna	13,82	13,68	13,76
Toscana	8,97	8,35	8,74
Umbria	20,13	28,33	21,42
Marche	33,53	40,06	35,27
Lazio	9,56	11,16	10,01
Abruzzo	12,81	13,65	13,14
Molise	3,75	15,00	10,00
Campania	33,51	48,75	40,08
Puglia	12,36	14,21	12,87
Basilicata	13,00	12,50	12,86
Calabria	11,36	34,70	16,43
Sicilia	13,61	13,80	13,66
Sardegna	6,69	9,86	8,33

Fonte: elaborazioni CREA Sanità su dati Ministero della Salute – SDO 2010

12.2.6. Consumi farmaceutici

In Italia (2011) la spesa per i farmaci del sistema nervoso centrale (classe ATC N) ammonta a € 33,7 pro-capite, di cui il 79,9% erogato territorialmente e il resto in regime ospedaliero. A livello territoriale la spesa di classe N è di € 23,9, pari all'11,8% del totale (OsMed).

Gli antipsicotici rappresentano a valore il 18,2% della spesa di classe N, di cui il 48,1% a livello ospedaliero e il 5,9% in quello territoriale.

Gli atipici detengono il 93,1% del mercato in valore (97,5% a livello ospedaliero e 78,6% in quello territoriale). In quantità (DDD ab die), gli antipsicotici rappresentano il 10,1% dei consumi di classe N, di cui il 25,8% a livello ospedaliero e il 4,5% in quello territoriale.

Gli atipici detengono il 60,0% del mercato in quantità (75,9% a livello ospedaliero e 26,9% in quello territoriale).

Si stima (dati IMS) che fra i farmaci tipici i depot convenzionali rappresentino l'11,0% in quantità (DDD) e il 10,9% a valore. Mentre fra le molecole atipiche quelle a rilascio prolungato ammonterebbero al 4,0% in quantità (DDD) e all'11,2% in valore.

**Tabella 12.10 - Spesa e consumi farmaceutici territoriali di classe A SSN
Classe terapeutica N, anni 2009-2011**

2011			Δ % 2011-2010				Δ % Costo medio DDD
I liv. ATC Sottogruppi	Spesa pro- capite	DDD/1000 ab die	spesa	DDD	prezzi	mix	
Totale nazionale	202,5	963,3	-5,0	0,9	-5,9	0,1	-5,9
N - Sistema nervoso centrale	23,9	58,1	-0,4	1,6	-4,0	0,2	-2,0
Antipsicotici atipici e altri	1,1	0,7	-25,5	-22,1	-1,6	-2,9	-4,4
Antipsicotici tipici	0,3	1,9	-4,9	-2,3	-1,8	-0,9	-2,7
2010			Δ % 2010-2009				Δ % Costo medio DDD
I liv. ATC Sottogruppi	Spesa pro- capite	DDD/1000 ab die	spesa	DDD	prezzi	mix	
Totale nazionale	215,1	952,2	0,0	3,2	-3,1	0,0	-3,1
N - Sistema nervoso centrale	24,1	57,3	5,6	3,8	-1,4	3,2	1,7
Antipsicotici atipici e altri	1,5	0,9	-16,3	-15,7	-1,0	0,4	-0,6
Antipsicotici tipici	0,3	1,9	-6,5	-1,6	-4,3	-0,7	-5,0
2009			Δ % 2009-2008				Δ % Costo medio DDD
I liv. ATC Sottogruppi	Spesa pro- capite	DDD/1000 ab die	spesa	DDD	prezzi	mix	
Totale nazionale	215,3	926,2	1,6	3,8	-3,2	1,1	-2,1
N - Sistema nervoso centrale	22,9	55,4	4,5	4,7	-4,6	4,6	-0,2
Antipsicotici atipici e altri	1,7	1	8,5	7,3	-1,2	2,4	1,2
Antipsicotici tipici	0,3	2	2,7	-0,4	-1,4	4,6	3,1

Fonte: OsMed, 2012

**Tabella 12.11 - Spesa e consumi farmaceutici delle strutture pubbliche
Classe terapeutica N, anno 2011**

	Spesa lorda pro-capite	%	Δ % 11/10	DDD/1000 ab die	%	Δ % 11/10
N-Sistema nervoso centrale	9,83		-0,40	20,90		4,10%
Antipsicotici atipici ed altri	4,61	46,90	-7,00	4,10	19,50	-3,60
Anestetici generali	0,88	8,90	2,90	0,50	2,40	1,50
Farmaci anti-demenza	0,86	8,70	27,90	1,10	5,40	21,50
Farmaci usati nelle disassuefazioni	0,70	7,10	0,60	2,20	10,50	-10,00
Antiparkinson	0,57	5,80	15,60	0,60	2,90	12,70
Antiepilettici	0,39	4,00	1,10	0,90	4,20	-1,90
Altri analgesici ed antipiretici	0,39	4,00	-0,80	0,40	1,80	8,70
Farmaci anti-demenza (transdermici)	0,36	3,70	39,10	0,30	1,60	42,60
Riluzolo	0,14	1,40	2,80	<0,05	0,20	2,80
Benzodiazepine ed analoghi	0,12	1,30	-15,90	2,80	13,50	1,70
Antipsicotici tipici	0,12	1,20	-16,70	1,30	6,40	-0,80
Oppioidi maggiori	0,11	1,10	-2,10	0,40	2,10	23,80
Antidepressivi-altri	0,05	0,50	-3,00	0,40	1,80	12,90
Antidepressivi-SSRI	0,03	0,30	-21,20	1,10	5,20	0,90
Oppioidi minori/oppioidi in associazione	0,03	0,30	-4,90	0,20	1,00	-1,80

Fonte: OsMed, 2012

Si noti che sin dal 2009, a livello territoriale si assiste ad una drastica riduzione della spesa, sia per i farmaci atipici (-25,5% nel 2011) che per quelli tipici (-4,9%), in larga misura dovuta alla riduzione dei consumi (rispettivamente -22,1% e -2,3%).

Tale riduzione non è compensata dai consumi ospedalieri, che diminuiscono anche essi sia in valore (rispettivamente registrando un -7,0% per gli atipici e -16,7% per i tipici), sia in quantità (rispettivamente -3,6% e -0,8%).

L'andamento, seppure parzialmente spiegato dai tagli dei prezzi e dalle genericazioni di alcune molecole, risulta difficilmente spiegabile sul lato dei consumi.

12.2.7. Riferimenti bibliografici (più recenti)

- Berto P., Negrini C., Ferrannini L. (2008), "Analisi costo-efficacia di paliperidone ER nel trattamento delle ricadute della schizofrenia", *Farmacoeconomia e percorsi terapeutici*; 9(2).
- Blomqvist A, Leger P, Hoch J. (2006), "The cost of schizophrenia: lessons from an international comparison", *J Ment Health Policy Econ* 2006; 9: 177-83.
- Cerzani M., Barbui C., Garattini L: (2007), "Le valutazioni economiche del trattamento farmacologico con antipsicotici nella schizofrenia: una rassegna degli studi italiani", *Quaderni di farmaco economia*, 2 marzo 2007.

- Decision Resources (2006), *Schizophrenia*, November 2006.
- Degli Esposti et al. (2012), “Analisi costo-conseguenze dello switch terapeutico da antipsicotici orali a risperidone a rilascio prolungato nel trattamento farmacologico della schizofrenia”, *Journal of Psychopathology* 2012;18:170-176.
- De Graeve D., Peuskens J., Gillain B., Albert A., Debacke N., Van Vleymen B. (2007), “A description of direct medical costs in patient with schizophrenia and initiated on haloperidol, olanzapina or risperidone”, *Acta Psychiatrica Belgica*, n: 107/4/2007: 31-39.
- Dewa C, McDaid D, Ettner S. (2007), “An international perspective on worker mental health problems: who bears the burden and how are costs addressed?”, *Can J Psychiatry* 2007; 52: 346-56.
- Haddad P.M. (2010), “The cost of relapse in schizophrenia” *Mind & Brain, The Journal of Schizophrenia* 2010; 1:(2) August 2010 23-26.
- IMS, *Pharmaceutical data*, various years.
- ISS (2011), <http://www.epicentro.iss.it/problemi/schizofrenia/schizo.asp>.
- Knapp M., Razzouk D. (2008), “Costs of schizophrenia”, *Psychiatry* 7: 11, 2008.
- Mapelli V. (2007), “Costo ed efficacia del trattamento della schizofrenia con olanzapina e risperidone: evidenze per il SSN”, *Farmacoeconomia e percorsi terapeutici* (8) 2, 2007.
- Mapelli V, Bezzi R, Erlicher A, Lora A, Miragoli P. (2004), “Costi ed efficacia della cura della schizofrenia con antipsicotici tipici e atipici”, *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 2004; 6: 15-30.
- McEvoy, J.P. (2007), “The costs of schizophrenia”, *J. clin Psychiatry* 2007; 68 (suppl 14).
- NICE (2009), *Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. (updated) Clinical Guideline*. Date of issue: March 2009.
- Olivares JM, Peuskensb J, Pecenak J, et al. (2009), “Clinical and resource-use outcomes of risperidone long -acting injection in recent and long-term diagnosed schizophrenia patients: results from a multinational electronic registry”, *Curr Med Res Opin* 2009; 25(9): 2197-2206.
- OsMed, *L'uso dei farmaci in Italia*, vari anni.
- Panayota G., Sukhwinder S., Shitij K. (2008), “New and old antipsychotics: what effectiveness' trials tell us”, *Psychiatry* 7: 11 2008.
- Ravasio R., Sanfilippo L., De Paoli G.; Cerra C.; Fratino P., Della Giovanna M: (2009), “Analisi di costo-efficacia dello switch da un antipsicotico orale a risperidone a rilascio prolungato nel trattamento dei pazienti affetti da schizofrenia”, *Giornale italiano di Health Technology Assessment* 2(1) 2009.
- Rinaldi M., Perkins R. (2007), “Implementing evidence-based supported employment”, *Psychiatric bulletin*, 2007 31: 244-249.
- UVEF (2010), Unità di Valutazione di Efficacia del Farmaco, Commissione terapeutica per il prontuario Regione Veneto, *scheda ZIPRASIDONE*.
- Velligan D.I. et al. (2007), “ Relationships Among Subjective and Objective Measures of Adherence to Oral Antipsychotic Medications”, *Psychiatric Services* 2007; 58 (9):1187-1192
- World Health Organization (2011), who.int/mental_health/management/schizophrenia

12.3. Psoriasi⁵

12.3.1. Caratteristiche e terapie

La psoriasi è una delle più comuni forme di dermatite cronica. È una malattia infiammatoria della pelle, non infettiva, di carattere cronico e recidivante: questo implica che un soggetto affetto da psoriasi ad oggi non potrà mai considerarsi “guarito”, ma avrà momenti in cui gli effetti della malattia sono meno evidenti, alternati a momenti in cui la malattia si riacutizza.

La psoriasi può manifestarsi in diverse forme e diversi livelli di gravità.

In generale, la psoriasi viene normalmente classificata in “lieve”, “moderata” o “grave”, secondo la superficie cutanea colpita, il rossore, lo spessore e la desquamazione delle placche.

Sono stati, in particolare, sviluppati strumenti per poter definire in modo oggettivo la gravità della malattia e poter confrontarne i valori nel tempo per uno stesso paziente e tra i pazienti: la misura più utilizzata per definire il grado di severità della malattia è il PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*): questo indice si calcola in base alla gravità e all'estensione della manifestazione cutanea in 4 aree: testa, tronco, arti superiori, arti inferiori. Il PASI è calcolato valutando eritema, desquamazione ed infiltrazione, percentuale di superficie corporea interessata.

In base all'estensione e alla gravità delle lesioni presenti sul paziente si possono utilizzare diverse terapie con l'ausilio di farmaci molto diversi tra loro.

Tre approcci sono sostanzialmente possibili ed ognuno è legato ad una specifica tipologia di farmaci utilizzati: i topici, i sistemici ed i biologici.

Nelle pratica corrente, nelle forme più leggere le terapie maggiormente utilizzate sono quelle topiche nelle quali si usano soprattutto creme e unguenti, acido salicilico (cheratolitico), ditranolo, urea; questi trattamenti non sono invasivi e possono essere in gran parte utilizzati per lungo tempo senza particolari problemi. Tra i topici consideriamo anche le pomate cortisoniche, utilizzate sotto controllo medico perché, in alcuni casi, potrebbero provocare atrofia cutanea.

Nelle forme di psoriasi refrattarie alle terapie topiche e nei casi di grande estensione delle lesioni, usualmente si passa alle terapie sistemiche con farmaci che possono essere somministrati per via orale o per infusione e ai trattamenti con luce ultravioletta. I farmaci sistemici più utilizzati sono: la ciclosporina, il metotrexate, l'acitretina associata spesso all'etretinato. Ciclosporina e metotrexate, farmaci che modificano la risposta immunitaria, devono essere somministrati sotto controllo medico e richiedono controlli costanti per escludere la presenza di infezioni che potrebbero proliferare velocemente durante l'assunzione di tali farmaci. La modalità di somministrazione più usuale è quella orale, ma in alcuni casi, specificatamente per il metotrexate, si può optare per una somministrazione sottocutanea.

⁵ *Paragrafo a cura di: d'Angela D., Polistena B., Spandonaro F.*

A questo livello di severità un'altra opzione terapeutica può essere la fototerapia. Nei casi in cui il paziente non mostra una risposta adeguata alle terapie sistemiche o presenta delle controindicazioni o è intollerante a essi, è previsto l'uso terapeutico con farmaci biologici.

I farmaci biologici interferiscono in modo selettivo, a vari livelli e con modalità di azione differenti, nei processi immunologici che scatenano e sostengono la psoriasi.

12.3.2. Impatto epidemiologico

La psoriasi, secondo alcune statistiche (*World psoriasis Day consortium*, 2006), si rivela una malattia piuttosto diffusa, che colpisce più frequentemente gli individui dei Paesi a forte sviluppo industriale con un'incidenza pari al 2,3%. Si rileva, inoltre, che tra il 10 e il 30% delle persone con la psoriasi sviluppano anche artrite psoriasica.

I soggetti con familiarità per psoriasi mostrano la tendenza ad un più precoce esordio della malattia; l'esordio precoce, tra l'altro, è frequentemente associato ad un maggior rischio di eventi cardiovascolari, nonché sintomi depressivi.

Inoltre, il rischio di sviluppare la psoriasi nel corso della vita risulta circa 3 volte maggiore nei discendenti di soggetti affetti precocemente da questa malattia rispetto ai discendenti di coloro che l'avevano sviluppata dopo i 30 anni.

L'esordio precoce della psoriasi si accompagna anche ad una maggiore gravità delle manifestazioni, sia come percentuale di superficie cutanea interessata sia come risposta favorevole ai trattamenti.

Sono state osservate alcune differenze nei due sessi, risultando più precoce l'insorgenza nel sesso femminile (picco giovanile di insorgenza fra 5 e 9 anni) che in quello maschile (picco giovanile di insorgenza fra 15 e 19 anni).

La prevalenza della malattia nei due sessi nell'età adulta risulta invece sovrapponibile.

I dati di incidenza riferiti alla popolazione risultano piuttosto carenti.

La forma più comune di psoriasi è quella volgare o a placche, che si presenta nell'80% dei casi ed è caratterizzata dalla presenza di chiazze desquamanti, rotondeggianti, eritematose, essiccate, di varie dimensioni, ricoperte da scaglie bianco grigiastre o bianco

Tabella 12.12 - Prevalenza della psoriasi in differenti Paesi e popolazioni⁶

Area geografica	Tasso di prevalenza
Giappone	0,3%-1,2%
Norvegia	1,40%
Croazia	1,55%
Regno Unito	1,60%
Ex Unione Sovietica	2,00%
Australia	2,60%
Spagna	3,70%
USA	4,60%
Canada	4,70%
Scozia	4,80%
Irlanda	5,50%
Germania	6,50%

Fonte: Cimmino et al., 2007

argentate, nettamente circoscritte.

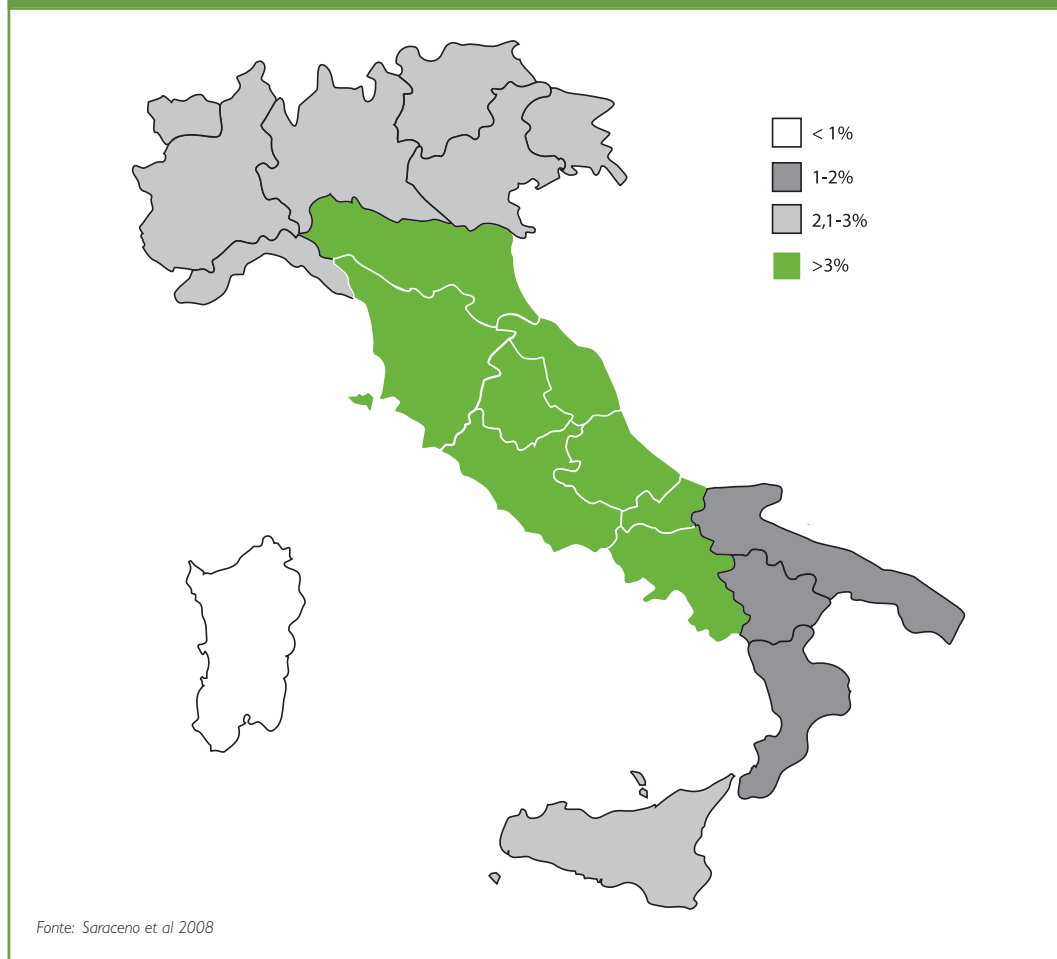
Saraceno et al. (2006) hanno condotto uno studio per valutare la prevalenza della psoriasi in Italia ed identificare le differenze tra le diverse Regioni. In particolare è stato somministrato un questionario in formato elettronico a un campione di 3.500 famiglie, rappresentativo delle venti Regioni italiane.

Dall'indagine è emerso che il 52% del campione conosceva qualcuno che soffriva di psoriasi, il 33% lo conosceva "molto bene" e il 2,9% dichiarava di soffrire di psoriasi.

Il 31% degli individui che soffrivano di psoriasi ha in particolare dichiarato che l'influenza della patologia sulla qualità della propria vita era elevata. Le Regioni con la prevalenza più elevata sono risultate il Lazio, l'Abruzzo, il Molise e l'Emilia Romagna, mentre la Sardegna è risultata la Regione con la prevalenza più bassa.

⁶ I dati contenuti nella tabella devono essere interpretati con cautela, in quanto la maggior parte degli studi non sono population based.

Figura 12.1 -Prevalenza psoriasi per Regione



12.3.3. Impatto economico: studi *cost of illness*

A causa dell'elevata prevalenza della psoriasi nella popolazione generale la sua gestione in termini di costi sanitari e sociali risulta di grande rilevanza per la collettività.

Già nel 2004, negli USA si spendevano \$ 4,5 mld. all'anno per il trattamento dei pazienti psoriasici.

Uno studio comparativo (Finzi AF., 2007) ha analizzato il trattamento della psoriasi grave (circa il 27-30% dei pazienti psoriasici) in 7 Paesi europei (Francia, Germania, Olanda, Spagna, Svezia, Inghilterra e Italia), rilevando un costo medio annuo per paziente che va da € 2.981 in Francia a € 6.595 in Svezia, con un valore pari a € 3.712 in Italia. Tali cifre sottostimano i costi, in quanto lo studio non ha considerato i costi sostenuti direttamente dai pazienti, i costi dei pazienti che hanno la psoriasi come diagnosi secondaria, e neppure i costi del trattamento degli eventuali effetti collaterali delle terapie.

Lo studio *cost of illness* di Colombo et al. (2008) ha stimato per la psoriasi moderata e severa in Italia un costo per il SSN pari a € 853.515, pari allo 0,001% della spesa sanitaria totale nel 2007, segnalando che i costi per l'ospedalizzazione sono predominanti, seguiti dagli esami di laboratorio e dalla terapia sistemica per un totale medio annuo di € 8.372 per paziente di cui il 68% (€ 5.690) costi diretti. Si consideri che nel lavoro non sono stati arruolati pazienti sottoposti a terapia farmacologica con biologici, e quindi il dato è certamente sottostimato rispetto alla realtà attuale.

Secondo il CESAV (2008), che ha ipotizzato una prevalenza della malattia pari al 3% alla popolazione italiana di età compresa tra i 20 e gli 80 anni, i costi diretti annui sostenuti dal SSN nell'anno 2008, per paziente con psoriasi moderata e severa sono stimati in € 4.565,5 (94,6% farmaci, 3,8% e 1,6%, rispettivamente assistenza ambulatoriale e ospedaliera): complessivamente il costo, nell'ottica del SSN, della psoriasis vulgaris in Italia, relativamente ai soli pazienti medio gravi, risulterebbe quindi corrispondente a € 680 mln.

Anche per Finzi et al. (2007), sono proprio i ricoveri ospedalieri a costituire la componente di costo più rilevante nel trattamento della psoriasi, seguita dalla spesa per trattamenti sistemici, non avendo però considerato l'impatto economico legato agli agenti biologici.

Va considerato che con l'avvento dei biologici è fortemente aumentata la componente di costo farmacologico, mentre tende a diminuire l'utilizzo del ricovero ospedaliero, anche per effetto dell'introduzione di forme di finanziamento prospettico degli ospedali. Secondo Calzavara Pinton (2011) il trattamento della psoriasi tra il 2001 e il 2009 è passato dall'"*inpatient*" all'"*outpatient*": sono diminuiti i posti letto nei reparti di dermatologia e quindi i ricoveri mentre è aumentata in maniera consistente l'attività ambulatoriale.

12.3.4. Analisi costo-efficacia

Nel presente sottoparagrafo si affronterà il tema della costo-efficacia limitando l'analisi alle terapie biologiche.

Possiamo immediatamente notare che i biologici hanno ampiamente dimostrato la loro costo-efficacia: in particolare il NICE ha prodotto vari *technology appraisal* sui biologici utilizzando le evidenze degli studi registrativi.

Nel primo report (2006), il NICE ha analizzato il rapporto costo-utilità di Etanercept ed Efalizumab nelle indicazioni autorizzate per il trattamento della psoriasi, concludendo che Efalizumab era più costoso e meno efficace di Etanercept 25mg×2 a settimana, terapia intermittente: l'ICER (*Incremental Cost Effectiveness Ratio*) è risultato rispettivamente di £ 24.346 e £ 15.297 per QALY guadagnato. L'ICER di Etanercept 25mg×2 terapia continua e di Etanercept 50mg×2 terapia intermittente risulta invece rispettivamente pari a £ 23.905 e £ 43.395.

In base alle evidenze cliniche disponibili, Etanercept è stato, quindi, raccomandato dal NICE per il trattamento di adulti affetti da psoriasi, con punteggio PASI ≥ 10 e DLQI > 10 , non rispondenti o intolleranti o con controindicazioni alla terapia sistemica con ciclosporina, metotrexato o PUVA.

Nel 2008, il NICE ha poi esteso la valutazione a Infliximab, che è stato raccomandato per il trattamento di adulti affetti da psoriasi grave (PASI > 20 e DLQI > 18), non rispondenti o intolleranti o con controindicazioni alla terapia sistemica.

Sempre nel 2008 il NICE ha valutato Adalimumab concludendo che l'ICER per QALY guadagnato (rispetto alla *supportive care*) è pari a £ 30.500 e che Adalimumab domina Etanercept somministrato con terapia continuativa.

Lo stesso report riporta che l'ICER per Etanercept vs. la *supportive care* passa da £ 37.300 per la terapia continuativa a £ 27.600 per la terapia intermittente.

Nel 2009 il NICE ha poi valutato Ustekinumab confrontandolo con Etanercept, Adalimumab e Infliximab.

Le linee guida del NICE raccomandano che Ustekinumab venga usato per i pazienti che non rispondono alle terapie sistemiche o che ne sono intolleranti e con PASI e DLQI entrambi maggiori di 10. Inoltre il trattamento con Ustekinumab va interrotto se il paziente non risponde adeguatamente alla terapia dopo 16 settimane di trattamento e quindi non si osserva una riduzione del 75% del punteggio PASI o una riduzione del 50% del punteggio PASI e di 5 punti di quello DLQI.

La dose standard di Ustekinumab è di 45 mg., tuttavia per i pazienti con peso maggiore di 100 kg. è necessaria una dose di 90 mg. che per tali pazienti verrà comunque dispensata allo stesso prezzo di quella da 45 mg..

L'ICER per QALY guadagnato di Ustekinumab (rispetto alla *supportive care*) è pari a \$ 29.587; l'ICER per Ustekinumab comparato con Etanercept 25 mg. ad uso intermittente è pari a \$ 27.105. L'ICER per Infliximab comparato con Ustekinumab è \$ 304.556 per QALY guadagnato.

Ustekinumab domina Adalimumab ed Etanercept se somministrati con terapia continuativa.

Successivamente sono numerosi gli studi che hanno riverificato la costo-efficacia dei farmaci biologici per il trattamento della psoriasi.

Il principale difetto degli *appraisal* delle Agenzie nazionali è quello di non considerare l'impatto dei costi indiretti e quindi dei costi a carico della società.

È stata recentemente dimostrata l'importanza della psoriasi in termini di implicazioni economiche sui familiari del paziente e / o *caregiver*.

I costi della psoriasi vanno, quindi, oltre quelli sanitari a carico del SSN: è di conseguenza opportuno considerare complessivamente l'impatto della patologia sul paziente e sulla sua famiglia, valutando i costi indiretti, ovvero le perdite di produttività, come anche i costi di trasporto, e il tempo impiegato per la cura della patologia.

L'impatto della psoriasi sulla Società è rilevante: già nel 2004 in USA si stimavano costi indiretti, dovuti alla perdita di produttività, per \$ 1,2 mld. (The Lewin Group, 2008).

Analizzando le evidenze riferite a Paesi Europei, con una particolare attenzione ai costi indiretti, rileviamo una forte variabilità: nel sistema spagnolo, per pazienti in terapia pre-

valentemente topica, il costo indiretto annuo ammonterebbe a € 188,5, mentre in uno studio tedesco (pazienti in terapia topica e sistemica) sarebbe risultato mediamente equivalente a € 1.440,0.

Per quanto concerne l'Italia, lo studio *cost of illness* di Colombo et al. (2008) ha stimato per l'anno 2004 che la psoriasi moderata e severa generasse costi indiretti pari al 32% dei costi medi annui totali, per un valore annuo per paziente di € 2.681,5.

Secondo lo studio del CESAV (2008) la perdita di produttività annuale è stata stimata in 5,2 giorni per ogni paziente, con un costo indiretto medio per l'anno 2008 stimabile in € 224,1. Complessivamente, la stima del costo della psoriasis vulgaris in Italia, relativamente ai soli pazienti medio gravi, risulterebbe quindi corrispondente a € 705,8 mln. dal punto di vista della Società.

Da uno studio condotto da Spandonaro et al. (2013 in via di pubblicazione) su dati di 12 Centri specializzati (Psocare⁷) collocati su tutto il territorio italiano è emerso come nella pratica clinica reale di importanti Centri nazionali, si confermano le evidenze di accettabilità sociale (costo per QALY) della terapia biologica, valutate in letteratura con modelli e sulla base dei *trials* su popolazioni controllate.

Nell'analisi sono stati arruolati pazienti che, a discrezione del Centro PSOCARE curante (tra i 12 considerati), erano eleggibili ad iniziare la terapia con un farmaco biologico: a partire dall'11 Maggio 2009 fino al 31 Dicembre 2009 sono stati arruolati tutti i pazienti che sono entrati in terapia per la prima volta o che hanno ripreso la terapia dopo almeno un anno di interruzione.

L'ICER del trattamento nell'ottica del SSN con molecole biologiche della psoriasi a placche, nella pratica clinica dei Centri partecipanti al progetto, è risultata pari a € 28.656,3 per QALY guadagnato: valore ritenuto socialmente accettabile secondo le principali agenzie di HTA.

Tale valore, sebbene qui riferito al primo anno di trattamento, risulta inferiore a quelli riscontrati nella letteratura internazionale, e considerati nelle valutazioni registrative, peraltro riferiti a studi con gruppo di controllo.

Si conferma altresì un significativo miglioramento di tutti i parametri clinici oggettivi e soggettivi presi in considerazione. Nel periodo di osservazione dello studio, per quanto limi-

⁷ *Il progetto Psocare nasce da un programma promosso dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) condotto in collaborazione con le società scientifiche dermatologiche, con le associazioni dei pazienti e coordinato per la parte tecnica dal Centro Studi GISED. Psocare partiva dalla considerazione che, ad oggi, le strategie terapeutiche per la psoriasi abbiano risposto ad abitudini o comportamenti invalsi tra i medici più che a chiare risposte di efficacia. Il progetto intendeva, perciò, valutare i risultati e la sicurezza a lungo termine delle cure disponibili. L'approccio utilizzato si basa sul confronto della resa di strategie assistenziali differenti, volendone stimare in modo realistico i benefici e i rischi. Le informazioni raccolte nell'ambito del progetto Psocare rappresentano, quindi, un patrimonio di grande rilevanza ai fini della valutazione degli esiti dell'assistenza ai pazienti psoriasici.*

tato, i risultati appaiono anche migliori di quanto mediamente evidenziato in letteratura. Anche i miglioramenti della HQoL, direttamente rilevati sui pazienti dei Centri, sono risultati significativi. Nelle valutazioni effettuate, in particolare nel calcolo degli ICER, trattandosi di uno studio osservazionale senza gruppo di controllo, si è adottata una ipotesi sostanzialmente conservativa, assumendo che, senza il passaggio al farmaco biologico, la condizione di salute dei pazienti, così come i costi sostenuti, rimangano costanti.

Tabella 12.13 - Benefici clinici e di qualità della vita

	HQoL			PASI		
	Arruol.	Follow-up	p-value	Arruol.	Δ	p-value
Totale	0,6	0,9	0,000	21,6	9,0	0,000
	VAS dolore			VAS prurito		
	Arruol.	Δ	p-value	Arruol.	Δ	p-value
Totale	28,5	8,8	0,000	31,7	7,7	0,000

Il principale limite dell'analisi è la limitatezza del periodo di osservazione, che non ha permesso di apprezzare completamente l'impatto delle sospensioni della terapia biologica, né dell'eventuale intermittenza delle terapie. Inoltre, va esplicitata una nota di cautela sulla trasferibilità dei risultati, in quanto i Centri partecipanti sono reparti specializzati, monitorati nell'ambito del progetto PSOCARE e, quindi, presumibilmente maggiormente attenti all'appropriatezza delle scelte terapeutiche: lo studio dimostra però che un corretto utilizzo delle terapie biologiche si conferma costo efficace anche nella pratica clinica e quindi su popolazioni "reali" di pazienti.

Anche dall'analisi sulla *real practice* emerge l'importanza dei costi indiretti.

Ante arruolamento, i pazienti hanno dichiarato di avere perso mensilmente 1,0 giornata di lavoro per problemi legati alla malattia. E per 1,5 giornate mensili i pazienti dichiarano una ridotta capacità lavorativa. Il supporto che viene chiesto ad amici o parenti è comunque relativamente limitato: 0,7 giorni al mese. Nel periodo di osservazione, dopo il passaggio alla terapia con farmaci biologici, i pazienti hanno dichiarato di avere perso mensilmente 0,4 giornate di lavoro per problemi legati alla malattia; inoltre per 0,3 giornate mensili i pazienti registrano una ridotta capacità lavorativa; viene, infine, chiesto supporto ad amici o parenti per 0,2 giorni al mese.

Riassumendo, i costi annui prima del passaggio alla terapia biologica risultano pari a € 8.806,6 per paziente, di cui il 35,1% per costi diretti sanitari, il 19,9% per costi diretti non sanitari e il 45,0% per costi indiretti. In particolare € 2.166,2 (24,6%) sono costi a carico del SSN.

Con il passaggio alla terapia biologica, nel primo anno i costi salgono a € 17.200,0 per

Tabella 12.14 - Giornate mediamente perse annualmente per paziente a causa della malattia

	Giornate di lavoro (studio) perse a causa della terapia per paziente		Giornate in cui ha avuto una ridotta capacità produttiva anche se si è recato a lavoro (scuola, università, ecc) per paziente		Giornate in cui ha rinunciato a svolgere attività ricreative a causa della malattia (sport, shopping, incontrare amici, altri hobby, etc.) per paziente		Giornate di lavoro (studio) perse da familiari/amici causa della malattia per paziente	
	Ante Arruol.	Follow-up	Ante Arruol.	Follow-up	Ante Arruol.	Follow-up	Ante Arruol.	Follow-up
Totale	12,38	4,36	17,96	4,02	31,62	10,99	7,89	2,00
	Costi indiretti							
	Ante Arruol.	Follow-up	p-value					
Totale	3.960,07	1.133,40	0,000					

paziente di cui l'89,3% per costi diretti sanitari, il 4,1% per costi diretti non sanitari e il 6,6% per costi indiretti. In particolare, la radicale riduzione dei costi non sanitari porta al 87,6% (€ 15.073,7) la quota di costi a carico del SSN.

Nell'ottica della Società si stima un incremento dei costi medi annui per paziente pari a € 8.393,4.

**Tabella 12.15 - Costi totali medi annui per paziente
Valori in €**

Voce	Ante passaggio alla terapia biologica	Primo anno di terapia biologica
Costi sanitari diretti	3.094,36	15.365,38
<i>di cui a carico del SSN</i>	70,00%	98,10%
Costi non sanitari diretti	1.752,19	701,28
Costi indiretti	3.960,07	1.133,40
Costi totali nella prospettiva della società	8.806,62	17.200,06
Costi totali nella prospettiva del SSN	2.166,18	15.073,76

12.3.5. Utilizzazione dei servizi e consumi farmaceutici

Il presente paragrafo analizza l'attività ospedaliera nazionale e regionale legata alla psoriasi, in termini di numero di ricoveri, distinti per regime, tipologia di struttura, tassi di ricovero, distribuzione dei ricoveri per fasce d'età, sesso, e tipo di procedura adottata.

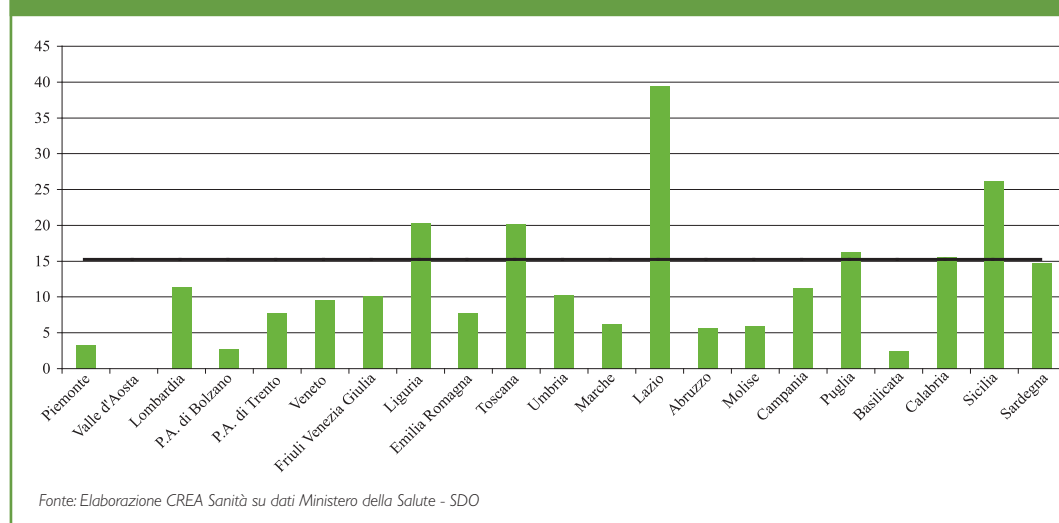
A tal fine sono state effettuate elaborazioni ad hoc del database Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) del Ministero della Salute, relativamente agli anni 2008 e 2010 (ultimo disponibile). L'analisi ha riguardato i ricoveri distinti per Regione, regime di ricovero, tipologia di struttura erogante nonché genere. In particolare, attraverso l'informazione della Regione di residenza dei pazienti, si è cercato di risalire all'incidenza dei ricoveri distinta per Regione, sesso e fasce di età; con quella sulla Regione di ricovero si è cercato di analizzare la "produzione" regionale ovvero i DRG di afferenza, il tipo di ricovero (ordinario o diurno), la degenza media, la tipologia di struttura erogante la prestazione.

Nel 2010 sono stati ricoverati 9.020 pazienti con diagnosi principale "Altre psoriasi e parapsoriasi" (-22,09% rispetto al 2008).

Rapportando la casistica alla popolazione, nel 2010 ogni 100.000 abitanti sono stati fatti 15,03 ricoveri (ordinari e diurni) con diagnosi principale di "Altre psoriasi e Parapsoriasi" (19,50 per 100.000 ab. nel 2008). Gli interventi risultano essere più incidenti nel Lazio (39,38 per 100.000 ab.), in Sicilia (26,23 per 100.000 ab.) in Liguria (20,35 per 100.000 ab.) ed in Toscana (20,19 per 100.000 ab.) e meno incidenti in Valle d'Aosta (0,00 per 100.000 ab.), Basilicata (124,38 per 100.000 ab.), nella P. A. di Bolzano e in Piemonte (3,35 e 10,4 per 100.000 ab. rispettivamente). La variabilità regionale è difficilmente spiegabile; è probabile un maggior ricorso al trattamento ambulatoriale nel Nord.

Il 64,40% dei ricoveri per questa patologia (anno 2010) è riferito alla popolazione maschile. Il tasso di ricovero per gli uomini è 1,70 volte superiore a quello riscontrato nella popolazione femminile (18,80 per 100.000 ab. e 11,03 per 100.000 ab. rispettivamente).

**Figura 12.2 - Psoriasi, tasso di ricovero (ordinario e *day hospital*) per Regione di residenza del paziente
Valori per 100.000 abitanti, anno 2010**

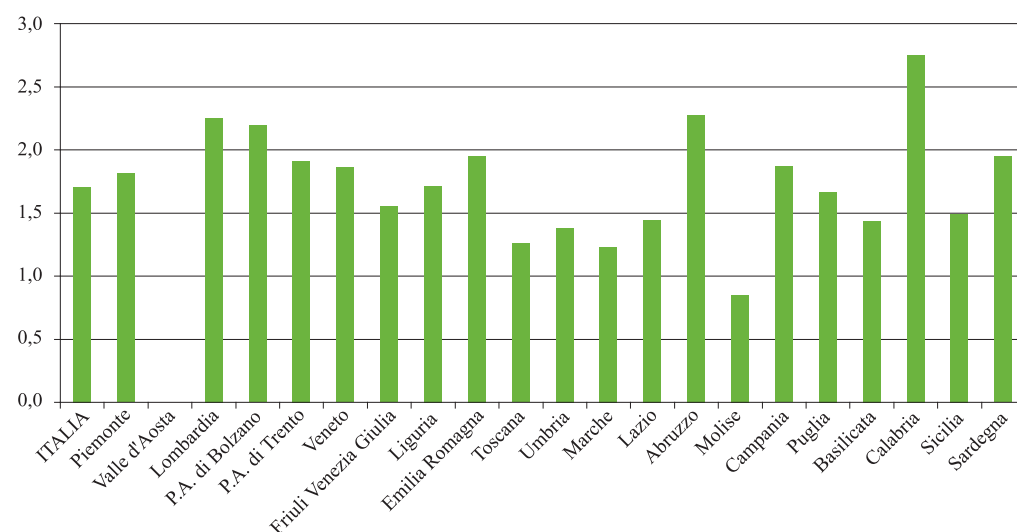


Analizzando il fenomeno a livello regionale si riscontra come Calabria, Abruzzo, Lombardia e P.A. di Bolzano sono le Regioni in cui il rapporto uomini-donne risulta essere particolarmente superiore alla media nazionale (rispettivamente 2,75, 2,27, 2,25, 2,19); Molise, Marche e Toscana, rispettivamente con 0,85, 1,23 e 1,26, risultano invece essere le Regioni il cui rapporto risulta essere maggiormente inferiore alla media.

Per quanto concerne l'attività di ricovero ospedaliero, in strutture pubbliche e private accreditate, si è proceduto ad un'analisi della "produzione" afferente a questa patologia, basata sulla Regione di ricovero dei pazienti.

L'82,3% dei ricoveri aventi come diagnosi principale il "Altre psoriasi e Parapsoriasi" risultano associati al DRG 273 "Malattie maggiori della pelle senza CC"; circa il 16,5%

Figura 12.3 - Tasso di ricovero (ordinario e *day hospital*), rapporto di genere per Regione di residenza del paziente Valori per 100.000 abitanti, anno 2010



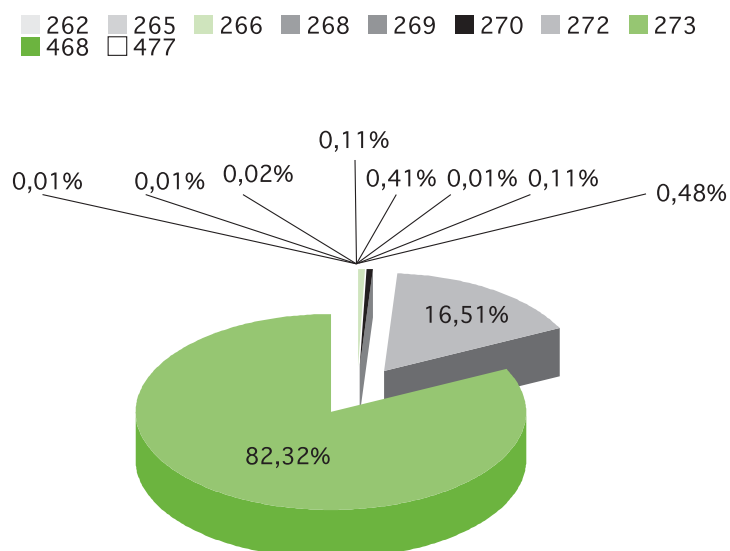
Fonte: Elaborazione CREA Sanità su dati Ministero della Salute - SDO

al DRG 272 "Malattie maggiori della pelle con CC" mentre la quota appartenente agli altri DRG appare residuale.

Nel 2010, il 51,2% dei ricoveri avviene in regime diurno: la quota dei ricoveri diurni varia tra il 91,5% della Liguria, seguita dall'Abruzzo con il 90,7%, ed il 7,1% della P. A. di Bolzano.

La riduzione media del 22,1% rispetto al 2008, ha interessato tanto il regime ordinario quanto quello diurno (rispettivamente -22,9% e -21,3%).

Figura 12.4 - Ricoveri per DRG
Valori %, anno 2010



Fonte: Elaborazione CREA Sanità su dati Ministero della Salute - SDO

Tale fenomeno è presumibilmente attribuibile al *trend* di deospedalizzazione, con conseguente passaggio al regime ambulatoriale.

Nel biennio 2008-2010 tutte le Regioni, ad esclusione della P. A. di Bolzano, hanno visto ridursi i propri tassi di ricovero: si passa da riduzioni massime in Molise e Calabria (rispettivamente -58,1% e -45,7%) a riduzioni minime in Puglia e Friuli Venezia Giulia (rispettivamente -2,5% e -3,8%).

**Tabella 12.16 - Distribuzione regionale dei ricoveri diurni
Ottica "produzione"
Valori %, anno 2010**

Regione di ricovero	Regime diurno
Italia	51,2%
Piemonte	8,7%
Valle d'Aosta	
Lombardia	75,7%
P.A. di Bolzano	7,1%
P.A. di Trento	68,3%
Veneto	61,5%
Friuli Venezia Giulia	39,7%
Liguria	91,5%
Emilia Romagna	69,0%
Toscana	60,8%
Umbria	59,1%
Marche	9,2%
Lazio	28,9%
Abruzzo	90,7%
Molise	84,2%
Campania	44,6%
Puglia	14,2%
Basilicata	57,1%
Calabria	41,7%
Sicilia	81,4%
Sardegna	14,2%

Fonte: Elaborazione CREA Sanità su dati Ministero della Salute - SDO

La degenza media ordinaria a livello nazionale è pari a 3,4 giornate: nelle strutture del Meridione si riscontra una degenza notevolmente superiore rispetto alla media nazionale (in Sardegna la degenza arriva a 8,4 giornate, più del doppio di quella nazionale).

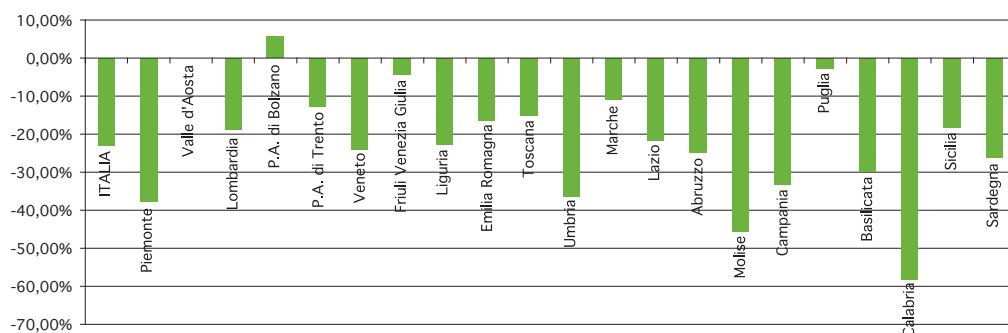
**Tabella 12.17 - Variazione dei ricoveri per regime di ricovero
Ottica “produzione”
Valori %, anni 2010/2008**

Regione di ricovero	Regime ordinario	Regime diurno	Totale
Italia	-22,9%	-21,3%	-22,1%
Piemonte	-28,4%	-72,3%	-37,1%
Valle d'Aosta	0,0%	0,0%	0,0%
Lombardia	-11,7%	-18,9%	-17,3%
P.A. di Bolzano	8,3%	0,0%	7,7%
P.A. di Trento	-45,8%	27,3%	-10,9%
Veneto	-14,6%	-27,6%	-23,1%
Friuli Venezia Giulia	10,1%	-19,4%	-3,8%
Liguria	-3,4%	-23,8%	-22,4%
Emilia Romagna	-16,7%	-13,3%	-14,4%
Toscana	-14,5%	-13,9%	-14,1%
Umbria	5,6%	-49,1%	-35,4%
Marche	-13,6%	28,6%	-10,9%
Lazio	-27,6%	6,6%	-20,2%
Abruzzo	-70,8%	-9,3%	-24,2%
Molise	50,0%	-51,5%	-45,7%
Campania	-10,8%	-48,9%	-33,0%
Puglia	-12,2%	193,8%	-2,5%
Basilicata	20,0%	-46,7%	-30,0%
Calabria	-53,5%	-63,3%	-58,1%
Sicilia	-23,1%	-16,8%	-18,1%
Sardegna	-26,4%	-22,2%	-25,8%

Fonte: Elaborazione CREA Sanità su dati Ministero della Salute - SDO

Nel corso del biennio 2008-2010 la degenza media è rimasta stabile a livello nazionale. Per quanto concerne la tipologia di strutture di ricovero nelle quali vengono effettuati gli interventi, a livello nazionale si nota una forte concentrazione dei ricoveri in ospedali a gestione diretta (27,6%), IRCCS (23,8%) e Aziende ospedaliere (23,1%); una fetta notevole di ricoveri, pari al 20,8%, viene poi effettuata in Policlinici Universitari, il 4,1% in Ospedali Classificati e lo 0,4% in case di cura private, accreditate e non.

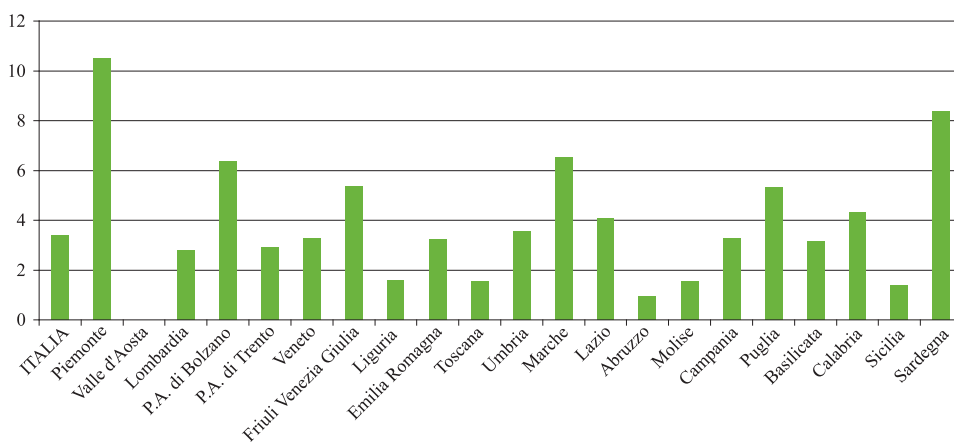
**Figura 12.5 - Tassi di ricovero regionali (ordinario e day hospital)
Ottica “produzione”
Variazioni %, anni 2010/2008**



Fonte: Elaborazione CREA Sanità su dati Ministero della Salute - SDO

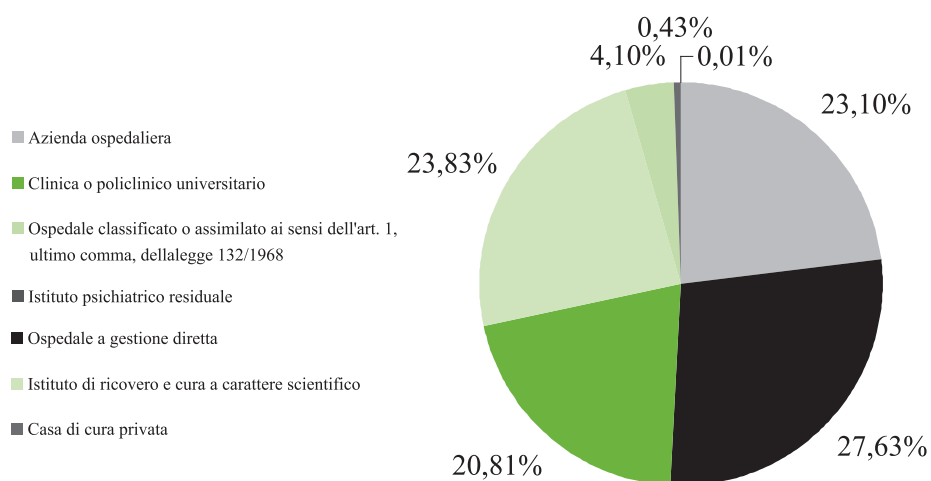
Il valore della produzione relativa all'anno 2010, secondo le ultime tariffe nazionali massime, risulta essere pari a € 16.851.212 di cui il 36,2% è associata ai ricoveri diurni, lo 0,1% agli ordinari di 0-1 giorno, il 62,8% agli ordinari con più di una giornata di ricovero e lo 0,9% a quelli oltre soglia. Risulta importante sottolineare che nella nuova tariffazione è stata fatta una distinzione in termini di costo tra ricoveri ordinari di 0-1 giorno e di più di 1 giorno.

**Figura 12.6 - Degenza media ordinaria
Valori assoluti, anno 2010**



Fonte: Elaborazione CREA Sanità su dati Ministero della Salute - SDO

**Figura 12.7 - Distribuzione dei ricoveri per tipologia di struttura
Valori %, anno 2010**



Fonte: Elaborazione CREA Sanità su dati Ministero della Salute - SDO

**Tabella 12.18 - Valore della produzione
Valori assoluti (€), anno 2010**

	Valore a tariffe 2011
Valore della produzione	€ 16.851.212

Fonte: Elaborazione CREA Sanità su dati Ministero della Salute

Complessivamente, il valore medio per caso trattato si attesta a € 1.853,8 con le nuove tariffe.

Passando all'analisi dei consumi farmaceutici si osserva come, tra il 2010 e il 2011, la prescrizione degli antipsoriasici (Acitretina, Calcipotriolo, Calcipotriolo + Betametasone, Calcitriolo Tacalcitolo, Tazarotene) è rimasta pressoché stabile (-0,2%): si osserva un modesto aumento nella prescrizione di Calcipotriolo+betametasone (+5,1%) compensato da una riduzione dell'utilizzo di Calcipotriolo (-13,5%) e Tacalcitolo (-10,0%).

Tale andamento prescrittivo è sostanzialmente spiegabile con il consolidarsi delle linee guida per la gestione della psoriasi a placche di grado moderato severo che prevede inizialmente il trattamento sistemico con Metotrexate, Ciclosporina e PUVA e solo in seguito una terapia con anticorpi monoclonali (Infliximab, Adalimumab, Etanercept ed Ustekinumab).

Tabella 12.19 - Effetto consumi, prezzi e “mix” sulla variazione della spesa farmaceutica territoriale di classe A-SSN (2011 vs 2010)

	Spesa pro-capite	DDD/1000 ab die	Delta % Spesa	DDD	Prezzi	Mix	Delta % costo medio DDD
Antipsoriasici	0,7	2,0	-0,2	-0,2	0,0	0,0	0,0

Fonte: Rapporto OSMED 2011

Tabella 12.20 - Spesa e consumi territoriali degli antipsoriasici Valori assoluti (€) e %, anno 2011

	Spesa lorda pro-capite	%	Delta % 11/10	DDD/1000 ab die	%	Delta % costo medio DDD
Calcipotriolo	0,1	10,7	-13,5	0,4	9,5	-13,5
Calcipotriolo + betametasone	0,4	43,7	5,1	1,4	33,1	5,1
Tacalcitolo	0,1	6,7	-10	0,1	3,3	-10

Fonte: Rapporto OSMED 2011

Per questi farmaci, tenendo conto che per lo più hanno indicazione anche per l'artrite psoriasica, l'artrite reumatoide e anche il morbo di Chron, la spesa pro-capite per Etanercept e Adalimumab è pari in entrambi i casi a € 3,2 pro-capite (12,3% del totale spesa per farmaci biologici); i farmaci si collocano rispettivamente al secondo e terzo posto per spesa fra i principi attivi del gruppo degli immunosoppressori biologici e in crescita rispetto all'anno precedente (rispettivamente +4,4% e + 11,4%). Infliximab si posiziona al nono posto con una spesa pro-capite pari a € 1,6 (6,1% del totale spesa per farmaci biologici) in riduzione rispetto all'anno precedente (-8,0%).

La spesa per Ustekinumab è pari nel 2011 a € 0,2 pro-capite in evidente crescita rispetto all'anno precedente (+253,7%).

Tutti i farmaci biologici sono soggetti ad attento monitoraggio della sicurezza visti i segnalati rischi di aumento delle infezioni e i fenomeni di tipo allergico legati alla produzione di anticorpi.

È opportuno specificare che nei prossimi anni sia Etanercept che Infliximab perderanno la copertura brevettuale: pertanto, la possibilità che sul mercato giungano dei prodotti biosimilari porterà ad un abbassamento dei prezzi.

Tabella 12.21 - Farmaci biologici, erogazione attraverso le strutture pubbliche per sostanza
Valori assoluti (€) e %, anno 2011

	Spesa lorda pro-capite	Delta % 11/10	DDD/1000 ab die	Delta % 11/10
Etanercept	3,2	4,4	0,3	4,2
Adalimumab	3,2	11,4	0,2	10,8
Infliximab	1,6	-8,0	0,2	-8,1
Ustekinumab	0,2	253,7%	n.d.	n.d.

Fonte: elaborazioni CREA Sanità su dati Ministero della Salute SDO 2010

12.3.6. Riferimenti bibliografici (più recenti)

- Anis AH, Bansback N, Sizto S, Gupta SR, Willian MK, Feldman SR. (2010), “Economic evaluation of biologic therapies for the treatment of moderate to severe psoriasis in the United States”, *J Dermatolog Treat*, 2010 May 5.
- Berger K, Ehlken B, Kugland B, et al. (2005), “Cost-of-illness in patients with moderate and severe chronic psoriasis vulgaris in Germany”, *J Dtsch Dermatol Ges*, 3:511–8.
- Carey W, Glazer S, Gottlieb AB, et al. (2006), “Relapse, rebound, and psoriasis adverse events: an advisory group report”, *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (4 Suppl. 1): S171-81.
- Colombo GL, Altomare GF et. Al. (2008), “Moderate and severe plaque psoriasis: cost-of-illness study in Italy”, *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008;4(2) 1–10.
- De Portu S, Del Giglio M, Altomare G, Arcangeli F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Lotti T, Martini P, Peserico A, Simonacci M, Vena GA, Girolomoni G. (2010), “Cost-effectiveness analysis of TNF-alpha blockers for the treatment of chronic plaque psoriasis in the perspective of the Italian health-care system”, *Dermatol Ther.* 2010 Jan-Feb;23 Suppl 1:S7-13.
- Esposito M, Saraceno R, Giunta A, Maccarone M, Chimenti S. (2006), “An Italian study on psoriasis and depression”, *Dermatology* 2006; 212: 123–127.
- Finlay AY. (2005), “Current severe psoriasis and the Rule of Tens”, *Br J Dermatol.*, 152:861–7.
- Finzi A.F. Lloyd A., Scott D.A., Singh A., Ganguly R. (2004), “psoriasi: costo del trattamento della psoriasi grave in 7 paesi europei”, citato da Degennaro E., *Psoriasi: aspetti sociali ed economici*, Roma, Marzo 2007.
- Fonia A, Jackson K, Lereun C, Grant DM, Barker JN, Smith CH. (2010), “A retrospective

cohort study of the impact of biologic therapy initiation on medical resource use and costs in patients with moderate to severe psoriasis”, *Br J Dermatol.* 2010 Oct;163(4):807-16. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09944.x.

- Gisondi P, Girolomoni G. (2009), “psoriasis and atherothrombotic diseases: disease-specific and non-disease-specific risk factors”, *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 313–324.
- Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, et al. (2006), “Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy”, *J Dermatolog Treat.* 2006; 17: 9-17.
- Griffiths CE, Barker JN. (2007), “Pathogenesis and clinical features of psoriasis”, *Lancet* 2007; 370: 263–271
- Heinen Kammerer T, Daniel D, Stratmann L, Rychlik R, Boehncke WH. (2007), “Costeffectiveness of psoriasis therapy with etanercept in Germany”, *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007; 5: 762-8.
- Herron MD, et al.(2005), *Arch Dermatol.*;141:1527-34.
- Kirby B, et al. (2008), *Br J Dermatol.*;158(1):138-40.
- Lloyd A, Reeves P, Conway P, et al. Economic evaluation of etanercept in the management of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2008 Sep 19. [Epub ahead of print].
- Martini P, Mazzatenta C, Grazzini M. (2007), “I costi delle terapie biologiche”, *Psoriasis* 2007; 2: 36-9.
- Miller DW, Feldman SR. (2006), “Cost-effectiveness of moderate-to-severe psoriasis treatment”, *Expert Opin Pharmacother.* 2006; 7:157–67.
- National Institute for Clinical Excellence (NICE) (2004), Guide to the Methods of Technology Appraisal, Reference No. 515. http://www.nice.org.uk/TAP_Methods.pdf (16 April 2007, date last accessed).
- National Institute for Clinical Excellence (NICE) (2006), “Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis”, *Technology Appraisal Guidance* n. 103, July 2006.
- National Institute for Clinical Excellence (NICE) (2008), “Infliximab for the treatment of adults with psoriasis”, *Technology Appraisal Guidance* n. 134, January 2008.
- National Institute for Clinical Excellence (NICE) (2008), *Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis*, July 2008.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2009), *Final appraisal determination ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis*, August 2009.
- Saraceno R, Griffiths CE (2006), “A European perspective on the challenges of managing psoriasis”, *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: S81–S84.
- Serra G. (2009), “Etanercept e Infliximab nel trattamento dell’artrite psoriasica: revisione sistematica della letteratura e valutazione economica”, *Health Technology Assessment*, 10 (31).
- Valenti A. (2008), “I costi della psoriasis vulgaris nei pazienti sottoposti a terapia sistemica: una rassegna della letteratura e una stima preliminare di costo in Italia”, *Quaderni di farmaco economia* n. 6, Maggio 2008.

12.4. Nuovi anticoagulanti orali (NAO)⁸

12.4.1. NAO: per l'Italia una rivoluzione in “ritardo”

In Italia la terapia anticoagulante orale (TAO) riguarda o “dovrebbe riguardare” una fetta non trascurabile di popolazione. Le patologie con indicazione alla terapia anticoagulante sono diverse: la fibrillazione atriale (FA) per la prevenzione di ictus ed embolia sistemica, il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), le protesi valvolari meccaniche in generale, la prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva totale dell'anca o del ginocchio, o con situazioni morbose sia mediche che chirurgiche che implicano immobilità e comunque a rischio di tromboembolia venosa (TEV).

Tale terapia, che a seconda dell'indicazione ha una durata variabile, da poche settimane all'assunzione cronica sine finem, è da oltre 50 anni effettuata prevalentemente con warfarina nei trattamenti a lungo termine, mentre il farmaco di elezione nei trattamenti brevi, come dopo artroprotesi, sono state sostanzialmente le eparine.

La warfarina, il cui nome deriva dall'acronimo della *Wisconsin Alumni Research Foundation* è un caso clamoroso di serendipità: venne infatti casualmente scoperto negli Stati Uniti a seguito di una strana “epidemia” che nell'inverno, rigidissimo, del 1933 decimava per emorragia i bovini degli allevamenti del Wisconsin. Le ricerche evidenziarono come non si trattasse di una malattia contagiosa, virale o batterica, ma che le emorragie venivano causate da un prodotto della fermentazione del foraggio, in particolare del “trifoglio odoroso”, il dicumarolo. Dopo anni di ricerche finanziate appunto dalla *Wisconsin Alumni Research Foundation* venne selezionata tra le molecole individuate la warfarina, essendosi dimostrata particolarmente attiva. Benché si disponesse anche dell'antidoto, la vitamina K, l'uso come farmaco anticoagulante arrivò molto dopo, e la warfarina restò per anni un potente topicida, efficace e a basso costo. Fu solo nel 1953, quando il Presidente Eisenhower, colpito da trombosi, chiese di essere curato con la warfarina, con esito favorevole, che la molecola si guadagnò la sua notorietà.

Da allora ad oggi il warfarin è stato il farmaco principe nella prevenzione degli eventi cardioembolici, con il grosso vantaggio del basso costo, ma con il serio svantaggio degli indispensabili controlli periodici dei livelli di coagulazione ematica dei pazienti. Ogni paziente manifesta infatti una sua specifica sensibilità al farmaco, tanto da non consentire una standardizzazione posologica valida per tutti: questa deve essere tarata in base al risultato, ripetuto almeno mensilmente, del tempo di protrombina. Tempo di protrombina che si deve mantenere all'interno di un dato “range terapeutico” pena l'inefficacia della terapia o il rischio di gravi emorragie.

⁸ Paragrafo a cura di: d'Angela D., Mancusi L., Spandonaro F.

Nei fatti, se alla quota di pazienti cosiddetti instabili, nei quali cioè non si riesce a controllare stabilmente il livello della coagulazione, si aggiungono tutti quei soggetti a rischio che, per l'età o per altri motivi, non siano in grado di assumere correttamente il farmaco e monitorare regolarmente la coagulazione, il livello di sottotrattamento si mantiene in Italia pericolosamente elevato.

Da giugno 2013 anche in Italia, ben ultima tra i Paesi occidentali, i nuovi anticoagulanti orali (NAO) hanno ottenuto la rimborsabilità da parte del SSN⁹, non più solo per la profilassi della TEV in chirurgia ortopedica maggiore, ma anche per la FA, patologia a maggior impatto epidemiologico e che richiede un trattamento a vita.

Questi nuovi farmaci sono destinati a rivoluzionare la terapia anticoagulante, non richiedendo più il controllo periodico della coagulazione. Una rivoluzione che avrà indubbiamente un impatto estremamente favorevole sulla qualità di vita dei pazienti e sulla salute generale, permettendo un allargamento in sicurezza della platea di soggetti a rischio in terapia preventiva; ovviamente rappresenterà un aggravio di costi in termini finanziari sul SSN, che probabilmente è l'unica vera causa della ritardata introduzione di questi farmaci sul mercato italiano.

Il presente lavoro si propone di stimare l'impatto epidemiologico e quindi economico della introduzione dei NAO, sia per le indicazioni già autorizzate (chirurgia ortopedica maggiore), che per quella di nuova introduzione di prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, che per quella di probabile prossima introduzione relativa al trattamento della TVP e della EP.

12.4.2. Fibrillazione atriale: caratteristiche e impatto epidemiologico

La fibrillazione atriale (FA) è un'aritmia cardiaca caratterizzata da una completa irregolarità dell'attivazione elettrica degli atri, due delle quattro camere cardiache, ed è l'aritmia prolungata più comune e clinicamente rilevante. In presenza di tale anomalia, le normali contrazioni atriali vengono sostituite da movimenti caotici, completamente inefficaci ai fini della propulsione del sangue. Inoltre il battito cardiaco diviene completamente irregolare. La fibrillazione atriale può essere cronica, ovvero continua, persistente oppure parossistica, con episodi di durata variabile da pochi secondi ad alcune ore o giorni.

Essa è causa di un significativo aumento del rischio di complicazioni cardiovascolari e di una riduzione della sopravvivenza a distanza.

Provoca inoltre una riduzione della tolleranza agli sforzi, causata da un'efficienza subottimale della contrazione del cuore, con sintomi quali palpitazioni, affaticamento e mancanza di fiato. Infine, il ristagno di sangue nelle camere atriali "paralizzate" dall'aritmia, favorisce la formazione di coaguli all'interno del cuore ed il rischio di fenomeni embolici come l'ictus cerebrale. Per questo motivo i pazienti con fibrillazione atriale vengono solitamente trattati con farmaci anticoagulanti.

La fibrillazione atriale ha un ruolo importante e riconosciuto quale fattori di rischio di morbosità e mortalità, legate principalmente ad un aumentato rischio di eventi cerebrovascolari e di scompenso cardiaco.

⁹ *Penultimo, non ancora tutti.*

Vari studi hanno dimostrato come la popolazione affetta aumenti con l'età e, a parità di età, sia maggiore nei maschi rispetto alle femmine (Murphy et al, 2007; Heeringa et al, 2006; SER, 2009).

Esiste una considerevole letteratura sulle stime di prevalenza e incidenza della fibrillazione atriale su diverse popolazioni.

Prendendo in considerazione i lavori più recenti, un contributo italiano di rilievo è rappresentato dallo studio effettuato dal Sistema Epidemiologico Regionale del Veneto in cui, utilizzando le schede di dimissione ospedaliera della Regione Veneto, sono stati individuati i soggetti con almeno un ricovero con diagnosi principale o secondaria di fibrillazione atriale (codice ICD IX CM 427.31) nel periodo dal 2000 al 2006. Di questi soggetti è stato verificato lo stato in vita al 31 dicembre 2006 tramite incrocio con i dati del registro di mortalità (RENCAM): coloro che risultavano viventi sono stati considerati casi "prevalenti" nel 2006. In tal modo si è potuta stimare una prevalenza pari all'1,7% nella popolazione generale (1,8% nei maschi e 1,7% nelle femmine).

Il tasso di incidenza è stato valutato individuando i soggetti che nell'anno 2006 hanno avuto un ricovero con diagnosi principale o secondaria di fibrillazione atriale senza ricoveri analoghi nei 6 anni precedenti. Sono stati in tal modo identificati circa 14.000 soggetti con una nuova diagnosi di fibrillazione atriale con un tasso di incidenza pari a 3 per 1000 anni persona nella popolazione generale.

Significativo è anche il lavoro di Murphy et al, pubblicato su Heart nel 2006. In questo caso la popolazione di riferimento è l'intera popolazione scozzese, studiata tramite il flusso informativo del CMR (*Continuous Morbidity Recording*) che contiene le informazioni raccolte dai medici di medicina generale su tutta la popolazione assistita.

Dai dati raccolti dal 2001 al 2002, è stata stimata una prevalenza dello 0,9 per 100 abitanti e una incidenza dello 0,9 per 1.000.

È evidente, sia dagli studi sopra analizzati, come da altri qui non riportati (Bilato et al, 2009; Alonso et al, 2009; Miyasaka et al, 2006) la significativa variabilità nelle stime degli indici sia di prevalenza che di incidenza della FA.

Queste variazioni possono essere correlate sia a fattori strettamente legati ai differenti modelli di studio adottati come alle metodiche di accertamento della patologia, così come a reali differenze endemiche nella distribuzione geografica della fibrillazione atriale (Ovsyshcher, 2005).

Al fine di stimare l'impatto della FA sulla popolazione italiana sia in termini di prevalenza che di incidenza, sono stati proiettati sui residenti al primo gennaio 2011 per sesso e classi di età, i tassi specifici riportati nello studio di Murphy (Tabella 12.22).

Dalle proiezioni si stima al 2011 un numero di soggetti viventi affetti da FA pari ad oltre 703.000, ed un numero presunto di nuove diagnosi superiore a 75.000/anno.

Le stesse stime sono state quindi effettuate utilizzando i tassi di prevalenza ed incidenza forniti del lavoro del SER del Veneto per i soggetti più anziani (Tabella 12.23), in questo caso le stime indicano un numero di soggetti viventi affetti da FA di poco superiore al milione. Pertanto risulta plausibile valutare, sul territorio nazionale, un numero di soggetti prevalenti affetti da FA compreso tra 700.000 e 1.000.000.

Tabella 12.22 - Fibrillazione atriale: stima dei casi prevalenti ed incidenti Italia 2011
(tassi di prevalenza ed incidenza Murphy et al 2007)

Classi di età	Popolazione italiana al 1.1.2011 (fonte ISTAT)		Murphy 2007				STIMA			
			Prevalenza (x 100)		Incidenza (x 1000)		Casi al 01/01/2011		Nuovi casi anno	
			M	F	M	F	M	F	M	F
0-44	16.159.402	15.685.066	0,04	0,03	0,1	0	6.464	4.706	1.616	0
45-54	4.404.813	4.523.177	0,49	0,14	0,8	0,2	21.584	6.332	3.524	905
55-64	3.658.117	3.894.330	1,53	0,63	1,7	0,6	55.969	24.534	6.219	2.337
65-74	2.862.515	3.291.906	3,92	2,31	3,8	2,7	112.211	76.043	10.878	8.888
75-84	1.824.199	2.650.688	7,33	5,44	7,4	5,4	133.714	144.197	13.499	14.314
85+	504.228	1.168.001	8,42	6,46	8,6	7,4	42.456	75.453	4.336	8.643
Totale	29.413.274	31.213.168	0,94	0,79	0,099	0,076	372.397	331.266	40.072	35.086

Fonte: elaborazione CREA Sanità su dati Istat.

Tabella 12.23 - Fibrillazione atriale: stima dei casi prevalenti ed incidenti Italia, anno 2011
(tassi di prevalenza ed incidenza Ser Veneto)

Classi di età	Popolazione italiana al 1.1.2009 (fonte ISTAT)		SER Veneto 2009				STIMA			
			Prevalenza (x 100)		Incidenza (x 1000)		Casi al 01/01/2011		Nuovi casi anno	
			M	F	M	F	M	F	M	F
0-54	20.564.215	20.208.243	0,2	0,1	0,3	0,1	41.128	20.208	6.169	2.021
55-64	3.658.117	3.894.330	2,4	1,3	3,2	1,4	87.795	50.626	11.706	5.452
65-74	2.862.515	3.291.906	6,2	4,2	9,4	5,2	177.476	138.260	26.908	17.118
75-84	1.824.199	2.650.688	9,6	8	20,5	14,7	175.123	212.055	37.396	38.965
85+	504.228	1.168.001	9,9	9,1	35,8	28,8	49.919	106.288	18.051	33.638
Totale	29.413.274	31.213.168	1,8	1,7	3	2,9	531.441	527.438	100.230	97.194

Fonte: elaborazione CREA Sanità su dati Istat.

In tabella 12.24 si riportano le stime di prevalenza per singola Regione.

Come già accennato, l'impatto della patologia varia al crescere dell'età, complessivamente i soggetti con più di 75 anni risultano compresi, secondo le due stime proposte, tra 390.000 e 540.0000, di cui tra 117.000 e 156.000 ultra ottantacinquenni. In relazione al sesso, pur permanendo costantemente più bassi sia tassi di incidenza che di prevalenza nelle femmine, la netta maggioranza di femmine nelle classi di età avanzate fa sì che a partire dai 75 anni le donne siano, in valore assoluto, il numero maggiore di soggetti affetti da Fibrillazione Atriale, sia incidenti che prevalenti. Si noti come a partire dagli 85 anni le donne affette da questa

**Tabella 12.24 - Fibrillazione atriale: stima dei casi prevalenti per Regione e del tasso regionale di prevalenza x100 abitanti
Valori assoluti e %, anno 2011**

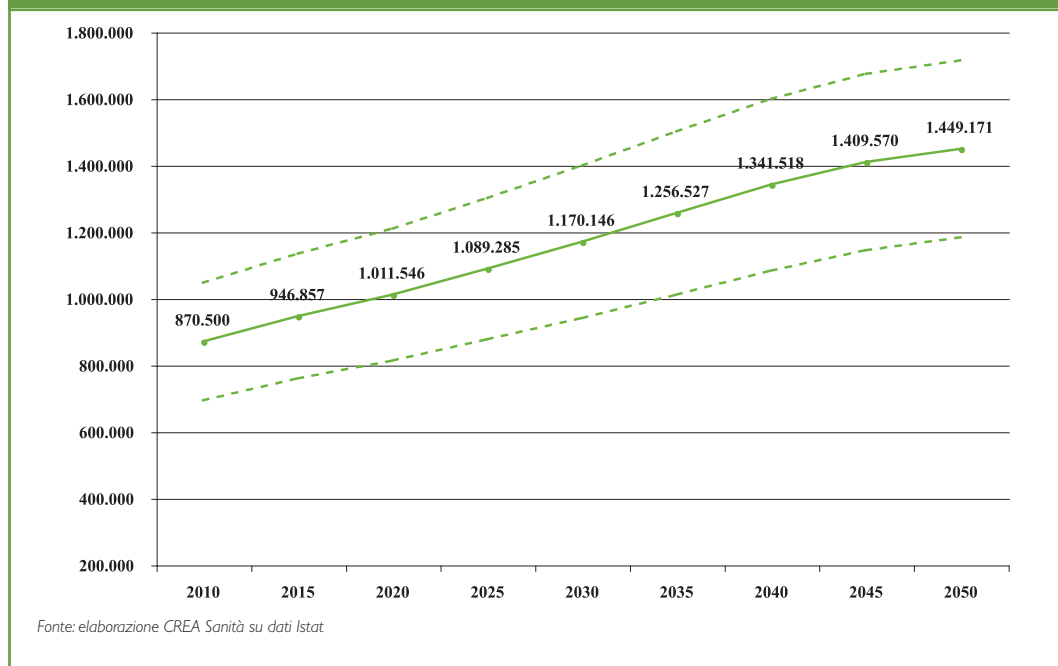
Regione	Murphy 2007				SER Veneto 2009			
	Maschi	Femmine	Totale	Prevalenza	Maschi	Femmine	Totale	Prevalenza
Piemonte	30.290	27.277	57.567	1,29	43.092	43.270	86.363	1,94
Valle d'Aosta	807	720	1.527	1,19	1.154	1.145	2.298	1,79
Lombardia	58.890	53.671	112.561	1,13	84.524	85.639	170.162	1,72
Pr. Aut. di Bolzano	2.776	2.399	5.176	1,02	3.989	3.840	7.829	1,54
Pr. Aut. di Trento	3.078	2.838	5.915	1,12	4.401	4.500	8.900	1,68
Veneto	29.423	26.695	56.119	1,14	42.093	42.472	84.565	1,71
Friuli Venezia Giulia	8.349	7.889	16.238	1,31	11.894	12.483	24.376	1,97
Liguria	12.336	11.811	24.147	1,49	17.358	18.573	35.930	2,22
Emilia Romagna	29.812	26.796	56.607	1,28	42.132	42.319	84.451	1,91
Nord	175.762	160.096	335.858	1,21	250.634	254.240	504.874	1,82
Toscana	26.062	23.555	49.617	1,32	36.858	37.245	74.103	1,98
Umbria	6.303	5.666	11.970	1,32	8.905	8.940	17.846	1,97
Marche	10.694	9.515	20.209	1,29	15.103	15.018	30.121	1,92
Lazio	34.253	30.434	64.687	1,13	48.898	48.659	97.557	1,70
Centro	77.312	69.170	146.483	1,23	109.765	109.862	219.627	1,84
Abruzzo	8.834	7.738	16.572	1,23	12.509	12.236	24.745	1,84
Molise	2.177	1.935	4.111	1,29	3.066	3.047	6.112	1,91
Campania	29.495	25.464	54.959	0,94	42.691	41.023	83.714	1,43
Puglia	23.566	20.052	43.617	1,07	33.832	32.179	66.011	1,61
Basilicata	3.777	3.177	6.954	1,18	5.340	5.042	10.382	1,77
Calabria	12.081	10.079	22.160	1,10	17.231	16.067	33.298	1,66
Sicilia	29.228	25.050	54.278	1,07	41.831	40.087	81.918	1,62
Sardegna	10.166	8.504	18.670	1,11	14.542	13.654	28.196	1,68
Sud	79.928	68.445	148.373	1,05	114.668	109.595	224.263	1,58
Italia	372.397	331.266	703.662	1,16	531.441	527.438	1.058.879	1,75

Fonte: elaborazione CREA Sanità su dati Istat

patologia risultino quasi il doppio dei maschi.

L'andamento della patologia nel tempo risulta pertanto fortemente legato alle dinamiche demografiche della popolazione italiana, che come noto evidenzia un progressivo e marcato invecchiamento. Si riportano in figura 12.8 le stime di prevalenza della FA sulla evoluzione della popolazione italiana, secondo le previsioni Istat (ipotesi centrale), la stima è il valore centrale dell'intervallo determinato applicando per sesso e classe di età i tassi di prevalenza del SER Veneto (valore massimo) e quelli ricavati dal lavoro di Murphy (valore minimo), evidenziati nel grafico con la linea tratteggiata. Si rileva un incremento quinquennale della casistica compreso tra i 50.000 e gli 80.000 casi, con un peso costantemente crescente sui soggetti affetti da FA degli ultra settantacinquenni.

**Figura 12.8 - Fibrillazione atriale, stima dei casi prevalenti sulla popolazione italiana (previsioni Istat – ipotesi centrale)
Valori assoluti, anni 2010-2050**



Più complessa è la stima di soggetti eleggibili al trattamento con anticoagulanti, che secondo la specifica determina AIFA¹⁰, dovrebbero presentare uno o più dei seguenti fattori di rischio:

- precedente ictus, attacco ischemico transitorio o embolia sistemica (ES)
- frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 40%
- insufficienza cardiaca sintomatica,
- ≥ classe 2 della classificazione della New York Heart Association (NYHA)
- età ≥ 75 anni
- età ≥ 65 anni associata con una delle seguenti condizioni: diabete mellito, coronaropatia o ipertensione.

La stessa determina non stima tanto il numero atteso di soggetti da trattare, quanto il tetto massimo di spesa che si dovrebbe attestare, a regime, sui € 5 mln./mese.

Per la Francia lo stesso provvedimento sui NAO, assunto dalla *Haute Autorité de Santé* (HAS) nel febbraio 2012, che prevede nella FA criteri di eleggibilità sovrapponibili a quelli adottati in Italia, stima la popolazione bersaglio pari al 88% del totale¹¹.

¹⁰ Vedi determina 495 pubblicata sulla GU n° 127 del primo giugno 2013, relativa alla rimborsabilità del dabigatran, primo NAO autorizzato in Italia per la FA non ventricolare.

¹¹ Inchiesta CEGEDIM effettuata sui 60.328.037 cittadini francesi che hanno effettuato almeno un consulto presso i Medici di Medicina Generale nel 2009 (prevalenza di FA pari allo 0,9%, l'88% mostrava almeno un fattore di rischio CHADS 2)

Pertanto ribaltando lo stesso parametro sui casi di FA prevalenti così come precedentemente stimati, si può ipotizzare che i soggetti eleggibili al trattamento con i NAO siano compresi tra i 600.000 e i 930.000.

Non è altrettanto immediata la valutazione di quanti siano attualmente in Italia i soggetti con FA trattati con la terapia anticoagulante tradizionale. Secondo quanto riportato nel Rapporto OSMED 2008, la prevalenza d'uso di farmaci anticoagulanti in pazienti con FA risulta rispetto alla stratificazione per rischio di ictus, del 15% nel basso rischio, del 32% nel rischio intermedio e del 38% nei pazienti ad alto rischio. Pertanto si evidenzia sia una quota di trattamenti inappropriati nei pazienti a basso rischio che un preoccupante sottotrattamento in coloro che invece presentano un rischio consistente di incorrere in un evento cardioembolico. A conferma di ciò, come emerso dallo studio ATA AF (*AntiThrombotic Agents Atrial Fibrillation*) realizzato con i cardiologi dell'ANMCO su oltre 7.000 pazienti, la quota di essi provenienti da reparti di medicina generale con diagnosi di FA a rischio di ictus con prescrizione di farmaci anticoagulanti non supera il 50%.

Come già ricordato uno dei rischi cardioembolici maggiori in soggetti affetti FA è l'ictus ischemico in caso di mancato trattamento o con trattamento inadeguato indice di coagulazione sotto il range terapeutico, emorragico in caso di indice di coagulazione sopra il range terapeutico.

Complessivamente in Italia il numero di ricoveri con diagnosi di ictus risultano nel 2010 pari ad oltre 165.000 (SDO 2010), di cui il 74% di tipo ischemico ed il 26% emorragico. Diagnosi concomitante di FA si rileva nell'11% degli ictus emorragici ed in circa il 20% degli ictus ischemici, per un totale di oltre 27.000 casi. Tali cifre, se pur estremamente elevate, sono da ritenere sottostimate, in quanto non ricomprendono in generale gli ictus fatali che non determinano un ricovero ospedaliero, e per quanto riguarda la FA, non sempre vengono riportate nelle SDO in modo esaustivo tutte le diagnosi concomitanti.

12.4.3. Tromboembolismo venoso: caratteristiche e impatto epidemiologico

Si definisce tromboembolismo venoso (TEV) l'ostruzione, parziale o completa, di una o più vene del circolo profondo. È una condizione che può portare ad un peggioramento dello stato di salute fino alla morte, manifestandosi come trombosi venosa profonda (TVP) o embolia polmonare (EP), la complicanza più temibile della TEV, causata dalla migrazione nel circolo arterioso polmonare di un trombo o di suoi frammenti. (CADTH, 2009)

La TEV rappresenta la più comune causa di patologia cardiovascolare dopo l'infarto del miocardio e l'ictus ischemico cerebrale (Di Minno, 2007).

La patogenesi è multifattoriale e coinvolge sia fattori acquisiti sia fattori ereditari. Nei pazienti con fattori di rischio transitorio, in particolar modo in coloro che si sottopongono a interventi chirurgici, il rischio di TEV è ulteriormente aumentato in caso di coesi-

stenza di altri fattori di rischio come ad esempio l'età avanzata, o un pregresso episodio di TEV (Di Minno, 2007).

In ambito chirurgico, quella ortopedica maggiore e quella oncologica si associano frequentemente a complicanze tromboemboliche, ma anche la chirurgia d'urgenza, a causa delle condizioni spesso critiche dei pazienti.

Altre patologie, o particolari condizioni, che predispongono all'insorgenza di eventi trombo embolici sono: l'infarto acuto del miocardio, le patologie di tipo neurologico che comportino l'immobilizzazione del paziente, il ricovero in unità di cura intensiva, le patologie oncologiche, la gravidanza e il puerperio, l'insufficienza cardiaca, l'insufficienza respiratoria, alcune malattie reumatiche, le malattie infiammatorie intestinali e le malattie infettive. Stime epidemiologiche della patologia sono difficili da reperire in letteratura anche perché la TEV è spesso asintomatica, frequentemente diagnosticata erroneamente e non riconosciuta quale causa di morte (a causa del basso numero di autopsie eseguite).

La TEV interessa prevalentemente le fasce anziane della popolazione: si rileva, infatti, un netto incremento di incidenza a partire dai 65 anni. Di fatto, se complessivamente l'incidenza nella popolazione è mediamente di circa 100 casi per 100.000 abitanti, nell'età avanzata è di due o tre volte più alta (Di Minno, 2007).

Per l'Italia si stima che la PVP abbia una incidenza che varia tra i 50 e 150 nuovi casi ogni 100.000 abitanti, ossia compresa fra lo 0,5 e l'1,5%, mentre la prevalenza sarebbe compresa tra il 2,5 e il 5% (Browse, 1999). Applicando questi indici alla popolazione italiana, si rileva una stima di incidenza della DVT tra i 30.000 e 90.000 nuovi casi/anno e una prevalenza tra 1,5 e 3 mln. di soggetti. Tale variabilità rende sicuramente complessa qualsiasi strategia di intervento, sia di tipo preventivo che assistenziale.

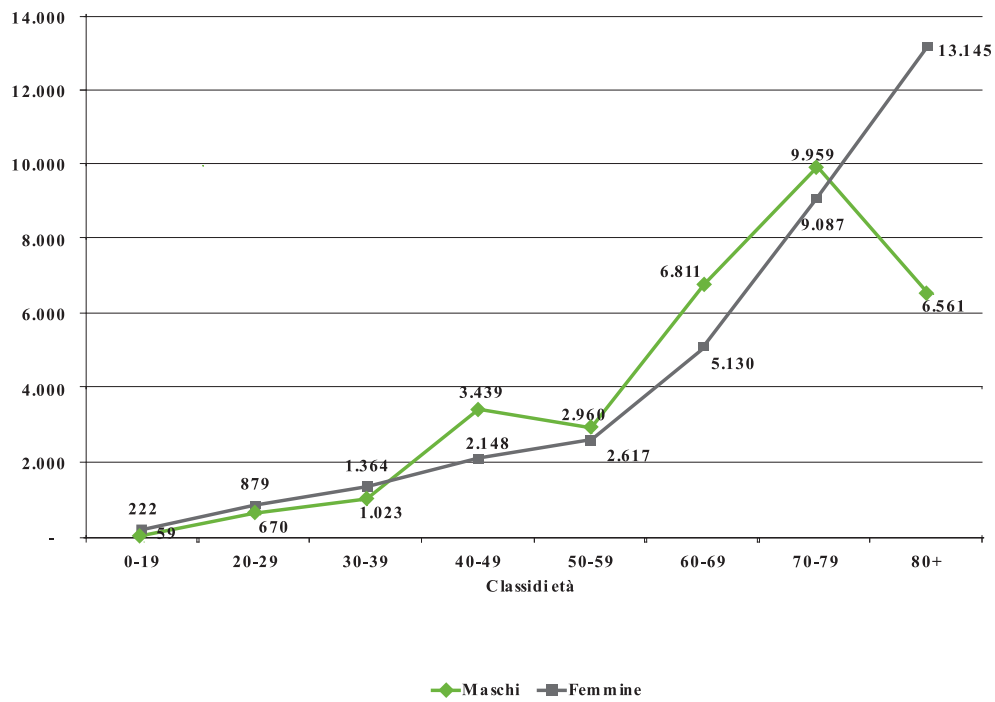
Ancora più complesso è il problema della PE per la quale si stimano circa 60.000 casi in Italia (Torbicki, 2000).

La PE massiva è una delle principali cause di morte dei pazienti ospedalizzati con circa 50.000 decessi l'anno; la mortalità immediata è del 10%, percentuale che, nei casi che sopravvivono all'esordio, sale al 30% nei primi 3 mesi (Torbicki, 2000; Mandelli, 1997).

In assenza di tromboprofilassi, gli interventi di chirurgia ortopedica maggiore determinano un rischio di VTE particolarmente elevato.

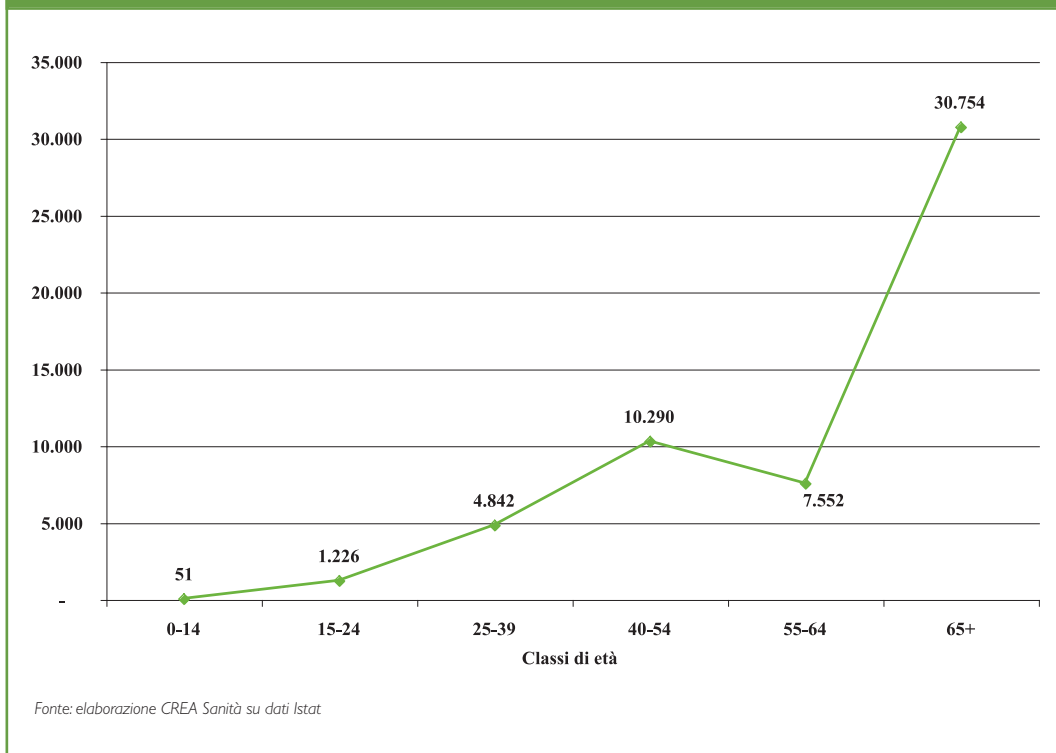
Si riportano in figura 12.9 e 12.10 le stime dei casi incidenti di TEV sulla popolazione residente non ospedalizzata al primo gennaio 2011, secondo i tassi indicati da Heit (2001) e Di Minno (2007).

Figura 12.9 - Stima del numero di nuovi casi annui di soggetti con tromboembolismo venoso in Italia (incidenza secondo lo studio di Heit et al. 2001, popolazione italiana al 1.1.2011)



Fonte: elaborazione CREA Sanità su dati Istat

Figura 12.10 - Stima del numero di nuovi casi annui di soggetti con tromboembolismo venoso in Italia (incidenza secondo lo studio di Di Minno et al. 2007, popolazione italiana al 1.1.2011)



12.4.4. Artroprotesi: casistica e impatto epidemiologico

In assenza di tromboprolifassi, gli interventi di chirurgia ortopedica maggiore determinano un rischio di VTE particolarmente elevato, per tale motivo è ormai consolidata la buona prassi di effettuare una profilassi preventiva specifica, sostanzialmente con eparine a basso peso molecolare.

Nella protesi elettiva d'anca, in assenza di profilassi, l'incidenza di TVP risulta intorno al 50%, mentre quella di EP fatali è intorno al 2%. Nell'artroprotesi elettiva di ginocchio il rischio di complicanze tromboemboliche venose è ancora più elevato (60-80% di TVP senza profilassi) (Geerts 2004).

Al fine di valutare il numero dei potenziali soggetti eleggibili al trattamento con i NAO post intervento di artroprotesi d'anca o di ginocchio è stata effettuata una verifica di tale attività chirurgica sui flussi di ricovero ordinario (SDO 2010). Complessivamente il numero di interventi di artroprotesi d'anca e di ginocchio a carico del SSN è risultato pari a 154.150 (di cui 331 su cittadini stranieri non considerati nell'analisi svolta per Regione di residenza dei pazienti).

In Tabella 12.25 si riporta il numero degli interventi di anca e ginocchio effettuati nel 2010, l'età media all'intervento e la degenza media in acuzie per tipologia di intervento e per sesso.

Tabella 12.25 - Interventi di artroprotesi in Italia - Distribuzione per sesso, età e degenza media
Valori assoluti e %, anno 2010

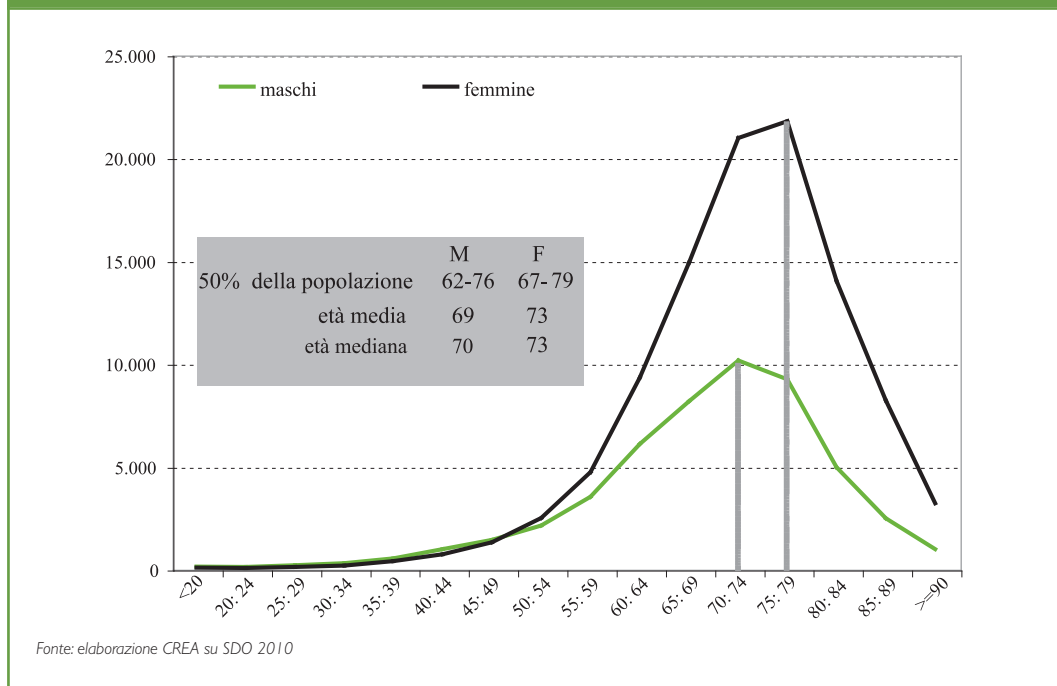
Intervento	Artroprotesi d'anca		Artroprotesi di ginocchio	
	N°	%	N°	%
Genere				
Maschi	33.592	36,47%	18.484	29,79%
Femmine	58.516	63,53%	43.558	70,21%
Totale	92.108		62.042	
Età	Media	DS	Media	DS
Maschi	69,1	13,19	68,8	10,38
Femmine	74,4	11,66	70,6	8,11
Totale	72,5	12,5	70,1	8,88
Degenza	Media	DS	Media	DS
Maschi	11,3	7,78	9,2	5,67
Femmine	12,2	8,12	9,4	5,63
Totale	11,9	8,01	9,3	5,64

Fonte: elaborazioni CREA Sanità su dati Ministero della Salute - SDO 2010

Il rapporto tra i sessi evidenzia una netta prevalenza femminile, complessivamente 66,2% vs 33,8%, che risulta ancora più evidente nell'artroprotesi di ginocchio (70,2%). Tra i due sessi si rileva per entrambi i tipi di intervento una differenza nell'età media all'intervento, marcatamente superiore nella popolazione femminile.

In tabella 12.26 si riportano i numeri degli interventi, disaggregati per Regione di residenza, relativi agli anni 2000, 2005 e 2010. Esaminando i dati, risulta indubbio il netto incremento di tali interventi nel decennio considerato: +68% a livello nazionale (in particolare +44,7% tra il 2000 ed il 2005 e +16% tra il 2005 ed il 2010). Estremamente significativo è il dato del Sud Italia e delle Isole, più che raddoppiato: da 19.000 interventi nel 2000 a oltre 41.000 nel 2010. Rispetto ai volumi del 2005, si rileva un dato in controtendenza per Lombardia ed Emilia Romagna nel Nord (-3% e -21% rispettivamente) e per l'Abruzzo nel Sud (5%).

Figura 12.11 - Interventi di artroprotesi distribuzione per sesso ed età Italia, anno 2010



La Figura 12.12 riporta per ogni Regione i tassi di incidenza degli interventi di artroprotesi di anca e di ginocchio nella popolazione ultra sessantenne.

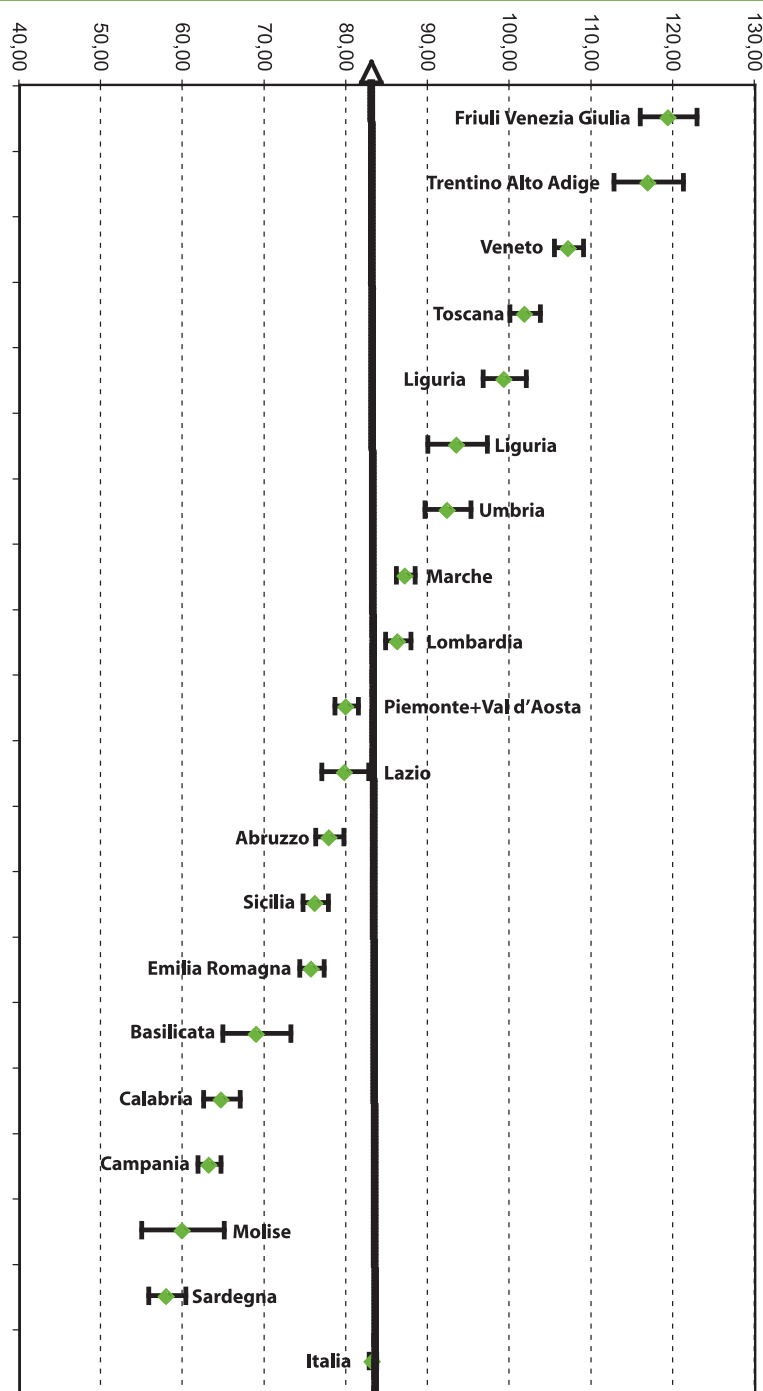
Dal grafico risultano evidenti le diverse incidenze regionali con un forte gradiente Nord Sud. Tale differenza può essere interpretata come indice di maggiori difficoltà di accesso alle cure da parte della popolazione meridionale si ricorda che l'artroprotesi è considerata uno degli interventi "critici" del SSN, a causa di lunghe liste di attesa a fronte di una domanda crescente anche a causa del progressivo invecchiamento della popolazione.

**Tabella 12.26 - Interventi per artroprotesi d'anca e di ginocchio
Per Regione di residenza
Valori assoluti e variazioni %, anni 2000-2010**

	Anno			Variazioni %	
	2000	2005	2010	10 vs '00	10 vs '05
Italia	91.598	132.510	153.819	68%	16%
Piemonte	7.542	11.529	12.754	69%	11%
Valle d'Aosta	134	156	434	224%	178%
Lombardia	18.630	26.076	25.475	37%	-2%
P.A. di Bolzano	1.063	1.448	1.739	64%	20%
P.A. di Trento	604	791	1.541	155%	95%
Veneto	9.464	13.331	15.318	62%	15%
Friuli Venezia Giulia	2.951	3.801	4.934	67%	30%
Liguria	3.162	4.262	5.977	89%	40%
Emilia Romagna	10.209	14.069	11.048	8%	-21%
Nord	53.759	75.463	79.220	47%	5%
Toscana	7.428	10.973	12.660	70%	15%
Umbria	1.895	2.688	2.769	46%	3%
Marche	2.618	3.514	4.572	75%	30%
Lazio	6.892	10.486	13.548	97%	29%
Centro	18.833	27.661	33.549	78%	21%
Abruzzo	2.383	3.538	3.352	41%	-5%
Molise	403	557	635	58%	14%
Campania	4.656	7.251	9.506	104%	31%
Puglia	4.106	6.244	9.049	120%	45%
Basilicata	438	584	1.260	188%	116%
Calabria	1.454	2.078	3.670	152%	77%
Sicilia	4.273	7.197	10.709	151%	49%
Sardegna	1.293	1.937	2.869	122%	48%
Sud e isole	19.006	29.386	41.050	116%	40%

Fonte: elaborazione CREA Sanità su dati SDO 2010

Figura 12.12 - Incidenza di artroprotesi d'anca e di ginocchio per Regione di residenza
Tasso per 10.000 abitanti di 60 anni e più - CI. 95%

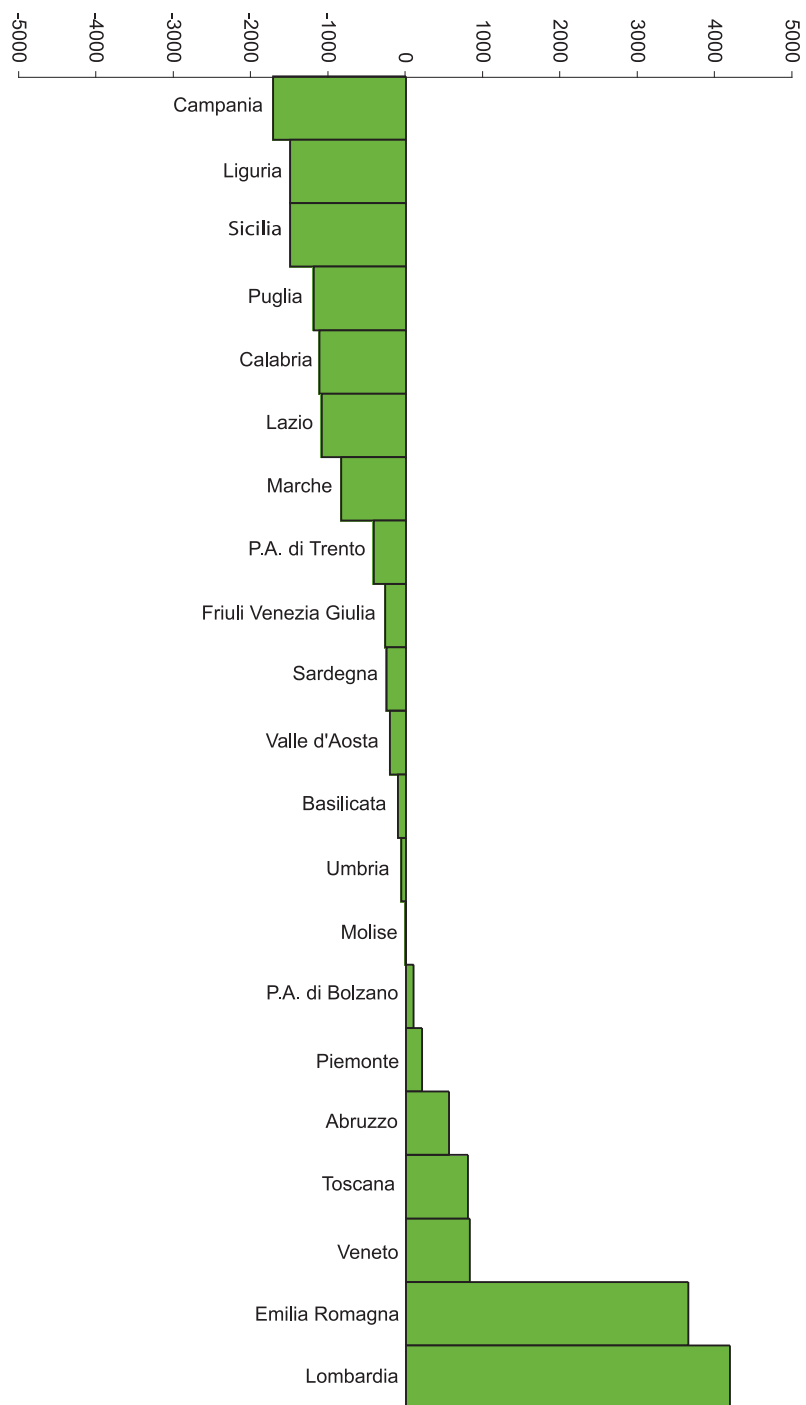


Fonte: elaborazione CREA Sanità su dati SDO 2010

Per quanto riguarda la capacità produttiva delle Regioni riportato in figura 12.13, dove il segno indica il deficit o surplus produttivo, si evidenzia come oltre 21.000 soggetti effettuino l'intervento in mobilità, ovvero in una Regione diversa da quella di residenza.

Tale fenomeno potrebbe influire nella garanzia e nel controllo della corretta profilassi post dimissione, giocando a favore dei NAO che prevedono una somministrazione orale, rispetto alle eparine che sono somministrate per iniezioni sottocute, e possono richiedere un supporto infermieristico nella somministrazione domiciliare soprattutto nei pazienti più anziani.

Figura 12.13 - Interventi di artroprotesi
Confronto tra produzione e domanda interna per Regione
Anno 2010

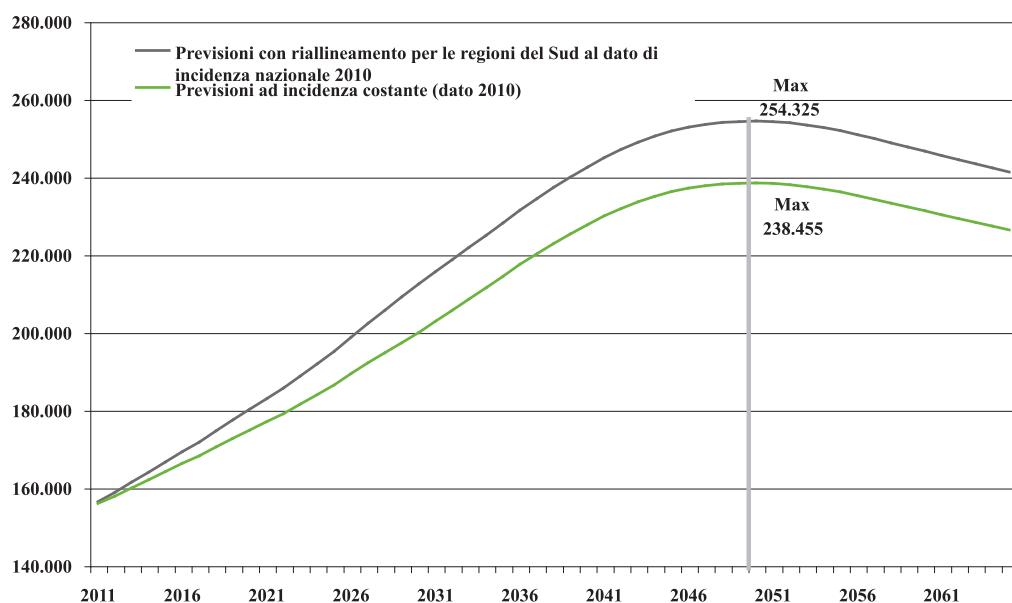


Fonte: elaborazione CREA Sanità su dati SDO 2010

Va immediatamente rilevato che l'incidenza degli interventi è fortemente legata all'età e, dato il rapido invecchiamento della popolazione italiana, questo comporta (assumendo la costanza dei tassi di intervento per età) un progressivo aumento dei pazienti da trattare e quindi delle giornate di profilassi attese. In Figura 12.14 si riporta la proiezione dei casi incidenti di chirurgia ortopedica maggiore. Il *trend* è stato stimato sia presupponendo che si mantenga costante il tasso di incidenza per età, sesso e Regione di residenza, dove quindi l'incremento è determinato dal solo invecchiamento della popolazione, che presupponendo che anche per le Regioni del Sud Italia si tenda a raggiungere, per i soggetti con più di 60 anni, almeno un tasso di incidenza equivalente all'attuale dato nazionale. In quest'ultimo caso l'incremento della casistica nel tempo risulta marcatamente più significativo.

L'incremento quinquennale della casistica del 6,5-7,0% nell'ipotesi di incidenze costanti, e del 7,0-8,5% nell'altro caso, si mantiene fino al 2050, dove si raggiunge il valore massimo, comportando un incremento annuo di interventi da 2.000 a 3.500 nelle due ipotesi, per poi ridiscendere. L'inversione di tendenza si deve alle caratteristiche strutturali delle previsioni di popolazione dell'Istat, in particolare nell'ipotesi centrale qui utilizzata,

Figura 12.14 - Chirurgia Ortopedica maggiore, stima del numero di interventi annui sulla popolazione italiana (previsioni Istat - ipotesi centrale) Anni 2010-2065



Fonte: elaborazione CREA Sanità

oltre al progressivo invecchiamento della popolazione, alla marcata e crescente denatalità si prevede una contrazione anche dei tassi di immigrazione, tanto da indicare un decremento della popolazione residente a partire dal 2042.

12.4.5. NAO: definizione della popolazione bersaglio e prima valutazione di impatto economico

Si riporta in tabella 12.27 la sintesi della popolazione bersaglio così come definita nei sottoparagrafi precedenti, al 2011 e la proiezione al 2015 e al 2020, sia in termini di casi in numero assoluto che di potenziali giornate di trattamento, nell'ipotesi che tutti i soggetti eleggibili vengano trattati con anticoagulanti. Per quanto riguarda le giornate di trattamento sono state calcolate in 365 pro-capite per i pazienti affetti da fibrillazione atriale, in 30 giorni per i pazienti sottoposti a protesi d'anca (circa il 62% del totale) e 14 giorni per i pazienti sottoposti ad artroprotesi di ginocchio. Per quanto riguarda il dato relativo ai casi incidenti di TVP, si è stimato un trattamento medio di 150 die/anno pro-capite, essendo possibili due diversi schemi terapeutici: una terapia di breve durata (3-6 mesi) in presenza di fattori di rischio transitori (intervento chirurgico, traumatismo, immobilizzazione), ed una terapia sine finem in presenza di fattori di rischio permanenti (carenze inibitori fisiologici, TVP recidivanti, ipertensione polmonare, EP, etc.).

Pertanto le giornate di trattamento rappresentano, nei diversi scenari di stima proposti, il massimo atteso nell'ipotesi che tutti i soggetti eleggibili al trattamento vengano in contatto con il SSN e quindi immessi in un percorso di diagnosi e trattamento. Se questo è sicuramente possibile per quanto riguarda la chirurgia ortopedica maggiore, per la quale peraltro è già consolidata e praticata una profilassi adeguata con eparina, è altamente improbabile che si possa pervenire ad una copertura totale delle altre due tipologie di pazienti, pertanto l'utilità di tale stima è quella di definire comunque un tetto massimo plausibile di spesa. In particolare se si considera il prezzo *ex factory* negoziato con AIFA per la FA, pari a 2,12 € /die¹², il tetto di spesa massimo si attesta tra € 500 mln. e € 750 mln. Il peso reale sulla spesa farmaceutica dei NAO, anche presupponendo che non vi sia la volontà di limitarne l'accesso ai soli pazienti instabili o con controindicazioni al trattamento classico e che si proceda ad uno *schift* progressivo verso questi nuovi farmaci per i pazienti già in trattamento, sarà comunque significativamente lontano dal tetto massimo ipotizzato. Questo anche in funzione da una parte dei soggetti non diagnosticati che, sia per FA e TVP, rappresentano una fetta non marginale della popolazione bersaglio, e dall'altra da tutti coloro che pur diagnosticati ed a rischio per eventi trombo embolici presentino comunque controindicazioni al trattamento anticoagulante. Bisogna inoltre tenere conto che il peso dei costi aggiuntivi per i NAO sarà in parte controbilanciato dalla minore spesa per warfarina ed eparina per i pazienti che passano al nuovo trattamento, minori costi che se estremamente limitati per la warfarina possono rappresenta-

¹² Prezzo concordato per Dabigatran, prima molecola che ha avuto in Italia l'indicazione per la FA (G.U. n° 127 del 1.6.2013)

re una quota più consistente per le eparine. Per le eparine inoltre, l'impianto federalista o semi-federalista del SSN fa sì che il loro peso sulla spesa farmaceutica territoriale differisca anche in modo sensibile da Regione a Regione essendo queste quasi ovunque sul territorio nazionale in distribuzione diretta o per conto.

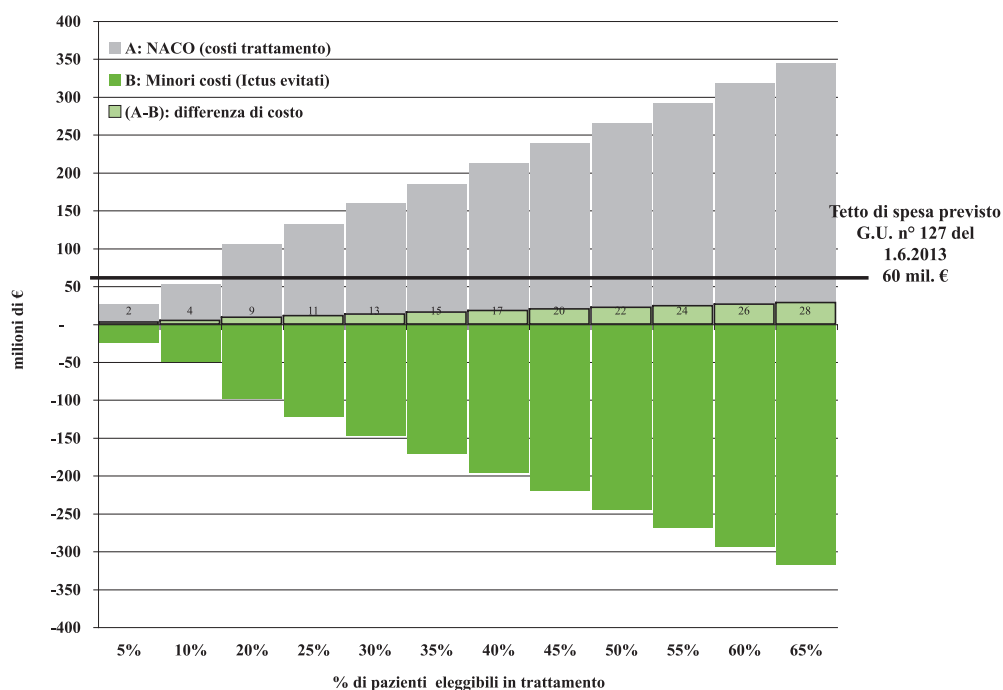
Per quanto riguarda la FA, patologia a maggior impatto in termini epidemiologici e quindi di spesa, si abbozza in figura 12.14 una stima sia dei costi dei NAO per quote crescenti di pazienti eleggibili in trattamento, che una stima dei minori costi legati al numero degli ictus evitati.

Tabella 12.27 - Terapia anticoagulante: stima della popolazione bersaglio e delle giornate annue di trattamento
Valori assoluti, anni 2011-2020

Patologia		Popolazione bersaglio			Giornate di trattamento (min.)		
		2011	2015	2020	2011	2015	2020
Fibrillazione Atriale	min	619.223	668.552	715.734	226,0	244,0	261,2
	max	931.813	997.917	1.064.587	340,1	364,3	388,6
Trombosi venosa profonda	min	54.716	57.196	59.584	8,0	8,5	8,9
	max	66.075	69.438	73.909	9,9	10,4	11,0
Chirurgia ortopedica maggiore	min	155.936	164.135	174.833	3,7	3,9	4,2
	max	156.405	166.608	180.145	3,7	4,0	4,3
Totale	min	829.875	889.883	950.151	238,0	256,5	274,4
	max	1.154.293	1.233.963	1.318.641	353,8	378,6	404,0

Fonte: elaborazione CREA Sanità su dati SDO 2010

Figura 12.15 - Fibrillazione Atriale – Stima dei costi legati all'introduzione dei NAO



Fonte: elaborazione CREA Sanità su dati SDO 2010

Le assunzioni sono state le seguenti:

- costo del trattamento 2,12 € /die (G.U. n° 127 del 1.6.2013)
- costo medio di gestione dell'ictus (solo fase acuta) 17.500 € (A.L.I.Ce Italia Onlus, 2011)
- rischio di ictus in paziente con FA non trattato 4,5% (Friberg, 2012).

Si prendono pertanto in considerazione solo alcuni dei costi a carico del SSN, a questi andrebbero aggiunti i maggiori costi diretti legati alla gestione del paziente post-ictus, ed i costi attuali della terapia compresi quelli connessi al monitoraggio INR. Mentre non sono stati considerati i costi indiretti, comunque rilevanti, che gravano sulle famiglie e sulla società sia per i pazienti attualmente in trattamento con warfarina che per la gestione ed il supporto ai pazienti colpiti da ictus.

Per quanto riguarda gli ictus evitabili stimati si sottolinea come questo numero, compreso tra 1.400 e 18.000 casi/anno ipotizzando quote variabili di soggetti trattati dal 5% al

65%, sia compatibile con gli ictus ischemici con diagnosi concomitante di FA intercettati dall'analisi sulle SDO 2010 pari a circa 23.000, cifra che, come già indicato, sicuramente sottostima il fenomeno.

Per quanto solo abbozzata, questa analisi mette in evidenza come il tetto di spesa previsto¹³, di cui si riporta in nota l'esatta formulazione in G.U., sia totalmente inadeguato, questo copre infatti al più un 10% dei pazienti a rischio.

L'indicazione di un tale tetto, che nella sua formulazione sembra perentorio, presuppone dunque a regime che vengano trattati con i NAO poco più di 77.000 pazienti. Questo significa, in pratica, la possibilità di trattare i pazienti instabili, i pazienti con controindicazioni alla warfarina e pochi altri. Pertanto chi è già in trattamento ed evidenzia un profilo stabile ed in *range* terapeutico della coagulazione, è destinato a proseguire con la warfarina. Pur non affrontando qui la eventuale maggiore efficacia dei NAO rispetto alle terapie tradizionali, che pure sembra evidenziarsi, è indiscutibile che questi nuovi farmaci intervengano positivamente sulla qualità della vita, non sono infatti più necessari sia i continui prelievi ematici che le restrizioni alimentari, profilandosi una iniquità tra chi è ammesso e chi no alle nuove terapie poco tollerabile.

Sempre dall'analisi del grafico si dimostra peraltro, uscendo da una logica esclusivamente finanziaria, come l'effetto dell'ampliamento della platea dei soggetti in trattamento permetta di ridurre significativamente i costi diretti legati agli episodi ischemici maggiori.

¹³ G.U. n° 127 del 1.06.2013: [...] *Tetto di spesa di euro 60 mln. Ex Factory per tutte le molecole (inibitori diretti della trombina e fattore Xa) indicate nella specifica patologia, equivalenti a 5 mln./mese. L'eventuale sfondamento di spesa verrà ripianato con le modalità dell'accordo negoziale sottoscritto. E' fatto, comunque, obbligo alle Aziende di fornire semestralmente i dati di vendita relativi ai prodotti soggetti al vincolo del tetto e il relativo trend dei consumi nel periodo considerato, segnalando, nel caso, eventuali sfondamenti anche prima della scadenza contrattuale. Qualora il tetto di spesa di € 60 mln. di fatturato EF al netto dell'IVA sia raggiunto prima dei 12 mesi successivi alla commercializzazione, l'Azienda si impegna a trattare gratuitamente i pazienti già in terapia. Il costo dei nuovi pazienti arruolati verrà comunque considerato al fine del calcolo dello sfondamento del tetto di spesa. Al fine di evitare uno sfondamento prima della fine dell'anno di commercializzazione, al raggiungimento del fatturato EF al netto di IVA di € 48 mln. per tutte le molecole (inibitori diretti della trombina e fattore Xa) indicate nella specifica patologia, si provvederà alla rinegoziazione del prezzo e delle condizioni negoziali.[...]*

12.4.6. Conclusioni

Come evidenziato, l'introduzione dei NAO comporterà inevitabilmente effetti rilevanti e significativi sia sul SSN ai più diversi livelli che sulla qualità di vita dei pazienti già in trattamento con warfarina.

In Italia l'accesso ai NAO ha registrato dei ritardi consistenti rispetto a tutti gli altri Paesi occidentali, spiegabili solo attraverso valutazioni di tipo esclusivamente finanziario. Questo nonostante che alla verifica dell'impatto economico, anche se limitata ai soli effetti sui sistemi sanitari come per il NICE in Gran Bretagna e per la HAS in Francia, i NAO abbiano ampiamente superato la prova e si siano dimostrati, se pur con alcune restrizioni, ampiamente costo-efficaci. Bisogna comunque rilevare che nel nostro paese, se pur territorialmente in modo non omogeneo, si è nel tempo sviluppata una rete di centri di controllo della terapia anticoagulante orale (Centri TAO) che ha definito una gestione stringente e codificata del paziente in trattamento con warfarina, determinando nei fatti un controllo del livello di rischio sia emorragico che ischemico per i pazienti in carico, inferiore che negli altri Paesi. Questo non toglie che la quota di sottotrattamento si mantenga anche in Italia, come già osservato, a livelli preoccupanti, vuoi perché permane comunque una quota di pazienti instabili, perché in ogni caso vi sono tipologie di pazienti che per diversi fattori, spesso legati all'età, non sono in grado di gestire correttamente la terapia con warfarina ed i rischi sopravanzano i vantaggi del trattamento, vuoi infine perché vi sono ancora aree significative del territorio dove non è possibile un corretto monitoraggio della coagulazione. Quello che è certo è che il tempo non è stato utilizzato per governare il cambiamento legato alla introduzione dei NAO, al fine di massimizzare i vantaggi della presenza di una rete territoriale comunque ricca di professionalità e competenze e dall'altra per promuovere una integrazione consapevole di tutte le altre professionalità che possono e devono intervenire per una corretta gestione diagnostico-terapeutica dei pazienti.

12.4.7. Riferimenti bibliografici (più recenti)

- A.L.I.Ce Italia Onlus (2011), *Ictus prima causa di disabilità in Italia*, <http://www.aliceitalia.org/>
- Alonso A., MD, Agarwal S.K., MD, Soliman E.Z., MD, et al., (2009), "Incidence of atrial fibrillation in whites and African-Americans: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study", *Am Heart J* 2009. 158: 111-117.
- Bilato C., MD, PhDa,* , Corti MC., MD, PhDb, Baggio G., MDc, et al., (2009), "Prevalence, Functional Impact, and Mortality of Atrial Fibrillation in an Older Italian Population (from the Pro.V.A. Study)", *Am J Cardiol* 2009. 104: 1092-1097.
- CADTH, (2009), *CADTH, Dabigatran or Rivaroxaban Versus Other Anticoagulants for Thromboprophylaxis After Major Orthopedic Surgery: Systematic Review of Comparative Clinical-Effectiveness and Safety*, Sept. 2009.
- Di Minno M., Tufano A., Pilotto A., et al., (2007), "Prevenzione del tromboembolismo venoso nell'anziano nel 2007: nuove strategie antitrombotiche nel paziente medico e chirurgico", *G Gerontol* 2007. 55:40-47.
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY (2012), "Evaluation of risk stratification schemes for

ischaemic stroke and bleeding in 182.678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study”, *Eur Heart J* 2012.

- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al., (2004), “Prevention of Venous Thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy”, *Chest* 2004;126;338S-400S DOI 10.1378/chest.126.3_suppl.338S.
- Heeringa J., van der Kuip D.A.M., Hofman A., Kors J.A., et al. (2006), “Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study”, *European Heart Journal* 2006. 27: 949-953.
- Miyasaka J., Barnes M.E., Gersh B.J., Cha S.S., et al., (2006), “Secular Trends in Incidence of Atrial Fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and Implications on the Projections for Future Prevalence”, *Circulation* 2006, 114: 119-125.
- Murphy N.F., Simpson C.R., Jhund P.S., et al. (2007), “A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland”, *Heart* 2007. 93: 606-616.
- Ovsyshcher E., MD, PhD, FESC, FACC, (2005), “Fibrillazione atriale: analisi epidemiologica”, *G Ital Aritmol Cardiotim* 2005. 1:1-5
- SER – IES (2009), “Epidemiologia della fibrillazione atriale. Dati dalla letteratura scientifica e dalle fonti informative disponibili”, *Bollettino informativo del Sistema Epidemiologico Regionale del Veneto* - n.4, dicembre 2009 pp.3-6.