

4° Supplemento al numero 23 2009 di Monitor

Trimestrale dell'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali

Poste Italiane SpA  
Spedizione in Abbonamento Postale 70% - Roma

I QUADERNI DI

monitor

→ Elementi di analisi e osservazione del sistema salute

HEALTH TECHNOLOGY  
ASSESSMENT

I QUADERNI DI

monitor

Elementi di analisi e osservazione del sistema salute

# HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Quaderno di Monitor n. 4

**Elementi di analisi  
e osservazione  
del sistema salute**

Trimestrale dell'Agencia nazionale  
per i servizi sanitari regionali

Anno VIII Numero 23 2009

**Direttore**

Fulvio Moirano

**Direttore responsabile**

Chiara Micali Baratelli

**Comitato scientifico**

Coordinatore: Gianfranco Gensini  
Componenti: Aldo Ancona, Anna Banchemo,  
Antonio Battista, Norberto Cau,  
Francesco Di Stanislao, Nerina Dirindin,  
Gianluca Fiorentini, Elena Granaglia,  
Roberto Grilli, Elio Guzzanti, Carlo Liva,  
Sabina Nuti, Francesco Ripa di Meana,  
Federico Spandonaro, Francesco Taroni

**Editore**

Agencia nazionale  
per i servizi sanitari regionali  
Via Puglie, 23 - 00187 ROMA  
Tel. 06.427491  
www.agenas.it

**Progetto grafico, editing  
e impaginazione**



**Health Communication srl**  
Edizioni e servizi di interesse sanitario

Via V. Carpaccio, 18  
00147 Roma

**Stampa**

Cecom  
Bracigliano (Sa)

Registrazione  
presso il Tribunale di Roma  
n. 560 del 15.10.2002

Finito di stampare  
nel mese di settembre 2009



Periodico associato  
all'Unione Stampa  
Periodica Italiana

**agenas** | AGENZIA NAZIONALE PER  
I SERVIZI SANITARI REGIONALI

*L'Agencia Nazionale per i servizi sanitari regionali è un ente con personalità giuridica di diritto pubblico che svolge un ruolo di collegamento e di supporto decisionale per il Ministero della Salute e le Regioni sulle strategie di sviluppo del Servizio sanitario nazionale. Questa funzione si articola nelle seguenti specifiche attività: la valutazione di efficacia dei livelli essenziali di assistenza; la rilevazione e l'analisi dei costi; la formulazione di proposte per l'organizzazione dei servizi sanitari; l'analisi delle innovazioni di sistema, della qualità e dei costi dell'assistenza; lo sviluppo e la diffusione di sistemi per la sicurezza delle cure; il monitoraggio dei tempi di attesa; la gestione delle procedure per l'educazione continua in medicina.*

**L'Agencia oggi** | Presidente Renato Balduzzi

Direttore Fulvio Moirano

Consiglio di amministrazione Carlo Lucchina, Pier Natale Mengozzi, Filippo Palumbo, Giuseppe Zuccatelli

Collegio dei revisori dei conti Emanuele Carabotta (Presidente), Nicola Begini, Bruno De Cristofaro

**I settori di attività dell'Agencia** | Monitoraggio della spesa sanitaria • Livelli di assistenza • Organizzazione dei servizi sanitari • Qualità e accreditamento • Innovazione, sperimentazione e sviluppo • Documentazione, informazione e comunicazione • Affari generali e personale • Ragioneria ed economato

**www.agenas.it**

Sul sito dell'Agencia sono disponibili tutti i numeri di 

# HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

<b>IL RUOLO DI AGENAS NELL'HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT</b>	
<i>Renato Balduzzi e Fulvio Moirano</i> .....	4
<b>IL FUTURO DELL'HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT</b>	
<i>Panos Kanavos</i> .....	7
<b>PROSPETTIVE DI SVILUPPO DELL'HTA IN EUROPA</b>	
<i>Marina Cerbo, Alessandra Lo Scalzo</i> .....	17
<b>I REPORT DI HTA PRODOTTI DA AGENAS</b>	
<b>Presentazione</b>	
<i>Laura Velardi, Thomas Jefferson</i> .....	23
<b>I Report</b>	
Videocapsula endoscopica (VCE) .....	28
Sostituzione totale dell'anca .....	51
Test rapidi (bed-side) per la diagnosi dell'influenza .....	65
<b>IL PROGETTO COTE DI AGENAS:</b>	
<b>un sistema di Horizon Scanning per il contesto italiano</b>	
<i>di Marina Cerbo, Antonella Cavallo, Antonio Migliore, Maria Rosaria Perrini</i> .....	85

EDITORIALE

# IL RUOLO DI AGENAS NELL'HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

4

i Quaderni di **Monitor**

di Renato Balduzzi \* e Fulvio Moirano\*\*

\* Presidente \*\* Direttore

Agenas - Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali

Il presente *Quaderno di Monitor* è interamente dedicato all'approfondimento dei temi legati allo sviluppo di strumenti atti ad una valutazione sistematica delle tecnologie sanitarie (Health Technology Assessment, HTA) poiché riteniamo che questa attività rappresenti uno dei punti qualificanti del ruolo che l'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali svolge nella sua azione di supporto e sostegno alle Regioni nella loro azione di programmazione in ambito sanitario.

La Legge Finanziaria per il 2007 ha previsto, infatti, che il Ministero della Salute, avvalendosi della Commissione Unica Dispositivi Medici (CUD) e della collaborazione istituzionale dell'ISS e dell'Agenas, promuova la “realizzazione di studi sull'appropriatezza dell'impiego di specifiche tipologie di dispositivi medici, anche mediante comparazione dei costi rispetto a ipotesi alternative”. Inoltre, la Conferenza Unificata per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome, nel settembre 2007, nell'indicare gli obiettivi strategici dell'Agenzia, ha evidenziato come Agenas debba esercitare un ruolo di “supporto alle Regioni per la promozione di attività stabili a livello regionale e locale di programmazione e valutazione dell'introduzione e gestione delle innovazioni tecnologiche (Health Technology Assessment – HTA) e diffusione in ambito regionale dei risultati degli studi e delle valutazioni effettuate a livello centrale, favorendo l'adozione di comportamenti coerenti con tali risultati”.

A questo riguardo, del resto, è opportuno sottolineare come la valutazione delle tecnologie si inserisca a pieno titolo nell'azione a largo raggio di valutazione (*assessment*) delle prestazioni erogate, dei costi, dell'organizzazione dei servizi che rappresenta, oggi, il mandato principale assegnato all'Agenzia.

Nell'esercitare il proprio ruolo nazionale di supporto e promozione delle attività di HTA presso tutte le Regioni, Agenas ha compiuto una prima ricognizione di quanto già in essere a questo riguardo. Dalla nostra rilevazione risulta che le Regioni italiane che hanno attivato strumenti di controllo/monitoraggio dell'innovazione tecnologica sono la Campania, l'Emilia Romagna, la Liguria, la Lombardia, il Piemonte, la Toscana e il Veneto. In particolare, la Lombardia, il Veneto, la Campania e la Liguria hanno introdotto l'HTA attraverso programmi emanati con atti regionali (DGR 8/7856/2008; DGR 2187/2008; DGR 1370/2008), mentre l'Emilia Romagna ha attivato il processo direttamente a livello di Agenzia Sanitaria Regionale, istituendo l'Osservatorio Regionale per l'Innovazione.

Per quanto attiene alle motivazioni che hanno indotto l'attivazione di programmi di HTA, abbiamo constatato che esse sono comuni in tutte le Regioni e si possono riassumere nella necessità di governare, nell'ambito delle attività di ricerca e innovazione, i processi di adozione di tecnologie diagnostiche e terapeutiche innovative,

definendone i processi di valutazione, di monitoraggio dell'acquisizione e d'uso.

Rispetto alle metodologie, dall'analisi effettuata dall'Agenzia, risulta che le Regioni adottano diverse attività/funzioni per la realizzazione dei programmi di HTA, per:

- identificare le tematiche ritenute rilevanti a livello regionale e locale su cui promuovere l'attività di ricerca;
- individuare le tecnologie emergenti;
- sostenere le attività dei Collegi di direzione aziendali sui temi dell'innovazione tecnologica, clinica e organizzativa;
- valutare quelle tecnologie innovative sanitarie ritenute "meritevoli";
- consentire il governo dei processi di adozione di alte tecnologie diagnostiche e terapeutiche;
- sviluppare processi informativi (linee guida) sull'uso di specifiche tecnologie e procedure;
- nominare commissioni regionali di esperti in grado di promuovere tutte le iniziative necessarie;
- organizzare *task force* regionali costituite da esperti e da referenti di singole aziende sanitarie, ospedaliere e universitarie.

Proprio con l'intenzione di sviluppare le capacità valutative a livello regionale, e per valorizzare le esperienze e le competenze presenti nelle singole realtà, l'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali ha aderito, nel corso di un recente incontro con i rappresentanti delle Regioni e delle Province Autonome (Assessorati alla sanità e Agenzie regionali) ad una proposta, avanzata da alcuni rappresentanti del gruppo, di creare una rete di collaborazione tra le strutture tecnico regionali e l'Agenzia, una rete che operi su un piano rigorosamente tecnico. Alla base della proposta è stata la convinzione condivisa che lavorare insieme, su temi di comune interesse, serva a rendere più efficiente la capacità di ciascuno degli enti partecipanti di sostenere il proprio ruolo, tenendo conto delle diverse potenzialità che ogni singolo contesto esprime.

Tutti i partecipanti alla riunione hanno concordato sull'opportunità di costituire la rete collaborativa, affidando all'Agenzia il coordinamento dell'appropriato sviluppo della rete, per favorire la reciproca informazione tra i soggetti della rete e tra essi e gli altri interlocutori di livello nazionale, per promuovere lo sviluppo di strumenti tecnici adeguati a facilitare l'accesso ad informazioni, conoscenze ed esperienze, nonché per consentire la disseminazione dei prodotti delle attività.

Le attività delle Regioni italiane, quindi, si inseriscono pienamente nel panorama internazionale, di cui diamo in questo *Quaderno* un ampio resoconto, sia nell'intervento di Panos Kanavos della London School of Economics, sia in quello di Marina Cerbo e Alessandra Lo Scalzo dell'Agenas, riferito ai Paesi europei, a dimostrazione del fatto che in tutti i sistemi sanitari complessi è ormai divenuto di importanza prioritaria, per migliorare la qualità dell'assistenza, adottare metodologie di valutazione per tutti gli interventi sanitari, siano essi farmaci, strumenti diagnostici, dispositivi medici, procedure o modelli organizzativo-gestionali di servizi assistenziali. In particolare, il documento presentato da Panos Kanavos al congresso di Praga *Securing Europe's Healthcare Future* nel febbraio scorso, di cui riportiamo un'ampia sintesi, mette in luce le potenzialità dei sistemi di HTA nel supportare coloro che devono prendere decisioni ai diversi livelli, aziendale, locale, regionale o nazionale, ma evidenzia anche i rischi e le controversie a cui possono andare incontro i processi di HTA, se non tengono in debito conto le implicazioni connesse alle scelte da effettuare, mantenendo sempre alta la qualità, l'innovazione e la sostenibilità della tecnologia valutata e, al contempo, salvaguardando il rispetto del budget, l'equità, la possibilità di accesso e di scelta da parte dell'utente.

Inserendosi pienamente nel panorama internazionale, Agenas ha stipulato un accordo di collaborazione con il Ministero del Lavoro, della Sa-

lute e delle Politiche sociali – Direzione Generale Farmaci e Dispositivi Medici – che ha previsto la produzione, da parte della stessa Agenzia, di documenti di HTA su tre tipologie di dispositivi medici: diagnostici in vitro, dispositivi impiantabili, dispositivi per la diagnostica d'immagine.

La collaborazione così intrapresa ha consentito di contestualizzare, sperimentandolo sul campo, il percorso procedurale dell'Health Technology Assessment. Per i primi tre report nazionali la prioritizzazione delle tecnologie da valutare è stata svolta dalla CUD (Commissione Unica Dispositivi Medici), che ha selezionato, nell'ambito delle tre categorie di dispositivi, i test rapidi per l'influenza, la protesi d'anca, la video capsula endoscopica nelle malattie dell'intestino tenue.

In questa pubblicazione presentiamo i report prodotti relativi ai tre dispositivi che sono stati preventivamente pubblicati sul sito del Ministero ([www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it)) e sono stati sottoposti a consultazione pubblica.

Infine, nell'ultimo contributo pubblicato in questo *Quaderno di Monitor*, si riferisce di un'attività che l'Agenzia ha avviato nel corso del 2008, procedendo alla sperimentazione del Centro di

Osservazione delle Tecnologie biomediche Emergenti (COTE) per la costruzione di un sistema di identificazione e valutazione di quelle tecnologie emergenti (terapeutiche, diagnostiche, prognostiche, riabilitative, preventive e organizzative) che avranno un impatto sul Sistema sanitario nazionale in termini di efficacia, sicurezza, organizzazione e spesa nei prossimi anni.

Si tratta di allestire il sistema di allerta precoce, conosciuto come *Horizon Scanning* (HS), che nasce come attività tesa ad identificare tecnologie sanitarie “nuove ed emergenti” e “nuove evidenze” in merito alla sicurezza e all'efficacia di tecnologie esistenti che potrebbero avere un impatto significativo sul sistema sanitario.

Il progetto COTE, finanziato nell'ambito della ricerca corrente, si basa sulla sperimentazione di un sistema partecipato di segnalazione delle tecnologie emergenti che coinvolge un'ampia gamma di stakeholder (industria, Università, Società scientifiche, Regioni, istituzioni). Le tecnologie segnalate da questa rete di soggetti hanno rappresentato la base per la prioritizzazione (che in fase sperimentale è stata condotta dalla CUD) delle valutazioni da effettuarsi.

# IL FUTURO DELL'HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

di Panos Kanavos

London School of Economics\*

\*N.B. Il testo è tratto dall'intervento presentato al convegno *Securing Europe's Healthcare Future* - Praga, 18 febbraio 2009

**N**egli ultimi venti anni lo sviluppo di tecnologie innovative nell'ambito delle cure sanitarie è diventato un elemento indispensabile per molti sistemi sanitari dei Paesi europei. Innovazioni quali nuovi medicinali, dispositivi, strumenti diagnostici, procedure chirurgiche hanno portato notevoli benefici per i pazienti, e hanno consentito ai produttori e ai Governi di migliorare l'efficacia, la sicurezza, l'efficienza e la qualità delle cure.

A fronte di ciò, data la crescente domanda di nuovi prodotti e migliori servizi medici, coloro che si occupano delle politiche sanitarie hanno dovuto confrontarsi con nuove sfide per assicurare cure innovative e di alta qualità dovendo contemporaneamente fare i conti, da una parte, con la gestione dei budget e dall'altra, salvaguardando i principi fondamentali dell'equità, dell'accesso e della possibilità di scelta nelle cure per i cittadini.

Per raggiungere questi obiettivi, molti Paesi europei si sono dotati di sistemi di Health Technology Assessment (HTA) per individuare quali innovazioni siano in grado di assicurare un migliore (o almeno di un livello accettabile) *value for money* e riconoscere loro una corretta collocazione nell'ambito delle cure sanitarie. I risultati che provengono dalle attività di HTA sui costi e i benefici sono usati per dare supporto alle varie forme del processo decisionale e della definizione delle

priorità, incluse le decisioni che riguardano lo stabilire i prezzi di rimborso e la copertura da assicurare ai cittadini.

L'Health Technology Assessment (HTA) è, quindi, un processo in rapida evoluzione che intende supportare le decisioni che riguardano i possibili benefici, i rischi e i costi delle nuove tecnologie, degli interventi e delle prestazioni. Nonostante, finora, le esperienze dei vari Paesi si siano limitate ad obiettivi abbastanza ristretti, dobbiamo riconoscere che l'HTA si sta sviluppando rapidamente e ha già maturato un'esperienza considerevole nel distinguere le buone pratiche.

In questa sede, ci proponiamo di prendere in considerazione le esperienze realizzate per contribuire a fare il punto sul futuro dell'HTA in Europa, con l'intenzione di trovare anche le modalità adatte per sviluppare la collaborazione internazionale. Il testo prende in considerazione quattro tematiche, tutte piuttosto vaste:

- la struttura delle attività di HTA
- i metodi dell'HTA
- i processi per condurre l'HTA
- l'uso dell'HTA nel *decision making*.

In questo quadro, grande rilievo assumono quelle attività di HTA collegate alle decisioni sull'allocazione delle risorse, nonché sulle relazioni che intercorrono tra il processo di HTA e il successivo momento del *decision making*.

Maggiore è il coinvolgimento dell'HTA nelle de-

HTA – IL PROCESSO DECISIONALE

- I sistemi di HTA svolgono un ruolo sempre più importante come supporto al decision-making. Tuttavia, vi sono ancora aspetti controversi
- Il dibattito riguarda le seguenti tematiche:
  - il ruolo dell'HTA nel processo decisionale e nella prioritizzazione
  - i metodi utilizzati durante il processo di valutazione
  - l'impatto sull'innovazione e sull'accesso alle tecnologie
  - il ruolo degli stakeholder



Fonte: LSE - P. Kanavos

cisioni relative alla rimborsabilità, alla copertura finanziaria o all'uso di una tecnologia sanitaria, maggiore è la necessità di disporre di raccomandazioni stringenti basate su una adeguata valutazione (in alcuni contesti questo processo è conosciuto con il nome di *appraisal*). L'ente che conduce il processo di HTA normalmente non è responsabile dell'implementazione delle raccomandazioni, se non nel caso in cui abbia poteri decisionali (è il caso delle braccia operative dei Ministeri della Salute o di una *health insurer*). Nella maggior parte dei Paesi, le organizzazioni che svolgono l'HTA sono agenzie del settore pubblico, quindi soggette al finanziamento statale. Dunque, l'HTA è un processo dinamico, che comprende diversi tipi di valutazioni che supportano decisioni sul valore (benefici, rischi e costi) delle nuove tecnologie, degli interventi e delle pratiche cliniche. L'HTA sta cambiando rapidamente, in particolare negli Stati Uniti, nell'Europa dell'Est e in alcune parti dell'Asia e dell'America Latina. Partendo dall'effettiva esperienza maturata, diversi gruppi hanno identificato esempi di buone e cattive pratiche e hanno proposto delle raccomandazioni per condurre gli HTA report.

OBIETTIVI DEI PROCESSI DI HTA

- I sistemi sanitari nazionali sono orientati a fornire cure sanitarie di alta qualità, innovative e sostenibili, nel rispetto della gestione dei fondi, garantendo l'equità, l'accesso e la possibilità di scelta del paziente.
- Qual'è il ruolo dell'HTA in questo contesto?
- A che punto siamo e verso quale direzione dobbiamo muoverci?

Fonte: LSE - P. Kanavos

Lo studio che abbiamo condotto si sofferma sulle esperienze di nove Paesi europei: il Regno Unito, la Germania, la Francia, l'Italia, la Spagna, i Paesi Bassi, la Svezia, la Danimarca e la Finlandia (tabella 1). Ciascuno di essi ha sviluppato network regionali o nazionali di sistemi che contribuiscono a definire le decisioni sulle diverse tec-

nologie sanitarie. Ad eccezione dell'Italia, dove l'HTA non è, finora, usato nel processo decisionale, tutti i Paesi adottano tale strumento per supportare le proprie decisioni. Inoltre, con l'esclusione della Francia, dove l'HTA si concentra esclusivamente sull'aspetto clinico, tutti gli altri Paesi prendono in considerazione i valori di costo-efficacia. Spesso, come dimostra il caso della Danimarca, l'HTA è una risorsa aggiuntiva. Infine, va detto che la maggior parte dei Paesi che impiega l'HTA come uno strumento per il processo decisionale ne fa un uso più estensivo per i farmaci piuttosto che per la valutazione delle

altre tecnologie sanitarie. In tutte le esperienze nazionali analizzate, abbiamo visto che vengono usate per definire questi problemi sia le fonti primarie che quelle secondarie. Le fonti primarie includono il coinvolgimento di esperti a livello nazionale e l'acquisizione dei loro rilievi e suggerimenti su come completare un modello con una serie di indicazioni sull'applicabilità dell'HTA. Le fonti secondarie comprendono la ricerca sulla letteratura scientifica (sia le *peer review* che ogni altro tipo di letteratura pubblicata), nonché l'utilizzo della *grey-literature* sull'uso dell'HTA nel processo decisionale.

TABELLA 1 - Impiego ed uso dell'HTA in 9 Paesi europei, 2008

PAESE	TIPO DI APPROCCIO	UTILIZZO NEL PRICING
DANIMARCA	integrato, volontario	NO
FINLANDIA	integrato, formale	NO
FRANCIA	graduale, integrato, informale	SI
GERMANIA	braccio operativo, formale	NO
ITALIA	integrato, informale	NO
PAESI BASSI	integrato, formale	NO
SPAGNA	braccio operativo, integrato, informale	NO
SVEZIA	braccio operativo, formale	NO
REGNO UNITO	braccio operativo, formale	NO

PAESE	UTILIZZO NELLA RIMBORSABILITÀ	LIVELLO
DANIMARCA	SI	nazionale/regionale/locale
FINLANDIA	SI	nazionale/regionale/locale
FRANCIA	NO	nazionale
GERMANIA	SI	nazionale
ITALIA	SI	nazionale
PAESI BASSI	SI	nazionale
SPAGNA	NO	regionale
SVEZIA	SI (locale)	nazionale/regionale/locale
REGNO UNITO	SI (locale)	nazionale

Fonte: LSE - P. Kanavos

## DEFINIZIONE DELL'HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

L'Health Technology Assessment valuta gli interventi sanitari attraverso la produzione, la sintesi e/o attraverso la revisione sistematica di una serie di evidenze scientifiche e non. Le attività di HTA di solito implicano:

- 1) identificazione della *policy question*;
- 2) reperimento sistematico delle evidenze, scientifiche e non, delle analisi condotte;
- 3) stima delle evidenze, incluso il giudizio circa il significato dell'evidenza.

Il tipo di evidenza che di solito viene considerato comprende la sicurezza, l'efficacia, il costo, e il rapporto costo-efficacia di un intervento.

L'HTA riguarda anche le implicazioni sociali, organizzative, legali ed etiche sia delle tecnologie sanitarie che delle procedure e delle prestazioni. Infatti spesso prende in considerazione l'impatto macroeconomico sui fondi del sistema sanitario nazionale, sull'allocazione delle risorse fra i diversi programmi sanitari, sulla regolamentazione e sulle altre politiche orientate all'innovazione. C'è una sovrapposizione considerevole fra l'HTA e la medicina basata sulle evidenze (EBM), ma l'HTA è comunemente concepito per rappresentare "un'incarnazione politica dell'EBM".

L'intenzione dell'HTA è quella di supportare e guidare il processo decisionale e la pratica in ambito sanitario. Nell'analizzare il processo, occorre porre attenzione alle modalità con cui le agenzie di HTA influenzano (formalmente o informalmente) il processo decisionale, il processo che stabilisce i prezzi e il rimborso da corrispondere, la valutazione delle tecnologie nel loro complesso. I termini "tecnologia" o "interventi" possono includere farmaci, vaccini, dispositivi medici e diagnostici, procedure mediche e chirurgiche, e processi impiegati per prevenire le malattie e mantenere e ripristinare lo stato di salute, nonché i programmi di salute pubblica.

Infine, esiste un collegamento fra l'HTA e l'innovazione.

La natura variabile e complessa delle tecnologie sanitarie, combinata con i budget nazionali limitati, ha dato luogo al contrasto fra l'esigenza di erogare cure costo-efficaci e il potenziamento (o il sostegno) della ricerca e dell'industria del Paese. È diventato sempre più importante cercare un equilibrio fra cure eque e sostenibili da un lato e l'uso di tecnologie sanitarie innovative dall'altro. Per far questo è necessario considerare il valore del prodotto (sia in termini di costo che di efficacia), i destinatari che possono beneficiare delle innovazioni, e anche l'uso ottimale (le variazioni nell'impiego e nella diffusione possono significare un uso inappropriato della tecnologia). L'HTA può essere un valido aiuto per vincere queste sfide determinando quali tecnologie sono inefficienti e quali danno "valore al danaro" (*value for money*), e definendo quando l'uso della tecnologia è appropriato (Drummond, 2003). Inoltre, l'HTA può validare una nuova tecnologia e definire il suo ruolo nel sistema sanitario. In questo modo produce importanti benefici per il rafforzamento dell'azione governativa nel prendere decisioni basate sul valore, per il supporto dell'innovazione e dà ai pazienti e ai medici l'informazione necessaria per scegliere il miglior trattamento.

L'efficacia dell'HTA nel garantire questi benefici – in particolare incoraggiando lo sviluppo dell'innovazione – dipende da valutazioni opportune, dall'implementazione appropriata e dall'uso delle raccomandazioni che ne conseguono.

L'HTA può favorire l'innovazione se le valutazioni vengono svolte in maniera opportuna; ciò significa considerare oltre ai costi anche i benefici prodotti a lungo termine piuttosto che focalizzarsi semplicemente sui costi di acquisto. In particolare, i costi per adottare nuove tecnologie dovrebbero essere visti in termini dei più vasti benefici che ne potrebbero derivare se fossero integrati nel sistema sanitario. Questo perché il contenimento dei budget non necessariamente si traduce nella selezione dei prodotti più efficaci o con maggiore costo-efficacia.

#### CONSEGUENZE DELL' ATTIVITÀ DI HTA

- Può portare al rifiuto della rimborsabilità o, al contrario, alla copertura delle tecnologie oggetto d'analisi
- Sempre più frequentemente porta a restrizioni circa l'accesso alle tecnologie
- Alcune restrizioni sono più difficili da imporre rispetto ad altre, e l'implementazione delle raccomandazioni non avviene automaticamente
- In alcuni casi già solo l'intenzione di intraprendere un'attività di HTA può avere un impatto sull'uso di un prodotto

Fonte: LSE - P. Kanavos

#### RUOLO E OBIETTIVI DELL'HTA

Come abbiamo detto precedentemente, l'Health Technology Assessment è la valutazione formale ed esplicita dell'efficacia (clinica) e del costo/efficacia delle tecnologie sanitarie. Prende in considerazione anche gli aspetti organizzativi, sociali, legali ed etici come anche il loro impatto sull'economia nazionale. È multidisciplinare, deriva dalle competenze degli esperti in medicina, epidemiologia, demografia, statistica ed economia. Il termine tecnologia è usato in senso ampio e include farmaci, dispositivi, procedure chirurgiche, diagnosi mediche e promozione della salute. L'efficacia e la costo-efficacia sono concetti piuttosto differenti; l'HTA inizialmente si concentrava sull'efficacia ma, ultimamente, si sta focalizzando sempre di più sul rapporto costo-efficacia.

L'obiettivo principale dell'HTA è quello di individuare trattamenti e interventi che portino il maggior beneficio ai pazienti (o ai cittadini in generale). Può identificare aree terapeutiche dove un investimento aggiuntivo è giustificato, ma anche individuare quelle dove i disinvestimenti sono auspicati. Valutazioni di alta qualità, espresse attraverso linee guida tempestive e rilevanti, possono fornire supporto a coloro che prendono le decisioni:

- assicurando un uso delle risorse sanitarie equo ed efficiente;
- assicurando un accesso universale ai trattamenti

ti che portano maggiori benefici ai pazienti;

- consentendo la scelta fra trattamenti di valore.

L'applicazione dell'HTA dovrebbe essere coerente con i valori che sono alla base di un sistema sanitario, quali quello di equità di accesso alle cure per i cittadini. L'HTA dovrebbe rispondere delle proprie azioni pur restando libero dall'interferenza della politica.

Infine, i processi delle cure sanitarie dovrebbero migliorare nel loro complesso, cosicché l'efficacia (efficacy) possa essere realizzata nella pratica (effectiveness). I decisori dovrebbero accettare che l'efficienza non è la stessa cosa dell'efficacia e dovrebbero avere intenzione di migliorare la pratica così che ci possa essere coesione fra le due.

#### GLI ENTI E LE AGENZIE NAZIONALI

L'HTA risale agli inizi degli anni '70, quando i costi crescenti della tecnologia e delle cure hanno iniziato ad attrarre l'attenzione dei decisori. La sua introduzione e crescita in Europa ha coinciso con la maggiore enfasi posta sulle politiche e le pratiche di misurazione, di responsabilità, del *value for money*, basate sulle evidenze. L'aumento del bisogno derivava dall'avvento dei trials clinici randomizzati (RCTs) e dai dati che ne seguivano, dai progressi compiuti nel campo della ricerca medica e dell'*information technology*, dalla decentralizzazione del processo decisionale.

## HTA - FINALITÀ ESPLICITE E RILEVANTI

## Il processo di HTA :

- include un'ampia gamma di attività, agenzie, enti
- è utile per definire la rimborsabilità, ma anche per
  - diffondere informazioni ai provider tramite linee guida
  - supportare le decisioni sugli investimenti e le acquisizioni di tecnologie sanitarie
- Considerazioni importanti:
  - definire il campo d'azione dell'appraisal
  - definire i temi che deve indagare l'HTA
  - partire da una prospettiva multidisciplinare ampia, che coinvolga tutti gli stakeholder
  - agire come braccio operativo dei finanziatori del sistema
  - agire a livello nazionale, regionale e locale
- Le modalità di attuazione possono essere diverse:
  - HTA a livello nazionale, regionale o locale
  - Ruolo formale vs. ruolo consultivo (informale)
  - Può essere usato esplicitamente nel processo decisionale vs. implicitamente
  - Braccio operativo vs. approccio integrato
  - Utilizzo delle evidenze di tipo economico vs. utilizzo esclusivo di quelle di tipo clinico
  - Ruolo inclusivo vs. specifico sulla tecnologia
- La variabilità può portare a confusione sugli obiettivi, sui ruoli e sulla divisione del lavoro
- Un'azione coordinata più incisiva può produrre benefici

Fonte: LSE - P. Kanavos

In Europa, i primi Enti creati per valutare le tecnologie in ambito sanitario nacquero negli anni '80, inizialmente a livello regionale e locale in Francia e in Spagna e, in seguito, a livello regionale, Svezia. Negli anni '90, i programmi di HTA erano realtà nella maggior parte dei Paesi, presenti sotto forma di nuove agenzie o istituti, nei lavori di gruppi accademici o di altre entità. Queste strutture generalmente erano allo stesso tempo sia enti indipendenti (ossia operavano indipendentemente dagli enti decisori) producendo e disseminando rapporti su una gamma di tematiche, sia enti sorti sotto il mandato governativo con responsabilità sul processo decisionale e sull'individuazione delle priorità. Questo secondo gruppo poteva avere poteri di indirizzo o regolatori.

Oggi, molti Paesi dell'UE stanno investendo nell'HTA e nelle attività ad esso associate. Per esempio, la Svezia finanzia con 5 milioni di euro ogni anno lo *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU). Nei Paesi Bassi, il *Dutch Fund for Investigative Medicine* spende ogni anno

circa 8,6 milioni per le valutazioni.

L'aumento dei fondi stanziati ha determinato la necessità per il processo di HTA di essere scientificamente valido, trasparente e pratico. Molti Paesi stanno facendo qualcosa in più per assicurare che i processi chiave di *decision making* tengano conto dei risultati dell'HTA.

Mentre le Agenzie nazionali di HTA condividono molti degli obiettivi originari, le strutture e i processi si sono sviluppati diversamente nei vari Paesi. Le variazioni comprendono responsabilità e membership, procedure e metodi per la valutazione, applicazione delle evidenze al processo decisionale, disseminazione e implementazione. La trasparenza e la responsabilità sono implicite in ciascuno dei precedenti elementi.

Le attività di HTA nell'Unione Europea riflettono le differenze nei sistemi politici e sanitari, che hanno diversi mandati, meccanismi di finanziamento e ruoli nella formazione delle politiche. L'uso dell'HTA nelle decisioni sulla diffusione e sull'impiego delle tecnologie può essere influen-

zato da molti fattori, quali il livello delle entrate, i meccanismi di rimborso, i contesti regolatori e le determinanti comportamentali. Inoltre, esso riflette i bisogni specifici dei decisori, che variano considerevolmente da Paese a Paese.

Nel maggio del 2002, la settima raccomandazione del rapporto dei G10 Medicines (EC 2002) chiamava a raccolta i Paesi membri per sviluppare l'HTA, condividere le esperienze nazionali e concentrarsi con la stessa attenzione sulla valutazione dell'efficacia clinica e sul rapporto costo-efficacia.

La Commissione Europea ha risposto a questo documento nel luglio del 2003 con un piano in 7 punti da sviluppare nei 5 anni successivi (EC, 2003). Invocava una maggiore cooperazione e condivisione delle informazioni come lo sviluppo del lavoro sull'HTA sotto il *New Public Health Programme* (2003–2008) al fine di estenderne l'uso a livello nazionale. La Commissione Europea ha mostrato interesse in un miglior coordinamento e in una migliore comunicazione delle attività di HTA nazionali, e per perseguire questi obiettivi ha dato il via a progetti quali l'EUR-ASSESS, HTA in Europa ed ECHTA. Nel 2004 la Commissione Europea e il Consiglio dei Ministri hanno individuato l'Health Technology Assessment come una priorità politica, riconoscendo il bisogno urgente di mettere in piedi un network europeo sostenibile. Per questo è stato messo insieme un gruppo di 35 organizzazioni, guidato dal Danish Centre for Evaluation and HTA (DACEHTA) a Copenhagen.

L'European Network for Health Technology Assessment, EUnetHTA, ora coordina le attività di 27 Paesi europei (di cui 24 sono Stati membri) per valutare le tecnologie sanitarie. La meta da raggiungere è il collegamento internazionale delle agenzie di HTA, degli istituti di ricerca e dei Ministeri della Salute, rendendo effettivo lo scambio di informazioni e fornendo supporto alle attività decisionali degli Stati membri. Durante i suoi primi tre anni di attività (2006–2008) EU-

netHTA ha mirato ad allargare l'organizzazione che dovrebbe rafforzare un network europeo di HTA e fornire strumenti pratici per assicurare una produzione tempestiva ed efficace, la disseminazione e il trasferimento dei risultati, con l'obiettivo di fornire un valido supporto alle *policies* nazionali. Inizialmente, il progetto è stato cofinanziato dalla Commissione Europea e dai contributi dei membri del network.

Da parte sua, l'Oms ha messo in piedi l'Health Evidence Network al fine di comprendere e sovvenzionare la ricerca sui temi di salute pubblica, HTA incluso (WHO, 2008).

In tale maniera, l'impiego e l'implementazione dell'HTA nei diversi settori aiuta a raggiungere la meta globale di creare evidenze appropriate per decisioni razionali. Gli approcci sono di rado uniformi e variano considerevolmente quanto a metodi e strumenti utilizzati. Nonostante il dibattito spesso porti a divergenze di opinioni su specifiche tecnologie nei diversi Paesi, occorre riconoscere che l'uso crescente dell'HTA fornisce una grande opportunità per mettere a confronto i vari approcci e definire le best practice. Il consenso sulle best practice è importante, dal momento che l'HTA diventa sempre più un fattore determinante per individuare le modalità con cui le organizzazioni decidono quali tecnologie sanitarie debbano essere rimborsate.

Per sintetizzare, e contribuire alla creazione di un consenso allargato, proponiamo 15 principi e 7 temi rilevanti da tenere sempre presenti.

## LA VALUTAZIONE ECONOMICA

La valutazione economica è una parte importante dell'HTA ed è essenziale per sviluppare standard internazionali se si vogliono ottenere comparazioni significative. Tuttavia, il dibattito resta aperto su quali metodi dovrebbero essere usati. Uno degli argomenti principali è quello di stabilire se le analisi devono essere svolte per dare forma alle decisioni in tutte le aree delle patologie, o se invece in un'area specifica.

Coloro che effettuano le valutazioni economiche

## 15 PRINCIPI PER L'HTA

1. Gli obiettivi da raggiungere e il campo d'azione dell'HTA devono essere sempre espliciti e rilevanti. Un piano d'azione dettagliato deve essere sviluppato preventivamente, con un ampio coinvolgimento degli *stakeholder*. Esso dovrebbe definire le questioni alle quali dedicarsi e identificare le modalità con le quali la valutazione sarà usata dai decisori.
2. L'HTA deve essere un'attività imparziale, rigorosa e trasparente. Il processo viene condotto in modo migliore se l'Ente che se ne occupa è indipendente da quello che ha la responsabilità di adottare, pagare e implementare le decisioni.
3. L'HTA deve includere tutte le tecnologie rilevanti; altrimenti, le decisioni sulle risorse probabilmente potrebbero subire delle distorsioni. Anche gli interventi sulla salute pubblica e la sanità elettronica dovrebbero essere sottoposti a valutazione.
4. E' necessario dotarsi di un sistema chiaro per determinare le priorità e per selezionare i temi principali, perché fino a quando ogni tecnologia non verrà sottoposta a valutazione, il processo decisionale sarà sempre a rischio di subire distorsioni.
5. Metodi analitici rigorosi per la valutazione dei costi e dei benefici dovrebbero essere usati al fine di aumentare la credibilità nei confronti dei portatori di interesse e dei cittadini. Ciò richiede un processo e metodi chiari, nonché l'apertura al dialogo con esperti competenti in materia.
6. L'HTA deve prendere in esame un'ampia gamma di evidenze e di *outcome*, e necessita quindi di dati provenienti dalla serie più ampia possibile di fonti appropriate.
7. Coloro che operano nell'HTA dovrebbero adottare una prospettiva "sociale" ad ampio raggio, per ottimizzare l'efficienza e i benefici delle tecnologie per l'intera società. Devono, inoltre, essere capaci di evitare che interessi nascosti distorcano le decisioni cliniche e le politiche della salute.
8. L'incertezza nelle stime deve essere sempre specificata. Tutti i dati sono stime per loro natura imperfette e possono contenere una varietà di errori. Tutti i metodi analitici sono soggetti a limiti e a distorsioni. Perciò, sono necessarie analisi sensibili per determinare la validità delle indicazioni e delle conclusioni dell'HTA. Le limitazioni insite nelle analisi dovrebbero essere sempre considerate.
9. Le attività di HTA dovrebbero prendere in considerazione e approfondire quei temi le cui implicazioni possono essere generalizzabili e trasferibili.
10. I gruppi che conducono attività di HTA dovrebbero coinvolgere tutti i portatori d'interesse che ricoprono ruoli-chiave in tutte le fasi del processo. Ciò consente di produrre valutazioni di maggiore qualità, credibili agli occhi di una platea ancora più vasta e con maggiori possibilità di essere implementate. Un processo aperto potenzia la trasparenza e la credibilità. I rapporti con le agenzie di HTA dovrebbero essere sollecitati nelle fasi iniziali prima ancora di procedere alla valutazione o alla revisione.
11. Coloro che producono HTA report dovrebbero cercare attivamente tutti i dati disponibili, riservati oppure no. Se vengono usati dati riservati, dovrebbero essere resi disponibili per il pubblico il prima possibile nell'interesse della trasparenza e della credibilità.
12. L'implementazione delle indicazioni emerse dai processi di HTA dovrebbe essere monitorata per far sì che sia valsa la pena dell'investimento iniziale e per assicurare che le indicazioni siano state implementate correttamente.
13. Le attività di HTA dovrebbero essere condotte quando possono contribuire ad assumere decisioni strategiche sulla diffusione e l'uso delle tecnologie sanitarie, e le valutazioni dovrebbero essere costantemente aggiornate. Le industrie e gli altri attori del sistema hanno bisogno di compiere studi con buone tempistiche e, in alcuni casi, rimborsi limitati possono essere dati a condizione che venga intrapreso uno studio più approfondito. Inoltre gli HTA dovrebbero essere separati dai processi volti a concedere l'autorizzazione all'immissione sul mercato.
14. Le implicazioni dell'HTA devono essere comunicate ai diversi decisori, e questo comporta la necessità di sviluppare strategie comunicative appropriate.
15. Deve sempre essere compiuta una chiara distinzione tra le attività di HTA e ogni successiva decisione presa da chi si occupa dei finanziamenti, ma la relazione fra questi due momenti deve essere obbligatoriamente trasparente e chiaramente definita.

## 7 INDICAZIONI PER LE ATTIVITÀ DI HTA

- *Technology foresight*: le Agenzie di HTA dovrebbero avere in dotazione sistemi di early warning e di horizon scanning per identificare le tecnologie nuove ed emergenti che potrebbero richiedere una valutazione urgente.
- *Affordability*: il processo di HTA non dovrebbe considerare se una tecnologia è sostenibile. Questa è una decisione che spetta ai politici.
- *Value-based pricing*: l'HTA può aiutare a definire il "valore" di nuovi interventi medici, ma l'uso di questi è vincolato alla qualità e alla disponibilità dei dati.
- *Disinvestment*: la necessità del disinvestment deve essere esplicitamente riconosciuta e integrata nelle fasi di *scoping*, di ricerca e di deliberazione dello sviluppo della linea guida (*guidance development*).
- *Resourcing and expertise*: le agenzie di HTA dovrebbero avere risorse appropriate.
- *Partnerships*: le industrie e le agenzie di HTA dovrebbero lavorare insieme, in particolare sul trattamento dell'incertezza e la valutazione di nuovi dati.
- *Mini-HTA*: è uno strumento di gestione e supporto alla decisione e può essere usato sia regionalmente che localmente. Si tratta di uno strumento dinamico e flessibile.

riconoscono l'importanza di avere a disposizione dati clinici di buona qualità. La maggior parte degli economisti sottoscrive la gerarchia comunemente accettata sulla qualità degli studi clinici e concorda sul fatto che le migliori evidenze sull'efficacia dei trattamenti provengono dalle revisioni sistematiche dei trials clinici randomizzati. Comunque, è difficile immaginare un approccio basato esclusivamente sull'utilizzo di tali dati, tanto che la maggior parte delle linee guida nazionali per le valutazioni economiche ammette l'u-

so di modelli economici, sebbene in modo limitato. Ciò perché molti decisori ancora hanno preoccupazioni sui modelli, proprio per quanto detto precedentemente. Di conseguenza, sono essenziali iniziative per aumentarne la qualità.

Una raccomandazione piuttosto ovvia per gli standard internazionali nella valutazione economica è che anche le terapie alternative dovrebbero essere sottoposte ad analisi di costo-efficacia. Ciò assicurerebbe che tutte le dimensioni rilevanti dell'esito clinico siano incluse, e aggiungerebbe anche trasparenza nel calcolo dei QALYs (Quality Adjusted Life Years).

Una volta effettuata la stima dei costi e dei benefici, il decisore deve compiere la stima del *value for money*. Il riconoscimento di un valore soglia del tasso incrementale del costo-efficacia (ICER) è stato discusso ampiamente; spesso è stato descritto come un processo di *decision-making*, dove il decisore è "in cerca della soglia". Certamente, si può prevedere che molti fattori, quali equità d'accesso alle cure sanitarie e grado di gravità della malattia, debbano essere componenti importanti alla base di ogni decisione.

È stata proposta una casistica di riferimento internazionale per la valutazione economica, ma è necessario proseguire il dibattito prima che essa possa essere adottata. Vale la pena di continuare a riflettere su cosa può essere e cosa non può essere standardizzato. Per esempio, il principio che i

### LE PROSPETTIVE DELL' HTA

- **Horizon scanning**
  - Riconoscere ed identificare le tecnologie sanitarie nuove & emergenti
  - Produrre schemi di prioritizzazione delle revisioni di tecnologie; anticipare innovazioni importanti
  - Lavorare insieme ai ricercatori per sviluppare CTs
  - Evitare i pregiudizi sulle nuove tecnologie
- **Incoraggiare contatti preliminari con gli stakeholder**
  - Comprendere i requisiti di base dell'HTA
  - Trattare con modalità diverse differenti tecnologie

Fonte: LSE - P. Kanavos

costi futuri debbano essere assoggettati ad un tasso di sconto per presentare valori condivisi, dovrebbe essere probabilmente uno standard internazionale, ma tale tasso attualmente può variare fra i diversi Paesi.

Tutti i tentativi per standardizzare i metodi di valutazione economica rappresentano un aspetto della collaborazione internazionale. Uno sforzo importante per incrementare la collaborazione internazionale è rappresentato dal progetto EUnetHTA; a breve termine, il progresso dipenderà dal modo in cui i vari *outputs* del progetto saranno recepiti; il primo obiettivo è la proposta per un “core” HTA.

Anche lo sviluppo di standard internazionali per quanto riguarda i metodi da utilizzare costituirebbe una forma di collaborazione internazionale particolarmente fruttuosa perché renderebbe più facile la comparazione delle valutazioni e faciliterebbe il compito di coloro che intraprendono attività di HTA nei diversi Paesi.

L'argomento principale per le valutazioni comuni è, sicuramente, quello di evitare la duplicazione degli sforzi. Certamente, il progresso dipenderà dall'estensione del consenso sui requisiti necessari e sui metodi comuni. Probabilmente, le re-

visioni sistematiche dovranno essere condivise più facilmente delle valutazioni economiche. Infatti, anche se c'è consenso su metodi comuni per le valutazioni economiche, gli input dei vari dati possono variare fra le diverse agenzie; è necessaria, quindi, una migliore comprensione di come queste variazioni hanno effetto sui parametri di costo-efficacia, e allo stesso tempo occorre individuare metodi comuni per aumentare la trasferibilità internazionale di valutazioni economiche.

L'ultimo passaggio, nell'ambito della collaborazione internazionale tra i diversi sistemi, dovrebbe essere costituito da un processo decisionale comune, come succede attualmente per l'autorizzazione dei farmaci all'interno dell'Unione Europea. Poiché è lontano il raggiungimento del principio di sussidiarietà nel processo decisionale nel sistema delle cure EU, è improbabile che si verifichi un netto miglioramento in questo campo nell'immediato futuro. Innanzitutto perché i diversi Paesi hanno a disposizione quantità differenti di risorse da dedicare alle cure sanitarie, e quindi vari decisori, che hanno a che fare con la stessa valutazione, potrebbero prendere decisioni diverse sulla stessa tecnologia.

# PROSPETTIVE DI SVILUPPO DELL'HTA IN EUROPA

di Marina Cerbo e Alessandra Lo Scalzo

Agenas - Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali

**A** quasi quarant'anni dalla nascita dell' Health Technology Assessment (HTA), questo approccio valutativo appare sempre più diffuso e consolidato anche in Europa. In questo scenario, un importante sviluppo riguarda l'avvio di una collaborazione europea permanente sull'HTA per far fronte alle nuove sfide metodologiche e procedurali che la comunità internazionale coinvolta nell'HTA deve oggi affrontare. Di seguito illustreremo brevemente le esperienze di collaborazione e i recenti sviluppi organizzativi per l'HTA a livello europeo, e descriveremo alcune delle tematiche principali su cui la comunità europea dovrà confrontarsi.

Negli ultimi 15 anni si sono succeduti diversi progetti sostenuti dall'Unione Europea: il progetto EUR-ASSESS (1994-1997), il progetto HTA Europe (1997-1999) e il progetto European Collaboration for Health Technology Assessment ECHTA/The European Collaboration for Health Interventions ECAHI (1999-2001). Queste prime esperienze di collaborazione hanno dato importanti risultati in termini di condivisione dei metodi e di analisi delle attività di HTA esistenti (per una sintesi dei principali risultati si veda: Banta D. et al, 1997, Banta D., Oortwijn W., eds. 2000; Jonsson E. et al. eds. 2002 e Busse et al. 2002).

Nel 2004 la Commissione Europea ha dato un ulteriore impulso verso nuove collaborazioni transnazionali, riconoscendo l'importanza di que-

sto approccio valutativo nei processi di *policy making* ed esortando alla formazione di una rete europea. Da qui un gruppo di 63 organizzazioni di HTA impegnate ai diversi livelli (nazionale, regionale, aziendale) e coordinate dal Centro per l'HTA della Danimarca (DACEHTA), ha aderito tra il 2005 e il 2008 al progetto European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA), cofinanziato dalla Commissione Europea. Per il nostro Paese hanno partecipato l'Agenas, l'ASSR Emilia Romagna, la Regione Veneto e l'unità di Valutazione delle tecnologie del Policlinico Gemelli/Università Cattolica del Sacro Cuore (Roma). Il principale obiettivo del progetto è stato quello di costruire una rete di agenzie pubbliche nazionali e regionali di HTA, università e unità impegnate nell'HTA ai vari livelli, per facilitare lo scambio di informazioni e la produzione e disseminazione delle valutazioni a supporto delle decisioni sull'innovazione tecnologica. Le attività dell'EUnetHTA, concluse nel 2008, si sono articolate in 8 gruppi di lavoro tematici (*Work Packages* - WPs) guidati ognuno da una organizzazione di HTA (*leading partner*). Il primo gruppo (WP1) ha avuto funzioni di coordinamento generale, mentre gli altri si sono concentrati sulla comunicazione (WP2), la valutazione (WP3), l'identificazione del nucleo più esportabile di informazioni in un documento di HTA (*Core model* - WP4), l'elaborazione di strumenti pratici per l'adattamento ai diversi con-

testi dei documenti di HTA esistenti (WP5), la traduzione delle valutazioni di HTA nelle politiche sanitarie (WP6), tecnologie emergenti/nuove (WP7) e i sistemi per il sostegno ai Paesi in cui vi sia una bassa istituzionalizzazione della funzione di HTA (WP8). Tutti i prodotti finali, elaborati dai vari gruppi, sono stati presentati alla Conferenza “HTA’s Future in Europe” tenuta a Parigi alla fine di novembre 2008 a conclusione del progetto, e sono scaricabili dal sito <http://www.eunetha.net>. Sullo stesso sito sono disponibili informazioni sui leading partner e sulle organizzazioni di HTA partecipanti ad ogni singolo WP.

Al concludersi del progetto molte organizzazioni coinvolte hanno ritenuto fondamentale continuare l’esperienza collaborativa. A questo scopo, 27 agenzie/enti/unità afferenti al primo progetto EUnetHTA hanno stanziato propri fondi (*funding partner*) per finanziare le attività nel 2009 in attesa di ottenere un feedback dalla stessa Unione Europea per il finanziamento degli anni successivi al 2009. In questo quadro il *Directorate General for Health and Consumer Affairs* della Commissione Europea (DG SANCO) si è reso disponibile ad appoggiare la presentazione di una Joint Action (JA) europea sull’HTA. La JA è un meccanismo di finanziamento congiunto tra Commissione e Stati membri o autorità nazionali competenti, in cui il contributo della Commissione è pari al 50% del finanziamento progettuale richiesto (Articolo 4 (3) della Decisione 1350/2007 che stabilisce un secondo programma di azione della Comunità in ambito sanitario, per gli anni 2008/2013). Per la presentazione della JA sull’HTA, la DG SANCO ha richiesto la nomina, da parte dei Ministri della Salute di ogni Stato membro che intendesse partecipare, di un Ente pubblico rappresentante per l’HTA come referente nazionale. Parallelamente, è stato richiesto che questo rappresentante garantisse una sorta di coordinamento degli altri soggetti attivi nel campo dell’HTA nell’ambito di ogni Paese.

Agenas e AIFA, che hanno rappresentato l’Italia, sostengono l’iniziativa che vede coinvolti, tra l’altro, i diversi partner dell’EUnetHTA 2009. La proposta di JA (2010-2012) sarà coordinata dalla Danimarca, e costituirà, se approvata dalla Commissione Europea, un ulteriore passo verso la stabilizzazione del network europeo sull’HTA a partire dal progetto EUnetHTA.

Questo impegno da parte della DG SANCO segue ad una forte crescita, a livello internazionale, dell’attenzione verso l’HTA come strumento di informazione tecnico-scientifica a supporto dei “decisori”. Durante la *European Ministerial Conference* dell’OMS del giugno 2008, i Ministri della Salute di 53 Paesi hanno sottoscritto la Carta di Tallinn, *Health Systems for Health and Wealth* (OMS, 2008), che identifica l’HTA come un mezzo importante nella gestione delle risorse per i sistemi sanitari europei. Nel giugno 2008 la Commissione Europea ha poi adottato una bozza di direttiva del Parlamento e Consiglio Europei sull’applicazione dei *patients’ rights in cross-boarder healthcare* dove lo sviluppo e l’attività del network per l’HTA appare avere un ruolo centrale.

L’obiettivo dei vari Paesi europei e della Commissione Europea è dunque quello di passare, attraverso la JA, dal semplice progetto a una collaborazione permanente transnazionale, tramite la costituzione di un canale stabile di cooperazione e scambio. Questa “entità” europea di coordinamento dell’HTA dovrebbe avere alcuni compiti preminenti tra cui: il coordinamento di progetti transnazionali, la facilitazione nello scambio di informazioni tra le istituzioni partner (che potrebbero così concentrare risorse soprattutto sugli aspetti della valutazione più specifici legati al loro contesto nazionale), il trasferimento del know-how a quei Paesi/Regioni o strutture che intendano costruire unità di valutazione.

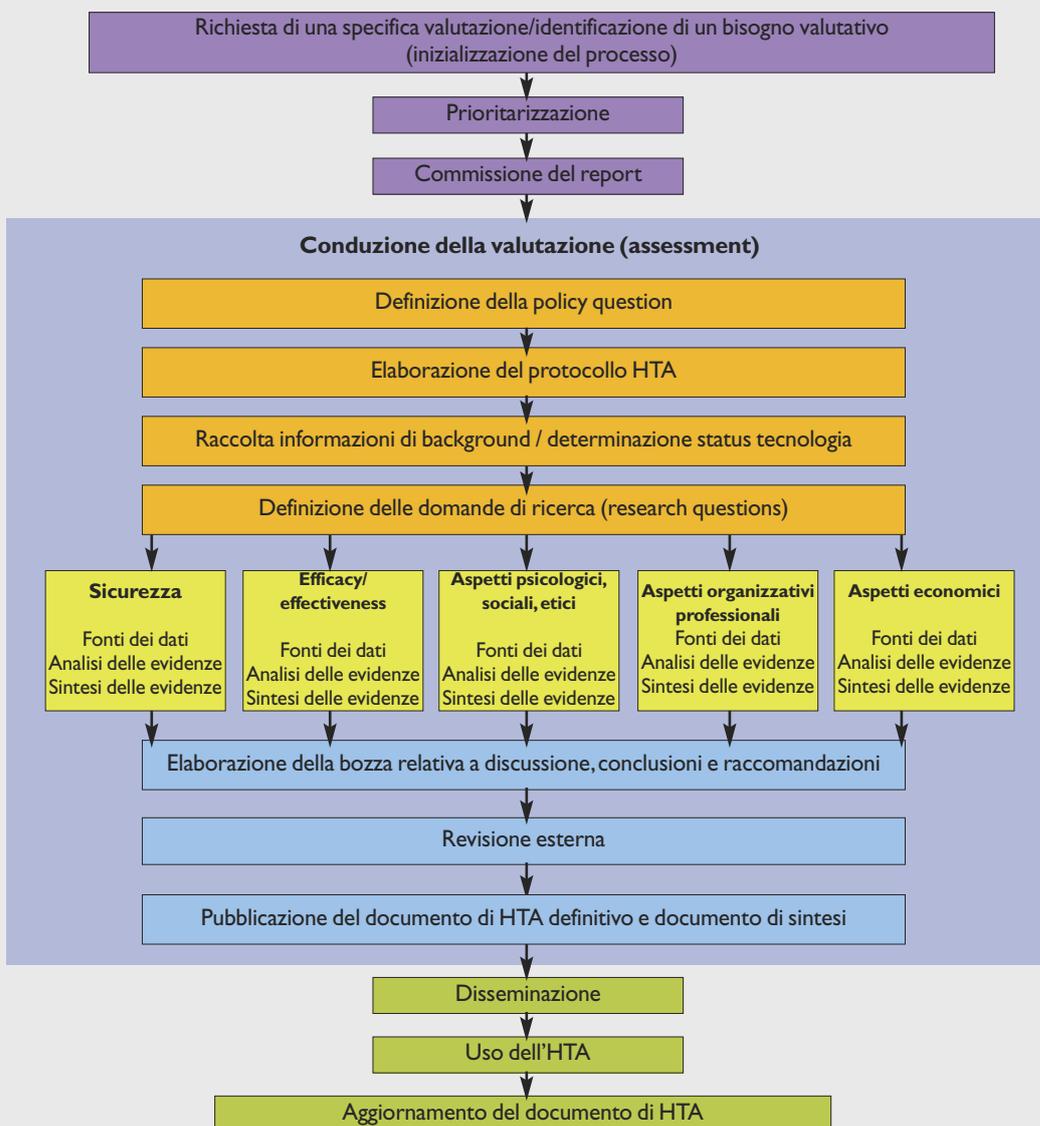
Le organizzazioni che saranno impegnate nella futura rete collaborativa europea per l’HTA dovranno confrontarsi su alcuni temi relativi a questo approccio valutativo che necessitano di un maggior approfondimento nei metodi e nelle pra-

tiche. Si tratta di tematiche fondamentali, affinché l'HTA possa fornire basi informative e conoscitive solide ed esaustive ai decisori europei, e garantire una piena sostenibilità del sistema salute, ponendosi come strumento per il governo della diffusione delle tecnologie sanitarie. Una introduzione della innovazione non basata su "evidenze solide ed esaustive" rischia, infatti, di essere influenzata dalle pressioni provenienti da diversi settori economici e sociali. L'estensione e il perfezionamento della funzione dell'HTA, volu-

ta dalla collaborazione europea, consente, invece, politiche sanitarie informate, un utilizzo ottimale delle risorse finanziarie e sistemi sanitari che rispondono ai veri bisogni di salute della popolazione, investendo nelle tecnologie e nelle innovazioni migliori e più efficaci (Sorenson C. et al. 2008).

Come sottolineato nell'ambito dei lavori finali dell'EUnetHTA (Garrido MV et al, 2008) e nel corso dei lavori preparatori per la presentazione della proposta di JA sull'HTA ([www.eunetha.net](http://www.eunetha.net)),

FIGURA 1 - IL PROCESSO DELL'HTA



Fonte: Busse et al. 2002

tra le tematiche di confronto vi sono:

- l'effettiva realizzazione della multidimensionalità e multidisciplinarietà delle valutazioni;
- il coinvolgimento degli *stakeholder*;
- l'estensione dei tipi di tecnologia valutabili (farmaci, dispositivi, ma anche programmi di prevenzione, modalità organizzative etc.);
- le problematiche relative alla valutazione dei programmi di HTA.

Riguardo al primo punto, l'EUNETHTA adotta la nota definizione di HTA come “*approccio multidisciplinare che riassume le informazioni sugli aspetti medici, sociali, economici, etici collegati all'utilizzo di una tecnologia sanitaria in modo sistematico, trasparente, indipendente*” ([www.eunetha.net/HTA/](http://www.eunetha.net/HTA/)). Busse et al. (2002) hanno sintetizzato in modo efficace i vari momenti di cui si deve comporre l'intero processo dell'HTA nel documento che concludeva i lavori del gruppo n. 4 entro la seconda collaborazione europea citata (Fig.1). La parte centrale di questo processo, quella valutativa e scientifica (quadrante grigio della Fig.1), consiste nella ricerca e sintesi di evidenze e si suddivide in diverse dimensioni (multidimensionalità) (rappresentate in Fig. 1 dai cinque box in

cui si articola la definizione della domanda di ricerca) e necessita dell'apporto metodologico di diverse discipline (multidisciplinarietà).

Diverse indagini internazionali hanno dimostrato come questa natura multidimensionale e multidisciplinare dell'HTA sia ancora oggi più teorica che reale. La maggior parte dei documenti di HTA si basa, infatti, sulla sola valutazione delle evidenze scientifiche di efficacia e costo efficacia. Si approfondiscono, cioè, solo due delle molteplici dimensioni di analisi, quella dell'efficacia (revisioni sistematiche) e quella economica (valutazioni economiche di costo efficacia, costo utilità, costo beneficio). Gli aspetti più di “contesto”, legati all'impatto della tecnologia sui pazienti e/o familiari, gli aspetti etici e quelli relativi all'impatto organizzativo, sono affrontati raramente (più spesso, non sono affrontati affatto) in modo corretto e metodologicamente fondato. Eppure, solo confrontandosi in modo sistematico con questi ambiti valutativi si possono realizzare documenti di HTA utili ai policy makers, per i quali gli aspetti di “contesto” rivestono una rilevanza fondamentale nella decisione finale. I committenti di un report, i *policy ma-*

FIGURA 2 - Tipi di evidenza nelle decisioni relative al sistema sanitario

#### EVIDENZA “COLLOQUIALE”

non è prodotta necessariamente tramite ricerca scientifica. Include: informazioni sulle risorse disponibili, opinioni degli esperti e dei professionisti, valutazioni di tipo politico, valori e tradizioni, i punti di vista degli stakeholder, problematiche contingenti relative a una determinata situazione.

#### EVIDENZA “SCIENTIFICA”

prodotta seguendo il metodo scientifico. Può essere distinta in due categorie:

- EVIDENZA SCIENTIFICA INDIPENDENTE DAL CONTESTO (*context-free*): chiarisce se una tecnologia può funzionare e se è sicura, a quali pazienti si rivolge, etc. Mira a rivelare verità universali. Esempi relativi alla tecnologia includono metanalisi di diversi trial clinici o un trial clinico multicentrico.
- EVIDENZA SCIENTIFICA SENSIBILE ALLE DIFFERENZE DI CONTESTO (*context-sensitive*): chiarisce se una tecnologia che funziona in generale, può funzionare anche in un certo contesto, se possa avere un suo valore in questo contesto, quale risorse siano necessarie per implementarla. Per es. le preferenze degli erogatori e dei pazienti e punti di vista sulla accettabilità, sulle costrizioni economiche, sulle risorse disponibili, etc.

Fonte: Lomas et al. 2005 in Garrido et al. 2008

kers, per poter prendere decisioni relative ad una tecnologia sanitaria hanno infatti bisogno di due tipi di “evidenza” da parte dell’organizzazione che produce un documento di HTA: una colloquiale e l’altra scientifica che, a sua volta, si divide in due categorie, evidenza scientifica indipendente dal contesto ed evidenza scientifica sensibile al contesto (vedi Fig.2), in cui rientrano le dimensioni psicologico-sociale-organizzativa ed etica di cui sopra, nonché metodologie di ricerca afferenti ad aree disciplinari come le scienze sociali.

Appare quindi evidente come nei programmi di HTA, dove la tecnologia valutata è spesso già in uso nel Paese/Regione/struttura, il quadro valutativo possa essere davvero completo solo se, accanto alla revisione sistematica, si procede anche alla raccolta sistematica di dati e informazioni relative alla diffusione, all’impatto, all’utilizzo della tecnologia nel proprio contesto di riferimento (sia esso nazionale, regionale o aziendale).

Le procedure di coinvolgimento degli *stakeholder* (operatori sanitari, clinici, pazienti, cittadini, industrie, etc.) rappresentano uno dei meccanismi finalizzati all’integrazione, nel processo di produzione di documenti di HTA, delle due citate categorie di evidenza (colloquiale e scientifica). Questi percorsi, quando utilizzati, variano molto da Paese a Paese, e presentano diversi gradi di trasparenza. L’esigenza di confronto e approfondimento sui requisiti di obiettività e trasparenza e sui principi che dovrebbero guidare il coinvolgimento dei diversi *stakeholder* è condivisa a livello internazionale, sia per le possibili differenziazioni delle procedure derivanti dai tipi diversi di tecnologia in valutazione, sia per gli aspetti connessi alle garanzie di informazione nei confronti degli utenti dei servizi sanitari.

L’ulteriore sfida per l’HTA in Europa, emersa dal dibattito tra i delegati degli Stati membri per la Joint Action europea sull’HTA, è relativa all’ampliarsi effettivo dell’arco di “tecnologie” valutate.

L’HTA definisce la tecnologia oggetto della sua valutazione in senso lato: dai farmaci ai dispositivi medici, per arrivare alle politiche di prevenzione, agli interventi organizzativi e sui sistemi sanitari. Alcune recenti indagini hanno, invece, evidenziato come la maggior parte del lavoro svolto dalle organizzazioni di HTA si concentri, per circa l’80%, principalmente su tecnologie in senso stretto (Rottingen et al., 2008). L’estendersi dell’oggetto di valutazione rafforza inoltre il già citato bisogno di una reale multidisciplinarietà divenendo fondamentale adattare i metodi della valutazione alle diverse tecnologie (Battista R., 2006).

Riguardo alla valutazione della qualità dei programmi di HTA occorre distinguere la valutazione della qualità dei prodotti dell’HTA (documenti o report), dalla valutazione della qualità dei programmi di HTA. Per la qualità dei prodotti dell’HTA è interessante la proposta di Rottingen et al., descritta nel loro contributo conclusivo al progetto EUnetHTA, di utilizzare per la valutazione una serie di dimensioni molto simili a quelle tradizionalmente usate per declinare il concetto di qualità dell’assistenza sanitaria: rilevanza, applicabilità, validità, velocità, accessibilità, efficienza ed equità. La valutazione dei programmi di HTA riguarda invece, non solo i prodotti, ma anche la loro disseminazione, il loro uso e il loro aggiornamento e comporta l’identificazione, a priori, di un insieme di indicatori di performance condivisi a livello europeo.

Su questi temi sarà concentrata la collaborazione, sempre più ampia e articolata, tra le organizzazioni di HTA europee, che dovrebbe potersi realizzare nei prossimi anni, anche grazie alla Joint Action in via di sviluppo tra gli Stati membri e la Commissione, mentre nuove sfide emergono sullo scenario internazionale dal confronto su “HTA e globalizzazione”, previsto in occasione del 6° meeting internazionale della società Health Technology Assessment International (HTAi).

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Banta D. et al. (1997). Report from the EUR-ASSESS Project. *Int J Technology Assessment in Health Care*, 13: 133-340.
- Banta D., Oortwijn W, eds. (2000). Health Technology Assessment in the European Union. *Int J Technology Assessment in Health Care*, 16: 299-635.
- Battista, Renaldo R.N. Expanding the scientific basis if HTA: a research agenda for the next decade. *IJofTAHC 2006*; 22 (3), 275-282.
- Busse R. Orvain J. et al. Best Practice in Undertaking and Reporting Health Technology Assessment. Working Group 4 Report in *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 18:2, pp. 361-422, 2002”
- Garrido MV. et al. “Health systems, health policy and health technology assessment” pp 53-78 in in *Health Technology Assessment and Health Policy Making in Europe* edited by Garrido et al., *Observatory Studies Series N° 14*, [www.observatory.dk](http://www.observatory.dk).
- Jonsson E. et al. eds. (2002) European collaboration for health technology assessment: developing an assessment network. *Int J Technology Assessment in Health Care*, 18: 213-455.
- Rottingen JA et al. “Future Challenges for HTA in Europe” pp 161-181 in *Health Technology Assessment and Health Policy Making in Europe* edited by Garrido et al., *Observatory Studies Series N° 14*, [www.observatory.dk](http://www.observatory.dk).
- Sorenson C., Drummond M., Kanavos P. et al. (2008). Ensuring value for money in health care. *Observatory Studies Series No N° 11*. [www.observatory.dk](http://www.observatory.dk).

# I REPORT DI HTA PRODOTTI DA AGENAS

## Presentazione

di **Laura Velardi e Thomas Jefferson**

Agenas - Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali

**È** ormai noto a tutti che con il termine “tecnologia sanitaria” sono indicati tutti quegli interventi sanitari, siano essi farmaci – strumenti diagnostici – dispositivi medici o modelli organizzativo-gestionali di servizi assistenziali, adottati per migliorare il decorso di una patologia o di un problema clinico e, più genericamente, la qualità dell’assistenza.

Per un sistema sanitario complesso, quale quello italiano, è sempre più importante individuare e adottare metodologie di valutazione epidemiologica, clinica, organizzativa, etico-sociale ed economica delle tecnologie nuove e/o di recente adozione, proprio per guidarne lo sviluppo e valutarne l’impatto.

Questo processo di analisi multidisciplinare definito “Health Technology Assessment”, in Italia ha una storia normativa relativamente recente.

Il Piano Sanitario Nazionale 2006-2008 ha individuato nella valutazione sistematica delle tecnologie sanitarie una delle priorità rispetto alla quale è necessario sviluppare la promozione dell’HTA, “*mettendo in comune le conoscenze sul tema, già operanti in alcune realtà regionali e aziendali*”: per questa ragione si prevede che “lo sviluppo della funzione di coordinamento delle attività di valutazione, la cosiddetta *clearing house*, sia condotto dagli organi tecnici centrali del Servizio Sanitario Nazionale, quali l’Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (all’e-

poca ASSR, oggi Agenas) e l’Istituto Superiore di Sanità (ISS)”.

Successivamente, la Legge Finanziaria per il 2007 ha attribuito al Ministero della Salute – Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici (DGFDM) e alla Commissione Unica Dispositivi Medici (CUD), con la collaborazione istituzionale di ISS e Agenas, “la realizzazione di studi sull’appropriatezza nell’impiego di specifici dispositivi medici anche mediante la comparazione dei costi rispetto a ipotesi alternative”.

Infine, la Conferenza Unificata per i rapporti tra lo Stato le Regioni e le Province autonome ha definito tra gli obiettivi strategici dell’Agenzia quello di “supporto alle Regioni per la promozione di attività stabili a livello regionale e locale di programmazione e valutazione dell’introduzione e gestione delle innovazioni tecnologiche (Health Technology Assessment – HTA) e diffusione in ambito regionale dei risultati degli studi e delle valutazioni effettuate a livello centrale, favorendo l’adozione di comportamenti coerenti con tali risultati”.

In questo ambito, l’Agenzia ha assunto una funzione di supporto tecnico-operativo per “la promozione a livello regionale e locale di attività di HTA”, intraprendendo diversi progetti di ricerca in collaborazione con Regioni, strutture del Servizio sanitario nazionale, altre istituzioni.

Un accordo di collaborazione, stipulato nell’an-

no 2007 tra il Ministero della Salute – DGFD – e l’Agenas, ha previsto la produzione, da parte della stessa Agenzia, di documenti di HTA su tre tipologie di dispositivi medici:

- diagnostici in vitro
- dispositivi impiantabili
- dispositivi per la diagnostica d’immagine.

La collaborazione così intrapresa ha consentito di contestualizzare, sperimentandolo sul campo, il percorso procedurale dell’Health Technology Assessment.

Si è posto, infatti, il problema di come selezionare i prodotti da valutare nell’ambito di questi tre ampi gruppi di dispositivi; nell’accordo questa scelta è stata affidata alla CUD sulla base di proposte formulate dall’Agenzia nazionale.

A tale proposito l’Agenzia, anche in coerenza con le indicazioni metodologiche del Piano Nazionale Linee Guida (PNLG), relative alla produzione e all’implementazione di documenti scientifici evidence-based, ha proposto alla CUD di operare “scelte di priorità” secondo alcuni principi operativi.

Sono stati sviluppati, così, diversi criteri per la valutazione della rilevanza clinico-epidemiologica di un problema sanitario, o dell’impatto potenziale che il miglioramento dell’appropriatezza dei comportamenti professionali possono avere sulla salute e sulla qualità dell’assistenza.

### 1) Modello epidemiologico

Adottato per una tecnologia destinata ad un problema sanitario epidemiologicamente importante: la priorità nella scelta dipende dal peso della malattia o della situazione sanitaria misurato in base alla sua incidenza o alle sue complicanze, alla disponibilità di interventi efficaci e, infine, all’incertezza documentata da un’ampia variabilità clinica.

### 2) Modello della richiesta

Adottato per una tecnologia di potenziale rilevanza per domanda e per interesse degli operatori/cittadini/industria: viene assegnato maggior

peso ai temi di interesse immediato per gli utenti, cioè all’insieme dei bisogni di informazione, e talvolta di rassicurazione, espressi dal governo della sanità, dall’opinione pubblica, dalle associazioni dei malati e dai singoli pazienti.

### 3) Modello della disponibilità, delle prove di efficacia semplice o di costo-efficacia

Adottato per una tecnologia sul cui uso vi è disponibilità di prove scientifiche ma anche incertezza su efficacia e/o costo-efficacia: la priorità è assegnata a temi per i quali gli effetti degli interventi sono stati valutati con disponibilità di studi e dati. Una variante di questo modello è il *modello della qualità delle prove* nel quale si affianca alla disponibilità dei dati il criterio della loro qualità (studi clinici).

### 4) Modello economico

Adottato per una tecnologia che potrebbe produrre più salute o contribuire ad una gestione clinico-organizzativa più adeguata di un problema sanitario importante rispetto alle alternative correnti (e in certi casi anche future): la priorità è stabilita dal vincolo della limitatezza delle risorse nel sistema sanitario pubblico. La valutazione e le decisioni di utilizzo di queste risorse comportano un costo (costo-opportunità) inteso come rinuncia di opportunità alternative, e un beneficio, inteso come conseguenza positiva della decisione.

Le analisi di tipo economico, in pratica, si propongono di sostenere le scelte attraverso l’adozione di criteri di valutazione espliciti e l’uso di dati il più possibile oggettivi e validi.

Con questi presupposti di tipo metodologico, sono state raccolte informazioni di background e sono stati applicati i modelli concettuali proposti.

Si è giunti così all’individuazione di una tecnologia per ciascuna delle tipologie di dispositivi medici sopra citati (*priority setting*) e, in particolare, sono state selezionate le tecnologie oggetto di valutazione (*assessment*), riportate in tabella 1:

TABELLA I

Tecnologia	Modello epidemiologico	Modello della richiesta	Modello della disponibilità delle prove	Modello economico
Test di diagnosi influenza A e B	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Video-capsula endoscopica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Protesi di anca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Riguardo a queste tecnologie si è avviato un percorso valutativo alquanto articolato e sintetizzato nelle seguenti fasi:

1. Identificazione di un bisogno valutativo
2. Prioritarizzazione
3. Commissione del report
4. Definizione della policy question
5. Elaborazione del protocollo di HTA
6. Raccolta delle informazioni di background
7. Definizione della research question (scelta dell'ambito valutativo della ricerca, selezione e sintesi delle evidenze e della metodologia)
8. Elaborazione della bozza di report (con discussione, conclusioni e raccomandazioni)
9. Revisione esterna
10. Pubblicazione del report finale e report di sintesi
11. Disseminazione
12. Uso dell'HTA
13. Aggiornamento

Per ogni dispositivo/tecnologia valutata si è proceduto a:

- individuare la cosiddetta “*Policy Question*” cioè la domanda a cui i decision-makers devono dare risposta (relazione tra le nuove tecnologie e quelle già esistenti);
- raccogliere le informazioni di background riguardanti la descrizione delle caratteristiche della tecnologia/dispositivo da analizzare e delle alternative esistenti, la descrizione della patologia/condizione clinica, dell'epidemiologia, delle pratiche correnti e l'individuazione dei pazienti interessati;
- definire la “*Research Question*” su cui basare la raccolta, nell'analisi e nella sintesi delle evidenze secondo le linee metodologiche fornite a li-

vello internazionale per l'HTA; le fonti hanno compreso studi di letteratura primaria, ma anche l'eventuale letteratura grigia, preesistenti revisioni sistematiche sul tema ed eventuali report di TA già prodotti da altre Agenzie o soggetti accreditati a livello internazionale;

- selezionare le evidenze in base ai criteri di qualità, rilevanza e trasferibilità evidenziati in letteratura;
- sintetizzare i dati raccolti in maniera trasparente adottando apposite evidence tables;
- elaborare un report finale costituito da un abstract, una sintesi dei risultati per la comunità scientifica e il report tecnico.

In ogni fase di questo percorso e per ogni tecnologia/dispositivo sono stati valutati tutti gli aspetti legati a:

- **SICUREZZA** di impiego per il paziente e/o per l'operatore.
- **EFFICACIA** riportata da revisioni sistematiche, trial clinici randomizzati (RCT) quando disponibili, rilevanti e coerenti rispetto alla research question e altri tipi di studi. In assenza di revisioni sistematiche pertinenti o di buona qualità, si è ritenuto di dover condurre una revisione sistematica ex novo, secondo il percorso standard (produzione del protocollo di revisione, in cui sono esplicitati gli outcome di interesse, i criteri di inclusione ed esclusione degli studi e la strategia di ricerca).
- **IMPATTO SOCIALE E/O PSICOLOGICO** E **IMPLICAZIONI ETICHE** partendo dal presupposto che l'efficacia pratica di un intervento è legata alla accettabilità dello stesso da parte dei pazienti. Una tecnologia può avere effetti non previsti sulla qualità della vita e delle rela-

zioni sociali di un individuo e dei suoi familiari, sulle modalità di riorganizzazione della routine quotidiana, sugli eventuali maggiori costi che la famiglia o l'individuo deve sostenere.

- **COSTI E VALUTAZIONE ECONOMICA** che si è articolata in due momenti:

- la raccolta delle informazioni relative ai costi legati all'introduzione della tecnologia nel contesto più adatto (ospedale, ambulatorio, società nel suo insieme) e ai costi diretti e indiretti;
- la valutazione economica in cui, a seconda delle evidenze e del tipo di tecnologia, sono state condotte (laddove possibile) analisi di Costo/Efficacia, Costo/Utilità, Costo/Beneficio o analisi di minimizzazione dei costi.

Entrambe queste fasi sono state condotte secondo le linee guida prodotte a livello internazionale e secondo il principio della trasparenza del percorso.

- **IMPATTO ORGANIZZATIVO** in cui particolare rilevanza ha avuto la prioritaria analisi organizzativa che ha evidenziato, in modo esplicito, gli stakeholder interessati, le problematiche attese, la raccolta di nuove evidenze che è stata

condotta attingendo alla specifica expertise di tutti i soggetti coinvolti (fig.1).

La produzione dei rapporti ha richiesto, complessivamente, circa 1 anno ed è stata seguita dall'apertura di un Forum (durato 4 mesi) con la loro pubblicazione sul portale del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali.

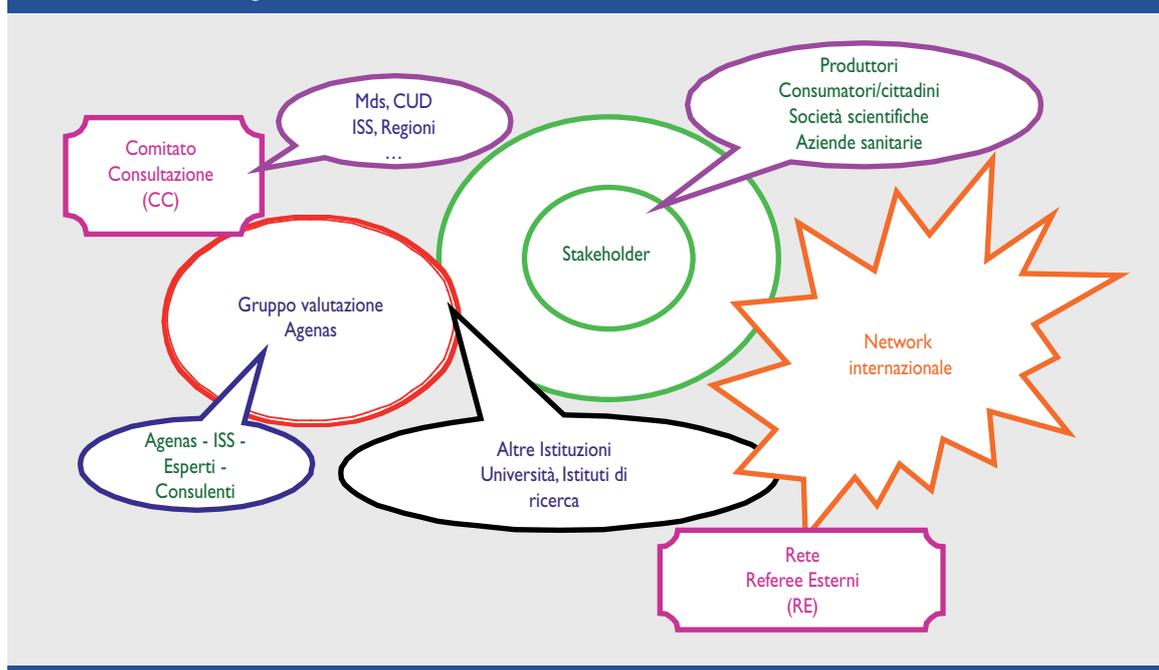
Questa iniziativa ha garantito l'opportunità di sottoporre gli elaborati alla valutazione critica di tutti coloro (comunità scientifica, operatori sanitari, istituzioni, industria, utenti) fossero coinvolti nella gestione delle tecnologie.

L'invio di commenti e osservazioni ha costituito un momento di confronto impostato nella logica della massima trasparenza e condivisione dell'attività di valutazione svolta dall'Agenzia.

In sintesi, tre sono le fasi sulle quali è posta importanza fondamentale:

1. **il priority setting:** la scelta delle tecnologie oggetto di valutazione;
2. **l'assessment:** la valutazione clinica ed economica delle evidenze disponibili riguardo alle stesse tecnologie;
3. **l'appraisal:** l'utilizzo e l'implementazione dei

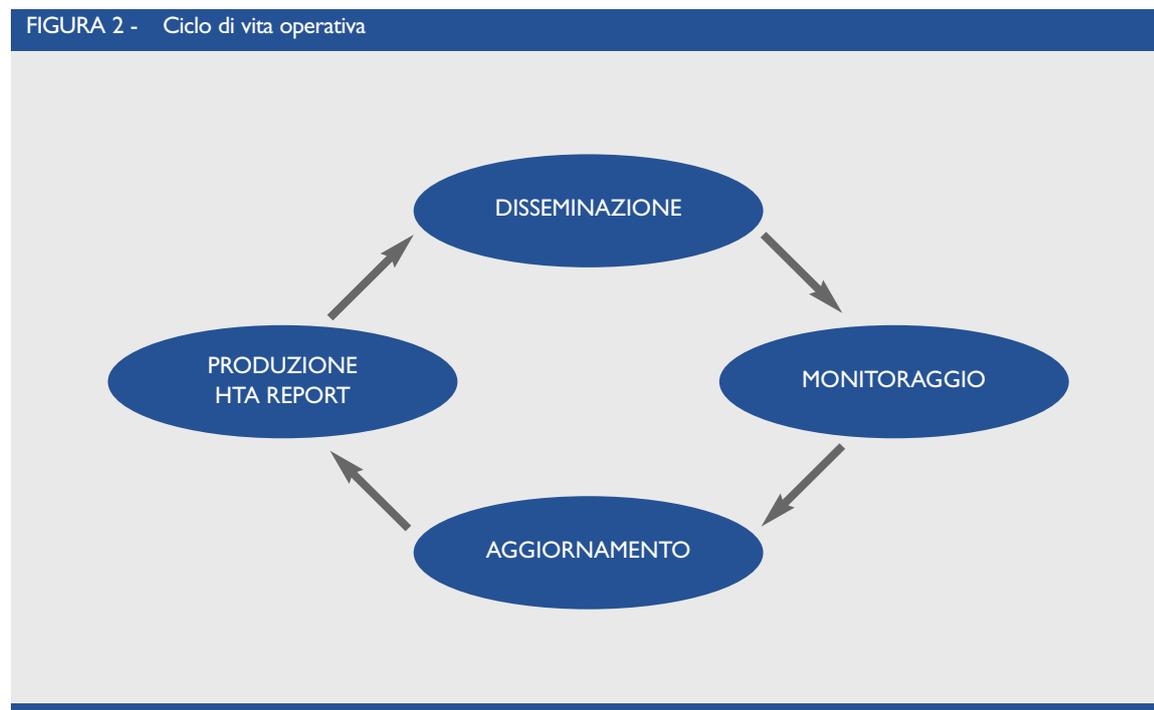
FIGURA I - Analisi organizzativa HTA



risultati della valutazione all'interno del sistema sanitario.  
Per questa ragione è altresì importante che per ciascuno dei report sia previsto un vero e proprio "ciclo di vita operativa" (fig.2).  
In conclusione, poiché il governo dell'innovazione tecnologica, attraverso l'HTA, ha la finalità di

rendere possibile un'allocazione delle risorse basata su evidenze scientifiche e orientata ad obiettivi di salute, consentendo maggiori investimenti sulle nuove tecnologie che dimostrino di produrre maggiori benefici in termini di *outcome*, ci si auspica che questi report possano costituire uno strumento dinamico e soprattutto fruibile.

FIGURA 2 - Ciclo di vita operativa



N.B. A seguito della consultazione pubblica allestita sul portale del Ministero del Lavoro, Salute e Politiche Sociali – Sezione Salute, sono pervenute, da parte di Società Scientifiche, specialisti, ricercatori, alcune osservazioni relative ai contenuti dei Report oggetto di questa pubblicazione.

Gli autori, a loro volta, hanno fornito i propri elementi di valutazione destinati a chiarire i punti di eventuale controversia e a supporto della metodologia adottata nella stesura dei Report stessi.

## REPORT

# La Video Capsula Endoscopica (VCE) nella diagnosi delle patologie dell'intestino tenue

28

i Quaderni di **MORJOUR**

## INTRODUZIONE

## Problema clinico e indicazioni per l'utilizzo della VCE

L'intestino tenue, organo assai complesso dell'apparato digerente con una lunghezza intorno ai sei metri, può essere visualizzato solo in parte attraverso endoscopia tradizionale ed esami radiologici. Quando queste procedure danno esito negativo e in concomitanza al persistere dei sintomi<sup>1</sup>, è necessario visualizzare anche le parti di intestino non raggiunte ricorrendo a tecniche alternative, come la Video Capsula Endoscopica (VCE) che permette la visualizzazione dell'intero tratto gastrointestinale. Le indicazioni per la VCE sono oggi molteplici: sanguinamento gastrointestinale occulto (Obscure Gastrointestinal Bleeding – OGIB), diagnosi e valutazione della severità del morbo di Crohn (Crohn's Disease – CD), diagnosi per la celiachia (Coeliac Disease – COD) e poliposi familiare (FAP).

Per OGIB s'intende la presenza, permanente o ricorrente, di sangue nelle feci, di origine sconosciuta, identificata attraverso il sanguinamento visibile dopo colonscopia e gastroscopia, oppure a seguito di esami come il test IDA (Iron Deficiency Anemia) e test FOBT (Faecal Occult Blood Test),

che abbiano dato esito negativo (Zuckerman, 1999<sup>2</sup>). Si stima che l'OGIB sia dovuto nel 5% dei casi a lesioni nell'intestino tenue (American Gastroenterological Association, 2007<sup>3</sup>). La causa più comune delle lesioni nel tenue è l'angiiodisplasia, origine del 70%-80% di tutti i casi di OGIB, seguita da tumore (Lewis, 1994<sup>4</sup>).

Il CD è un'enterite subcronica idiopatica, che interessa soprattutto l'ileo terminale ed è caratterizzata da ulcerazioni che possono causare fistole e stenosi dell'intestino<sup>5</sup>. L'incidenza in Europa meridionale è di 3.6/100.000, mentre in Italia una recente ricerca ha stimato che una persona ogni 100.000 è affetta da morbo di Crohn (Schivanada et al., 1996<sup>6</sup>). La celiachia è una malattia dovuta all'intolleranza al glutine, che provoca infiammazione cronica e atrofia della mucosa dell'intestino. Secondo la National Digestive Diseases Information Clearinghouse<sup>7</sup>, in Italia una persona su 250 è celiaca. La FAP comporta la tendenza a sviluppare polipi intestinali precancerosi che, se non trattati in tempo, possono trasformarsi in tumori. In caso di poliposi adenomatosa la crescita dei polipi si presenta come molto lenta. L'incidenza della FAP varia da 1 ogni 7.000 e da 1 ogni 22.000 individui (Genetics Home Reference<sup>8</sup>).

**AUTORI**

Fabio Bernardini, Marina Cerbo,  
Tom Jefferson, Alessandra Lo Scalzo,  
Marco Ratti  
Agenas - Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, sezione Iss (Innovazione, Sperimentazione, Sviluppo)  
Roma

**ESPERTI**

Lucio Capurso  
Consulente Senior (Gastroenterologia)  
Azienda Ospedaliera "San Filippo Neri", Roma

Antonio Migliore  
Consulente (Ingegneria Biomedica)  
Agenas - Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, sezione Iss (Innovazione, Sperimentazione, Sviluppo), Roma

**REVISORI ESTERNI**

Roberto De Franchis  
Dipartimento di Medicina  
Università di Milano

Brendan C. Delaney  
Primary Care Clinical Sciences  
University of Birmingham (Regno Unito)

Francesco Martelli  
Dipartimento Tecnologie e Salute  
Iss - Istituto Superiore di Sanità, Roma

## DESCRIZIONE DELLA TECNOLOGIA E SUE ALTERNATIVE

L'endoscopia mediante VCE (figura 1) può essere eseguita in ambulatorio, in ricovero ordinario o in day hospital. Il paziente a digiuno da 8-12 ore ingerisce un dispositivo avente le dimensioni di una pillola di circa 26 millimetri di lunghezza e 11 millimetri di diametro e indossa una speciale cintura, che contiene un sistema di acquisizione dati e una serie di sensori che vengono fissati sull'addome. Nelle ore successive può tornare a casa e svolgere normali attività. Unica accortezza suggerita è di evitare campi magnetici come i metal detector di aeroporti o banche.

La capsula ingerita è autoalimentata da batterie interne dalla durata di circa 8 ore, ed è inoltre provvista di una sorgente di luce (LED), di un sensore che acquisirà le immagini del lume intestinale durante il suo percorso nell'intestino e di un sistema di trasmissione. La capsula viene espulsa per via naturale dopo circa 8 ore e il paziente potrà consegnare la cintura all'equipe medica che,

servendosi di un'apposita workstation e di un software specifico, analizzerà le immagini acquisite.

La procedura non è raccomandata in pazienti che hanno una storia di restringimenti intestinali e/o ostruzioni, portatori di pacemaker cardiaci o di altre apparecchiature elettroniche impiantate.

Rispetto alla VCE in letteratura vengono indicate alcune tecniche diagnostiche alternative e/o complementari (Tabella 1).

### La VCE nel mercato italiano e il sistema di rimborso

Le società principali che competono attualmente (2007) sul mercato mondiale e italiano sono due:

- GIVEN Imaging;
- Olympus Corporation.

La capsula prodotta dalla GIVEN Imaging Ltd. M2A PillCam SB è sul mercato mondiale dal 2001 grazie all'approvazione della Food and Drug Administration (FDA) e alla registrazione rilasciata dalle Autorità Regolatorie dell'Unione Europea che consentono di applicarvi il marchio CE. Per ottenere l'approvazione alla commercializzazione in Europa, le apparecchiature mediche devono avere, tra i requisiti principali, la sicurezza e performance della tecnologia. L'Olympus è entrata nel mercato mondiale nel 2006 con l'EndoCapsule EC. Si registra la presenza e la commercializzazione della EndoCapsula sul mercato italiano solo nel 2007. Dal 2001 al 2006 c'è dunque stato un solo distributore sul mercato italiano, la M.G. Lorenzatto S.p.a, e un solo produttore, la GIVEN.

I dati di vendita per l'Italia, forniti da M.G. Lorenzatto S.p.a, mostrano che nel periodo dal 2001 al 2006, sono state comprate 12.451 capsule, con un aumento negli acquisti pari al 20% annuo a partire dal 2005. Dal 2001 al 2007, per la sola strumentazione d'esame (VCE e macchinari di lettura risultati esami), sono stati spesi un totale di euro 16.608.000. La VCE risulta rimborsata come procedura ambulatoriale in Piemonte, Basilicata, Sardegna e Valle d'Aosta (Orecchia, 2007<sup>9</sup>),



ma dai dati della nostra survey risulta eseguita anche in regime di ricovero ordinario e in Day Hospital. Rispetto al numero di VCE vendute, i dati aggregati a livello regionale mostrano molta variabilità: per esempio, il numero maggiore di VCE vendute ogni 100.000 abitanti (13/100.000) è in Liguria e nelle Marche, mentre in Calabria il dato scende molto (1/100.000).

## OBIETTIVI

A fronte di una commercializzazione che l'opinione di esperti ha giudicato estesa, e della mancanza di dati certi su questo fenomeno, è emersa l'esigenza di una valutazione delle evidenze scien-

tifiche relative a questa procedura e di più precise informazioni rispetto alla diffusione, appropriatezza d'uso e costi della VCE in Italia (*Policy question*). La valutazione effettuata si è, dunque, concentrata sulla analisi delle evidenze scientifiche rispetto ad alcune dimensioni, quali l'accuratezza diagnostica, la sicurezza, l'accettabilità per il paziente e l'impatto economico della VCE in relazione ai possibili comparatori individuati, accanto ad una raccolta di dati su scala nazionale (*Research question*).

In questo quadro, il lavoro svolto ha avuto due obiettivi:

1) valutare le evidenze disponibili in letteratura

**TABELLA I - Principali comparatori della VCE individuati in letteratura**

Procedure endoscopiche	Enteroscopia a doppio pallone (DBE), Enteroscopia a singolo pallone (PE), Enteroclisi, Enteroscopia Intraoperativa (IE)
Procedure ad immagini	Angiografia, Tomografia Computerizzata (CT), Risonanza Magnetica (MRI), Esami radiologici del tenue [Small Bowel Series (SBS) e Small Bowel follow-Through (SBTS)].

### Enteroscopia a doppio-pallone (DBE)

Chiamata anche push-and-pull enteroscopy, è una recente tecnica endoscopica (2001) che permette la visualizzazione in tempo reale del tratto gastrointestinale. La tecnica comporta l'uso di uno speciale enteroscopio ed un overtube (tubo da inserire sull'endoscopio) a cui sono applicati due palloni gonfiabili in silicone. L'enteroscopio è inserito attraverso la bocca e attraverso il retto permettendo di visualizzare l'intero intestino tenue.

### Enteroscopia a pallone singolo (PE)

Chiamata anche push-enteroscopy, è una procedura che richiede l'inserimento orale di un lungo endoscopio che permette l'esame del duodeno distale e dell'intestino prossimale. A causa delle caratteristiche anatomiche del tratto gastrointestinale l'apparecchiatura non riesce a visualizzare tutti i punti dell'intestino (cosiddette "aree scure").

### Enteroclisi

Procedura radiografica del piccolo intestino, minimamente invasiva, che richiede l'introduzione di un catetere seguita dall'iniezione di bario e metilcellulosa. Il catetere viene fatto passare dal naso, dallo stomaco ed in parte nel piccolo intestino. Il bario iniettato riveste l'intestino e serve come mezzo di contrasto per una migliore visualizzazione.

### Enteroscopia Intraoperativa (IE)

Effettuata per via orale, nasale, rettale, o attraverso singole/multiple incisioni intestinali, è applicata nei casi in cui il sanguinamento continuo non localizzato presenta rischi maggiori rispetto a quelli di una laparotomia.

### Angiografia

Esame radiologico in grado di evidenziare i vasi sanguigni dei diversi distretti corporei al fine di studiarne morfologia e decorso. La visibilità dei vasi mediante raggi X è permessa grazie all'iniezione di un mezzo di contrasto. Il sistema vascolare del paziente viene visualizzato in tempo reale su un monitor. Per l'esame del piccolo intestino, la procedura è chiamata angiografia mesenterica.

### Tomografia Computerizzata (CT)

La scansione con tomografia computerizzata è una tecnica d'immagine non-invasiva, indolore, che usa un computer per integrare le scansioni effettuate attraverso apparecchiature radiografiche speciali. Le immagini CT di organi interni, osso, tessuto molle e vasi sanguigni hanno una qualità superiore rispetto a quelle ottenute con radiografia convenzionale.

### Risonanza Magnetica per Immagini (MRI)

Diversamente dagli esami radiologici (radiografia convenzionale e CT), le tecniche di indagine a risonanza magnetica non utilizzano radiazioni ionizzanti ma campi elettromagnetici.

### Esame radiologico del tenue [chiamato anche Small Bowel Series (SBS) o Small Bowel follow-Through (SBTS)]

Questa procedura richiede che il paziente ingerisca un mezzo di contrasto radio-opaco, di solito solfato di bario, mentre il radiologo usa un fluoroscopio connesso ad un monitor che acquisisce immagini ogni 20 minuti circa (la cadenza può essere anche ogni 30 minuti). L'intero esame dura 2 o più ore.

per le diverse indicazioni (OGIB, morbo di Crohn, Poliposi Familiare, Celiachia) di utilizzo della capsula;

- 2) quantificare l'effettiva diffusione della tecnologia in Italia mediante dati di contesto derivanti dai centri (gastroenterologia/endoscopia) oggetto della nostra osservazione e riguardanti l'effettivo utilizzo, i costi sostenuti, l'accettabilità da parte del paziente e le eventuali modalità di rimborso.

## METODI

Per quanto riguarda il primo obiettivo, è stata svolta una revisione sistematica della letteratura. Sono stati identificati alcuni recenti report HTA sulla VCE, e tra essi è stato selezionato il più recente, "Endoscopie par Capsule" dell'Health Care Knowledge Centre (KCE) belga, pubblicato nel gennaio 2006. Si è dunque proceduto a una ricerca bibliografica finalizzata all'aggiornamento della revisione sistematica presente in questo report per gli anni che vanno dal giugno 2005 (al fine di limitare i rischi di perdita di studi dal precedente report) al luglio 2007 (data di inizio raccolta studi). Per la revisione sistematica le fonti consultate sono state Medline, Embase e la Cochrane Library<sup>1</sup>. Gli outcome considerati per l'analisi della letteratura sono stati, oltre all'accuratezza diagnostica, anche l'accettabilità da parte del paziente, l'impatto economico e la sicurezza della VCE.

Per il secondo obiettivo sono state effettuate analisi di contesto per identificare la situazione di mercato della VCE in Italia e un'indagine nazionale per la raccolta di dati primari (*survey*). Il primo step è stato individuare tutti i centri di endoscopia e/o gastroenterologia italiani che nell'anno 2006 avevano erogato prestazioni diagnostiche con VCE. A questo scopo è stato utilizzato il database clienti del distributore italia-

no, M.G. Lorenzatto S.p.a. La completezza del database è stata controllata attraverso il confronto con le fonti ministeriali (database di tutti i centri di gastroenterologia e endoscopia in Italia) e con altri database non istituzionali. Ai centri identificati è quindi stato inviato un primo questionario finalizzato alla rilevazione di dati e informazioni sulle modalità d'utilizzo della VCE, e suoi costi in termini di materiali, ma anche di tempo speso da parte dei professionisti impegnati nella procedura (periodo rilevazione: dicembre 2007-marzo 2008 - dati raccolti relativi all'anno 2006). Un secondo questionario rivolto ai pazienti è stato inviato a 5 centri, selezionati ex post sulla base dei volumi annui di utilizzo della capsula dichiarati, per valutare l'effettiva soddisfazione del paziente relativamente all'utilizzo della VCE, nonché alcuni costi indiretti, come ad esempio il tempo speso per essere sottoposto alla procedura, in confronto ad altri esami endoscopici (periodo rilevazione: febbraio-maggio 2008).

## REVISIONE SISTEMATICA

### Report di HTA e revisioni sistematiche

La consultazione del database dello "York Centre for Review and Dissemination (CRD)" ha portato all'individuazione di tre report di HTA sulla VCE pubblicati tra il 2001 e il 2007 in Australia<sup>10</sup>, Inghilterra<sup>11</sup> e Belgio<sup>12</sup>). Tra essi abbiamo scelto, come accennato, il report più recente, quello del KCE belga, come punto di partenza. Tra i documenti di sintesi individuati ci sono state anche due revisioni sistematiche, quella di Marmo et al. (2005) e quella di Triester et al. (2006).

### Studi primari

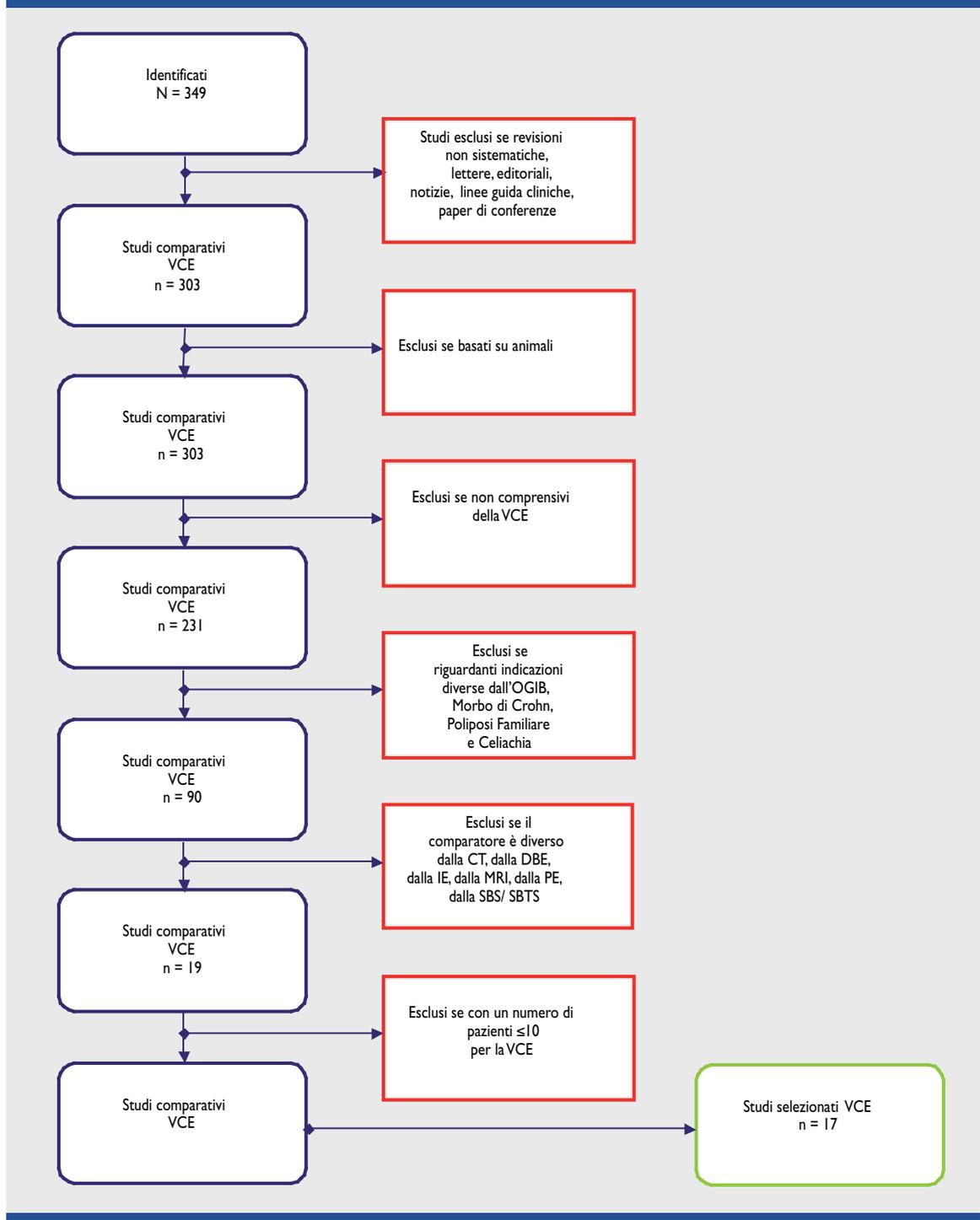
Gli studi selezionati, sia che derivino dal report di HTA del Belgio, sia che derivino dall'analisi della letteratura del periodo che va dal giugno

1 EMBASE: #1. 'capsule endoscopy'/syn OR 'video \*| capsule' OR 'wireless \*| capsule' AND ((Cochrane review)/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim.  
PUB MED: #9 Search "Capsule Endoscopy"[Mesh] OR Video capsule\*[Title/Abstract] OR "wireless capsule"[Title/Abstract].  
CL: video next capsule\* in All Text; VCE in Title, Abstract or Keywords; "Capsule Endoscopy" in Title, Abstract or Keywords; wireless next capsule\* in All Text.

2005 al luglio 2007, sono comparativi della VCE versus altre tecnologie individuate (DBE, PE, Enteroclysis, IE, Angiografia, CT, MRI, SBTS). I criteri di selezione evidenziati nella Figura 2 (che si riferisce alla selezione degli studi assenti nel re-

port del Belgio) hanno portato all'identificazione di 17 studi, da sommare ad altri 10 identificati nel report del Belgio con uguali criteri di selezione, per un totale di 27 studi selezionati e analizzati.

FIGURA 2 - Selezione degli studi identificati per l'analisi della letteratura



## ACCURATEZZA DIAGNOSTICA

### VCE versus PE (accuratezza diagnostica in pazienti con OGIB)

Sei studi hanno comparato l'esame con VCE versus PE nei pazienti con OGIB: Mylonaki et al.<sup>13</sup>, Mata et al.<sup>14</sup>, Adler DG. et al.<sup>15</sup>, Saurin et al.<sup>16</sup>, Neu et al.<sup>17</sup>, De Leusse et al.<sup>18</sup>. Gli studi evidenziano come la PE, al contrario della VCE, non permetta la visualizzazione dell'intero intestino tenue. In questo senso la PE è una tecnica diagnostica non alternativa alla VCE, ma semmai complementare alla stessa, nonostante la maggior parte degli studi comparativi si concentrino su queste due tecniche. Tra gli studi selezionati solo quello di De Leusse et al., pubblicato nel 2007, è un trial randomizzato (vedi paragrafo successivo).

### Trial randomizzati controllati

Il trial di De Leusse et al. è di buona qualità, sebbene si basi su 78 pazienti, comunque randomizzati. La generalizzabilità dello studio francese ad altri contesti rimane dubbia. Comunque lo studio prova come la VCE sia uno strumento diagnostico migliore rispetto alla PE nei soggetti con OGIB. Le due strategie esaminate (VCE e PE, l'una seguita dall'altra in caso la precedente sia negativa) non sono statisticamente differenti, in termini di *diagnostic yields* (DY, 95% CI), di percentuale di remissione clinica, di impatto terapeutico o di bisogno di una esplorazione alternativa durante il primo anno. Gli autori concludono raccomandando l'uso della VCE come prima scelta diagnostica rispetto alla PE, in quanto più semplice e meglio tollerata.

### Studi diversi dal trial randomizzato controllato

In Mylonaki et al., Mata et al., Adler DG. et al., Saurin et al., Neu et al., il disegno di studio prevede che i pazienti coinvolti servano come "controllo" di se stessi. Essi sono cioè sottoposti ad entrambe le procedure (PE e VCE) in un lasso di tempo variabile da studio a studio, e che si pone tra i 3 e i 14 giorni (Adler e Neu non riportano il lasso di tempo tra le due procedure). Secondo

Mylonaki et al., Mata et al., Neu et al., Adler et al., l'accuratezza diagnostica della VCE sembrerebbe superiore rispetto alla PE.

Lo studio di Mylonaki et al., basato su 52 pazienti consecutivi, dimostra come la VCE offra informazioni diagnostiche con immagini comparabili alla PE, con il vantaggio di individuare emorragie intestinali in luoghi al di fuori della portata della stessa PE.

Lo studio di Mata et al. è basato su 42 pazienti che subiscono consecutivamente (dopo una settimana) prima la VCE e poi la PE. Gli autori evidenziano come la VCE aumenti il valore della *diagnostic yield* nei pazienti con OGIB, e permetta la modifica delle strategie terapeutiche in un numero considerevole di pazienti. La maggior parte delle scoperte della VCE sono state localizzate nell'intestino distale e nell'ileo, probabilmente al di fuori della portata della PE. La VCE ha permesso un cambio di strategia di trattamento per 7 pazienti su 31 (22%). Gli autori suggeriscono l'utilizzo della VCE prima della PE.

Neu et al. è uno studio multicentrico eseguito in cinque centri tedeschi, che compara la *diagnostic yield* della VCE rispetto ad un gruppo di altre tecnologie. Il tempo di attesa tra una procedura diagnostica e l'altra non viene riportato per nessuno dei cinque centri. Gli autori sottolineano che la qualità diagnostica della VCE rispetto alla PE è simile nelle parti dell'intestino tenue raggiunto dalla PE, specificando però una migliore performance della VCE nel visualizzare lesioni molto piccole.

Adler et al. è uno studio basato su 20 pazienti sottoposti a VCE e, successivamente, a PE (il tempo di attesa tra un esame diagnostico e l'altro non è riportato). Secondo gli autori la VCE è adatta nei pazienti con lesioni evidenti, mentre lo è meno in quelli in cui le lesioni non sono necessariamente fonte di sanguinamento. La VCE ha identificato fonti di sanguinamento nell'intestino tenue in 6 pazienti su 20 (30%), mentre la PE solo in 2.

Sauri et al. è invece uno "studio di follow up" che

coinvolge 58 pazienti, già coinvolti in uno studio prospettico precedente (VCE versus PE). I pazienti sono stati contattati dopo un anno. Gli autori concludono che la VCE è un esame utile come prima tecnica diagnostica (rispetto alla PE) grazie ad una sensibilità elevata per l'individuazione delle lesioni dell'intestino tenue in pazienti con OGIB, rispetto ad una bassa specificità della PE e ad un valore predittivo alto.

### VCE versus DBE

#### (accuratezza diagnostica in pazienti con OGIB)

#### Trial randomizzato

Nessun caso identificato.

#### Studi diversi dal trial randomizzato controllato

Sono stati identificati cinque studi che comparano l'utilizzo della VCE e dell'enteroscopia a doppio pallone (DBE) nei pazienti con OGIB (Matsumoto et al.<sup>19</sup>, Hadithi et al.<sup>20</sup>, Nakamura et al.<sup>21</sup>, Gay et al.<sup>22</sup>, Xiao-bo et al.<sup>23</sup>).

La DBE probabilmente è un comparatore della PE in quanto il doppio pallone permette l'esplorazione dell'intero tratto dell'intestino tenue. Tre studi sono basati su numeri di pazienti molto piccoli. In tutti gli studi lo stesso paziente subisce le due procedure in tempi diversi. Il tempo di attesa varia dai 2 ai 14 giorni. Solamente in uno studio (Matsumoto et al.) i pazienti effettuano la DBE prima della VCE, anche se poi gli stessi autori concludono indicando la VCE come prima scelta diagnostica rispetto alla DBE.

Matsumoto et al. è uno studio basato su 22 pazienti che compara l'accuratezza diagnostica della VCE versus la DBE. Nelle aree raggiunte sia da DBE che da VCE la possibilità di diagnosi risulta simile in entrambe le procedure. Secondo gli autori la DBE appare superiore alla VCE nella diagnosi dei polipi dell'intestino tenue. La DBE ha identificato casi positivi in 12 pazienti (54.5%), mentre la VCE ha identificato 8 casi positivi (36.4%) nell'area esplorata dalla DBE e 11 nell'area inesplorata (50%).

Hadithi et al. è lo studio basato su 35 pazienti

che hanno subito consecutivamente la VCE e poi la DBE. La capacità diagnostica della VCE risulta dell'80% (28/35), della DBE del 60% (21/35). Gli autori evidenziano come la VCE abbia una capacità diagnostica più alta della DBE, ma rilevano altresì che spesso tale tecnica sopravvaluti il numero di lesioni (numero alto di falso positivo). Gli autori concludono dichiarando la VCE e la DBE complementari: la VCE è un buon candidato per essere il primo passo diagnostico nei pazienti selezionati con OGIB; alla DBE è dato il compito di verificare le scoperte della VCE e offrire eventuali scelte terapeutiche.

Lo studio di Nakamura et al. ha incluso 32 pazienti. Gli autori hanno valutato l'accesso all'intestino tenue delle due procedure diagnostiche: la VCE ha visualizzato l'intero intestino nel 90.6% dei pazienti (29/32); la DBE solo nel 62% dei casi (10/16). La percentuale diagnostica della VCE è di 59.4% (19/32) e della DBE di 42.9% (12/28). Secondo gli autori, nei casi sospetti di piccole emorragie dell'intestino tenue la VCE dovrebbe essere utilizzata per la diagnosi iniziale, mentre la DBE per la diagnosi istologica e per il trattamento. Gli autori consigliano, nel caso ci sia un sospetto di emorragia nel distale o nell'ileo, di scegliere inizialmente la DBE poiché si potrebbe verificare l'eventualità in cui la VCE fallisca a causa di residui di cibo o esaurimento della batteria.

Lo studio di Gay et al. ha analizzato un gruppo di 160 pazienti. La metà ha effettuato solo l'esame con VCE, mentre 42 la DBE. L'obiettivo di questo studio non è stato quello di comparare l'accuratezza diagnostica della VCE contro DBE, in quanto gli autori hanno desunto il dominio diagnostico della VCE sulla base dell'evidenza di studi precedenti (Saurin et al., Braccio et al.) concludendo che la VCE andrebbe usata come filtro per la DBE.

Lo studio di Xiao-bo et al., pubblicato nel 2007, è stato effettuato su un numero importante di partecipanti (218) con OGIB, diarrea o pazienti con dolori addominali che avevano precedentemen-

te subito altre procedure diagnostiche. I soggetti sono stati suddivisi in 2 gruppi subendo prima o la VCE o la DBE. Il tempo trascorso tra un esame e l'altro è stato mediamente di 12,9 giorni (2-50 giorni). Gli autori riportano come la percentuale di scoperta di piccole malattie dell'intestino tenue con la DBE sia relativamente più basso che con la VCE. Le due procedure risultano complementari, ma gli autori concludono che la VCE è la migliore procedura diagnostica iniziale per le piccole malattie dell'intestino tenue (sospettate specialmente per OGIB).

### VCE versus ALTRE TECNICHE DIAGNOSTICHE IN PAZIENTI CON OGIB Trial randomizzato

Nessun caso identificato.

### Studi diversi dal trial randomizzato controllato

Tra gli studi selezionati in pazienti con OGIB, cinque hanno comparato la VCE con tecniche diagnostiche diverse dalla PE<sup>24</sup> e dalla DBE. Uno studio ha comparato la VCE con l'Enteroscopia Intraoperativa (IE), mentre gli altri studi hanno utilizzato come paragone tecnologie diagnostiche ad immagini, come la *small bowel series trow* (SBFT), la Tomografia Computerizzata (CT), l'Enteroclisi con Risonanza Magnetica (MRE) e l'Angiografia.

Lo studio di Costamagna et al.<sup>25</sup> ha comparato gli outcome clinici della SBFT versus la VCE in 22 pazienti con sospette patologie dell'intestino tenue. I soggetti sono stati sottoposti ad entrambe le procedure diagnostiche in un lasso di tempo di quattro giorni. Gli autori riportano una superiorità diagnostica della VCE nell'individuazione delle patologie dell'intestino tenue rispetto alla SBFT. Hara et al.<sup>26</sup> hanno comparato la VCE con la SBFT e la CT in 22 pazienti. Lo studio è di tipo retrospettivo: 36 pazienti hanno subito precedentemente la SBFT, 4 l'enteroclisi, e 19 la CT di addome e bacino. I risultati delle immagini furono comparate successivamente con quelle della VCE, della endoscopia standard, e ai risultati

chirurgici. Per individuare eventuali difformità un radiologo ha effettuato una rassegna retrospettiva sui risultati della VCE. Gli esami effettuati con VCE, di esito positivo, sono stati comparati con quelli effettuati con la SBFT e della CT negli stessi pazienti. Negli individui senza un restringimento dell'intestino tenue la SBFT e la CT hanno accertato un numero minore di malattie rispetto alla VCE.

Lo studio di Golder et al.<sup>27</sup> ha valutato la *diagnostic yield* della VCE comparata con quella della Risonanza Magnetica (MRE) nell'individuazione delle patologie dell'intestino tenue. Lo studio è stato effettuato su 36 pazienti, di cui 14 con OGIB. Gli autori hanno concluso che generalmente la MRE ha dei benefici minori in termini di *diagnostic yield* nei pazienti con OGIB rispetto alla VCE.

Lo studio di Saperas et al.<sup>28</sup> ha valutato la *diagnostic yield* della VCE comparata alla Tomografia Computerizzata (CT) o alla Angiografia in pazienti con OGIB. Nello studio 28 pazienti hanno eseguito l'esame con la VCE dopo 7 giorni dalla procedura di *imaging*. La VCE ha scoperto la fonte di sanguinamento in 18/25 pazienti (72%), la CT in 6/25 pazienti (24%) e l'Angiografia in 14/25 pazienti (56%). Gli autori, quindi, attribuiscono una maggiore capacità diagnostica alla VCE rispetto alla CT e alla Angiografia.

Hartman et al. hanno comparato la *diagnostic yield* della VCE con quella della Enteroscopia Intraoperativa (IE), considerandolo l'unico comparatore corretto. Nello studio 46 pazienti hanno effettuato la VCE e dopo 6 giorni la IE. Gli autori indicano che l'affidabilità diagnostica della VCE è differente a seconda dei casi di OGIB. Nel sanguinamento in corso e aperto la diagnosi è stata effettuata nel 100% dei pazienti (11/11), in emorragia visibile o occulta nel 67% (16/24). Anche la IE nel caso di emorragia in corso ha individuato il 100% dei casi (11/11), nel caso di emorragia visibile il 70,8% (17/24) e nel caso dell'emorragia occulta il 50% (6/12). Gli autori sostengono che la VCE ha una capacità diagnosti-

ca superiore in caso di emorragia occulta rispetto alla IE.

### VCE versus ALTRE TECNOLOGIE NEI PAZIENTI CON CD

#### Trial randomizzato

Nessun caso identificato.

#### Studi diversi dal trial randomizzato controllato

Sono stati individuati sette studi per il CD: Albert et al.<sup>30</sup>, Buchman et al.<sup>31</sup>, Eliakim et al.<sup>32</sup>, Ho Chong et al.<sup>33</sup>, Golder et al., Gay et al., Voderholzer et al.<sup>34</sup>. In molti di questi studi la VCE è comparata a diverse procedure per immagini: SBFT (in 2 studi), CT (1), MRI (2). In Gay et al., 14 pazienti su 160 sono stati sottoposti alla VCE e per comparazione anche alla PE (procedura endoscopica) e all'Enteroclisi (procedura per immagini).

Albert et al. ha effettuato uno studio prospettico "in cieco" (il paziente è all'oscuro del procedimento che sta seguendo) su 52 pazienti. Tale studio ha comparato la VCE e la MRI in soggetti con sospetto CD individuati in base al dolore addominale, diarrea, anemia, e/o artralgia. I risultati dello studio hanno dimostrato che la VCE e la MRI possono essere tecniche complementari avendo una sensibilità molto simile nel diagnosticare il CD.

Buchman et al. hanno comparato la VCE e la SBTF su 30 pazienti con sospetto CD. Gli autori hanno evidenziato come la VCE e lo SBFT hanno una sensibilità simile nel diagnosticare il morbo di Crohn.

Lo studio di Eliakim et al. è stato effettuato su 35 pazienti con sospetto CD comparando la VCE con lo SBFT e la entero-CT. Gli autori concludono indicando la VCE come procedura diagnostica più sensibile nell'individuazione della malattia di Crohn.

Ho Chong et al. hanno comparato la VCE con la PE e l'Enteroclisi. Gli autori riportano che la VCE ha un *diagnostic yield* maggiore rispetto alle altre due procedure nei pazienti con sospetto morbo di Crohn.

Lo studio di Gay et al. ha analizzato un gruppo di 160 pazienti di cui 14 con CD. L'obiettivo dello studio non era quello di comparare l'accuratezza diagnostica della VCE contro quello della DBE in quanto desunto, come già detto in precedenza, da altri studi. Gli autori hanno utilizzato perciò la VCE come filtro, riportando che la VCE dovrebbe essere usata come un filtro per la PE.

Voderholzer et al. compara la VCE con l'entero-CT di 56 pazienti (14 esclusi a causa di restringimenti individuati con la CT). Gli autori sostengono che la videocapsula ha una migliore capacità diagnostica nell'intestino tenue affetto da CD.

### VCE versus ALTRE TECNOLOGIE NEI PAZIENTI CON POLIPOSIS FAMILIARE (FAP)

#### Trial randomizzato

Nessun caso identificato.

#### Studi diversi dal trial randomizzato controllato

Tra gli studi selezionati sono stati individuati tre lavori dove troviamo soggetti con poliposi familiare: Caspari et al.<sup>35</sup>, Schulman et al.<sup>36</sup>, Wong et al.<sup>37</sup>. Un comparatore, la PE, è utilizzato in due studi, nel rimanente la MRI. Il numero totale di pazienti coinvolti nei tre studi sono 92. Gli autori sostengono che la videocapsula tende ad avere problemi nello scoprire i grandi polipi e può sopravvalutare il numero di polipi avendo una sensibilità elevata.

#### Revisioni sistematiche e metanalisi

In Marmo et al.<sup>38</sup> gli studi sono stati esaminati con attenzione a disegno di studio, criteri di inclusione ed esclusione, caratteristiche del paziente, dettaglio tecnico della VCE e delle altre procedure diagnostiche, outcome dello studio e loro metodi di monitoraggio. Le informazioni relative alle caratteristiche della qualità e degli obiettivi degli studi sono state raccolte utilizzando 17 dei 22 articoli selezionati mediante CONSORT (Altman et al.<sup>29</sup>). I risultati dei trial sono stati riprodotti dove possibile. La qualità della revisione sistematica è stata controllata mediante QUORUM (Mother

et al.<sup>40</sup>). I pazienti valutati sono stati 526 (289 con OGIB, 237 con noto o sospettato CD). Marmo et al. affermano che la VCE rispetto alla PE ha una maggiore capacità diagnostica per le malattie dell'intestino tenue e dell'ileo.

In Triester et al. gli studi selezionati sono stati utilizzati per comparare la VCE con una o più alternative diagnostiche atte a individuare il morbo di Crohn, sospetto o noto, nell'intestino tenue. La revisione, quindi, include solo studi che valutano la capacità diagnostica della VCE per la diagnosi del morbo. Gli autori sostengono che la VCE è la migliore procedura diagnostica per individuare il morbo di Crohn nell'intestino tenue (non affetto da restringimenti).

## VALUTAZIONE DELLE EVIDENZE DISPONIBILI

### Sicurezza della VCE

Negli studi identificati il problema della sicurezza non è sempre riportato e, quando presente, non è formulato in una maniera sistematica: ventuno studi su ventisette considerati descrivono eventi riferiti alla dimensione del rischio nell'utilizzo della videocapsula endoscopica come procedura diagnostica.

Abbiamo analizzato le informazioni riportate ne-

gli studi suddividendole in due gruppi: eventi avversi (AE) e problemi tecnici (TP). Gli eventi all'interno della prima categoria sono direttamente riferiti alla sicurezza del paziente, i problemi tecnici sono riferiti indirettamente. Questi ultimi eventi possono procurare la ripetizione della procedura (impatto sulla sicurezza del paziente) facendo aumentare la possibilità di incorrere in un AE. La categoria degli AE può essere divisa ulteriormente in quattro tipi di eventi sulla base della loro gravità: Nessun Evento, Risoluzione dei Sintomi (SR) (es. il paziente ha difficoltà nell'ingerire la capsula), Terapia (T) (es. capsula ritenuta e conseguenziale assunzione di medicinali), Chirurgia (S) (es. la capsula ritenuta richiede l'intervento chirurgico), Mortalità (M). La Risoluzione dei Sintomi può essere risolta mediante l'accettabilità del paziente. La categoria TP può essere a sua volta divisa in due tipi: fallimento della batteria (BF) o batteria terminata (BE). Nel primo caso è un problema tecnico a causa della stessa tecnologia (malfunzionamento), nel secondo caso la batteria della videocapsula (che ha un tempo di attività prestabilito), per motivi fisiologici del paziente che rallentano il passaggio della stessa nel tratto gastrointestinale, cessa la sua attività prima di percorrere tutto il tratto dell'intestino tenue.

TABELLA 2 - Principali complicanze della VCE riscontrate in letteratura

COMPLICANZE DELLA VCE IN PAZIENTI CON OGIB		
	N° pazienti	%
Problemi Tecnici	80	9%
Eventi Avversi	23	3%
Totale paz. con OGIB	863	
COMPLICANZE DELLA VCE IN PAZIENTI CON CD		
	N° pazienti	%
Problemi Tecnici	2	1%
Eventi Avversi	6	2%
N° pazienti non elegibili*	29	10%
Totale paz. con CD	281	
COMPLICANZE DELLA VCE IN PAZIENTI CON FAP		
	N° pazienti	%
Problemi Tecnici	1	1%
Eventi Avversi	8	9%
Totale paz. con FAP	92	

\*pazienti di cui si è accertato un restringimento del tratto intestinale prima dell'esecuzione della VCE

In tabella 2 vengono riportate sinteticamente le complicanze riscontrate negli studi della letteratura da noi selezionati (Matsumoto et al., Hadithi et al., Nakamura et al., Gay et al., Xiao-bo et al., Mylonaki et al., Mata et al., Adler et al., Costamagna et al., Golder et al., Hartman et al.<sup>39</sup>, Voderholzer et al., Ho Chong et al., Schulmann et al., Wong et al.). Le complicazioni sono state suddivise per le tre principali indicazioni terapeutiche della VCE (OGIB, CD, FAP).

#### Revisioni sistematiche e metanalisi

In Marmo et al. il fallimento di visualizzare il “cieco” è del 13%, nei sanguinamenti occulti in emofiliaci occulti è del 17% e in pazienti con CD è dell’8%. Gli autori indicano eventi avversi per 29 pazienti (6%). La capsula è stata ritenuta più frequentemente in pazienti con Crohn’s Disease. In Triester et al.<sup>40</sup> la probabilità di rischio di ritenzione della capsula endoscopica è dello 0,75 per l’OGIB; risulta maggiore per i casi di CD.

#### L'accettabilità della VCE da parte del paziente

Alcuni degli studi selezionati hanno affrontato il problema dell'accettabilità e della tollerabilità della VCE e delle altre procedure diagnostiche anche se pochi lo hanno fatto in maniera sistematica (ad es. usando questionari e spiegando la metodologia di raccolta dati). Gli autori, spesso, tendono a dare per scontata la migliore accettabilità terapeutica della VCE rispetto alle altre procedure diagnostiche (soprattutto verso le procedure endoscopiche). Su 27 studi solo 3 danno informazioni sull'accettabilità del paziente alle procedure diagnostiche in oggetto: Mylonaki et al., Hadithi et al., Buchaman et al.

Gli studi hanno comparato principalmente la VCE con altre procedure meno invasive, tranne uno che l’ha comparata con lo SBFT, una tecnologia ad immagini meno invasiva. I metodi utilizzati variano dal questionario a risposte multiple compilato dai pazienti alle interviste fatte dal medico

ai pazienti. Tutti gli studi indicano una maggiore tolleranza della VCE rispetto alle altre procedure diagnostiche.

#### Risultati

È stato individuato un unico trial randomizzato (De Leusse et al.) pubblicato, tra l’altro, di recente, nel 2007, dopo 6 anni dall’entrata della VCE sul mercato italiano. Questo studio su pazienti OGIB è di buona qualità, ma oltre ad avere alcuni limiti di potenza campionaria, non confronta la videocapsula con il suo effettivo comparatore (la DBE), ma con la PE che non visualizza, come accennato, l’intero tratto intestinale. Gli autori, infatti, concludono consigliando l’utilizzo della capsula come metodo complementare, e non alternativo, alla DBE.

Rispetto all’accuratezza diagnostica, tutti gli studi sull’utilizzo della videocapsula in pazienti OGIB indicano per la VCE una maggiore accuratezza diagnostica se confrontata con quella di PE, DBE e altre tecniche radiologiche. D’altra parte, eccetto il caso del trial di De Leusse, vi sono limiti nel disegno adottato da tutti gli altri studi, che rendono le conclusioni poco attendibili. Essi presentano, infatti, un disegno di tipo sequenziale, in cui lo stesso paziente a intervalli di tempo variabile da studio a studio, non sempre riportati, viene sottoposto alla VCE e quindi al comparatore, o viceversa, fungendo sostanzialmente da “controllo” di se stesso. Il tempo che intercorre tra una procedura e l’altra appare però molto rilevante in termini diagnostici nel caso dei pazienti OGIB, dato che il sanguinamento occulto è spesso dovuto a lesioni angiodisplasiche. Queste lesioni possono, infatti, variare molto velocemente (almeno secondo quanto affermato dal 66% di gastroenterologi/endoscopisti intervistati mediante questionario, 37/56), con il risultato che uno stesso paziente, dopo una sola settimana, può non presentarsi più con le stesse caratteristiche. Il disegno dunque, se punta a minimizzare le variabili confondenti, con il confronto dello stesso paziente in tempi diversi rischia di ottenere il risultato op-

posto. Si confrontano, infatti, i dati clinici ottenuti su un individuo con una procedura e poi con l'altra, ma dal punto di vista delle lesioni da identificare quello stesso soggetto potrebbe essere molto diverso da se stesso, anche dopo una sola settimana.

Gli studi individuati, inoltre, oltre a non avere un disegno appropriato, hanno anche un numero campionario non elevato una volta suddivisi in base sia al tipo di indicazioni che al tipo di comparatore. Per i pazienti OGIB abbiamo, infatti, identificato 7 studi che comparano PE e VCE, 5 DBE vs VCE, mentre 5 riguardano varie procedure di tipo radiologico vs VCE. Per il morbo di Crohn sono stati identificati 6 studi, che comparano la VCE a varie tecniche radiologiche e/o alla PE, mentre per la FAP sono stati identificati solo 3 studi. Per la celiachia nessuno tra gli studi individuati ha soddisfatto i criteri di selezione per la revisione sistematica.

Rispetto alla sicurezza, aggregando i dati degli studi che riportano informazioni su questa dimensione, risulta che su un totale di 1.236 pazienti il numero di eventi avversi è molto alto ed è pari a circa il 3%, mentre si incorre in problemi tecnici nel 7% circa dei casi. Per la parte economica nessuno degli studi selezionati contiene informazioni, mentre per l'accettabilità da parte dei pazienti solo 3 studi su 27 trattano l'argomento in modo non metodologicamente fondato ed evidenziano una generica preferenza del paziente per la tecnica diagnostica in analisi.

## ANALISI DI CONTESTO

La raccolta dei dati di contesto è nata dall'esigenza di monitorare l'effettiva diffusione della videocapsula rilevandone i costi, l'utilizzo, l'appropriatezza d'uso e la tollerabilità da parte dei pazienti in Italia. L'ingresso nel mercato italiano della VCE, come più volte dichiarato, è avvenuto nel 2001 trovando immediatamente una larga diffusione tra i centri di endoscopia/gastroenterologia. Al fine di monitorare questo fenomeno, abbiamo svolto due rilevazioni con

questionario. Il primo è stato sottoposto ai centri di endoscopia/gastroenterologia utilizzatori della VCE in Italia, per l'anno 2006, e riguarda la diffusione, i costi, l'utilizzo, l'appropriatezza d'uso della procedura diagnostica in oggetto; il secondo questionario riguarda l'accettabilità da parte del paziente ed è stato sottoposto ai pazienti dei primi 5 centri per volume di prestazioni con VCE rispondenti al primo questionario. Di seguito una descrizione particolareggiata dei materiali, metodi e risultati ottenuti dalle due rilevazioni di dati.

### Obiettivi, materiali e metodi della raccolta di dati primari (survey nazionale)

Lo scopo dell'esame è stato quello di raccogliere informazioni e dati sulla diffusione della videocapsula (2006), dell'appropriatezza d'uso e dei costi per avere un'idea dell'impatto economico e terapeutico derivante dall'utilizzo di tale tecnologia.

Abbiamo identificato i centri italiani potenzialmente utilizzatori della VCE al fine di ottenere un denominatore di popolazione per la survey nazionale. A causa di carenza di dati dei sistemi informativi italiani, questo ha comportato diversi problemi di individuazione delle fonti più complete. È stato necessario integrare i dati di ricerca con banche dati diverse che hanno espresso un denominatore finale di 116 centri italiani afferenti alla procedura diagnostica con VCE (anno 2006). L'elenco dei centri individuati è, quindi, avvenuto mediante la fusione di tre fonti differenti:

- A) Database del Ministero della Salute (centri di gastroenterologia/endoscopia)
- B) Club Italiano della Video Capsula Endoscopica (CICE)
- C) Dati del distributore italiano della Given Imaging (M.G. Lorenzatto s.p.a.).

Il questionario è stato spedito ai responsabili dei 116 centri di gastroenterologia/endoscopia identificati. La raccolta dei dati è avvenuta tra il dicembre 2007 e l'aprile 2008.

Dei centri selezionati hanno risposto al questionario.

nario il 48% del totale (56/116 questionari sono tornati indietro compilati). Il questionario ha raccolto dati su tre aree principali di interesse: caratteristiche del centro, informazioni cliniche sui pazienti che hanno effettuato la VCE (nel 2006), costi reali della procedura stimati sui valori delle risorse umane, delle apparecchiature e dei materiali di consumo.

**RISULTATI**

**Caratteristiche dei centri rispondenti**

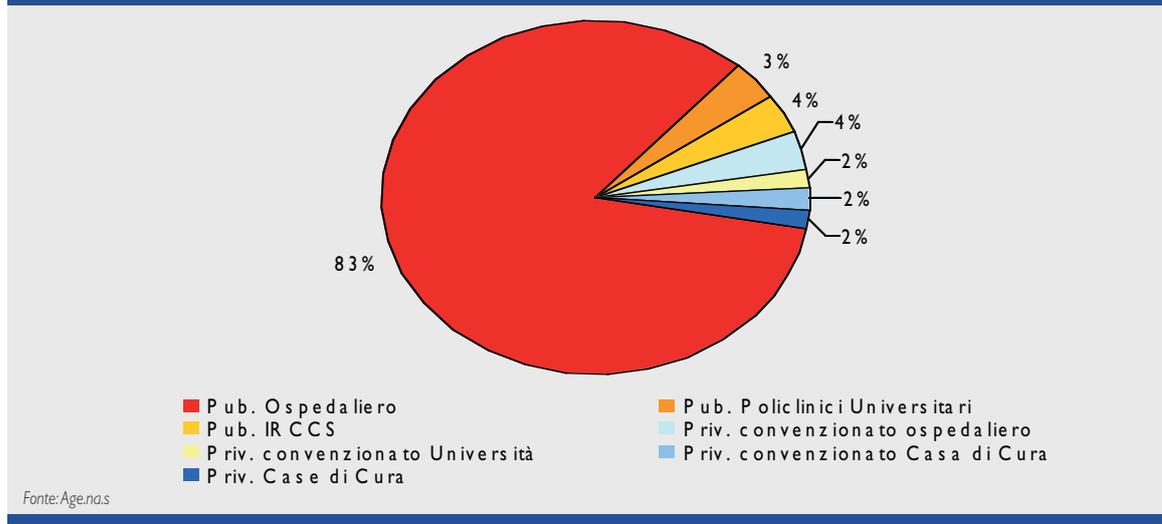
I 56 centri rispondenti sono principalmente a carattere publicistico: 51 strutture pubbliche (90%),

di cui 46 ospedali, 2 policlinici universitari, 2 IRCCS, 4 privati convenzionati (2 ospedalieri, 1 università, 1 casa di cura) e un centro completamente privato (casa di cura) (figura 3).

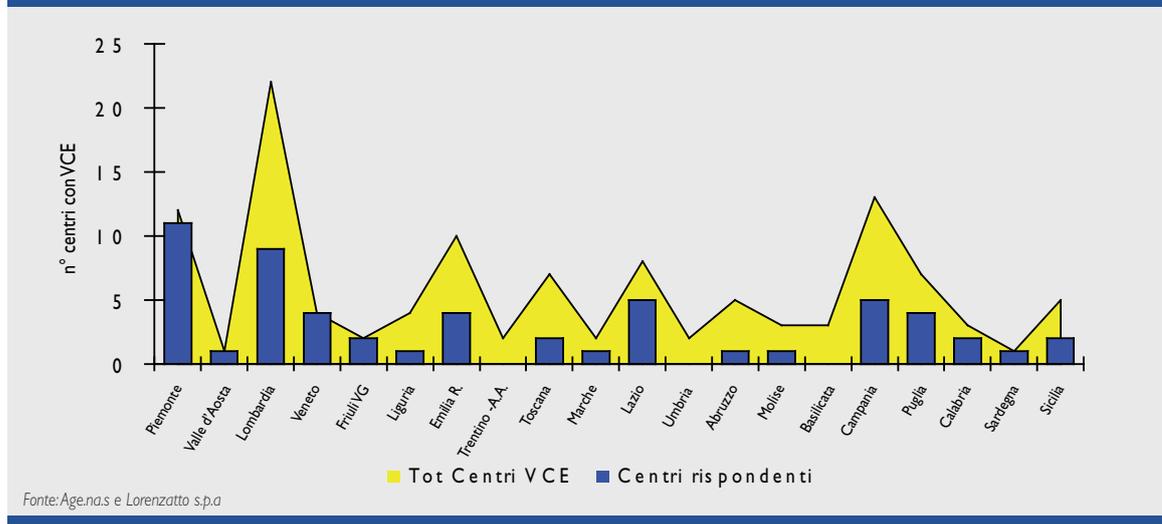
La maggioranza dei centri rispondenti (32,57%) è localizzata in Italia Settentrionale, 8 in Italia Centrale (14%) e 16 (14%) in Italia Meridionale e Isole.

Comparando i dati forniti dall'unico distributore italiano di VCE nel 2006, con i dati ottenuti dai centri rispondenti, possiamo vedere come la Lombardia sia la Regione d'Italia con il numero più elevato di centri che offrono la possibilità di

**FIGURA 3 - Tipologia di centro (pubblico o privato) rispondente - anno 2006**



**FIGURA 4 - Distribuzione regionale dei centri individuati e rispondenti – anno 2006**



effettuare un esame diagnostico con VCE (22 centri di cui 9, cioè il 41%, hanno risposto al questionario); nessun centro della Basilicata (3 centri). Hanno risposto invece i centri di Umbria (2) e Trentino Alto Adige (2). A livello regionale la media di centri rispondenti si è aggirata intorno al 58% (Figura 4).

Utilizzando i dati sul venduto del distributore della GIVEN Imaging (Lorenzatto s.p.a.) e imputandoli a livello regionale sulla popolazione (100.000 abitanti), si nota come la Regione Marche e la Regione Liguria abbiano un numero maggiore di capsule per 100.000 abitanti (all'incirca 13) rispetto alle altre regioni italiane. La Regione col più piccolo numero di VCE per 100.000 abitanti è la Calabria (1 capsula per 100.000 abitanti).

#### Informazioni cliniche

Nei 56 centri rispondenti, nell'anno 2006, sono stati effettuati 2.457 esami diagnostici con VCE (63% del numero totale di VCE vendute dal distributo-

re italiano nel 2006). La procedura con VCE può essere effettuata in diversi regimi di ricovero: ricovero ordinario, day hospital o ambulatoriale. Delle 2.457 procedure con videocapsula eseguite in Italia (2006) dai centri rispondenti, il 43% è stato effettuato in ricovero ordinario, il 31% in quello ambulatoriale e il 26% in day hospital (Tabella 3).

Suddividendo i soggetti sottoposti a VCE per fasce di età si nota come il 57% di essi sia over 50 anni, il 30% tra i 30 e i 50 anni e il restante con età inferiore ai 30 (Figura 5).

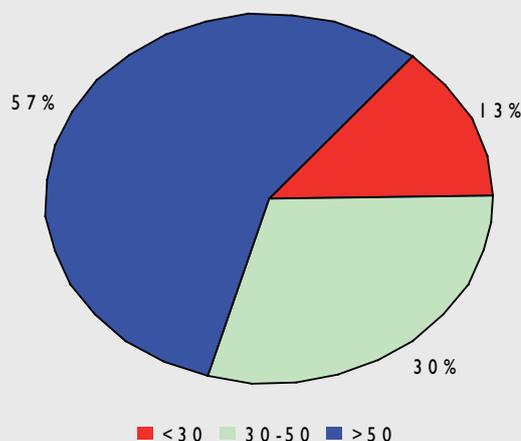
Il 93% (52/56) dei centri rispondenti indicano gli esami che sono stati effettuati prima della VCE. Gli esami principali effettuati prima della VCE sono: la colonscopia (79%), l'esogastroduodenoscopia (EGDS) (63%), il test del sangue occulto nelle feci (FOBT) (22%), l'ileoscopia 20% (Figura 6). Si configura perciò uno scenario in cui il paziente prima di effettuare la VCE subisce in media 2 esami diagnostici (principalmente la colonscopia e l'EGDS).

TABELLA 3 - Numero di VCE per regime di erogazione – anno 2006

VCE/2006	Regime di ricovero		
	Ricovero Ordinario	Ambulatoriale	Day Hospital
2457*	1049	772	628

\*Dati mancanti su 8 esami con VCE  
Fonte: Age.n.a.s

FIGURA 5 - Distribuzione della VCE per fasce di età – anno 2006



Fonte: Age.n.a.s

L'indicazione più frequente che porta ad utilizzare la procedura diagnostica della VCE, nei centri rispondenti, è il FOBT positivo (45%) e un FOBT negativo (11%); un'altra importante causa è l'IBD (Inflammatory Bowel Disease, ovvero malattie infiammatorie intestinali) sospetta o manifesta (12%; 7%); per un 4% dei soggetti l'indicazione era la FAP; per il 3% angiodisplasia (Figura 7).

Tutti i centri (56) hanno dato indicazioni sulle patologie diagnosticate dalla VCE (Figura 8). La principale patologia diagnosticata è l'angiodisplasia (39,7% dei casi), seguono l'IBD, il sanguinamen-

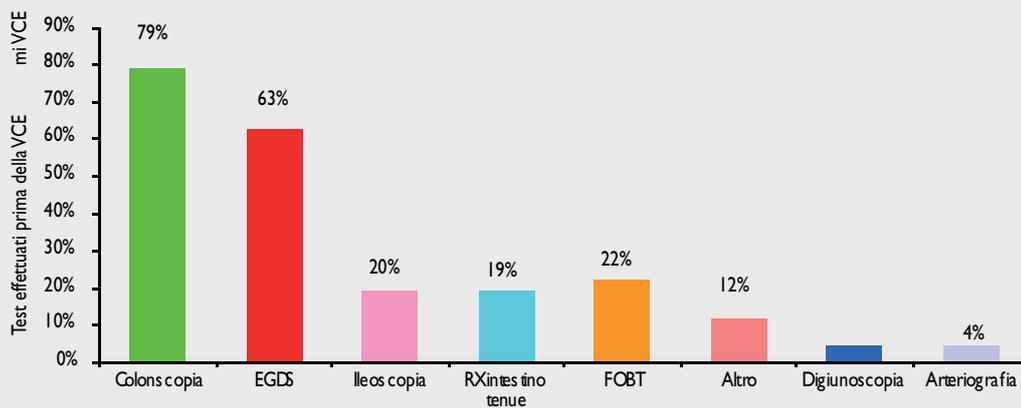
to gastrico (7,8%), la poliposi (8,7%) e la celiachia (5,9%).

I dati riguardanti la sicurezza della procedura con VCE indicano come nell'1% dei casi si sono verificati eventi quali ritenzione della capsula, occlusioni intestinali e/o subintestinali. Più alte sono le percentuali di fallimento dell'esame (15%), dovuto nel 6% dei casi a scaricamento della batteria pre termine, e nel 9% dei casi alle caratteristiche fisiche dei pazienti (Figura 9).

### Analisi dei costi

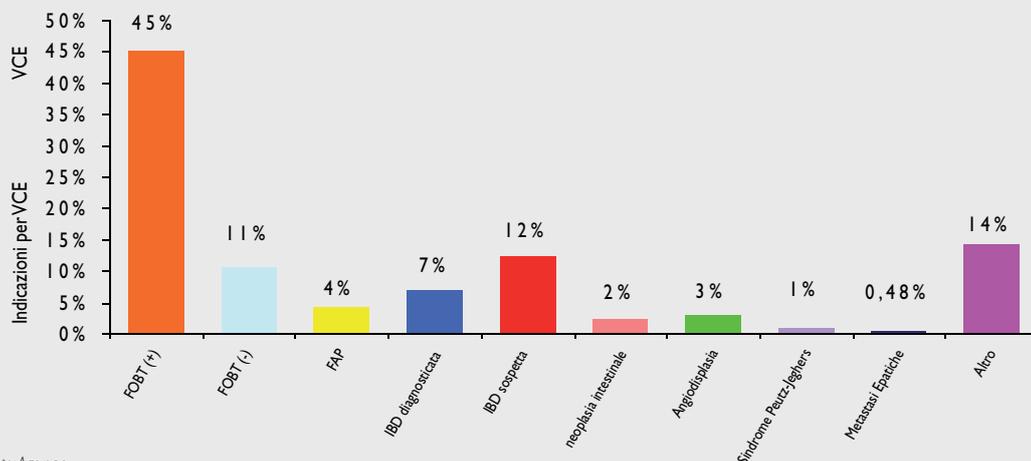
Per la valutazione degli elementi di costo è stato

FIGURA 6 - Esami precedenti la VCE – anno 2006 (N=2374 VCE – N=5300 Test effettuati)



Fonte: Age.na.s

FIGURA 7 - Indicazioni per l'uso della VCE (N=2504)



Fonte: Age.na.s

utilizzato il metodo del costo standard. Il costo standard di una prestazione è l'insieme degli elementi di costo che incidono normalmente su quella prestazione, il più delle volte inteso come set medio. Il valore monetario attribuito ai vari elementi utilizzati nella VCE è ottenuto come media dei valori dichiarati dai centri rispondenti e ove mancanti derivati dai prezzi di mercato. Tutti i costi attribuiti al singolo esame VCE sono comprensivi di IVA (20%).

Le diverse voci di costo sono state aggregate in tre macro categorie:

- Personale;

- Attrezzature;
- Materiale di consumo.

Ad ogni centro è stato richiesto di fornire dati relativi ai tempi medi dedicati dalle varie figure professionali (medico, infermiere, OTAA, amministrativo) per un esame diagnostico standard con VCE espresso in minuti. Il tempo attribuibile ad ogni figura professionale è stato suddiviso in tre parti:

- Somministrazione VCE: rivolta alla preparazione del paziente (impiego dell'attrezzatura di monitoraggio sul paziente e somministrazione della VCE);
- Refertazione: dedicata alla visione/studio delle

FIGURA 8 - Principali patologie riscontrate con la VCE (n=1900)

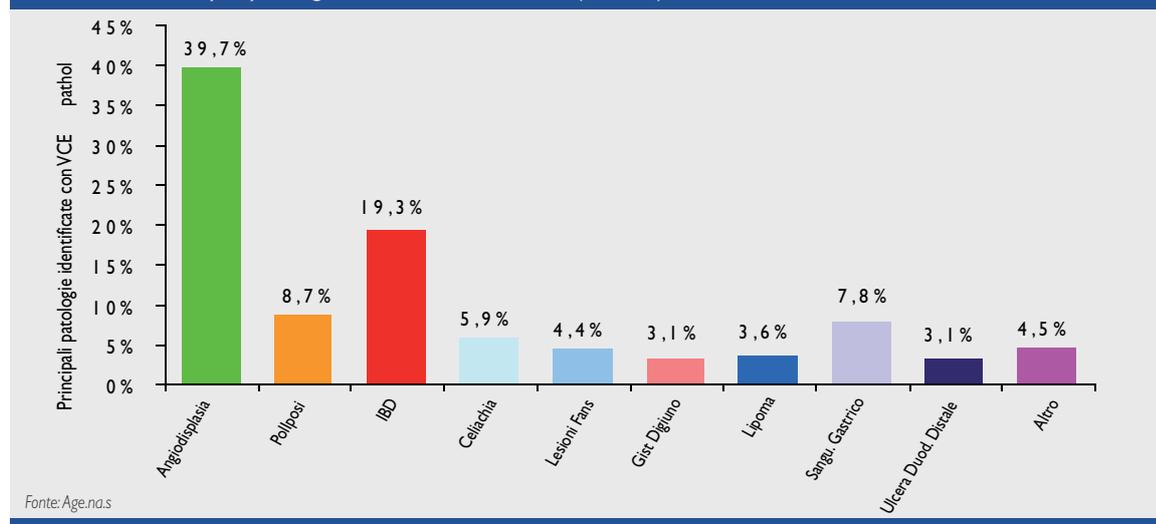
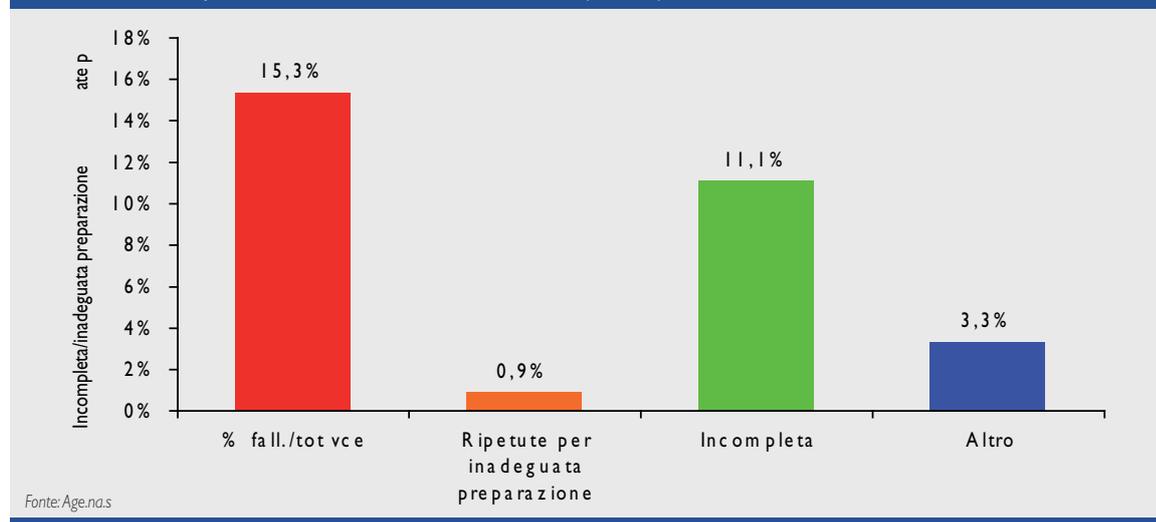


FIGURA 9 - Complicanze dell'utilizzo della VCE in Italia (N=375) – anno 2006



immagini inviate dalla VCE e rilevazioni di eventuali patologie;

- Colloquio: dedicata al tempo per il colloquio con il paziente e alle relative pratiche dovute al risultato diagnostico.

La stima del costo medio del personale dedicato all'esame della VCE è stato individuato in base ai valori monetari espressi dal Contratto collettivo nazionale di categoria 2004 comprensivi degli oneri riflessi (quota degli oneri per contributi previdenziali, assistenziali e fiscali a carico del datore di lavoro) (Tabella 4).

Tutti i centri rispondenti (56) per l'anno 2006 (anno di rilevazione) hanno utilizzato una VCE Given Imaging distribuita da Lorenzatto s.p.a. La VCE è stata inserita tra i materiali di consumo in quanto monouso. Alcuni centri utilizzano, prima della VCE diagnostica, una VCE di prova (Given) per accertarsi di eventuali ostruzioni del tratto gastro-intestinale (12 centri, 21%). Il valore di costo del materiale di consumo è stato valutato in base al valore indicato dai centri rispondenti e ove mancanti ai valori di mercato.

Il 61% (34) dei centri rispondenti ha fornito dati relativi alle attrezzature utilizzate per l'esame con VCE. Le attrezzature sono state acquisite (tra il 2000 e il 2006) dal distributore della Given Lorenzatto s.p.a.. L'acquisizione è avvenuta tramite acquisto (25 centri), service/comodato d'uso (6

centri), donazione (3 centri). Il valore medio di costo delle attrezzature è stato valutato in base al valore medio indicato dai centri rispondenti. I singoli costi di acquisto sono stati attualizzati al valore 2006 (anno di rilevazione) per renderli paragonabili.

Il costo medio totale di un singolo esame con VCE è soggetto a variazione in base al volume di esami annui effettuati dal singolo centro. Sono stati prospettati tre diversi impatti di budget a seconda del volume di esami effettuati riscontrabili nel valore minimo, medio e massimo dei centri rispondenti:

- 10 esami VCE annui;
- 44 esami VCE annui;
- 190 centri VCE annui.

Il numero di esami annuali influisce in maniera significativa sui costi unitari: l'impatto economico di un singolo esame nel caso di un centro con volumi bassi di utilizzo è di € 1.624,30, mentre nel caso di volumi medi scende a € 1.108,41, per ridursi ulteriormente in centri con almeno 190 VCE l'anno, il cui costo unitario è stimato pari a € 998,28.

## ACCETTABILITÀ DEI PAZIENTI VERSO LA PROCEDURA CON VCE (INDAGINE MULTICENTRICA)

### Obiettivi, materiali e metodi

Il nostro obiettivo è stato quello di raccogliere in-

TABELLA 4 - Costo medio della procedura con VCE (Valori in euro)

COSTI MEDI DELLA SINGOLA PROCEDURA DIAGNOSTICA CON VCE PER VOLUME DI CENTRO RISPONDENTE			
	Volume basso (n=10 VCE/anno)	Volume medio (n=44 VCE/anno)	Volume Alto (n=190 VCE/anno)
Personale	203,64	161,82	158,52
range	176,02-231,16	145,26-178,26	141,96-174,96
Attrezzature	581,71	132,21	30,62
Capsula Endoscopica	642,00	642,00	642,00
Materiali di consumo	2,00	2,00	2,00
Costo medio per singola procedura con VCE	1.429,35	938,03	833,14
range	1.402,37-1.457,51	921,47-954,47	816,58-851,58
<b>ALTRI COSTI</b>			
Capsula di prova	117,60	117,60	117,60
Costi generali (5%)	77,35	52,78	47,54
Costo medio per singola procedura con VCE	1.624,30	1.108,41	998,28
range	1.595,97-1.653,87	1.091,02-1.125,67	980,89-1.015,54

Fonte: elaborazione Age.n.a.s. su dati dei centri rispondenti.

formazioni sull'accettabilità del paziente nei confronti della procedura diagnostica con VCE comparandola con altri interventi endoscopici (Colonscopia e EGDS o esofago-gastro-duodeno-scopia) che si suppongono più "invasivi", e quindi meno accettabili, ponendo le basi anche per una successiva rilevazione dei costi diretti non sanitari e indiretti.

Per la rilevazione, avvenuta tramite questionario riempito direttamente dal paziente, sono stati scelti cinque centri con il più alto volume di prestazioni effettuate con VCE ( $\geq 80$ ) durante l'anno 2006. Tale scelta è stata condizionata dalla necessità di avere in un tempo breve il maggior numero di risposte. I medici responsabili dei centri individuati hanno sottoposto il questionario ai pazienti che hanno effettuato la VCE nel periodo compreso tra febbraio e maggio 2008. I questionari compilati durante questo periodo oggetto di esame sono stati 127.

Il questionario è stato costruito in parte sulla base della letteratura disponibile (riguardante l'accettabilità del paziente alla procedura con VCE) e in parte grazie ai consigli di esperti del settore. Il questionario è stato testato su un campione di alcuni pazienti che hanno subito una procedura con VCE in un centro di gastroenterologia della Regione Lazio. Il questionario finale è stato suddiviso in due parti che racchiudono informazio-

ni sull'accettabilità dei pazienti della procedura con VCE (prima parte) e sull'accettabilità di procedure endoscopiche alternative (seconda parte).

## RISULTATI

### Caratteristiche socio/economiche dei pazienti

L'indagine sui pazienti ha interessato 121 individui (età media 58 anni): hanno risposto 54 uomini e 64 donne (in 3 casi non è stato specificato il genere). Il 50% dei pazienti è in possesso di un diploma, il 31% di una licenza elementare, il 17% ha una laurea e il restante un master (2%). La "professione" più rappresentata è quella del pensionato/a (41%), segue l'impiegato (15%) e la casalinga (14%).

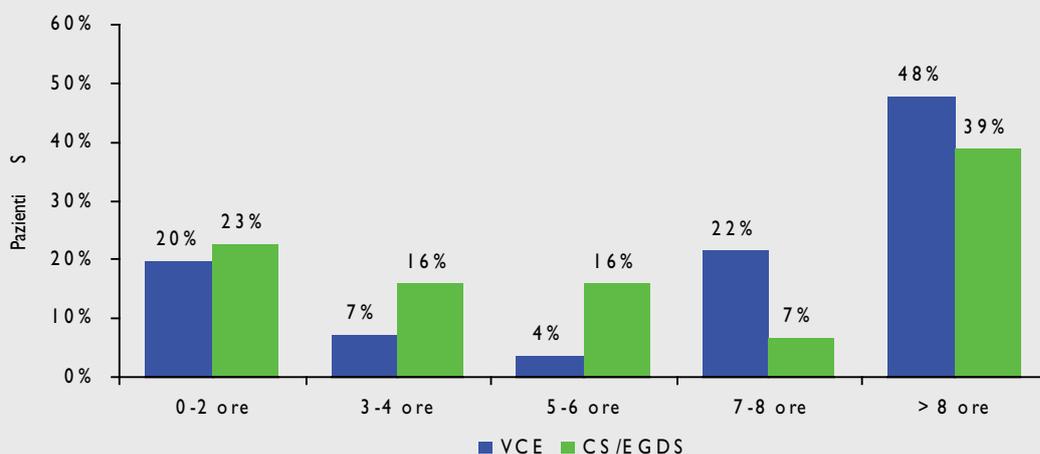
I pazienti che hanno effettuato la VCE hanno perso, in termini lavorativi o abituali, più di 7 ore nel 70% dei casi contro il 46% di quelli che hanno effettuato una colonscopia o EGDS (Figura 10).

### ACCETTABILITÀ DELLA VCE VERSUS COLONSCOPIA/EGDS

#### Dimensioni di accettabilità per la VCE e le altre endoscopie

Precedentemente all'esame diagnostico si segnalano diversi stati di ansia: la VCE ha un impatto emotivo minore della colonscopia e dell'EGDS (Figura 11). I pazienti hanno indicato livelli di

FIGURA 10 - Tempo sottratto al lavoro o alle attività abituali nella VCE (pz=111) o CS/EGDS (pz=106)



Fonte: elaborazione Age.n.a.s. su dati centri rispondenti

“dolore” differenti a seconda del tipo di procedura subita (Figura 12). Per la VCE i pazienti non hanno avvertito dolore durante la procedura nell’84% dei casi; il livello massimo di dolore sentito è stato di media intensità nel 2% dei casi. Per quanto riguarda gli esami di colonscopia/EGDS hanno provocato un dolore intollerabile nel 3% dei casi e severo nel 10%; i pazienti non hanno riscontrato alcun dolore nel 33% dei casi (Figura 12). Sempre durante la procedura si segnala una difficoltà di movimento dei pazienti per la procedura con VCE del 29% e del 22% per quelli con altre tecnologie.

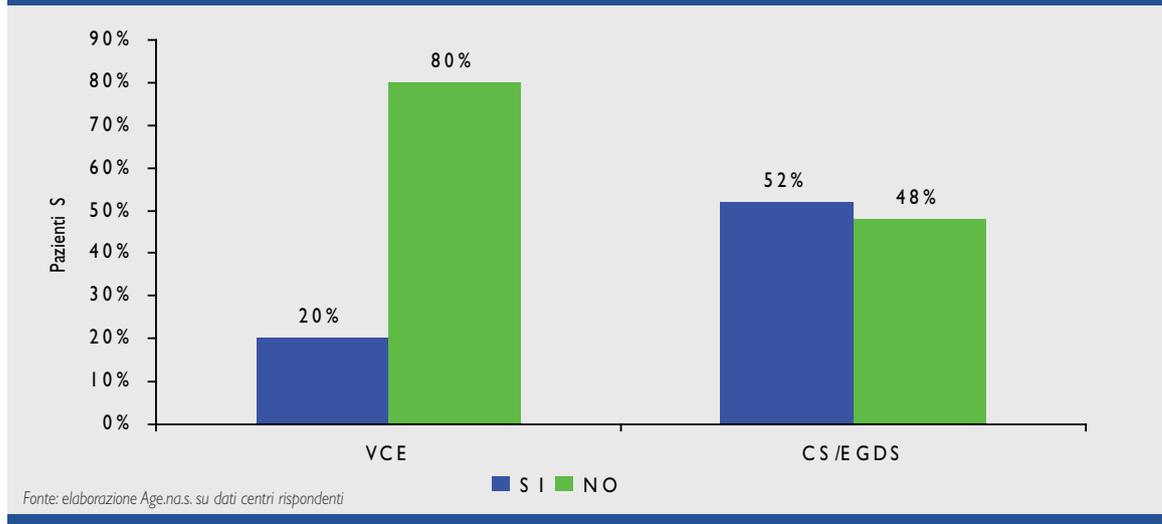
Dopo la procedura diagnostica i pazienti dichiarano di non aver avvertito dolore nell’83% dei casi per la VCE e nel 48% dei casi nelle altre tecnologie (colonscopia/EGDS) (Figura 13).

Infine, osservando le procedure in termini di tollerabilità totale, si può concludere che la VCE ha una alta tollerabilità, 68% contro il 33% delle altre due procedure considerate, anche se c’è una parte minima di pazienti (5%) che la giudica poco tollerabile (Figura 14).

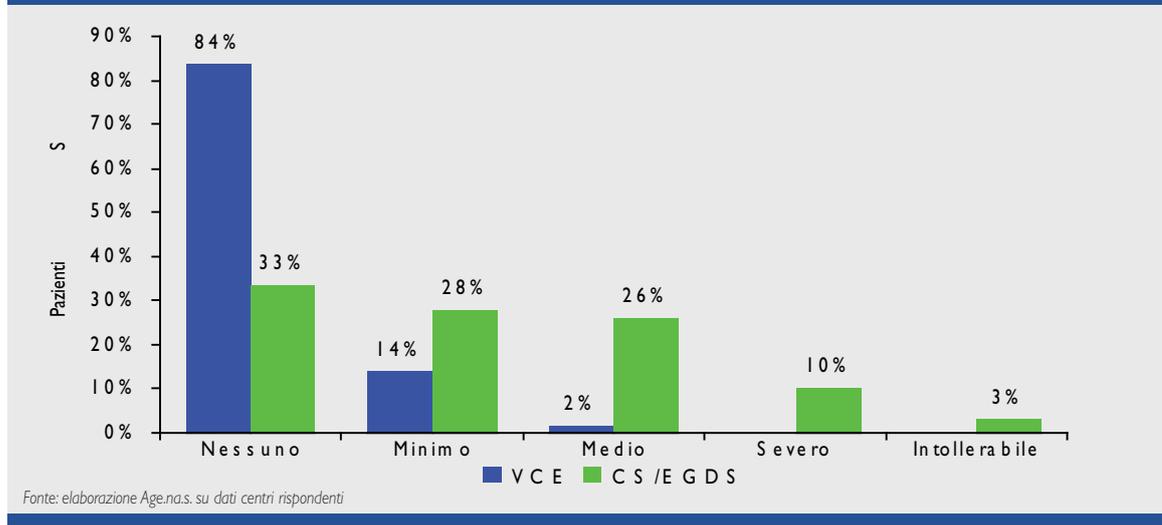
**DISCUSSIONE**

La valutazione relativa alla qualità degli studi non

**FIGURA 11 - Stato di ansia del paziente con VCE (n=124) e CS / EGDS (n=115)**



**FIGURA 12 - Dolore durante la procedura con VCE (n=123) e CS / EGDS (n=126)**



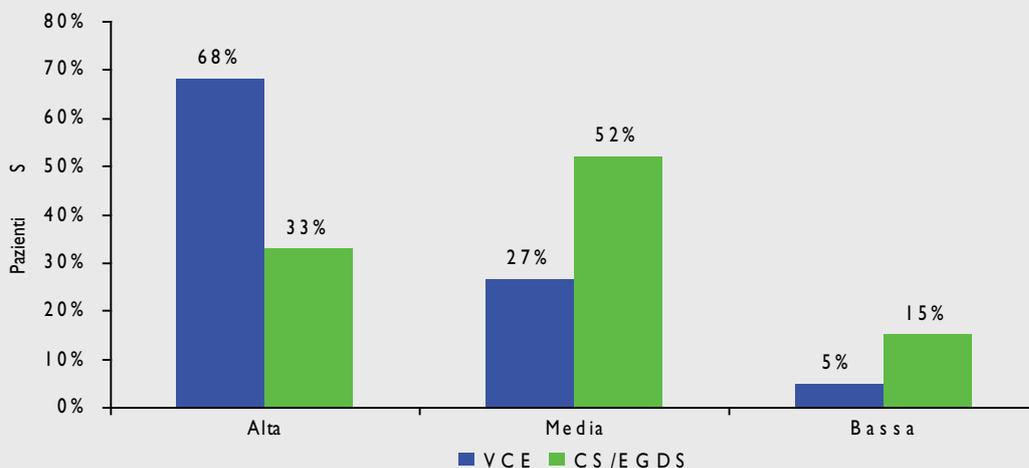
è positiva, e questo determina una qualche incertezza rispetto alla affidabilità delle loro conclusioni su accuratezza diagnostica e sicurezza. Esiste al momento un solo trial randomizzato, pubblicato nel 2007 (De Leusse et al.), e riguarda pazienti con OGIB e la comparazione tra performance della VCE e della PE, che però non raggiunge tutto il tratto dell'intestino tenue. Gli altri studi sono distinguibili in lavori che coinvolgono pazienti con OGIB, FAP o Crohn, e ogni gruppo di studi è ulteriormente diviso in base al "comparatore". In ogni gruppo e sottogruppo è presente lo stesso disegno di studio "sequenziale", in cui ogni pazien-

te consecutivo funge da controllo di se stesso e viene quindi sottoposto in tempi diversi prima ad una procedura e poi all'altra. È questo un caso problematico in quanto, rispetto a questo tipo di lesioni, l'opinione degli esperti rilevata presenta alcuni elementi di incertezza proprio riguardo alla variabilità morfologica in tempi brevi. Su un totale di 56 gastroenterologi intervistati, il 62% ritiene che queste lesioni varino in modo consistente in brevissimo tempo (meno di 7 giorni), mentre il rimanente 38% non ritiene che questa variabilità sia presente. Questo elemento di incertezza rende il disegno utilizzato e i risultati otte-

FIGURA 13 - Dolore dopo la procedura con VCE (n=110) e CS / EGDS (n=119)



FIGURA 14 - Livello di tollerabilità totale della procedura con VCE (n=123) e CS/EGDS (n=119)



nuti su questa base di evidenza potenzialmente inaffidabili: in questo senso un trial randomizzato (VCE versus DBE), pur con le sue difficoltà di realizzazione, sarebbe stata la scelta migliore.

L'analisi di contesto e la *survey* hanno evidenziato un'alta diffusione della procedura ed un uso che non pare essere basato su criteri di efficienza ed economie di scala, se si considerano i risultati della *budget analysis* effettuata sui tre scenari. Alla raccolta di dati di costo non è stato possibile fare seguire una valutazione economica di costo efficacia per la mancanza di un chiaro comparatore, di evidenze solide e di stime di prevalenza attendibili per le varie indicazioni.

#### RACCOMANDAZIONE

Sarebbe importante che, nel futuro, il rimborso

della VCE fosse legato alla produzione di evidenze fondate su trial randomizzati ben costruiti, il cui obiettivo sia quello di testare le performance della tecnologia per le sue diverse indicazioni, sotto la supervisione di una commissione scientifica ed etica. Questo tipo di approccio, che a livello internazionale è già in uso (chiamato Coverage with Evidence Development), dovrebbe essere adottato per tutte le tecnologie emergenti prima che queste si diffondano in Italia, in modo non governato e spesso senza sufficienti evidenze. Le indicazioni proposte sull'utilizzo della VCE per la diagnosi della celiachia, nel contesto italiano, non sembrano utili in quanto per tale diagnosi è comunque necessaria una biopsia che affermi l'effettiva presenza della patologia.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Mayers RT, Diagnosis and Management of occult gastrointestinal bleeding: visualization of the small bowel lumen by fiberoptic colonoscope, *American Surgeon*, 1976;42(2):92-95.
- 2) Zuckerman GR, Prakash C, Askin MP, Lewis BS. AGA technical review on the evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 1999;118:201-221.
- 3) American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on Obscure Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology* 2007;133:1697-1717.
- 4) Lewis BS, Small Intestinal Bleed. *Gastroenterology Clinics of North America*, 1994;23(1):67-91.
- 5) Stedman medical dictionary, 2008. [www.stedman.com](http://www.stedman.com)
- 6) Schivanada S, Lennard-Jones J, Logan R et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD) *Gut* 1996;39:690-697.
- 7) National Digestive Diseases Information Clearinghouse (<http://digestive.niddk.nih.gov/>)
- 8) Genetics Home Reference (<http://ghr.nlm.nih.gov>)
- 9) Orecchia G, Oral communication at 2° CONGRESSO NAZIONALE sulla Videoendoscopia - Second Italian Congress on VCE - 28-30 June 2007, Feltre (Italy).
- 10) MSAC. M2A(R) capsule endoscopy for the evaluation of obscure gastrointestinal bleeding in adult patients. Medical Services Advisory Committee 2003 (MSAC Application 1507), 2003;159.
- 11) NICE Wireless capsule endoscopy. For investigation of the small bowel. National Institute for Clinical Excellence (NICE) Interventional Procedure Guidance 101.2004. Available from [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
- 12) KCE Endoscopie par capsule, Centre Federal d'Expertise des Soins de Santé, 2006;25B.
- 13) Mylonaki M, Fritscher A, Swain P, Wireless capsule endoscopy: a comparison with push enteroscopy in patients with gastroscopy and colonoscopy negative gastrointestinal bleeding. *Gut*. 2003; 52:1122-1126.
- 14) Mata A, Bordas M, Feu F, et al, Wireless capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding: a comparative study with push enteroscopy, *Aliment Pharmacol Ther*, 2004;20:189-194.
- 15) Adler DG, Knipschild M, Christopher G, A prospective comparison of capsule endoscopy and push enteroscopy in patients with GI bleeding of obscure origin. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2004;59(4):492-498.
- 16) Saurin JC, Delvaux M, et al, Clinical impact of Capsule Endoscopy Compared to Push Enteroscopy: 1 year follow up study. *Endoscopy* 2005;37:318-323.
- 17) Neu B, Ell C, May A, Schmid E, et al. Capsule endoscopy versus standard tests in influencing management of obscure digestive bleeding: Results from a German multicentre trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100(8):1736-1742; ISSN: 0002-9270.
- 18) De Leusse A, Vahedi K, Edery J, et al. Capsule endoscopy or push enteroscopy for first-line exploration of obscure gastrointestinal bleeding? *eng. Gastroenterology*. 2007 Mar; 132(3):855-62; quiz 1164-5; ISSN: 0016-5085.
- 19) Matsumoto T, Esaki M, Moriyama T, et al. Comparison of capsule endoscopy and enteroscopy with the double-balloon method in patients with obscure bleeding and polyposis. *eng. Endoscopy*. 2005 Sep; 37(9):827-32; ISSN: 0013-726X.
- 20) Hadithi M, Heine GD, Jacobs MA, et al. A prospective study comparing Wireless Capsule Endoscopy with double-balloon enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding, *eng. Am J Gastroenterol.* 2006 Jan; 101(1):52-7; ISSN: 0002.
- 21) Nakamura M, Niwa Y, Miyahara R, et al. Preliminary comparison of capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in patients with suspected small-bowel bleeding. *Endoscopy*. 2006; 38(1):59-66; ISSN: 0013-726X.
- 22) Gay G, Delvaux M and Fassler I, Outcome of capsule endoscopy in determining indication and route for push-and-pull enteroscopy, *eng. Endoscopy*. 2006 Jan; 38(1):49-58; ISSN: 0013-726X.
- 23) Xiao Bo L, ZZ G, Dai J, et al., The role of capsule endoscopy combined with double-balloon enteroscopy in diagnosis of small bowel diseases, *eng. Chin Med J (Engl)*. 2007 Jan 5; 120(1):30-5; ISSN: 0366-6999.
- 24) Ell C, Remke S, May A, et al. The first prospective controlled trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy in chronic gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2002;34:685-689.
- 25) Costamagna G, Shah S, Riccioni ME, et al. A prospective trial comparing small bowel radiographs and Wireless Capsule Endoscopy for suspected small bowel disease.

- Gastroenterology 2002;123:999-1005.
- 26) Hara AK, Leighton AJ, Sharma VK, Fleischer DE, Small Bowel: preliminary comparison of capsule endoscopy with barium study and CT, *Radiology*, 2003;230(1): 260-265.
  - 27) Golder SK, Schreyer AG, Endlicher E, et al. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance (MR) enteroclysis in suspected small bowel disease. *eng. Int J Colorectal Dis.* 2006 Mar; 21(2):97-104; ISSN: 0179-1958.
  - 28) Saperas E, Dot J, Videla S, et al. Capsule endoscopy versus computed tomographic or standard angiography for the diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding, *eng. Am J Gastroenterol.* 2007 Apr.
  - 29) Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134:663-694.
  - 30) Albert JG, Martiny F, et al, Diagnosis of small bowel Crohn's disease: a prospective comparison of capsule endoscopy with magnetic resonance imaging and fluoroscopic enteroclysis. *Gut* 2005;54:1721-1727.
  - 31) Buchman AL, Miller FH, Wallin A, et al. Videocapsule Endoscopy versus Barium Contrast Studies for Diagnosis of CDRecurrence Involving the Small Intestine. *American Journal of Gastroenterology*, 2004;99:2171-2177.
  - 32) Eliakim R, Suissa A, Yassin K, et al. Wireless capsule video endoscopy compared to barium follow-through and computerised tomography in patients with suspected Crohn's Disease-final report. *Digestive and liver disease*, 2004;36:519-522.
  - 33) Ho Chong AK, Taylor A, Miller A, et al. Capsule endoscopy vs. push enteroscopy and enteroclysis in suspected small-bowel Crohn's disease. *Gastrointest. Endosc.* 2005; 61(2):255-261; ISSN: 0016-5107.
  - 34) Voderholzer WA, Beinhoelzl J, Rogalla P, et al. Small bowel involvement in Crohn's disease: a prospective comparison of wireless capsule endoscopy and computed tomography enteroclysis. *eng. Gut.* 2005 Mar; 54(3):369-73; ISSN: 0017-5749.
  - 35) Caspari R, Falkenhause M, Krautmacher C, et al. Comparison of Capsule Endoscopy and Magnetic Resonance Imaging for the detection of polyps of the small intestine in patients with familial adenomatous polyposis or with peutz-jeghers' syndrome. *Endoscopy* 2004;36:1054-1059.
  - 36) Schulmann K, Hollerbach S, Kraus K, Feasibility and Diagnostic Utility of Wireless Capsule Endoscopy for the Detection of Small Bowel Polyps in Patients with Hereditary Polyposis Syndromes, *American Journal Gastroenterol*, 2005;100:27-37.
  - 37) Wong RF, Tuteja AK, Haslem DS, et al. Wireless Capsule Endoscopy compared with standard endoscopy for the evaluation of small-bowel polyps in persons with familial adenomatous polyposis (with video. *eng. Gastrointest Endosc.* 2006 Oct; 64(4):530-7; ISSN: 0016-5107.
  - 38) Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, et al. Meta-analysis: Capsule enteroscopy vs. conventional modalities in diagnosis of small bowel diseases. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 22(7):595-604; ISSN: 0269-2813.
  - 39) Hartmann D, Schmidt H, Bolz G, et al. A prospective two-centre study comparing wireless capsule endoscopy with intraoperative enteroscopy in patients with obscure GI bleeding, *eng. Gastrointest Endosc.* 2005 Jun; 61(7):826-32; ISSN: 0016-5107.
  - 40) Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trial: the QUORUM statement. Quality of reporting of meta-analyses. *Lancet* 1999; 354:1896-1900.
  - 41) Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100(11):2407-2418; ISSN: 0002-9270.

## REPORT

## Sostituzione totale dell'anca

## INTRODUZIONE

L'intervento primario di sostituzione totale dell'anca (THR – *Total Hip Replacement*) consiste nella sostituzione dell'intera articolazione dell'anca con una protesi articolare e viene considerato come la soluzione migliore per trattare pazienti con dolore e disabilità causati da malattie degenerative articolari, quali osteoartrite e artrite reumatoide, o da eventi traumatici come le fratture. L'indicazione principale sembra essere l'osteoartrite severa dell'anca che colpisce prevalentemente individui di età superiore ai 60 anni. Tuttavia, la procedura di THR viene eseguita anche in giovani adulti affetti da artrite reumatoide. Negli ultimi anni il numero di procedure effettuate è notevolmente aumentato. Diversi fattori possono avere contribuito a questo fenomeno, come ad esempio l'invecchiamento della popolazione che comporta un aumento del numero di anziani candidati all'intervento; il perfezionamento della tecnica chirurgica che ha ampliato l'intervallo di età consigliato per l'intervento (60-75 anni); le indicazioni per le quali adesso si consiglia questo intervento<sup>1</sup>.

## Popolazione e volumi di attività

Negli ospedali europei, la procedura di THR viene frequentemente eseguita (ad esempio il numero di procedure è di circa 170.000/anno in Germania, circa 65.000/anno in Inghilterra e Galles, circa 55.000/anno in Italia) e il suo impatto economico risulta rilevante<sup>2</sup>. Come già accennato, i volumi di attività sono in continua crescita.

Con riferimento al contesto Italiano, l'analisi della banca dati SDO (Schede di Dimissione Ospedaliera)<sup>3</sup> ha mostrato un incremento del 32.4% nel numero di procedure di THR (codice ICD-9-CM 81.51) eseguite per qualsiasi indicazione nel periodo 1999-2005 (Grafici 1, 2 e 3).

## La tecnologia oggetto di indagine

Le protesi articolari usate per la sostituzione totale dell'anca sono dei dispositivi multicomponente (Figura 1). Considerata la delicata interazione con il tessuto osseo e la particolare biomeccanica dell'articolazione, le protesi d'anca presentano potenzialmente alcuni problemi che generalmente si verificano nel breve periodo (lussazione e infezione dell'impianto) e nel lungo periodo (mobilizzazione

## AUTORI

Antonella Cavallo, Marina Cerbo, Dario Fella, Tom Jefferson, Antonio Migliore, Maria Rosaria Perrini  
Agenas - Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, sezione Iss (Innovazione, Sperimentazione, Sviluppo)  
Roma

## ESPERTI

Emilio Romanini  
Consulente (Ortopedia)

## GLOBE

(Gruppo di Lavoro Ortopedia Basata sulle Prove di Efficacia)  
Casa di cura San Feliciano, Roma

## REVISORI ESTERNI

Peter Davidson  
NCCHTA – National Coordinating Centre for HTA  
NETS-CC – NIHR Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centres,  
University of Southampton, Southampton (Regno Unito)

Claudia Giacomozzi  
Dipartimento Tecnologia e Salute,  
Iss - Istituto Superiore di Sanità,  
Roma

William J. Gillespie  
Hull York Medical School,  
University of Hull, Hull (Regno Unito)

Mauro Grigioni  
Dipartimento Tecnologia e Salute,  
Iss - Istituto Superiore di Sanità  
Roma

## Michael A. Scott

NCCHTA – National Coordinating Centre for HTA  
NETS-CC – NIHR Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centres,  
School of Medicine, University of Southampton, (Regno Unito)

## Marina Torre

Ufficio di Statistica CNESPS, Centro Nazionale Epidemiologia,  
Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS – Istituto Superiore di Sanità,  
Roma

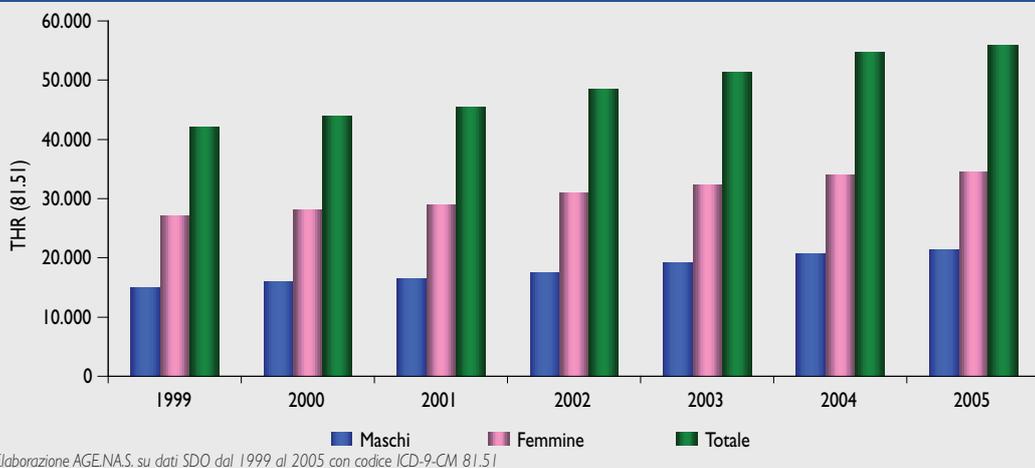
## Peter Tugwell

Centre for Global Health, Institute of Population Health  
University of Ottawa, Ontario (Canada)

## Gustavo Zanoli

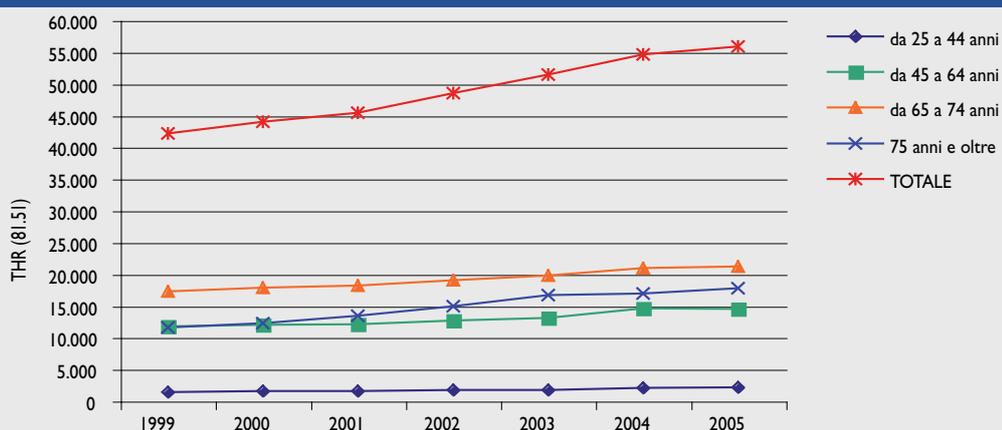
GLOBE - (Gruppo di Lavoro Ortopedia Basata sulle Prove di Efficacia)  
Casa di cura S. M. Maddalena, Rovigo

**GRAFICO 1 - Numero di interventi di sostituzione primaria totale dell'anca effettuati in Italia per qualsiasi indicazione**



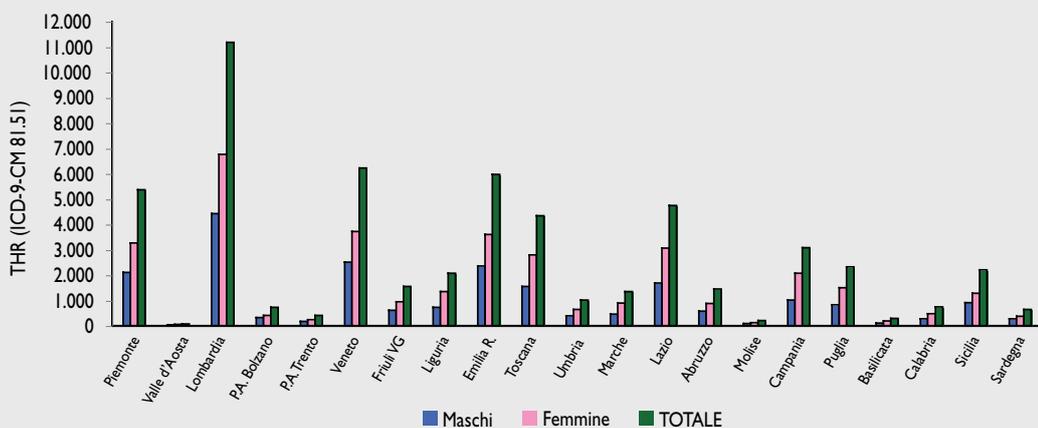
Elaborazione AGE.N.A.S. su dati SDO dal 1999 al 2005 con codice ICD-9-CM 81.51

**GRAFICO 2 - Numero di interventi di sostituzione primaria totale dell'anca effettuati in Italia per qualsiasi indicazione. Stratificazione per fasce d'età**



Gli interventi effettuati su pazienti con meno di 25 anni non sono stati riportati sul grafico  
Elaborazione AGE.N.A.S. su dati SDO dal 1999 al 2005 con codice ICD-9-CM 81.51

**GRAFICO 3 - Numero di interventi di sostituzione primaria totale dell'anca effettuati in Italia per qualsiasi indicazione nelle Regioni e nelle Province Autonome (ordinate da nord a sud)**



Elaborazione AGE.N.A.S. su dati SDO del 2005 (ultimo anno disponibile) con codice ICD-9-CM 81.51

dell'impianto e usura delle superfici articolari). Spesso tali problemi richiedono ulteriori interventi chirurgici che, oltre a gravare sul Servizio sanitario nazionale (Ssn), hanno un impatto negativo sulla qualità di vita del paziente e dei suoi familiari.

Le protesi d'anca totali (chiamate comunemente protesi d'anca o *hip system*), così come tutte le protesi articolari, sono state solo recentemente riclassificate nella III Classe di rischio dalla Commissione Europea<sup>4</sup>. Con tale modifica la Commissione stessa ha inteso sottolineare l'importanza della valutazione preclinica dei dispositivi appartenenti a questa classe, aspetto non approfondito nella classificazione precedente.

Generalmente, si possono individuare 2 gruppi di componenti:

- la componente femorale – comprendente lo stelo e la testa – viene inserita all'interno del canale femorale;
- la componente acetabolare – comprendente un cotile (o coppa acetabolare) – viene impiantata nella pelvi e accoglie al suo interno uno o più inserti.

Il movimento relativo della testa rispetto all'inserito permette il funzionamento dell'articolazione e generalmente permette di condurre una vita normale, senza deficit motori.

È difficile fare una classificazione completa di tutte le protesi d'anca che vengono adoperate nella pratica clinica, considerato che esistono numerosi dispositivi e una grande varietà di materiali, design, configurazioni, rivestimenti superficiali ed esiste una continua e diversificata offerta delle aziende produttrici.

Utilizzando come criterio il metodo di fissaggio delle componenti all'osso è possibile fare una classificazione generica. Lo stelo e la coppa possono essere cementati o non cementati. Nel primo caso, viene impiegato del cemento per ossa (sostanza a base di polimetilmetacrilato, PMMA) avente funzione di riempitivo all'interfaccia con l'osso. Nel secondo caso le componenti vengono fissate direttamente sul tessuto osseo talvolta utilizzando viti, flange o spine.

Si parla di protesi cementate quando entrambe le componenti sono cementate, si parla invece di protesi non cementate (o *press-fit*) quando nessuna componente è cementata. Esistono anche le protesi ibride nel caso in cui una componente è cementata e l'altra è *press-fit*.

Attualmente i dispositivi più utilizzati hanno un design modulare con combinazioni di componenti in grado di soddisfare maggiormente le necessità del paziente e le preferenze del chirurgo. Come già accennato, l'impianto di una protesi d'anca non è esente da complicazioni. La complicazione più grave è senz'altro la mobilitazione dell'impianto che porta generalmente a reinervenire chirurgicamente. L'impianto viene quindi definito fallito e deve essere sottoposto a procedura di revisione (sostituzione o rimozione di una o più componenti della protesi). La revisione dell'impianto presenta costi maggiori dell'intervento primario, è tecnicamente più lunga e complessa e incide in modo rilevante sulla qualità di vita del paziente oltre che sul Ssn.

FIGURA I - Schematizzazione di una protesi d'anca totale e di alcuni dei diversi design esistenti



## OBIETTIVI

L'efficacia e la sicurezza delle protesi per la sostituzione totale dell'anca è sicuramente una tematica importante per i sistemi sanitari di tutti i Paesi. I metodi concepiti da ciascuna nazione per monitorare e regolare l'utilizzo e per gestire le politiche di rimborso dell'ampia varietà di dispositivi esistenti sono abbastanza diversi e talvolta, come ad esempio nella pratica clinica italiana, l'utilizzo e il rimborso non vengono, di fatto, posti in relazione all'efficacia dei dispositivi.

Obiettivo generale del report è stato quello di rendere più trasparente e chiara la situazione attuale in merito all'utilizzo delle protesi totali d'anca in Italia, cercando di fornire informazioni utili per i decisori nell'ottica dell'adozione di scelte orientate ad una politica di miglioramento dell'intervento sanitario con contestuale contenimento della spesa.

Il lavoro di valutazione è stato eseguito mirando ai seguenti obiettivi:

- aggiornamento dello studio condotto nell'ambito del Piano Nazionale delle Linee Guida risalente al 2003 (in particolare il PNLG-8) “*Revisione sistematica sulle protesi d'anca: affidabilità dell'impianto*”;
- analisi della struttura dei registri di artroplastica di nazioni europee ed extra-europee e dei registri regionali italiani con raccolta ed analisi dei dati di efficacia in essi riportati;
- comparazione dei dati di efficacia ottenuti dagli studi clinici e dai registri individuati per ciascun sistema protesico (*hip system*, cioè coppa e stelo, definito dal nome dei prodotti e dei produttori);
- rilevazione sul territorio italiano del prezzo di acquisto dei sistemi protesici individuati in funzione delle evidenze di efficacia disponibili.

## METODI

In questo studio si è inteso indagare sull'efficacia e sulla sicurezza delle protesi utilizzate per la sostituzione totale dell'anca in gruppi di pazienti con età media di almeno 65 anni.

Per quanto riguarda l'aggiornamento della revisione sistematica del PNLG-8<sup>1</sup>, sono state utilizzate metodiche di ricerca e analisi delle evidenze riconosciute dalla comunità scientifica internazionale. Sono stati considerati sistemi protesici impiantati per indicazioni non traumatiche in gruppi di pazienti con età media di 65 anni o superiore e con follow-up medio di 5 anni. Sono stati inclusi trial randomizzati e studi osservazionali che comparavano differenti tipologie di sistemi protesici o stesse tipologie con differenti caratteristiche (ad es. stessa coppa ma differenti steli, diverso trattamento superficiale). Sono stati considerati ed estratti anche studi di revisione che includevano studi randomizzati controllati o studi osservazionali. Le ricerche sono state effettuate su tre banche dati (PubMed, EMBASE e Cochrane Library) coprendo il periodo da giugno 2003 a luglio 2007, senza alcuna restrizione di lingua. L'estrazione dei dati e la valutazione della qualità metodologica degli studi è stata implementata da due autori indipendentemente che si sono successivamente confrontati.

L'analisi e la raccolta dei dati di efficacia dai registri di artroplastica è stata effettuata dopo aver identificato e analizzato 7 registri di nazioni europee<sup>5</sup>, 3 registri di nazioni extra-europee e 3 registri regionali italiani (in Italia non esiste ancora un registro nazionale ma soltanto 3 regionali – Emilia Romagna, Lombardia e Puglia) (Tabella 1). Lo studio dei rapporti periodici dei registri è stato basato sulle variabili che permettono di valutare l'efficacia e la sicurezza dell'impianto e, quindi, tasso di sopravvivenza o tasso di revisione dello specifico impianto. In questo contesto è utile ricordare che il tasso di revisione (la percentuale di impianti sottoposti a revisione ad un determinato periodo di tempo) può essere facilmente collegato al tasso di sopravvivenza dell'impianto (percentuale di impianti ancora in sede ad un determinato periodo di tempo) sottraendo quest'ultimo da 100.

Per la comparazione dei dati di efficacia ottenuti da studi e da registri, è stato definito un crite-

TABELLA 1 - Registri di artroplastica nazionali e regionali consultati per l'analisi

Area Geografica	Nome del Registro	Link al sito web
<i>Nazioni Europee</i>		
Danimarca	Danish Hip Arthroplasty Register	<a href="http://www.dhr.dk/ENGLISH.htm">www.dhr.dk/ENGLISH.htm</a>
Finlandia	Finnish National Arthroplasty Register	<a href="http://www.nam.fi/english/publications/">www.nam.fi/english/publications/</a>
Inghilterra e Galles	National Joint Registry for England and Wales	<a href="http://www.njrcentre.org.uk">www.njrcentre.org.uk</a>
Norvegia	Norwegian Arthroplasty Register	<a href="http://www.haukeland.no/nrl/">www.haukeland.no/nrl/</a>
Romania	Romanian Arthroplasty Register	<a href="http://www.rne.ro/site/Default.aspx">www.rne.ro/site/Default.aspx</a>
Slovacchia	Slovakian National Arthroplasty Register	<a href="https://sar.mfn.sk/public/index.php?id=178">https://sar.mfn.sk/public/index.php?id=178</a>
Svezia	Swedish National Hip Arthroplasty Register	<a href="http://www.jru.orthop.gu.se/">www.jru.orthop.gu.se/</a>
<i>Nazioni extra-Europee</i>		
Australia	Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry	<a href="http://www.aoa.org.au/jointregistry.asp">www.aoa.org.au/jointregistry.asp</a>
Canada	Canadian Joint Replacement Register	<a href="http://secure.cihi.ca/cihiweb/dispPage.jsp?cw_page=services_cjrr_e">http://secure.cihi.ca/cihiweb/dispPage.jsp?cw_page=services_cjrr_e</a>
Nuova Zelanda	New Zealand Joint Register	<a href="http://www.cdhb.govt.nz/NJR/">www.cdhb.govt.nz/NJR/</a>
<i>Regioni Italiane</i>		
Emilia Romagna	Registro Regionale di Implantologia Protesica Ortopedica	<a href="https://ripo.cineca.it/">https://ripo.cineca.it/</a>
Lombardia	Registro Ortopedico Protesico Lombardo	<a href="http://www.sanita.regione.lombardia.it/pubblicazionivarie/rapporto_registro_ortopedico.htm">www.sanita.regione.lombardia.it/pubblicazionivarie/rapporto_registro_ortopedico.htm</a>
Puglia	Registro Regionale Protesi d'Anca	<a href="http://www.cimedoc.uniba.it/prot_anca/">www.cimedoc.uniba.it/prot_anca/</a>

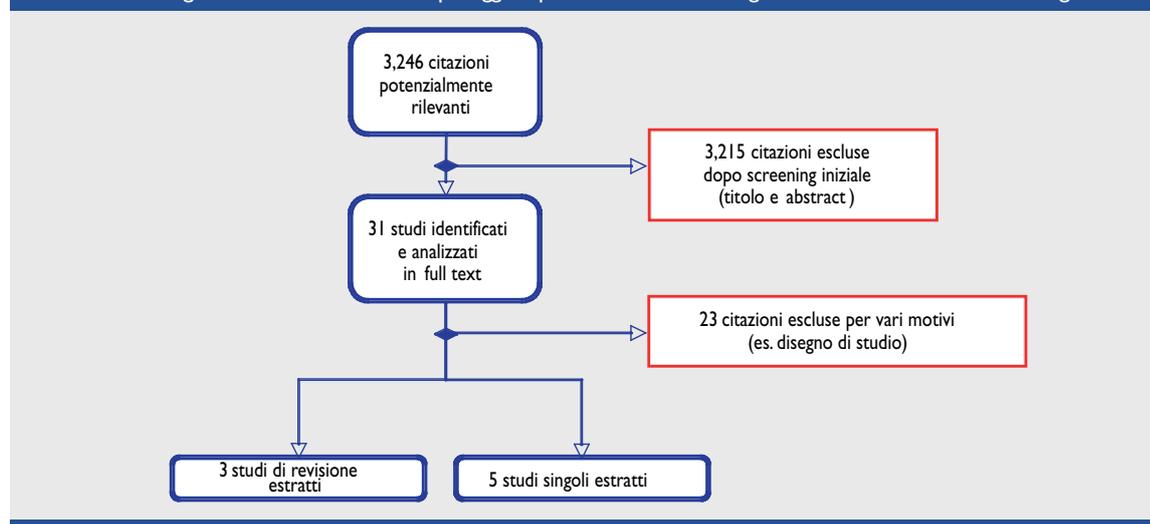
rio che permette di evidenziare in modo qualitativo e quantitativo le evidenze a supporto di ciascun sistema protesico. In particolare, i dati di sopravvivenza dei sistemi protesici sono stati raggruppati in 3 classi relativamente alla loro provenienza (dati da studi clinici e da almeno un registro, dati da registri, dati da studi clinici). Al fine di effettuare una analisi comparativa dei costi e delle performance delle protesi individuate è stata avviata una procedura per la rilevazione del prezzo di acquisto presso le centrali di acquisto delle Regioni e sono stati al-

trési consultati i listini prezzi dei produttori.

### RISULTATI

Dalla revisione della letteratura sono stati identificati 3.246 studi come potenzialmente rilevanti. Dopo una selezione iniziale (basata su titolo e abstract) sono stati esclusi 3.215 studi (Figura 2). Trentuno studi sono stati considerati potenzialmente rilevanti e analizzati per intero, tra questi: 6 avevano obiettivo irrilevante; 4 valutavano endpoint inappropriati; 4 presentavano disegni di studio improprio; 4 non rispettavano i criteri di in-

FIGURA 2 - Diagramma di flusso che mostra i passaggi del processo di inclusione degli studi individuati attraverso la strategia di ricerca



clusione per gruppi di età o lunghezza del follow-up; 3 risultavano irreperibili; 1 presentava dati insufficienti per la valutazione; 1 presentava comparatori inappropriati e testo poco chiaro. In conclusione, 8 studi sono stati sottoposti al processo di estrazione dei dati: 5 studi singoli e 3 studi di revisione (Tabella 2).

Dall'analisi degli studi singoli è emersa una qualità metodologica non ottimale, con gruppi di pazienti poco numerosi (gli studi erano condotti su gruppi che andavano da 20 a 204 soggetti). Spesso si trattava di *single-surgeon series* (lo stesso chirurgo operava tutti i soggetti) condotti in istituti ortopedici specializzati. Il basso livello metodologico rilevato riflette in parte quanto già riportano nello studio del PNLG-8 e da altri autori<sup>6</sup>.

Anche i 3 studi di revisione analizzati (Tabella 3) riportavano diversi problemi metodologici degli studi inclusi quali, ad esempio, gruppi di pazienti poco numerosi, *bias* di attrito (pazienti persi al follow-up senza motivazione chiara), analisi della qualità della vita del paziente raramente effettuata, follow-up generalmente breve e mai superiore ai 10 anni, alcuni studi erano privi di dichiarazione di conflitti di interesse degli autori e della fonte del finanziamento dello studio.

In merito all'analisi e alla raccolta dei dati di efficacia dai registri di artroplastica è emersa una eterogeneità notevole nella scelta delle variabili chiave (periodo di tempo coperto dal registro, fasce di età oggetto di studio, partecipazione delle strutture ospedaliere, diagnosi primaria, questionario per i pazienti) (Tabella 4).

**TABELLA 2 - Studi clinici estratti nella revisione sistematica del PNLG-8 e studi clinici estratti nel presente aggiornamento al 2007. Gli studi sono riportati in ordine cronologico**

Componente valutata	Autori	Dispositivo 1 (Produttore)	Dispositivo 2 (Produttore)
<b>Studi estratti dalla revisione del PNLG<sup>1</sup></b>			
Coppa	Krismer et al. 1996 <sup>7</sup>	RM (Mathys)	PCA (Howmedica)
Stelo	Meding et al. 1997 <sup>8</sup>	Bi-metric unc. collarless (Biomet)	Bi-metric unc. collared (Biomet)
Hip system	Thanner et al. 1999 <sup>9</sup>	Harris-Galante I unc. (Zimmer)	PCA unc. (Howmedica)
Hip system	Garellick et al. 1999 <sup>10,11</sup>	Spectron (S&N)	Charnley (DePuy)
Stelo	Yee et al. 1999 <sup>12</sup>	Mallory-Head HA (Biomet)	Mallory-Head (Biomet)
Stelo	Meding et al. 1999 <sup>13</sup>	Bi-metric cem. collarless (Biomet)	Bi-metric cem. collared (Biomet)
Hip System	Sharp et al. 2000 <sup>14</sup>	C-Fit unc. porous coated (Corin)	C-Fit unc. HA (Corin)
Stelo	Settecerri et al. 2002 <sup>15</sup>	HD-II cem. collared (Howmedica)	HD-II cem. collarless (Howmedica)
Hip system	Laupacis et al. 2002 <sup>16</sup>	Mallory-Head unc. (Biomet)	Mallory-Head cem. (Biomet)
Hip system	Palm et al. 2002 <sup>17</sup>	Link ribbed Stem (Link)	Link ribbed Stem HA (Link)
<b>Evidenze dall'aggiornamento al 2007 (questa revisione)</b>			
Coppa	McCombe et al. 2004 <sup>18</sup>	Duraloc 100 (DePuy)	Exeter (Stryker)
Stelo	Rasquinha et al. 2004 <sup>19</sup>	Ranawat-Burnstein Interlock smooth (Biomet)	Ranawat-Burnstein Interlock rough (Biomet)
Superfici articolari	Von Schewelov et al. 2005 <sup>20</sup>	Stelo Charnley Elite Plus (DePuy) + Testa s-steel o zirconium + Coppa Enduron (DePuy)	Stelo Charnley Elite Plus (DePuy) + Testa s-steel o zirconium + Coppa Hylamer (DePuy)
Inserto	Engh et al. 2006 <sup>21</sup>	Marathon (DePuy)	Enduron (DePuy)
Stelo	Sherfey et al. 2006 <sup>22</sup>	Exeter (Stryker)	Endurance (DePuy)

unc. = componente non cementata; HA = idrossiapatite; HHS = Harris Hip Score; cem. = componente cementata; s-steel = stainless steel.

Nell'ambito del presente studio, l'interesse principale è stato rivolto al dato di sopravvivenza degli impianti e questa scelta ha portato alla selezione di quei registri che riportavano tale dato. È da notare che il metodo di presentazione dei dati tra i diversi registri differiva in modo considerevole (Tabella 5). Tra i registri nazionali, soltanto quello Australiano, Danese e Svedese riportavano il tasso di sopravvivenza dell'impianto (*implant survival*, espresso in percentuale), riferita al singolo sistema protesico a periodi di follow-up diversi. Tra i registri regionali Italiani, essendo ispirato a quello Svedese, solo il registro protesico dell'Emilia Romagna riportava dati di sopravvivenza dell'impianto (tabella 6). È stata successivamente condotta la comparazione dei dati provenienti da fonti multiple (studi

clinici e registri di artroplastica) adottando un criterio relativo alla suddivisione su tre livelli di evidenza dei sistemi protesici individuati. Tale criterio è stato definito "vincolo dei due registri" ed è stato in questa sede adottato per fornire maggiore generalizzabilità alle stime di sopravvivenza degli impianti. È noto infatti che le performance dei dispositivi oggetto di analisi sono legate al contesto nazionale in quanto la familiarità dei chirurghi con un determinato sistema protesico varia da Paese a Paese. In base a quanto detto sono state costruite la Tabella 7, contenente protesi con dati di sopravvivenza provenienti da studi clinici e da registri, la Tabella 8, contenente protesi con dati di sopravvivenza provenienti da registri e la Tabella 9, contenente protesi con dati di efficacia da studi clinici.

Num. di pazienti per gruppo	Follow-up medio [anni]	Rischio di bias	Risultati	Note
60/60	8	Alto	Lo studio non mostra differenze	- Studio non rilevante perchè centrato su valutazioni radiografiche delle coppe
100/103	3.75	Alto	Lo studio non mostra differenze	- Steli accoppiati con coppe diverse; - Follow-up troppo breve e ritiri dallo studio non giustificati
87/84	9.4	Alto	Sopravvivenza a 10 anni: coppa PCA 58%, coppa HG 99%; stelo PCA 96%, stelo HG 86%	-
204/206	10	Basso	Lo studio non mostra differenze nell'HHS	- Le troppe variabili osservate non permettono un giudizio definitivo
33/27	4.5	Alto	Lo studio non mostra differenze	-
213/224	6.17	Medio	Lo stelo collarless porta ad una riassorbimento dell'osso corticale	- Nessuna differenza nell'HHS
78 (totale)	5.17	Medio	- Nessuna differenza tra i gruppi; - Nessuna relazione tra gli Oxford Hip Score e le valutazioni radiologiche	- Alti tassi di revisione (27.5%) ad un follow-up breve
44/40	9.58	Alto	- HHS medio: 89 collared, 78 collarless (non significativo ma clinicamente rilevante); - Penetrazione stelo: 1 mm collared, 2.4 mm collarless; - Fallimento stelo: 7/24 collared, 6/19 collarless (non significativo)	-
124/126	6.3	Medio	12/77 steli cem. revisionati; 1/86 steli unc. revisionati	-
8/12	8.75	Medio	7/8 non-HA revisionati; 1/12 HA revisionati	- Lo stelo ribbed non rivestito non verrà più prodotto
52/63	8	Medio	Tasso di usura medio: Duraloc 0.15 mm/y; Exeter 0.07 mm/y (p<0.0001)	-
111/109	6.55	Medio	I due steli mostrano simili performance in termini di fissazione	- Follow-up breve (la mobilizzazione asettica si verifica attorno a 8-10 anni)
28/30/28/28	5	Medio	- Alto rischio di frattura per le teste in ceramica di ossido di zirconium; - Alta usura delle coppe Hylamer	- L'età media del gruppo è 64 anni (sotto i criteri di inclusione); - Quattro piccoli gruppi
220	5.7	Alto	Tasso di usura medio: 0.01 ± 0.07 mm/y per Marathon 0.19 ± 0.12 mm/y per Enduron	-
99/34	5.9	Medio	Alti tassi di mobilizzazione per lo stelo Endurance	-

TABELLA 3 - Studi di revisione analizzati nel presente report. Gli studi sono riportati in ordine cronologico

Autori	Anno della ricerca	Criteri di inclusione	Obiettivo dello studio / Confronto	N. di studi inclusi
Aamodt et al., 2004	2000	- THR primarie; - Protesi usate in Norvegia nel 2000 (dati da registro); - Follow-up minimo di 5 anni (per l'endpoint clinico); - Follow-up di 2 anni per altri endpoint (RSA, analisi radiologiche, ecc.); - Inglese, Tedesco, Francese, Svedese, Danese, Norvegese	Efficacia clinica delle protesi utilizzate in Norvegia	132
Ni et al., 2005	2003	- Comparazione di protesi cementate e non cementate secondo outcome clinici e/o radiologici; - THR primarie; - Studi clinici primari e revisioni.	Comparazione tra componenti femorali cementate e non cementate	29
Morshed et al., 2007	2005	- THR effettuate per tutte le indicazioni (esclusa frattura); - Comparazione protesi cementate contro non cementate; - Outcome misurato come sopravvivenza dell'impianto (revisione per qualsiasi ragione)	Comparazione tra protesi cementate e non cementate	20

RSA = analisi radiostereometrica; N. di studi = numero di studi inclusi nella revisione; N. di pazienti = numero di pazienti osservati. a numero medio di pazienti per studio (si trattava di RCT, trial clinici randomizzati); b follow-up minimo.

TABELLA 4 - Confronto di alcune delle variabili chiave riportate nei registri di artroplastica di diverse nazioni (ordine alfabetico)

Registro	Periodo coperto	Età media dei pazienti [anni]	Classi di età	Compliance	Diagnosi primaria principale	Questionario ai pazienti
Australia	1999-2006	69,9	0-54 55-64 65-74 75-84 >85	96%	• Osteoartrite • Necrosi avascolare • Frattura	Non riportato
Canada	2002-2005	68	<45 45-54 55-64 65-74 75-84 >85	-	• Osteoartrite degenerativa • Osteonecrosi • Frattura acuta	Non riportato
Inghilterra e Galles	2003-2006	68	<45 45-54 55-64 65-74 75-84 >85	81.3% (2006-2007)	• Osteoartrite • Necrosi avascolare	Non riportato
Finlandia	1990-2004	-	10-20 21-30 31-40 41-50 51-60 61-70 71-80 81-90 >91	100%	Non riportate	Non riportato
Nuova Zelanda	1999-2006	66,8	<55 55-64 65-74 >74	98% (ospedali pubblici)	• Osteoartrite • Frattura acuta • Necrosi avascolare	Si
Norvegia	1987-2006	69,5	<40 40-49 50-59 60-69 70-79 >79	100%	• Osteoartrite primaria • Frattura • Displasia congenita • Artrite reumatoide	Non riportato
Svezia	1979-2006	69	<50 50-59 60-75 >75	88%	• Osteoartrite primaria • Frattura • Artrite infiammatoria	Si (in svedese)

Nota: Sono stati identificati anche i registri nazionali di Svizzera (al momento non ci sono dati utilizzabili poiché il registro è in fase di avvio); Romania (non viene pubblicato il rapporto periodico); Slovacchia (il rapporto è pubblicato in slovacco e non riporta dati di sopravvivenza dell'impianto). Sono attualmente in fase di costituzione i registri nazionali di artroplastica anche in Italia, Scozia e Catalogna.

N. di pazienti	Follow-up medio [anni]	Rischio di bias	Risultati	Note
340a	5b	Basso	- La protesi Charnley presenta la migliore base di evidenza (> 90% di sopravvivenza dopo 10 anni); - Il mercato Europeo non è ben regolato (debolezze del marchio CE);	- I risultati sono riferiti alle protesi usate in Norvegia (non generalizzabili a livello internazionale);
-	< 10	Alto	- A breve termine gli steli cementati presentano un outcome migliore rispetto a quelli non cementati; - Nessuno studio mostra follow-up medio superiore a 10 anni;	- Ricerche su unico database; - Qualità solo discussa e non valutata; - Studi dal design molto diverso;
-	Qualsiasi	Basso	- Su tutta la popolazione le protesi cementate presentano dati di sopravvivenza migliori; - Su pazienti giovani ( $\leq 55$ anni) le protesi non cementate presentano dati di sopravvivenza migliori; - Negli impianti cementati, gli steli in Ti offrono performance inferiore rispetto agli steli in Co-Cr; - Non sempre sui gruppi di controllo viene effettuato il miglior trattamento disponibile;	- Nessuna valutazione sulla qualità degli studi;

## ANALISI DI CONTESTO

La rilevazione dei prezzi di acquisto dei sistemi protesici individuati, effettuata presso le centrali di acquisto delle Regioni, si è conclusa con una copertura solo parziale. Tale risultato è sicuramente legato alla regionalizzazione del sistema che risulta in una alta variabilità inter-regionale di prezzo d'acquisto e soprattutto di modelli di protesi impiegate. Non avendo ottenuto dati di costo di qualità significativa per il contesto ita-

liano, non conoscendo il reale numero di diversi sistemi protesici utilizzati nella pratica clinica italiana, non avendo stime di efficacia robuste né un sistema di monitoraggio che segua il paziente protesizzato durante tutto il ciclo della sua vita, non è stato ritenuto opportuno portare avanti un vero modello di costo-efficacia. I soli dati reali di efficacia in Italia sono, infatti, riportati in maniera esclusiva all'interno del rapporto annuale del registro dell'Emilia Romagna e, data l'alta

TABELLA 5 - Analisi della sopravvivenza dell'impianto effettuata sui rapporti periodici dei registri di artroplastica

Registro	Parametri relativi ai dati di sopravvivenza	Hip system	Singolo componenti	Follow-up [anni]	note
<i>Nazioni Europee</i>					
Danimarca	Sopravvivenza cumulativa	x		3-5-10	-
	Protesi impiantate in casi di artrosi primaria	x		3-5-10	-
Finlandia	Curve di K-M per uomini con osteoartrite primaria	x		Curve K-M	-
	Curve di K-M per donne con osteoartrite primaria	x		Curve K-M	-
	Curve di K-M per donne con artrite reumatoide	x		Curve K-M	-
Norvegia	Non riporta sopravvivenza degli impianti	-	-	-	-
Svezia	Sopravvivenza cumulativa	x		5-10	Altri dettagli*
	Protesi impiantate in casi di osteoartrite	x		5-10	
<i>Nazioni extra-Europee</i>					
Australia	Sopravvivenza cumulativa	x	-	1-2-3-4-5	Altri dettagli**
Canada	Non riporta sopravvivenza degli impianti	-	-	-	-
Nuova Zelanda	Non riporta sopravvivenza degli impianti	-	-	-	-
<i>Regioni Italiane</i>					
Emilia-Romagna	Sopravvivenza cumulativa	x	x	3-6	Altri dettagli*
Lombardia	Non riporta sopravvivenza degli impianti	-	-	-	-
Puglia	Non riporta sopravvivenza degli impianti	-	-	-	-

x = dato presente nel rapporto periodico; - = dato non presente nel rapporto periodico; K-M = Kaplan-Meier.  
\* percentuale di pazienti con osteoartrite; percentuale di pazienti con 60 anni e oltre; percentuale di donne.  
\*\* elenco componenti con performance peggiori.

TABELLA 6 - Dati di sopravvivenza per specifico tipo di protesi (hip system definito da coppa e stelo) presente in almeno due registri di artroplastica (nazionali e regionali)

Coppa	Stelo	Registro	Periodo	Num. imp.	3 anni [%]	95% Ci	5 anni [%]	95% Ci	6 anni [%]	95% Ci	10 anni [%]	95% Ci
ABG II§ (non cementata)	ABG II§ (non cementata)	Australia	1999-2006	2.534	97.0	96.2 97.6	95.4	94.1 96.4	-	-	-	-
		Danimarca	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		E-R	2000-2006	1.755	99.2	98.8 99.6	-	-	98.7	98.1 99.1	-	-
Charnley (cementata)	Charnley (cementata)	Australia	1999-2006	406	98.2	96.0 99.2	95.9	92.1 97.9	-	-	-	-
		Danimarca	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		E-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Charnley Ogee (cementata)	Elite Plus (cementata)	Australia	1999-2006	276	98.9	96.6 99.6	98.9	96.6 99.6	-	-	-	-
		Danimarca	1995-2001	320	96.9	95.0 98.8	96.9	95.0 98.8	-	-	92.5	89.1 96.1
		E-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CLS§ (non cementata)	CLS§ (non cementata)	Australia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Danimarca	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		E-R	2000-2006	1.536	98.7	98.1 99.3	-	-	97.1	95.9 98.3	-	-
Contemporary§ (cementata)	Exeter§ (cementata)	Australia	1999-2006	513	96.3	94.2 97.7	95.8	93.6 97.3	-	-	-	-
		Danimarca	2001-2005	947	97.4	96.2 98.5	-	-	-	-	-	-
		E-R	2000-2006	396	98.1	96.6 99.6	-	-	97.5	95.5 99.5	-	-
Fitmor§ (non cementata)	CLS§ (non cementata)	Australia	1999-2006	446	96.0	93.4 97.6	96.0	93.4 97.6	-	-	-	-
		Danimarca	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		E-R	2000-2006	739	98.3	97.3 99.3	-	-	97.8	96.5 99.1	-	-
Mallory-Head§ (cementata e non cementata)	Exeter§ (cementata)	Australia	1999-2006	341	99.0	97.0 99.7	98.5	96.0 99.5	-	-	-	-
		Danimarca*	1995-2005	1.619	97.9	-	97.4	-	-	-	94.7	-
		E-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Reflection§ (cementata e non cementata)	Spectron EF§ (cementata)	Australia*	1999-2006	4.286	97.7	-	96.6	-	-	-	-	-
		Danimarca	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		E-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Secur-Fit (cementata e non cementata)	Omnifit (cementata)	Australia*	1999-2006	768	96.1	-	94.7	-	-	-	-	-
		Danimarca	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		E-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Trident§ (non cementata)	ABG II§ (non cementata)	Australia	1999-2006	1.178	96.3	94.8 97.3	-	-	-	-	-	-
		Danimarca	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		E-R	2002-2006	392	98.0	96.5 99.5	-	-	-	-	-	-
ZCA§ (cementata)	CPT§ (cementata)	Australia	1999-2006	398	97.6	95.2 98.8	96.6	93.7 98.2	-	-	-	-
		Danimarca	1995-2005	3.061	98.3	97.8 98.8	98.0	97.4 98.5	-	-	94.7	91.8 97.8
		E-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Svezia	1993-2005	114	-	-	94.5	90.2 98.8	-	-	-	-

Num. imp. = numero di impianti effettuati con il tipo di protesi specificato; E-R = Emilia-Romagna. § Componenti che sono certamente disponibili in Italia. \*Dati riferiti alla somma degli impianti cementati e ibridi.

TABELLA 7 - Tasso di sopravvivenza a 5 e 10 anni delle protesi con dati provenienti da studi e da registri. I dispositivi sono elencati in ordine alfabetico

Coppa	Stelo	Sopravvivenza a 5 anni da studio (n. imp.)	Sopravvivenza a 5 anni da registro (n. imp.)	Sopravvivenza a 10 anni da studio (n. imp.)	Sopravvivenza a 10 anni da registro (n. imp.)
Charnley	Charnley	-	-	93.2% (206a)	92.5% (23,186)
PCA	PCA	-	-	85% (84a)	84.7% (69)
Mallory-Head unc.§	Mallory-Head unc.§	100% <sup>b</sup> (86)	96.7% (1,643)	-	-
Exeter	Exeter Polished	100% <sup>c</sup> (63)	97% (6,374)	-	-

Nota: i dispositivi riportati in tabella rappresentano solo una minima parte del totale dei dispositivi utilizzati nella pratica clinica italiana.

unc. = componente non cementata; n. imp. = numero di impianti. § dispositivi sicuramente disponibili in Italia; a numero di protesi impiantate all'inizio dello studio b dati riferiti alla sopravvivenza dell'impianto a 6 anni; c dati riferiti alla sopravvivenza dell'impianto a 8 anni

specializzazione dei centri ortopedici partecipanti che confluiscono in detto registro, tali dati non possono essere ritenuti generalizzabili a livello nazionale.

Attraverso i metodi precedentemente descritti è stato possibile identificare evidenze di efficacia relative soltanto ad una piccola parte dei sistemi protesici utilizzati nella pratica clinica odierna. La decisione di combinare dati provenienti da fonti molto diverse, studi clinici e registri di artropla-

stica, può essere considerata uno dei principali punti di forza dell'approccio adottato.

In base a quanto emerge dai risultati del presente studio, soltanto 4 sistemi protesici sembrano essere supportati da evidenze provenienti da fonti multiple (almeno uno studio e almeno un registro): il sistema protesico Charnley (cementato), il sistema protesico Mallory-Head (non cementato), il sistema protesico composto da coppa Exeter e stelo Exeter Polished (cementato) e il sistema protesico PCA

**TABELLA 8 - Tasso di sopravvivenza a 3, 5 e 10 anni e range di prezzo delle protesi con dati provenienti da registri. I dispositivi sono elencati in ordine alfabetico**

Coppa	Stelo	Registri	N. totale protesi impiantate	Sopravvivenza a 3 anni [%]	Sopravvivenza a 5 anni [%]	Sopravvivenza a 10 anni [%]	Range di prezzo (euro)
Reflection§	Spectron EF§	4,286 (A); 887 (S)	5.173	-	96.9	-	ND
ABG II§	ABG II§	2,534 (A); 1,755 (E-R)	4.289	97.9	96.8a	-	2.500 - 3.300
ZCA§	CPT§	398 (A); 3,061 (D); 114 (S)	3.573	-	97.7	-	ND
CLS§	CLS§	1,536 (E-R); 823 (S)	2.359	-	97.7a	-	2.300 - 3.100
Mallory-Head§	Exeter§	341 (A); 1,619 (D)	1.960	98.1	97.6	-	ND
Contemporary§	Exeter§	513 (A); 947 (D); 396 (E-R)	1.856	97.2	-	-	ND
Trident§	ABG II§	1,178 (A); 392 (E-R)	1.570	96.7	-	-	2.500 - 3.200
Fitmore§	CLS§	446 (A); 739 (E-R)	1.185	97.4	97.1a	-	2.300 - 2.700
Secur-fit	Omnifit	768 (A); 104 (S)	872	-	94.0	-	ND
Charnley Ogee	Elite Plus	276 (A); 320 (D)	596	97.8	97.8	-	ND

Nota: i dispositivi riportati in tabella rappresentano solo una minima parte del totale dei dispositivi utilizzati nella pratica clinica italiana. A = Australia; D = Danimarca; E-R = Emilia-Romagna; S = Svezia; ND = non disponibile. § dispositivi sicuramente disponibili in Italia; a i dati del registro dell'Emilia-Romagna fanno riferimento a 6 anni di follow-up

**TABELLA 9 - Tasso di sopravvivenza a 3, 5 e 10 anni delle protesi con dati provenienti da studi clinici. I dispositivi sono elencati in base all'anno di pubblicazione del relativo studio**

Coppa	Stelo	Studio	N. totale protesi impiantate	Sopravvivenza a 5 anni [%]	Sopravvivenza a 10 anni [%]
Harris-Galante I uncem.	Harris-Galante I uncem.	Thanner et al., 1999 9	87a	-	86
Spectron	Spectron	Garellick et al., 1999 10,11	204a	-	95.9
C-Fit uncem. (PC e HA)	C-Fit uncem. (PC e HA)	Sharp et al., 2000 12	NR	72.5b	-
Mallory-Head cem.	Mallory-Head cem.	Laupacis et al., 2002 14	124a	89.5c	-
Ribbed Stem (non-HA e HA)	Ribbed Stem (non-HA e HA)	Palm et al., 2002 16	20	-	-
Duraloc 100	Exeter Polished	McCombe et al., 2004 18	78	94.9b	-
All-PE R-B	R-B Interlock smooth	Rasquinha et al., 2004 19	112	99.1d	-
R-B Ti Shell + Arcom liner	R-B Interlock rough	Rasquinha et al., 2004 19	111	98.2d	-
Enduron	s-steel testa + Charnley Elite Plus	Von Schewelov et al., 2005 20	25	100	-
Hylamer	s-steel testa + Charnley Elite Plus	Von Schewelov et al., 2005 20	29	79.3	-
Enduron	zirconia testa + Charnley Elite Plus	Von Schewelov et al., 2005 20	28	96.4	-
Hylamer	zirconia testa + Charnley Elite Plus	Von Schewelov et al., 2005 20	28	78.6	-
Duraloc 100 + Marathon	Prodigy	Engl et al., 2006 21	116	-	-
Duraloc 100 + Enduron	Prodigy	Engl et al., 2006 21	114	-	-
Duraloc (o PCA)	Exeter	Sherfey et al., 2006 21	118	95.8e	-
Duraloc	Endurance	Sherfey et al., 2006 21	34f	-	-

Nota: i dispositivi riportati in tabella rappresentano solo una minima parte del totale dei dispositivi utilizzati nella pratica clinica italiana. NR = dato non riportato a numero di protesi impiantate all'inizio dello studio; b dati riferiti alla sopravvivenza dell'impianto a 8 anni c dati riferiti alla sopravvivenza dell'impianto a 6,3 anni; d dati riferiti alla sopravvivenza dell'impianto a 7 anni e dati riferiti alla sopravvivenza dell'impianto a 7,3 anni; f dati riferiti alla sopravvivenza dell'impianto a 4,6 anni

(non cementato). Dato che la scarsa performance di quest'ultimo è stata ampiamente dimostrata, tale dispositivo è ormai desueto.

Si fa presente che l'uso degli impianti non cementati è in continua crescita in tutti i Paesi anche se si registrano diversi trend (ad esempio, la crescita è più marcata negli USA<sup>23</sup> e nel Regno Unito<sup>24</sup>, mentre i Paesi Scandinavi adottano le tecnologie non cementate con maggiore prudenza<sup>25</sup>).

Tuttavia, occorre specificare che a causa dei criteri di selezione stringenti e della diversità delle fonti, i risultati mostrati nel presente rapporto devono essere utilizzati con cautela e l'elenco di dispositivi appena descritto è riportato solo per illustrare le maggiori problematiche nel settore della valutazione delle protesi d'anca.

Vista l'inadeguatezza e la scarsa numerosità campionaria degli studi clinici, sembra consigliabile l'utilizzo di dati di efficacia provenienti dai registri di artroplastica per gestire le politiche di rimborso. Infatti, come è emerso dal presente studio, tali dati sembrano essere statisticamente più consistenti poiché i gruppi di pazienti che ricevono lo stesso sistema protesico sono molto più numerosi all'interno di un registro piuttosto che in un trial clinico. Tuttavia, applicando il "vincolo dei due registri", mancano dati riferiti a 10 anni di follow-up (periodo ritenuto determinante per osservare complicazioni importanti come la mobilizzazione dell'impianto e l'usura delle componenti articolari). Inoltre, è da specificare che le variabili legate al sistema protesico non sono le uniche ad influire sulla sopravvivenza dell'impianto. Altri parametri, come l'età, il sesso, lo stato di salute, la qualità del tessuto osseo del paziente, assieme al numero di procedure effettuate dal chirurgo e nella struttura ospedaliera, dovrebbero altresì essere tenuti in considerazione per effettuare una analisi bilanciata e realistica.

Nessuno dei rapporti annuali dei registri di artroplastica analizzati effettuava una stratificazione per tutte queste variabili. Tale limite è sicuramente legato alla diversa natura dei registri nazionali, istituiti per finalità differenti nelle diverse nazioni o regioni. Sono stati tuttavia individuati diversi sforzi, da

parte di associazioni internazionali, diretti ad uniformare le strutture dei diversi registri di artroplastica, in modo da ottenere in futuro dati dotati di maggiore generalizzabilità<sup>26</sup>.

Per quanto riguarda l'analisi dei costi, la rilevazione è stata preceduta da una ricerca su tre banche (PubMed, EMBASE e Cochrane Library) avente lo scopo di individuare modelli economici già adottati. Sono stati analizzati alcuni studi rilevanti<sup>27,28</sup> ma nessuno era riferito al contesto italiano.

Considerata la grande varietà di dispositivi sul mercato, caratterizzata da un ampio range di costi, non è stato ritenuto opportuno procedere all'applicazione di un modello economico.

## DISCUSSIONE

Dallo studio condotto emerge la necessità di fornire il giusto supporto a iniziative reali, volte a monitorare l'utilizzo dei sistemi protesici e capaci di fornire le basi per orientare le politiche di rimborso di tali dispositivi. Iniziative in questa direzione potrebbero non solo aiutare il chirurgo nella scelta dei sistemi con le migliori performance e supportate dal più alto grado di evidenza ma, allo stesso tempo, potrebbero orientare le preferenze verso quei dispositivi che, a parità di performance e caratteristiche operative, sono accessibili al prezzo più basso. Ciò potrebbe portare ad una riduzione della spesa a parità di performance.

È utile precisare che i limiti del presente studio sono legati, in modo quasi esclusivo, alla disponibilità e alla qualità dei dati di origine.

Gli studi clinici analizzati (ma il discorso può essere esteso a gran parte della letteratura pubblicata), pur essendo rilevanti per fini di ricerca e sviluppo di nuovi prodotti, sembrano apportare un contributo minimo per la valutazione delle performance dei sistemi protesici secondo la prospettiva adottata (che è una prospettiva di salute pubblica). I punti maggiormente controversi riguardano la scarsa numerosità dei gruppi di studio e la generalizzabilità dei risultati. Per il primo punto, in nessuno degli studi analizzati i gruppi di osservazione sono stati scelti attraverso una procedura di dimensiona-

mento del campione. Per il secondo punto, spesso si tratta di studi condotti in centri ortopedici ad alta specializzazione (a volte anche solo uno). Studi multicentrici con numerosità campionaria adeguata sarebbero stati maggiormente utili ai fini della presente valutazione.

Anche la potenziale utilità dei dati di sopravvivenza di singoli impianti, estratti dai registri di artroplastica nazionali e regionali, è stata notevolmente attenuata dalla mancanza di stratificazione degli stessi all'interno dei rapporti annuali consultati. Inoltre, i diversi registri consultati sono caratterizzati da diverse modalità di raccolta ed esposizione dei dati e anche la scelta delle variabili chiave risulta essere non uniforme tra registri di diverse nazioni. Altro aspetto importante è rappresentato dall'assenza, su gran parte dei registri analizzati, dei dati di sopravvivenza per singolo tipo di impianto (identificato dal nome della coppa e dello stelo). Dati di sopravvivenza cumulativi per gruppo di protesi (ad esempio, cementate, non cementate, ibride) danno una idea di massima delle performance di tutte le protesi dello stesso gruppo ma non sono sufficientemente dettagliati per fare analisi comparative.

Nell'ambito della valutazione delle protesi d'anca totali è quindi ragionevole affermare che l'utilizzo del concetto di "best evidence" nel contesto italiano è reso attualmente impossibile dalla mancanza di un sistema chiaro e validato per la raccolta e la gestione dei dati reali di efficacia e di costo.

## RACCOMANDAZIONI

Quanto emerge da questo rapporto suggerisce un utilizzo esplicito, da parte del SSN, delle evidenze di efficacia per la gestione delle politiche di rimborso delle protesi d'anca. Inoltre, rilevazioni continue dei dati di costo dovrebbero essere condotte

in maniera sistematica su tutto il territorio nazionale. Solo l'acquisizione diretta di dati di efficacia e costo reali può consentire una analisi costo-efficacia dettagliata in una prospettiva di salute pubblica orientata a politiche di contenimento della spesa. Il metodo adatto per implementare questo tipo di approccio prevede innanzitutto l'istituzione di un registro nazionale di artroplastica. Tale strumento permetterà, negli anni successivi alla sua introduzione, di monitorare la pratica clinica, e in seconda misura il mercato dei sistemi protesici nel contesto dell'artroplastica dell'anca. È auspicabile che il registro nazionale sia anche un forte stimolo per la collaborazione tra il SSN e le aziende produttrici.

Da quanto osservato, il rimborso dei sistemi protesici dovrebbe idealmente essere diretto verso quei dispositivi caratterizzati dai migliori dati di performance (efficacia e sicurezza) supportati da evidenze di alta qualità. Con questo criterio sarebbe possibile ottenere i vantaggi maggiori in termini di interventi di revisione evitati e contenimento dei relativi costi.

Per quanto riguarda i sistemi protesici di nuova o imminente introduzione, si raccomandano politiche di rimborso condizionato. Tali dispositivi dovrebbero essere inseriti in trial clinici randomizzati aventi adeguata potenza statistica e opportunamente disegnati e coordinati dalle autorità competenti. In alternativa, i dispositivi di nuova o imminente introduzione dovrebbero essere rimborsati solo se esistono prove di performance adeguata (efficacia e sicurezza) provenienti da registri di artroplastica di altre nazioni. Con questi metodi verrebbe a crearsi un sistema di rimborso orientato alla generazione di evidenza che premia l'utilizzo dei dispositivi con migliore evidenza di performance e limita l'impiego di quelli non supportati da evidenze di efficacia clinica.

## BIBLIOGRAFIA

1. PNLG 8, Revisione sistematica sulle protesi d'anca: affidabilità dell'impianto. Data di pubblicazione: settembre 2004 rev. Sett 2007 – <http://www.pnlg.it/LG/012/012.pdf>.
2. Dreinhöfer K, Dieppe P, Stürmer T, et al. Indication for to-

tal hip replacement: comparison of assessments of orthopaedic surgeons and referring physicians. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65:1346-50.

3. Ministero della Salute, Banca dati SDO. (<http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/bancaDati.jsp>).

4. "Dispositivi Medici - Aspetti regolatori e operativi", CUD, Ministero della Salute, 2007.
5. www.efort.org
6. Aamodt A, Nordsletten L, Havelin L, et al. Documentation of hip prostheses used in Norway: A critical review of the literature from 1996-2000. *Acta Orthop. Scand.* 2004;75(6):663-76.
7. Krismer M, Stockl B, Fischer M, et al. Early migration predicts late aseptic failure of hip sockets. *J Bone Joint Surg Br.* 1996;78(3):422-6.
8. Meding JB, Ritter MA, Keating EM, Faris PM. Comparison of collared and collarless femoral components in primary uncemented total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1997;12(3):273-80.
9. Thanner J, Kärrholm J, Malchau H, Herberts P. Poor outcome of the PCA and Harris-Galante hip prostheses. Randomized study of 171 arthroplasties with 9-year followup. *Acta Orthop Scand.* 1999;70(2):155-62.
10. Garellick G, Malchau H, Herberts P. The Charnley versus the Spectron hip prosthesis: clinical evaluation of a randomized, prospective study of 2 different hip implants. *J Arthroplasty.* 1999;14(4):407-13.
11. Garellick G, Malchau H, Regner H, Herberts P. The Charnley versus the Spectron hip prosthesis: radiographic evaluation of a randomized, prospective study of 2 different hip implants. *J Arthroplasty.* 1999;14(4):414-25. 61.
12. Yee AJ, Kreder HK, Bookman I, Davey JR. A randomized trial of hydroxyapatite coated prostheses in total hip arthroplasty. *Clin Orthop.* 1999;(366):120-32.
13. Meding JB, Ritter MA, Keating EM, Faris PM, Edmondson K. A comparison of collared and collarless femoral components in primary cemented total hip arthroplasty: a randomized clinical trial. *J Arthroplasty.* 1999;14(2):123-30.
14. Sharp RJ, O'Leary ST, Falworth M, Cole A, Jones J, Marshall RV. Analysis of the results of the C-Fit uncemented total hip arthroplasty in young patients with hydroxyapatite or porous coating of components. *J Arthroplasty.* 2000;15(5):627-34.
15. Settecerri JJ, Kelley SS, Rand JA, Fitzgerald RH Jr. Collar versus collarless cemented HD-II femoral prostheses. *Clin Orthop.* 2002;(398):146-52.
16. Laupacis A, Bourne R, Rorabeck C, Feeny D, Tugwell P, Wong C. Comparison of total hip arthroplasty performed with and without cement: a randomized trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84-A(10):1823-8.
17. Palm L, Jacobsson SA, Ivarsson I. Hydroxyapatite coating improves 8- to 10-year performance of the link RS cementless femoral stem. *J Arthroplasty.* 2002;17(2):172-5.
18. McCombe P, Williams SA. A comparison of polyethylene wear rates between cemented and cementless cups. A prospective, randomised trial. *J Bone Joint Surg Br.* 2004;86(3):344-49.
19. Rasquinha V, Ranawat C S, Dua V, et al. A prospective, randomized, double-blind study of smooth versus rough stems using cement fixation: minimum 5-year followup. *J Arthroplasty.* 2004;19(7 Suppl 2):2-9.
20. von Schewelov T, Sanzen L, Onsten I, et al. Total hip replacement with a zirconium oxide ceramic femoral head: a randomized roentgen stereophotogrammetric study. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87(12):1631-35.
21. Engh CA Jr, Stepniewski AS, Ginn SD, et al. A randomized prospective evaluation of outcomes after total hip arthroplasty using cross-linked marathon and non-crosslinked Enduron polyethylene liners. *J Arthroplasty.* 2006;21(6 Suppl 2):17-25.
22. Sherfey JJ, McCalden RV, et al. Mid-term results of Exeter vs Endurance cemented stems. *J Arthroplasty.* 2006;21(8):1118-23.
23. Kurtz S, Mowat F, Ong K, et al. Prevalence of primary and revision total hip and knee arthroplasty in the United States from 1990 through 2002. *J Bone Joint Surg (Am)* 2005;87(7):1487-97.
24. Roberts VI, Esler CN, Harper WM. What impact have NICE guidelines had on the trends of hip arthroplasty since their publication? The results from the Trent Regional Arthroplasty Study between 1990 and 2005. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89(7):864-7.
25. Malchau H, Herberts P, Eisler T, et al. The Swedish Total Hip Replacement Register. *J Bone Joint Surg (Am)* (Suppl 2) 2002; 84: 2-20.
26. Tugwell P, Boers M, Brooks P, Simon L, Strand V, Idzerda L. OMERACT: an international initiative to improve outcome measurement in rheumatology. *Trials* 2007; 8:38.
27. Faulkner A, Kennedy LG, Baxter K, et al. Effectiveness of hip prostheses in primary total hip replacement: a critical review of evidence and an economic model. *Health Technol Assess* 1998;2(6):1-133.
28. Barrack RL. Cost analysis of revision total hip replacement: a 5-year follow-up study. *Clin Orthop Relat Res.* 1999; 369:175-178.

REPORT

# Test rapidi (bed-side) per la diagnosi dell'influenza

## INTRODUZIONE

L'influenza, in accordo con quanto definito dal CDC (Centers for Disease Control and Prevention americani), è una patologia respiratoria che, nel periodo invernale, rappresenta una delle cause della cosiddetta sindrome influenzale (ILI – *influenza-like illness*) e risulta avere un impatto significativo sulla morbilità, sulla mortalità della popolazione e sulla società nel suo complesso. È una malattia contagiosa che colpisce naso, gola, bronchi e occasionalmente i polmoni<sup>1</sup> ed è causata da virus influenzali di diversa tipologia: i virus A e B che caratterizzano l'infezione epidemica stagionale, e il virus di tipo C che induce solo una lieve affezione respiratoria ma non assume mai una connotazione epidemica. I virus influenzali A sono suddivisi in sottotipi a seconda delle due proteine presenti sulla loro superficie: l'emagglutinina (H) (16 differenti sottotipi) e la neuraminidasi (N) (9 differenti sottotipi). Essi mutano costantemente con un processo chiamato "antigenic drift/shift"; pertanto, nel cor-

so di una stagione influenzale possono circolare contemporaneamente e causare malattia virus di tipologie e sottotipologie differenti<sup>2</sup>. In Italia, nel periodo di media e alta circolazione virale, la frequenza con cui insorgono casi di influenza da virus A e/o B si aggira, nella popolazione totale, tra il 5-10% raggiungendo, nella fascia di età 0-14 anni, un'incidenza di circa il 15%<sup>3</sup>. Clinicamente si manifesta con i sintomi tipici: febbre > 38°C, dolori muscolari, raffreddore, tosse, mal di gola e mal di testa. La condizione clinica rende difficile distinguere l'influenza da virus A e/o B da altre infezioni acute respiratorie di origine virale o batterica. La sua diagnosi certa è basata, di norma, sui risultati:

- dell'isolamento del virus e coltura cellulare;
- dei metodi molecolari RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction);
- della valutazione del titolo anticorpale (EIA, DFA, IFA<sup>a</sup>) o dell'antigene;
- dei test sierologici (ELISA<sup>b</sup>, fissazione del complemento).

a EIA: Enzyme Immuno Assay, DFA: Immunofluorescenza diretta; IFA: Immunofluorescenza indiretta  
b ELISA: Enzyme - Linked Immunosorbent Assay

AUTORI	ESPERTI	REVISORI ESTERNI
<p><b>Anna Maria Vincenza Amicosante, Marina Cerbo, Tom Jefferson, Simona Paone, Laura Velardi</b> Agenas - Agenzia nazionale per i servizi sanitari Regionali, sezione Iss (Innovazione, Sperimentazione, Sviluppo) Roma</p>	<p><b>Maria Rosaria Capobianchi*</b> Consulente Senior (Virologia)</p> <p><b>Francesco Lauria*</b> Consulente Senior (Malattie infettive)</p> <p><b>Silvia Pittalis*</b> Consulente (Malattie infettive)</p> <p><b>Marina Selleri*</b> Consulente (Virologia) *INMI – Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" I.R.C.S.S.</p> <p><b>Antonio Migliore</b> Consulente (Ingegneria Biomedica) Agenas - Agenzia nazionale per i servizi sanitari Regionali, sezione Iss (Innovazione, Sperimentazione, Sviluppo), Roma</p>	<p><b>Bruce Arroll</b> Department of General Practice and Primary Health Care, University of Auckland, Auckland (Nuova Zelanda)</p> <p><b>Peter Doshi.</b> HASTS Program, MIT – Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts (Usa)</p> <p><b>Roberta Joppi</b> Servizio Farmaceutico Territoriale Azienda ULSS 20, Verona</p> <p><b>Maria Cristina Rota, Caterina Rizzo</b> CNESPS, Reparto di Epidemiologia delle Malattie Infettive, Iss - Istituto Superiore di Sanità, Roma</p>

Tali procedure di laboratorio (indicate in ordine di affidabilità) costituiscono, ad oggi, lo standard di riferimento e forniscono risultati in un intervallo di tempo che va da 2 ore a molte settimane. Nell'ultimo decennio sono stati immessi in commercio in Italia nuovi farmaci con azione antivirale (Inibitori della neuroaminidasi – NIs) attivi nella chemioprolifassi e in grado di ridurre la durata della malattia di 30–36 ore (4). La loro azione si espleta attraverso l'inibizione della neuroaminidasi con conseguente rallentamento della propagazione del virus. Questi medicinali sono attivi contro i virus influenzali appartenenti sia al tipo A che al tipo B, ma vanno assunti entro le 48 ore dall'insorgenza dei sintomi; per questa ragione l'intervallo di tempo necessario per ottenere risultati dagli attuali test di laboratorio ne limita notevolmente l'uso.

## TECNOLOGIA

Di recente, sono stati sviluppati e commercializzati numerosi test rapidi per l'influenza (TRI). Nella Tabella 1 sono elencati, in ordine alfabetico delle azien-

de produttrici, tutti i test che è stato possibile individuare attraverso la letteratura scientifica e i siti web disponibili in materia. I test, di facile impiego, forniscono il risultato entro 30 minuti, sono effettuati prevalentemente su prelievi con tampone nasale, ma presentano caratteristiche di esecuzione diversificate. Differente è anche l'accuratezza nell'identificazione dei virus A e B con una sensibilità limitata tra il 70 e il 75% ed una elevata specificità compresa tra il 90 e il 95% (5). Inoltre, il livello di circolazione virale tra la popolazione di riferimento influisce sui valori predittivi positivi (PPV) e negativi (NPV); i falsi positivi sono più probabili nei periodi di bassa circolazione virale mentre i falsi negativi prevalgono nei periodi di alta circolazione.

## STANDARD DI RIFERIMENTO E PROCEDURE ESISTENTI

La diagnosi di infezione da virus influenzale effettuata in laboratorio si basa sui seguenti metodi:

### Isolamento virale e coltura

È il "gold standard" che conferma la patogenicità

TABELLA 1 - Test Rapidi per Influenza (Maggio 2008) (§)

Produttore	Test	Tecnologia	Tipologia di virus individuato (*)
Becton Dickinson and Company	Directigen Flu A+B (**)	Flusso diretto	A+B
Becton Dickinson and Company	Directigen Flu A (**)	Flusso diretto	A
Becton Dickinson and Company	Directigen EZ Flu A+B (**)	Flusso diretto	A+B
Binax Inc.	Binax NOW Influenza A & B (**)	Flusso laterale	A+B
BioStar Inc.	FLU OIA A/B (**)	Immuno ottica	A/B
Coris BioConcept SPRL	Influ-A&B RespiStrip	Flusso laterale	A+B
Coris BioConcept SPRL	Influ-A Respi-Strip	Flusso laterale	A
Daichi Pure Chemicals Co.	RapidTesta FLU AB	Flusso diretto	A+B
Denka Seiken Co. Ltd.	Quick S-Influ A/B (**)	Flusso diretto	A+B
Denka Seiken Co. Ltd.	Quick EX-Flu (**)	Flusso laterale	A+B
Fujirebio Corp.	Espline Influenza A&B-N (**)	Flusso laterale	A+B
Genzyme Diagnostics Corp.	OSOM Influenza A&B	Flusso laterale	A+B
Inverness Medical Inc.	Clearview Exact Influenza A & B	Flusso laterale	A+B
Inverness Medical Inc.	Clearview Flu A/B	Flusso laterale	A+B
Meridian Bioscience Inc.	ImmunoCard STAT! Flu A&B Plus (**)	Flusso laterale	A+B
Quidel Corporation	QuickVue Influenza A/B (**)	Flusso laterale	A/B
Quidel Corporation	QuickVue Influenza A+B (**)	Flusso laterale	A+B
Remel Inc.	Xpect Flu A&B (**)	Flusso laterale	A+B
Rockeby biomed Ltd	Influenza A antigen test (**)	Flusso laterale	A
SA Scientific Inc.	SAS Influenza A Test	Flusso diretto	A+B
Tauns Co. Ltd.	Capilia FluA,B	Flusso laterale	A+B(***)
ZymeTx Inc.	ZstatFlu Test (**)	Enzime virale codificato	A/B

(§) Fonte: WHO 2005, sito Web produttori, FDA.

(\*) A: il test individua solo il virus A; A+B: il test permette la distinzione tra virus A and virus B; A/B: il test NON permette la distinzione tra virus A and virus B.

(\*\*) Test rapido indicato negli studi inclusi nella revisione sistematica.

(\*\*\*) due dispositivi nello stesso kit (uno per il virus A e uno per il virus B).

del virus isolato. La coltura è una metodica altamente sensibile se i campioni clinici sono stati testati, raccolti, trasmessi e immagazzinati correttamente. I virus dell'influenza possono essere isolati su uova embrionate di pollo (preferenzialmente) o su colture cellulari quali le cellule renali di cane Madin-Darby (MDCK) e di scimmia (pRhMK).

### Tecniche molecolari

La Polymerase Chain Reaction (PCR) è una tecnica molto sensibile per rilevare la presenza dei genomi virali anche a basse concentrazioni. Poiché il genoma virale è costituito da un singolo filamento di RNA, prima di effettuare la PCR deve essere creata una copia di DNA (cDNA). Questo processo è conosciuto come Reverse Transcriptase-PCR (RT-PCR) e può essere eseguito con metodi standard o in tempo reale.

### Identificazione diretta dell'antigene virale

Il test è eseguito usando metodi immuno-enzimatici come l'Enzyme Immuno Assay (EIA), il Direct Fluorescent Antibody test (DFA) o l'Indirect

Fluorescent Antibody test (IFA) che impiegano anticorpi monoclonali in grado di reagire contro l'antigene virale. Sono test rapidi e sensibili eseguiti su cellule epiteliali respiratorie che possono identificare differenti tipi e sottotipi virali.

### Test sierologici

Possono essere usati per individuare infezioni influenzali recenti quando non è possibile l'identificazione diretta del patogeno. La diagnosi sierologica consiste nella comparazione di due campioni di siero, uno prelevato durante la fase acuta e l'altro nella fase di convalescenza, a distanza di almeno 2-3 settimane. Un aumento di 4 volte o più del titolo anticorpale è considerato diagnostico. L'inibizione dell'emoagglutinazione è il metodo preferito seguito da altre tecniche quali la fissazione del complemento e l'identificazione dell'anticorpo mediante il legame con il proprio antigene (ELISA). Questi test richiedono tempi lunghi e sono usati per confermare la diagnosi ma non hanno alcun ruolo nella gestione clinica dell'influenza.

La tabella 2 riassume i metodi e le caratteristiche

TABELLA 2 - Standard di riferimento nella diagnosi dell'influenza (\*)

Metodo diagnostico	Caratteristiche	Vantaggi	Svantaggi	Tempo risultato
Coltura Virale	Coltura Uova embrionate di pollo cellulare Colture cellulari (cellule MDCK, pRhM)	Sensibile e specifico. Può individuare virus diversi dall'influenza. Attuale gold standard. Importante per la sorveglianza e la formulazione del vaccino	Uso intensivo di laboratorio. Risultati non disponibili in intervallo di tempo clinicamente accettabili	3-10 giorni
	Coltura Uova embrionate di pollo in provetta Colture cellulari (cellule MDCK, pRhM)	Specifico. Un singolo campione può essere testato per virus diversi dall'influenza	Più rapida della coltura ma ancora troppo lenta per influenzare il trattamento.	1-3 giorni
Sierologia	Inibizione emoagglutinazione Fissazione del complemento Microneutralizzazione ELISA	Sensibile e specifico. Può individuare infezioni coltivate negative. Importante strumento per la ricerca e per la sorveglianza	Diagnosi puramente retrospettiva	2-4 settimane
Tecniche molecolari	RT-PCR	Sensibile e rapido. Può individuare virus non colturabili	Relativamente complesso, richiede esperienza, reagenti aggiuntivi, attrezzature e campione adeguato. Può non individuare nuovi ceppi	4-48 ore
Individuazione antigene virale	DFA o IFA	Specifico. Un singolo campione può essere testato per molti patogeni. Può essere saggiato direttamente sul campione clinico	Relativamente complesso, richiede esperienza, reagenti aggiuntivi, attrezzature e campione adeguato.	2-4 ore

\* WHO 2002 ; U.S. Department of Health & Human Services ; CDC 2002

MDCK: Madin-Darby Canine Kidney; pRhM: primary rhesus monkey; RT-PCR: Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction; ImmunoAssay; DFA: Direct ImmunoFluorescence; IFA: Indirect ImmunoFluorescence

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay; EIA: Enzyme

degli standard di riferimento impiegati per la diagnosi dell'influenza.

### TEST RAPIDI E PROCEDURE DI LABORATORIO PER LA DIAGNOSI DELL'INFLUENZA

Come già detto i TRI sono in grado di fornire una risposta entro 30 minuti dall'inizio della procedura; essi possono supportare i clinici nella diagnosi e nella gestione della sindrome influenzale in quanto indicano la probabilità che i sintomi accusati dal paziente possano dipendere da virus dell'influenza A o B.

La performance dei TRI, come per altri tipi di test, dipende da numerose variabili quali il contesto in cui si effettua la prova, la circolazione virale, il tipo e la modalità di manipolazione del campione raccolto. Le procedure diagnostiche standard di laboratorio come RT-PCR o i test sierologici impiegano tempi che vanno da 2 ore a molte settimane e prevedono processi più articolati. Tale complessità può influenzare la loro performance e, comunque, ne rende improbabile l'uso "bedside" da parte di medici o infermieri che operano in strutture affollate e che già effettuano, ogni giorno, numerose procedure diagnostiche.

Il confronto tra un nuovo test (Index Test – IT) e quelli di riferimento già esistenti (Reference Standard – RS) è la sola maniera per determinare la performance dei test-indice e deve essere effettuato in contesti e condizioni tali da rendere i loro risultati coerenti e riproducibili.

Nel box 1 viene schematicamente riportato l'insieme delle fonti di variabilità che possono potenzialmente influenzare la valutazione dell'accuratezza diagnostica del test indice.

### STATO DEL MERCATO DEI TRI IN ITALIA

Per conoscere la situazione italiana dei TRI relativa alle tipologie in commercio, all'assetto distributivo e ai relativi costi è stata contattata l'Associazione Italiana dei Produttori e Distributori di Dispositivi Medici (ASSOBIOMEDICA) che ha fornito un elenco di possibili distributori che forniscono test per lo più usati per lo screening di campioni in pochi laboratori.

Di fatto, non è stato possibile riscontrare un uso definito di tali dispositivi in alcun contesto ufficiale; inoltre, in Italia, sembrerebbero non essere disponibili documenti esaustivi ed evidence-based in grado di offrire una guida sull'uso di questi test rapidi.

### OBIETTIVO

La produzione di un report italiano di HTA è scaturita dalla necessità di fornire ai decisori gli elementi per conoscere se l'utilizzo dei TRI da parte dei medici di medicina generale (Mmg) e/o dei pediatri di libera scelta (Pls) consenta di ottenere una diagnosi dell'influenza certa e rapida, tale da intervenire in maniera appropriata sia dal punto di vista terapeutico che nell'ambito della stessa sorveglianza epidemiologica. Inoltre, è importante conoscere se l'uso dei TRI possa

#### BOX 1 - Relazione tra IT, RS e fonti di variabilità

TEST INDICE	STANDARD DI RIFERIMENTO	FONTE DI VARIABILITÀ
<b>Test rapido per diagnosi influenza (TRI)</b>  Più di 10 differenti tipologie	<b>Test di laboratorio:</b> <i>Culture virali</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uova embrionate di pollo</li> <li>• Culture cellulari (MDCK, pRhM cells)</li> </ul> <i>RT-PCR</i> <i>Identificazione dell'antigene</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DFA o IFA</li> </ul> <i>Sierologia</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibizione emoagglutinazione</li> <li>• Fissazione complemento</li> <li>• Microneutralizzazione</li> <li>• ELISA</li> </ul>	<b>Ogni confronto deve considerare</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Circolazione virale (livello alto - medio - basso)</li> <li>• Target di popolazione</li> <li>• Contesto del test (dove il test è eseguito)</li> <li>• Esecutore del test</li> <li>• Tipo virus (A e/o B)</li> <li>• Tipo di campione</li> <li>• Caratteristiche operative e raccomandazioni esecutive del test (come indicate dal produttore)</li> <li>• Caratteristiche operative del test di riferimento (es.appropriatezza e riproducibilità).</li> </ul>

indurre vantaggi in una politica di contenimento della spesa sanitaria nella gestione della sindrome influenzale che ricorre annualmente nel nostro Paese.

Per questa ragione è stato condotto uno studio sulle caratteristiche dei TRI disponibili in commercio e sul possibile impatto economico/organizzativo del loro uso in Italia.

## REVISIONE SISTEMATICA

### Metodi

La revisione sistematica si è avvalsa di una strategia di ricerca bibliografica condotta su tre database, PubMed MEDLINE, Embase e Cochrane Library, utilizzando parole chiave come influenza, flu, ILI, influenza rapid test ecc. Inoltre sono stati rintracciati siti web di produttori, distributori e rivenditori dei TRI oltre ad Enti di sanità pubblica per individuare ulteriori contesti o evidenze non pubblicate.

Nella revisione sistematica sono stati adottati come criteri di inclusione gli studi primari e revisioni sistematiche, pubblicati e non, condotti su esseri umani a partire dal 1997 (l'ultimo decennio ha visto la nascita e lo sviluppo dei TRI), senza restrizione di lingua, riportanti evidenze nella performance dei test rapidi comparati con almeno uno standard di riferimento.

Il tipo di intervento da valutare è stato definito come l'utilizzo di test rapidi in grado di fornire risposta in un tempo minore o uguale a 30 minuti e la tipologia di comparatore presa in esame è stata rappresentata dalle procedure standard di diagnostica di laboratorio.

L'outcome clinico indagato è stato la diagnosi di influenza (A, B, A&B, A+B) in pazienti con o senza sintomi e le procedure di diagnosi rilevate sono state quelle eseguite su campioni prelevati durante le stagioni influenzali.

Gli indicatori di accuratezza diagnostica sono stati sensibilità, specificità, valore predittivo negativo, valore predittivo positivo e rapporto di verosimiglianza (likelihood ratio - LR) dei test rapidi.

La strategia di ricerca ha individuato complessivamente 2566 studi potenziali dai quali sono stati esclusi, in fasi successive, gli articoli su animali, quelli non pertinenti dopo la lettura dell'abstract, quelli non recuperati, e quelli che si è deciso di non valutare in quanto effettuati in un contesto di riferimento (il Giappone) non compatibile con quello italiano.

In definitiva, la sintesi delle informazioni della revisione sistematica ha riguardato 39 studi primari ed 1 revisione sistematica. Il procedimento è stato schematizzato nella flow-chart riportata nella fig.1.

Per ogni studio incluso le informazioni relative sono state riportate in una matrice di estrazione dei dati per le revisioni sistematiche ed una analogo matrice per gli studi primari.

La valutazione della qualità degli studi è stata effettuata adottando lo schema generalizzato del Quality Assessment (QA) e del Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS).

L'elenco degli studi esclusi nella 2a fase di applicazione dei criteri di inclusione con la relativa motivazione e gli articoli di cui non è stato possibile recuperare il testo completo è illustrato nel Box 2.

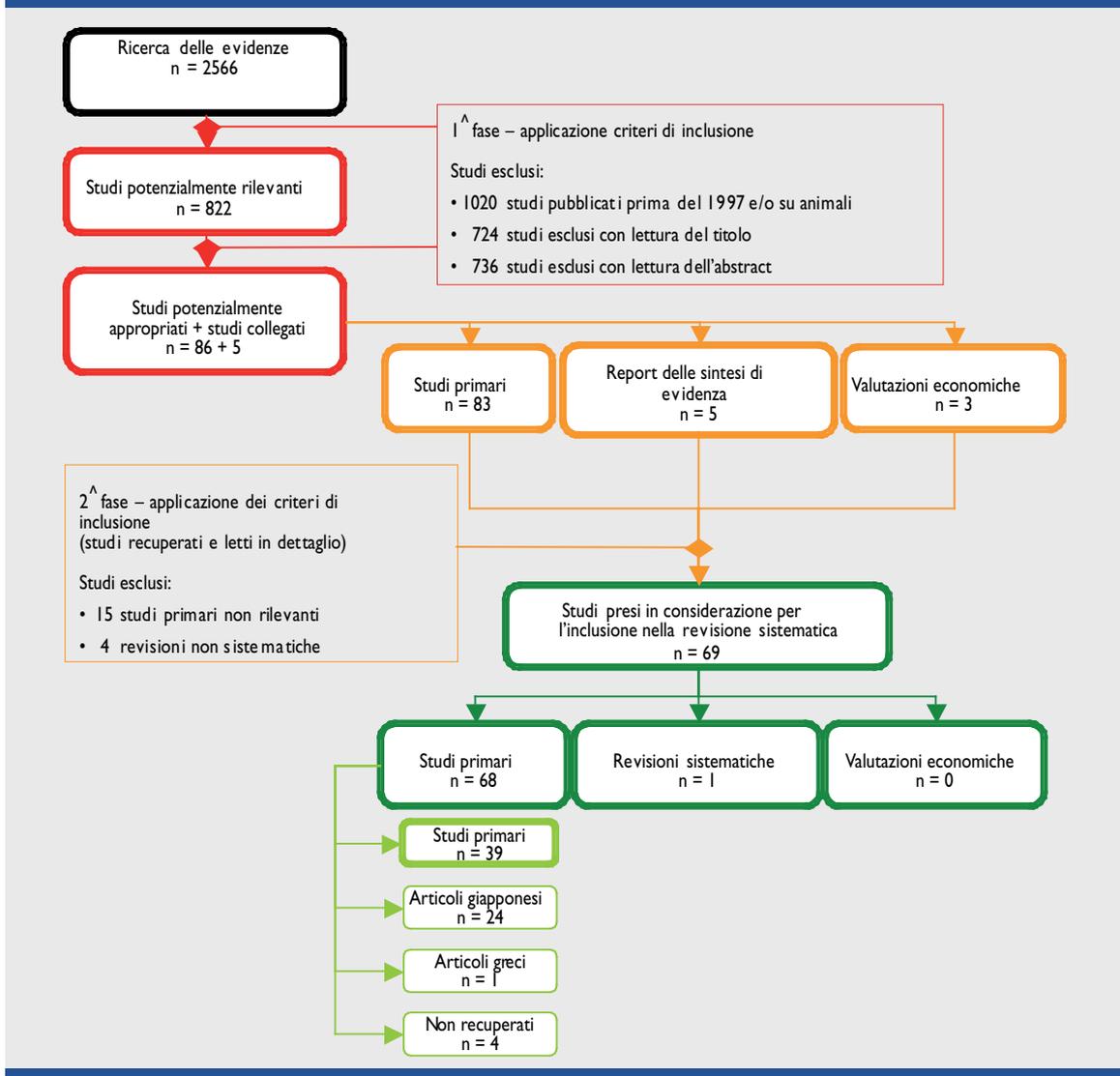
### Risultati

La ricerca bibliografica non ha individuato report di HTA né revisioni sistematiche già pubblicate da aggiornare ed utilizzare.

L'unica revisione sistematica individuata è stata quella di Call et al.<sup>5</sup> nella quale, però, la valutazione delle caratteristiche operative dei TRI era un obiettivo secondario. In essa, inoltre, gli studi primari sono descritti brevemente e le informazioni sono riportate in una tabella costruita in maniera non chiara, che mostra dati aggregati per pazienti e campioni biologici e i risultati fanno riferimento ad un solo studio primario<sup>6</sup>.

L'analisi delle evidenze ha dimostrato quanto numerose siano le variabili che possono influenzare l'outcome.

FIGURA 1 - Processo di selezione degli studi inclusi nella revisione sistematica



Per questa ragione, nel report è stata strutturata una tabella della sintesi delle evidenze degli studi primari nella quale, per ciascuno studio, sono stati presi in considerazione i seguenti punti da analizzare:

- contesto/assetto: nazione, stagione influenzale e struttura (ospedale, studio medico) in cui è stato effettuato il prelievo/studio;
- popolazione target: adulti e bambini;
- test indice: elenco e caratteristiche dei vari TI, ambiente in cui è stato eseguito (laboratorio, studio medico, pronto soccorso) e tempo di risposta;
- tipologia di virus: tipo di virus identificato con-

frontato con le potenzialità del test. È stato annotato “risultati disaggregati: Not Reported (NR)” se nello studio non è riportato chiaramente il risultato del test in grado di distinguere le due tipologie di virus A e B;

- tipologia di campione biologico: confronto tra ciascun IT utilizzato negli studi e quelli raccomandati dai produttori annotando quelli “non consigliati dai produttori”; indicazione di “campione fresco o congelato” quando il prelievo è stato effettuato contestualmente allo studio o raccolto/conservato precedentemente per altre finalità;
- reference standard: test di laboratorio conside-

**BOX 2 - Lista degli studi esclusi in fase 2 dei criteri di inclusione e articoli non recuperati**

Articolo	Motivo di esclusione
Bai, G.R, Sakoda, Y, Mweene, A.S, Fujii, N, Minakawa, H., and Kida, H. Improvement of a rapid diagnosis kit to detect either influenza A or B virus infections, <i>eng. J Vet Med Sci.</i> 2006 Jan; 68(1):35-40.	Studio su animali
Bonner, A. B, Monroe, K.W, Talley, L. I, Klasner, A. E., and Kimberlin, D.W. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial, <i>eng. Pediatrics.</i> 2003 Aug; 112(2):363-7.	Non comparativo
Boon, A. C, French, A. M, Fleming, D. M., and Zambon, M. C. Detection of influenza A subtypes in community-based surveillance, <i>eng. J Med Virol.</i> 2001 Sep; 65(1):163-70.	Non relativo a TRI
Cohen, R, Thollot, F, Lecuyer, A, Koskas, M, Touitou, R, Boucherat, M, d'Athis, P, Corrad, F, Pecking, M., and de La Rocque, F. [Impact of the rapid diagnosis downtown in the assumption of responsibility of the children in period of influenza.] [Impact des tests de diagnostic rapide en ville dans la prise en charge des enfants en periode de grippe.], <i>fre. Arch Pediatr.</i> 2007 Jul; 14(7):926-31.	Non contiene dati economici originali
Diomande, D, Bellavoine, V, Gilles, I, Gehanno, B, Checoury, A., and Pascal, C. [Benefit of seasonal use of a rapid diagnosis of influenza virus in a paediatric emergency unit] [Benefice de l'utilisation saisonniere d'un test de diagnostic rapide (TDR) de la grippe aux urgences pediatriques.], <i>fre. Arch Pediatr.</i> 2006 Nov; 13(11):1463-5.	Non contiene dati economici originali
Gavin, P.J. and Thomson Jr., R. B. Review of rapid diagnostic tests for influenza. <i>Clin. Appl. Immunol. Rev.</i> 2003; 4(3):151-172.	Non è una revisione sistematica
Henley, E. Prevention and treatment of influenza. <i>J. Fam. Pract.</i> 2003; 52(11):883-886.	Non rilevante
Kaiser, L, Briones, M. S., and Hayden, F.G. Performance of virus isolation and Directigen Flu A to detect influenza A virus in experimental human infection, <i>eng. J Clin Virol.</i> 1999 Dec; 14(3):191-7.	Condizioni iniziali non verificate sull'influenza
Madej-Pilarczyk, A, Machala, M. K, Lasota, P, Zycinska, K., and Brydak, L. B. Significance of laboratory diagnostics of infections caused by influenza virus in pediatrics: znaczenie laboratoryjnej diagnostyki zakazen wywolanych przez wirus grypy w pediatrii. <i>Fam. Med. Prim. Care Rev.</i> 2006; 8(3):1183-1185.	Non recuperato
Noyola, D. E, Paredes, A. J, Clark, B., and Demmler, G. J. Evaluation of a neuraminidase detection assay for the rapid detection of influenza A and B virus in children, <i>eng. Pediatr Dev Pathol.</i> 2000 Mar-2000 Apr 30; 3(2):162-7.	Risultati del prototipo del TI non a 30 minuti
Noyola, D. E and Demmler, G. J. Effect of rapid diagnosis on management of influenza A infections, <i>eng. Pediatr Infect Dis J.</i> 2000 Apr; 19(4):303-7.	Risultati dei dati di efficacia dei TI dopo 1 ora
Poehling, K.A, Zhu, Y, Tang, Y.W., and Edwards, K. Accuracy and impact of a point-of-care rapid influenza test in young children with respiratory illnesses, <i>eng. Arch Pediatr Adolesc Med.</i> 2006 Jul; 160(7):713-8	RCT: valuta impatto dell'uso/non uso dei TRI sul consumo delle risorse
Rawlinson, W.D, Waliuzzaman, Z. M, Fennell, M, Appleman, J. R, Shimasaki, C. D., and Carter, I.W. New point of care test is highly specific but less sensitive for influenza virus A and B in children and adults, <i>eng. J Med Virol.</i> 2004 Sep; 74(1):127-31	Il TI necessita di modifiche
Rebelo-de-Andrade, H. and Zambon, M. C. Different diagnostic methods for detection of influenza epidemics, <i>eng. Epidemiol Infect.</i> 2000 Jun; 124(3):515-22	Non identifica il produttore Non identifica il test Non riporta dati disaggregati tra TI e comparatori.
Rothberg, M. B, Fisher, D, Kelly, B., and Rose, D.N. Management of influenza symptoms in healthy children: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy, <i>eng. Arch Pediatr Adolesc Med.</i> 2005 Nov; 159(11):1055-62.	Non contiene dati economici e di efficacia originali
Rothberg, M. B. Cost-effective approaches to influenza prevention and treatment. <i>Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.</i> 2005; 5(2):141-152.	Non recuperato
Saito, R, Li, D, Shimomura, C, Masaki, H, Le, M. Q, Nguyen, H. L, Nguyen, H. T, Phan, T.V, Nguyen, T.T, Sato, M, Suzuki, Y., and Suzuki, H. An off-seasonal amantadine-resistant H3N2 influenza outbreak in Japan, <i>eng. Tohoku J Exp Med.</i> 2006 Sep; 210(1):21-7	Non rilevante
Schweiger, B. Influenza rapid tests - Advantages and limitations. <i>LaboratoriumsMedizin.</i> 2006; 30(4):219-225.	Non recuperato
Sharma, P.P, Friesen, T., and Waites, K. B. Influenza testing in the diagnostic laboratory. <i>Lab. Med.</i> 2006; 37(6):366-370	Non è una revisione sistematica
Storch, G.A. Rapid diagnostic tests for influenza, <i>eng. Curr Opin Pediatr.</i> 2003 Feb; 15(1):77-84	Rivista
Tucker, S. P, Cox, C., and Steaffens, J. A flu optical immunoassay (ThermoBioStar's FLU OIA): a diagnostic tool for improved influenza management, <i>eng. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.</i> 2001 Dec 29; 356(1416):1915-24	Non è una revisione sistematica
Urmeda, Y. Clinical usefulness of nasal mucus specimen for rapid influenza antigen test. <i>Pract. Oto-Rhino-Laryngol.</i> 2006; 99(9):781-787.	Non recuperato
Uyeki, T.M. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza, <i>eng. Pediatr Infect Dis J.</i> 2003 Feb; 22(2):164-77	Non è una revisione sistematica
Woolcock, P.R. and Cardona, C. J. Commercial immunoassay kits for the detection of influenza virus type A: evaluation of their use with poultry, <i>eng. Avian Dis.</i> 2005 Dec; 49(4):477-81	Su influenza aviaria
Wunderli, W, Thomas, Y, Muller, D.A, Dick, M., and Kaiser, L. Rapid antigen testing for the surveillance of influenza epidemics, <i>eng. Clin Microbiol Infect.</i> 2003 Apr; 9(4):295-300	Non su TRI
Yan, X, Schielke, E. G, Grace, K. M, Hassell, C, Marrone, B. L., and Nolan, J. P. Microsphere-based duplexed immunoassay for influenza virus typing by flow cytometry, <i>eng. J Immunol Methods.</i> 2004 Jan; 284(1-2):27-38	Non rilevante, non su TRI

rati come comparatori con rispettiva classificazione gerarchica di appropriatezza (Box 3);

- risultati: sensibilità, specificità, PPV, NPV, LR del TI rispetto al RS;
- qualità degli studi e note: indicazione delle ri-

sposte del QUADAS e del QA, annotazioni riguardanti i criteri di selezione della casistica, informazioni epidemiologiche, modalità di presentazione dei risultati, appropriatezza e replicabilità del RS e livello delle evidenze (vedi Box 4).

**BOX 3 - Classificazione dei RS utilizzati negli studi primari**

I RS impiegati nei 39 studi inclusi sono stati classificati per tipologia di tecnica (coltura virale, RT-PCR e individuazione dell'antigene) e di appropriatezza (corretto e principale uso della metodologia).

Inoltre è stata valutata la riproducibilità del test sulla base della quantità e qualità dei dati riportati sulla esecuzione del test.

**Classificazione dei RS: Isolamento virale**

RS	Sistema di isolamento del virus	Appropriatezza
A1	cellule raccomandate*	SI
A2	altre§	NO
A3	non riportato	NO

\* Isolamento virale in uova embrionate di pollo, Madin-Darby canine kidney (MDCK), primary Rhesus Monkey (pRHM) cells indicate come gold standard per la diagnosi dell'influenza da WHO e altri organismi. Le uova non sono state usate negli studi considerati.

§ Cellule non raccomandate per l'isolamento del virus dell'influenza, ma indicate per l'isolamento di molti virus respiratori: human foreskin fibroblast, human lung carcinoma (A549), human hepatic (Hep2), rhesus monkey kidney, Buffalo green monkey kidney (BGM), human diploid fibroblasts (MRC-5), mink lung, Rhabdomyosarcoma cells (RD), etc.

**Classificazione dei RS: RT-PCR**

RS	Tempo Reale	Sensibilità <sup>^</sup>	Gene target		Appropriatezza
			Influenza A	Influenza B	
B1	SI	SI	M, HA, NS	NP, HA, NS, M, NR	SI
B2	SI	NO	HA, NR	M, NR	SI
B3	NO	SI	HA, NS, M	HA, NS, M	SI
B4	NO	NO	M, HA, NA, NR	NS, M, HA, NA, NR	SI

<sup>^</sup> indicata nel test o in una referenza

M= matrix gene; NP= nucleoprotein gene; NS= non structural protein genes; HA= haemagglutinin gene; NA= neuraminidase gene, NR=non riportato

**Classificazione dei RS: Identificazione Antigene (IFA o EIA)**

RS	Appropriatezza
C	NO

**Bibliografia**

- World Health Organization. Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance. 2002 [http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/influenza/WV-HO\\_manual\\_on\\_animal-diagnosis\\_and\\_surveillance\\_2002\\_5.pdf](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/influenza/WV-HO_manual_on_animal-diagnosis_and_surveillance_2002_5.pdf)
- U.S. Department of Health & Human Services. HHS Pandemic Influenza

Plan. November 2005 <http://www.hhs.gov/pandemicflu/plan/pdf/HHSPandemicInfluenzaPlan.pdf>

- Centers for Disease Control and Prevention. Manual for the surveillance of vaccine preventable diseases. Brammer L, Fukuda K, Klimov A, Cox N. Chapter 5: Influenza. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, 2002 <http://www.cdc.gov/nip/publications>

Tutti gli studi inclusi nella revisione sistematica, eccetto quello di Call et al.<sup>5</sup>, sono studi di coorte nei quali uno o più test rapidi sono comparati con uno o più test di riferimento.

20 dei 39 studi sono stati condotti in USA, il 18% (7/39) in Europa e i rimanenti in altri Paesi.

In 36 studi su 39 è stata specificata la relazione tra il tempo di esecuzione dello studio e la stagione influenzale.

Solo 3/39 studi riportano (con differente grado di chiarezza) informazioni di carattere epidemiologico e dati di circolazione virale nel periodo di riferimento.

L'80% degli studi sono stati condotti nei laboratori, solo in 4 studi su 39 il test è stato effettuato presso i medici di famiglia mentre in altri 4 non è esplicitamente riportato il luogo di esecuzione del test rapido (fig. 2).

Solo l'8% degli studi ha riportato in maniera chiara ed esplicita i criteri di inclusione dei partecipanti mentre nel 28% (11/39) è stato dichiarato che lo studio è stato effettuato su campioni biologici scongelati (crioconservati) e prelevati in momenti non riconducibili alla finalità dello studio e durante stagioni influenzali differenti.

Il 23% degli studi (9/39) ha utilizzato campioni biologici raccomandati dalla casa produttrice del kit diagnostico.

Il 54% degli studi (21/39) è stato condotto utilizzando campioni biologici prelevati da pazienti in età pediatrica o da adulti con ILI: solo nel 21% di essi è stata effettuata una distinzione per gruppi di età.

Il 26% (10/39) degli studi è stato effettuato su pazienti pediatriche con ILI e il restante 20% su soggetti adulti o su viaggiatori (fig.3).

Un solo studio ha indicato l'utilizzo di un test rapido che non distingue la tipologia di virus, mentre gli altri 38 studi hanno valutato IT in grado di identificare entrambi i virus influenzali (A o B). Di questi 38 studi, solo il 37% ha riportato i dati disaggregati per tipologia di virus. Il 74% (28/39) degli studi è stato condotto su un unico test rapido, tutti gli altri studi hanno valutato la performance di più IT. Nella figura 4

è illustrato il numero di studi che hanno valutato le diverse tipologie di test rapido. È stata effettuata una valutazione degli studi anche sulla base del comparatore utilizzato: il 72% degli studi (28/39) ha impiegato un solo comparatore e il rimanente 28% (11/39) più RS (con range da 2 a 4). Nella fig.5 è illustrata la variabilità delle evidenze sulla base della riproducibilità e dell'appropriatezza dello standard di riferimento.

**BOX 4 - Graduale del livello delle evidenze**

Poiché tutti gli studi considerati sono risultati essere osservazionali di tipo trasversale, la loro tipologia non è stata ritenuta un criterio qualificante per l'assegnazione del livello di evidenza. Pertanto, è stato elaborato un grading sulla base delle informazioni contenute negli items del QA e del QUADAS, considerando come migliori gli studi che riportavano il maggior numero di risposte positive (range 0-21, nessuna risposta positiva/tutte risposte positive).

Tale graduazione è stata suddivisa in tre fasce:

21 - 15: migliore qualità;

14 - 7: media qualità;

6 - 0: peggiore qualità.

A tale graduazione è stato affiancato il criterio di appropriatezza e riproducibilità del RS.

I livelli di qualità degli studi, così individuati, sono riportati nella seguente tabella.

**Livello qualità delle evidenze**

Livello	Appropriatezza	Replicabilità	QA + QUADAS (risposte positive)
I-a	si	si	21 - 15
I-b	si	si	14 - 7
I-c	si	si	6 - 0
II-a	si	no	21 - 15
II-b	si	no	14 - 7
II-c	si	no	6 - 0
III-a	no	si	21 - 15
III-b	no	si	14 - 7
III-c	no	si	6 - 0
IV-a	no	no	21 - 15
IV-b	no	no	14 - 7
IV-c	no	no	6 - 0

**FIGURA 2 - Luogo di esecuzione dei TRI (Articoli totali: 39)**

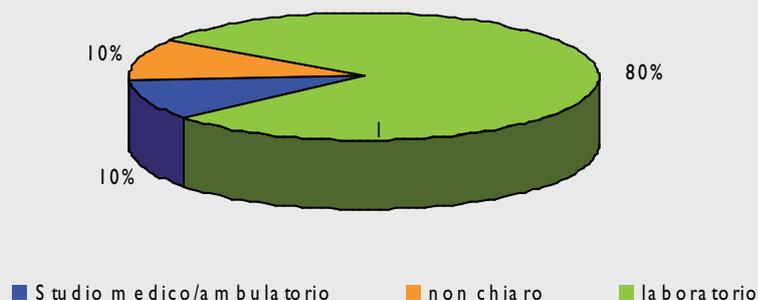


FIGURA 3 - Studi per tipologia di popolazione ( Articoli totali: 39)

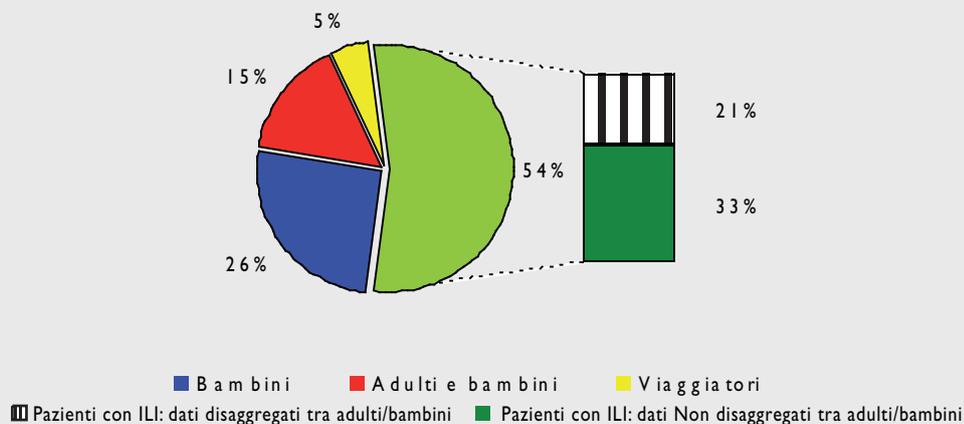


FIGURA 4 - Numero di studi valutati disaggregati per test rapido

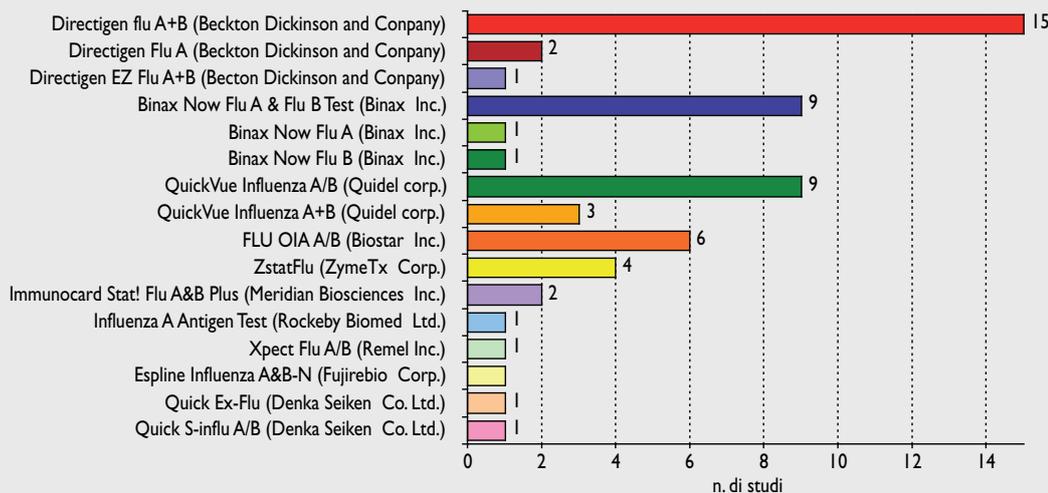
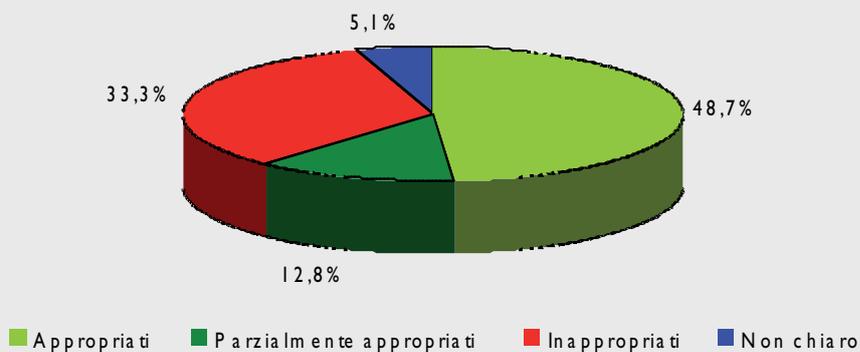


FIGURA 5 - Studi suddivisi per appropriatezza del RS utilizzato ( Articoli totali: 39)



Per un approfondimento delle informazioni contenute in ogni singolo studio, si rimanda al report originale.

Nel box 5, invece, è riportata, per tipologia di TRI valutato, una sintesi dettagliata e descrittiva degli studi inclusi nella revisione sistematica.

## Conclusioni

In definitiva, tutti i test rapidi valutati hanno dimostrato mediamente una alta specificità ed una bassa sensibilità dipendente dalle condizioni nelle quali il test è eseguito (studi di medici di famiglia o pronto soccorso), dal livello di circola-

### BOX 5 - Sintesi delle evidenze per tipologia di test rapido (\*)

#### Directigen Flu A+B (Becton Dickinson and Company)

Sono stati identificati 15/39 studi che hanno valutato le performance del test Directigen Flu A+B (Becton Dickinson and Company) (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21)

I pazienti sono arruolati tutti durante una stagione influenzale sebbene nella maggior parte dei casi non siano chiaramente esplicitati i criteri di selezione della casistica. Nessuno studio riporta informazioni epidemiologiche sulla tipologia di virus circolante o dati di prevalenza dell'influenza nella popolazione. I campioni biologici sono per lo più prelevati ed utilizzati nel momento di esecuzione degli studi (10/15) ma sono di diversa tipologia e spesso non consigliati dalle case produttrici. Tutti gli studi hanno eseguito il test rapido in laboratorio anche se in 3 studi non è esplicitamente dichiarato il luogo di esecuzione. Il tipo di RS (comparatore) maggiormente utilizzato è la cultura virale (12/15), sebbene di diversa tipologia. Nella maggior parte dei casi (8/15) è utilizzato un RS appropriato e replicabile. La sensibilità del test stimata negli studi varia dal 10% al 92,6% (i valori più bassi si rilevano in corrispondenza della disaggregazione per tipologia di campione biologico), il range della specificità è pari a 93%-100%. Il valore predittivo del test positivo (PPV) e il valore predittivo del test negativo (NPV) hanno rispettivamente un range pari a 66,7%-100% e 74%-97,9%. 9/15 studi riportano i risultati disaggregati per tipologia di virus. Circa la metà degli studi (7/15) è di buon livello di qualità (I-b).

#### Directigen Flu A (Beckton Dickinson and Company)

Sono stati identificati 2/39 studi che hanno valutato le performance del test (6, 22).

I pazienti sono arruolati tutti durante una stagione influenzale ma non sono chiaramente esplicitati i criteri di selezione della casistica. Nessuno studio riporta informazioni epidemiologiche sulla tipologia di virus circolante o dati di prevalenza dell'influenza nella popolazione. I campioni biologici sono prelevati ed utilizzati nel momento di esecuzione degli studi ma sono di diversa tipologia e non chiaramente consigliati dalle case produttrici. Tutti gli studi hanno eseguito il test rapido in laboratorio. Il tipo di RS utilizzato è la cultura virale, di diversa tipologia e con una appropriatezza incerta. La sensibilità del test stimata negli studi varia dal 74,3% al 95%, il range della specificità è pari a 84%-98%, il PPV e l'NPV hanno rispettivamente un range pari a 86%-93,5% e 90,7%-96,9%. La qualità di uno dei due studi non è valutabile (non avendo un appropriato RS) mentre l'altro ha un medio basso livello di qualità (III-c).

#### Directigen EZ Flu A+B (Becton Dickinson and Company)

Un solo studio ha valutato questo test rapido (21).

I pazienti sono arruolati durante una stagione influenzale con non chiari criteri di selezione. Non sono riportate informazioni epidemiologiche. I campioni biologici utilizzati sono congelati, di diversa tipologia e solo alcuni sono consigliati dalle case produttrici. Il test rapido è eseguito in laboratorio. Il tipo di RS utilizzato è di tipo misto (cultura virale più PCR più test rapido) non appropriato e senza sufficienti dati per la replicabilità. La sensibilità, la specificità, il PPV e l'NPV hanno rispettivamente un valore pari a 39% [IC 95%: 20%-61%], 94% [IC 95%: 89%-98%], 56% [IC 95%: 30%-80%] e 89% [IC 95%: 83%-94%]. Lo studio ha un medio basso livello di qualità (III-b).

#### Binax Now Influenza A&B Test (Binax Inc.)

9/39 studi hanno valutato le performance del test Binax Now Influenza A&B Test (Binax Inc.) (23, 24, 25, 14, 16, 26, 27, 20, 21). I pazienti sono arruolati tutti durante una stagione influenzale ma i criteri di selezione della casistica o non sono riportati o non sono chiaramente esplicitati. Nessuno studio riporta informazioni epidemiologiche sulla tipologia di virus circolante o dati di prevalenza dell'influen-

za nella popolazione. Tranne in un articolo, i campioni biologici sono tutti prelevati ed utilizzati nel momento di esecuzione degli studi, sono spesso di diversa tipologia e solo in 3/9 studi sono quelli consigliati dalle case produttrici. Tutti gli studi hanno eseguito il test rapido in laboratorio. Nella maggior parte degli studi è utilizzata solo la cultura virale come RS (6/9), sebbene di diversa tipologia. Solo in 4/9 studi è utilizzato un RS appropriato e replicabile. La sensibilità del test stimata negli studi varia dal 30% al 83% (i valori più bassi si rilevano in corrispondenza della disaggregazione per tipologia di virus), il range della specificità è pari a 93%-100%, il valore del PPV e quello dell'NPV hanno rispettivamente un range pari a 66%-100% e 81%-100%. La maggior parte degli studi (6/9) riporta i risultati disaggregati per tipologia di virus. 3/9 studi hanno un buon livello di qualità (I-b/I-c).

#### Binax Now Flu A e Binax Now Flu B (Binax Inc.)

Un solo studio ha valutato questi due test rapidi per la diagnosi dell'influenza (21). I pazienti sono arruolati durante una stagione influenzale con criteri di selezione della casistica non chiari, inoltre lo studio non riporta alcuna informazione epidemiologica. I campioni biologici utilizzati sono prelevati durante l'esecuzione dello studio, sono di diversa tipologia e solo alcuni sono consigliati dalla casa produttrice. Il test rapido è eseguito in laboratorio. Il tipo di RS utilizzato è di tipo culturale misto (culture virali di diverso tipo) appropriato e con sufficienti informazioni per la replicabilità. Per il Binax Now Flu A la sensibilità, la specificità, il PPV e l'NPV hanno rispettivamente un valore pari a 58%, 99%, 94% e 89%, mentre per il Binax Now Flu B vengono riportati solo i valori di sensibilità (33%) e specificità (100%). Lo studio ha un buon livello di qualità (I-b).

#### FLU OIA A/B (Biostar Inc.)

6/39 studi hanno valutato le performance del test FLU OIA A/B (Biostar Inc.) (28, 29, 30, 31, 6, 32). I pazienti sono arruolati tutti durante una stagione influenzale e un solo studio riporta i criteri di selezione della casistica chiaramente esplicitati. Nessuno studio riporta informazioni epidemiologiche sulla tipologia di virus circolante o dati di prevalenza dell'influenza nella popolazione. Tranne in un articolo, i campioni biologici sono tutti prelevati ed utilizzati nel momento di esecuzione degli studi, sono di diversa tipologia e solo in 2/6 studi sono tutti consigliati dalle case produttrici. Solo in uno studio il test rapido è eseguito presso l'ambulatorio di un medico generico. Nella maggior parte degli studi è utilizzata la cultura virale come RS (5/6), sebbene di diversa tipologia. Solo in uno studio è stato utilizzato un RS appropriato e replicabile. La sensibilità del test stimata negli studi varia dal 46,3% al 93%, il range della specificità è pari a 73,1%-97%, il valore del PPV e quello dell'NPV hanno rispettivamente un range pari a 64%-91% e 55,8%-94%. Solo uno studio riporta i risultati disaggregati per tipologia di virus ed è lo stesso l'unico studio che risulta avere un buon livello di qualità (I-b).

#### Quick S-influ A/B (Denka Seiken Co. Ltd.)

Un solo studio ha valutato il test Quick S-influ A/B (Denka Seiken Co. Ltd.) (11).

I pazienti sono arruolati durante una stagione influenzale con non chiari criteri di selezione, inoltre non sono riportati il numero di pazienti arruolati né informazioni epidemiologiche. I campioni biologici utilizzati sono congelati e non è esplicitata la tipologia né il luogo di esecuzione del test. Sono utilizzate tre diverse tipologie di RS (cultura virale, test sierologico e loro combinazione) di cui solo la cultura virale è appropriata e con sufficienti informazioni per la replicabilità. A seconda del RS utilizzato e del tipo di virus identificato, la sensibilità del test rapido varia dal 57,1% all'83,3%, il range della specificità è pari a 99,6%-100% mentre non sono riportati i valori del PPV e dell'NPV. Solo una parte dello studio ha un buon alto livello di qualità (I-b).

## SEGUE DA PAG. 75 Sintesi delle evidenze per tipologia di test rapido (\*)

**Quick Ex-Flu (Denka Seiken Co. Ltd.) e Espline Influenza A&B-N (Fujirebio Corp.)**

È stato individuato un unico studio che ha valutato contemporaneamente questi due test rapidi (14).

I pazienti sono arruolati durante una stagione influenzale con non chiari criteri di selezione inoltre non sono riportati il numero di pazienti arruolati né informazioni epidemiologiche. I campioni biologici utilizzati sono prelevati durante l'esecuzione dello studio, sono di diversa tipologia e solo alcuni sono consigliati dalla casa produttrice. Il test rapido è eseguito in laboratorio. Il tipo di RS utilizzato è di tipo culturale misto (culture virali di diverso tipo) appropriato e con sufficienti informazioni per la replicabilità. A seconda del tipo di virus identificato, la sensibilità del test rapido varia dal 30% al 67%, la specificità e il PPV hanno ambedue un valore pari al 100% e il range dell'NPV è 90%-96. Lo studio ha un buon livello di qualità (I-b).

**ImmunoCard STAT! Flu A&B Plus (Meridian Biosciences Inc.)**

Sono stati individuati 2/39 studi che hanno valutato la performance del test rapido (23,33). I pazienti sono arruolati tutti durante una stagione influenzale ma non sono chiaramente esplicitati i criteri di selezione della casistica. La casistica di uno dei due studi è di viaggiatori. Nessuno studio riporta informazioni epidemiologiche sulla tipologia di virus circolante o dati di prevalenza dell'influenza nella popolazione. I campioni biologici sono prelevati ed utilizzati nel momento di esecuzione degli studi ma sono di diversa tipologia e solo una parte chiaramente consigliata dalle case produttrici. Tutti gli studi hanno eseguito il test rapido in laboratorio. Sono utilizzati vari tipi di RS (la cultura virale, PCR e test sierologico e loro combinazioni) di cui solo una parte appropriati ma senza sufficienti informazioni sulla replicabilità. A seconda del RS utilizzato e del tipo di virus identificato, la sensibilità del test stimata negli studi varia dal 47% all'83%, il range della specificità è pari a 94%-100%, il PPV e l'NPV hanno rispettivamente un range pari a 61%-100% e 95%-98%. La qualità di uno dei due studi è valutabile solo in parte in quanto utilizza più RS di cui solo uno è appropriato (II-b) mentre l'altro ha un medio alto livello di qualità (II-c).

**QuickVue Influenza A/B (Quidel corp.)**

Sono stati identificati 10/39 studi che hanno valutato le performance del test QuickVue Influenza A/B (Quidel corp.) (34, 35, 8, 36, 37, 38, 39, 6, 19, 40).

I pazienti sono arruolati tutti durante una stagione influenzale sebbene nella maggior parte dei casi non siano chiaramente esplicitati i criteri di selezione della casistica. Nessuno studio riporta informazioni epidemiologiche sulla tipologia di virus circolante o dati di prevalenza dell'influenza nella popolazione. I campioni biologici sono per lo più prelevati ed utilizzati nel momento di esecuzione degli studi (8/10) ma sono di diversa tipologia e spesso non consigliati dalle case produttrici. In 3 studi il test rapido è eseguito presso l'ambulatorio di un medico generico. Il tipo di RS maggiormente utilizzato è la cultura virale (8/10), sebbene di diversa tipologia. Solo in 3 studi è utilizzato un RS appropriato e replicabile. La sensibilità del test stimata negli studi varia dal 36,5% al 95%, il range della specificità è pari a 75%-98,8%, il PPV e l'NPV hanno rispettivamente un range pari a 22,6%-98% e 78%-98,5%. 4/10 studi sono di buon livello di qualità (I-b).

**QuickVue Influenza A+B (Quidel corp.)**

Sono stati identificati 3/39 studi che hanno valutato la performance del test QuickVue Influenza A+B (Quidel corp.) (14, 41, 42).

I pazienti sono arruolati tutti durante una stagione influenzale e un solo studio riporta i criteri di selezione della casistica chiaramente esplicitati. Nessuno studio

riporta informazioni epidemiologiche sulla tipologia di virus circolante o dati di prevalenza dell'influenza nella popolazione. I campioni biologici sono tutti prelevati ed utilizzati nel momento di esecuzione degli studi, sono di diversa tipologia e solo in uno studio sono tutti consigliati dalla casa produttrice. Tutti gli studi hanno eseguito il test rapido in laboratorio anche se in uno studio non è esplicitamente dichiarato il luogo di esecuzione. Sono utilizzati vari tipi di RS (la cultura virale, PCR e loro combinazioni) per lo più appropriati e replicabili. A seconda del RS utilizzato e del tipo di virus identificato, la sensibilità del test stimata negli studi varia dal 22% al 93%, il range della specificità è pari a 97%-100%, il valore del PPV e quello dell'NPV hanno rispettivamente un range pari a 72%-100% e 82%-96%. Nel complesso tutti gli studi risultano avere un buon livello di qualità (I-b).

**Xpect Flu A&B (Remel Inc.)**

È stato individuato un unico studio che ha valutato il test rapido Xpect Flu A&B (Remel Inc.) (43).

I pazienti sono arruolati durante una stagione influenzale con non chiari criteri di selezione e senza riportare alcuna informazione epidemiologica. I campioni biologici utilizzati sono congelati, sono di diversa tipologia e solo alcuni sono consigliati dalla casa produttrice. Il test rapido è eseguito in laboratorio. Il tipo di RS utilizzato è di tipo culturale non appropriato e lo studio non riporta sufficienti informazioni per la replicabilità. La performance del test rapido è valutata rispetto alla sua durata di esecuzione (a 15' e a 30') e la sensibilità varia dal 94,4% al 95,2%, la specificità e il PPV hanno ambedue un valore pari al 100% e il range dell'NPV è 97,5%-97,9%. Lo studio ha un basso livello di qualità (IV-c).

**Influenza A Antigen Test (Rockeby Biomed Ltd.)**

È stato individuato un unico studio che ha valutato il test Influenza A Antigen Test (Rockeby Biomed Ltd.) (14).

I pazienti sono arruolati durante una stagione influenzale con non chiari criteri di selezione inoltre non sono riportati il numero di pazienti reclutati né informazioni epidemiologiche. I campioni biologici utilizzati sono prelevati durante l'esecuzione dello studio, sono di diversa tipologia e solo alcuni sono consigliati dalla casa produttrice. Il test rapido è eseguito in laboratorio. Il tipo di RS utilizzato è di tipo culturale misto (culture virali di diverso tipo) appropriato e con sufficienti informazioni per la replicabilità. La stima della sensibilità, specificità, del PPV e dell'NPV sono rispettivamente pari a 10%, 100%, 100% e 74%. Lo studio ha un buon livello di qualità (I-b).

**ZstatFlu (Zymetx Corp.)**

Sono stati identificati 4/39 studi che hanno valutato la performance del test ZstatFlu (13, 44, 22, 6).

I pazienti sono arruolati tutti durante una stagione influenzale ma solo uno studio esplicita i criteri di selezione della casistica. Nessuno studio riporta informazioni epidemiologiche sulla tipologia di virus circolante o dati di prevalenza dell'influenza nella popolazione. Due studi hanno prelevato ed utilizzato i campioni biologici nel momento della valutazione del test ma, in generale, sono di diversa tipologia e non chiaramente consigliati dalle case produttrici. Tutti gli studi hanno eseguito il test rapido in laboratorio. Il tipo di RS utilizzato è la cultura virale, di diversa tipologia, non appropriati e solo per due sono riportate sufficienti informazioni per la replicabilità. La sensibilità del test stimata negli studi varia dal 65% all'88%, il range della specificità è pari a 83%-95%, il PPV e l'NPV hanno rispettivamente un range pari a 75%-80% e 70%-96%. La qualità di due studi non è valutabile (non avendo chiara l'appropriatezza del RS) mentre gli altri due hanno un medio basso livello di qualità (III-c/IV-b).

(\*) Alcuni studi hanno valutato la performance di più test rapidi. Di seguito sono elencati, in ordine alfabetico dell'autore, i riferimenti degli studi e i test rapidi valutati in ciascuno di essi.

- Booth 2006 (23) (Binax NOW Influenza A&B Test - Binax Inc.; ImmunoCard STAT! Flu A&B Plus - Meridian Biosciences Inc.)  
 - Cazzacu 2003 (43) (Directigen Flu A+B - Beckton Dickinson and Company; QuickVue Influenza A/B - Quidel corp.)  
 - Dunn 2003 (11) (Directigen Flu A+B - Beckton Dickinson and Company; Quick S-infl A/B - Denka Seiken Co. Ltd.)  
 - Hamilton 2002 (13) (Directigen Flu A+B - Beckton Dickinson and Company; ZstatFlu - Zymetx Inc.)  
 - Hurl 2007 (14) (Directigen Flu A+B - Beckton Dickinson and Company; Binax NOW Influenza A&B Test - Binax Inc.; Quick Ex-Flu - Denka Seiken Co. Ltd.; Espline Influenza A&B-N - Fujirebio Corp.; QuickVue Influenza A+B - Quidel corp.; Influenza A Antigen Test - Rockeby Biomed Ltd.)  
 - Landry 2004 (15) (Directigen Flu A+B - Beckton Dickinson and Company; Binax NOW Influenza A&B Test - Binax Inc.)  
 - Noyola 1999 (22) (Directigen Flu A - Beckton Dickinson and Company; ZstatFlu - Zymetx Inc.)  
 - Rodriguez 2002 (6) (Directigen Flu A - Beckton Dickinson and Company; FLU OIA A/B - Biostar Inc.; QuickVue Influenza A/B - Quidel corp.; ZstatFlu - Zymetx Inc.)  
 - Ruest 2003 (19) (Directigen Flu A+B - Beckton Dickinson and Company; QuickVue Influenza A/B - Quidel corp.)  
 - Smit 2006 (20) (Directigen Flu A+B - Beckton Dickinson and Company; Binax NOW Influenza A&B - Binax Inc.; Binax Now Flu A - Binax Inc.; Binax Now Flu B - Binax Inc.)  
 - Weinberg 2005 (21) (Directigen Flu A+B - Beckton Dickinson and Company; Directigen EZ Flu A+B - Beckton Dickinson and Company; Binax NOW Influenza A&B - Binax Inc.)

zione virale e dalle variabili connesse al paziente. Solo 9 studi su 39 hanno rivelato un livello qualitativo accettabile, in 19 studi è stato utilizzato un appropriato RS e 15 studi hanno riportato dati sufficienti per la replicabilità. Non è stato possibile aggregare i dati sui test a causa della loro scarsa qualità, eterogeneità e assenza di informazioni di contesto.

## SICUREZZA E ACCETTABILITÀ DEL PAZIENTE

Nessuno degli studi considerati ha riportato informazioni sui danni derivanti dall'esecuzione del test rapido né sull'accettabilità da parte del paziente; d'altro canto trattandosi di un test non invasivo la sola difficoltà potrebbe riguardare il prelievo del campione biologico e l'eventuale assunzione della terapia farmacologica antivirale piuttosto che dei farmaci per il trattamento sintomatico dell'influenza.

## ANALISI DI CONTESTO

### Ipotesi di scenario

Il contesto organizzativo entro cui una tecnologia viene introdotta ed utilizzata rappresenta una dimensione molto importante, soprattutto per le molteplici variabili che entrano in gioco quando si parla di valutazione.

La ricerca di informazioni circa la disponibilità e l'utilizzo dei test rapidi per la diagnosi di influenza in Italia ha dato risultati deludenti generando non pochi problemi per il reperimento dei dati di costo. In aggiunta, non sono stati trovati in letteratura studi di valutazione economica che utilizzassero dati originali né informazioni di contesto e di circolazione virale. Con tali presupposti si è ritenuto comunque opportuno formulare una bozza di ipotetico scenario organizzativo del loro eventuale impiego a carico del Ssn, con l'obiettivo di fornire, seppur in maniera grezza, presumibili elementi di misura dell'impatto di utilizzo.

### Assunzioni al modello

La costruzione dello scenario organizzativo è

stata effettuata partendo da alcune assunzioni derivanti dalle difficoltà sopra elencate. È stata considerata solo la popolazione adulta sana e sono stati esclusi i bambini al di sotto dei due anni poiché, per questa fascia, non ci sono evidenze sull'efficacia dell'antivirale. Inoltre, sono stati esclusi gli ultrasessantacinquenni poiché avrebbero indotto una sovrastima dell'impatto dell'influenza sul totale della popolazione<sup>45</sup>.

Il farmaco preso in considerazione per la costruzione dello scenario nel contesto italiano è stato l'oseltamivir che, indicato per il trattamento dei soggetti positivi all'influenza A e/o B, presenta una modalità di somministrazione più agevole rispetto allo zanamivir, altro antivirale con indicazioni analoghe.

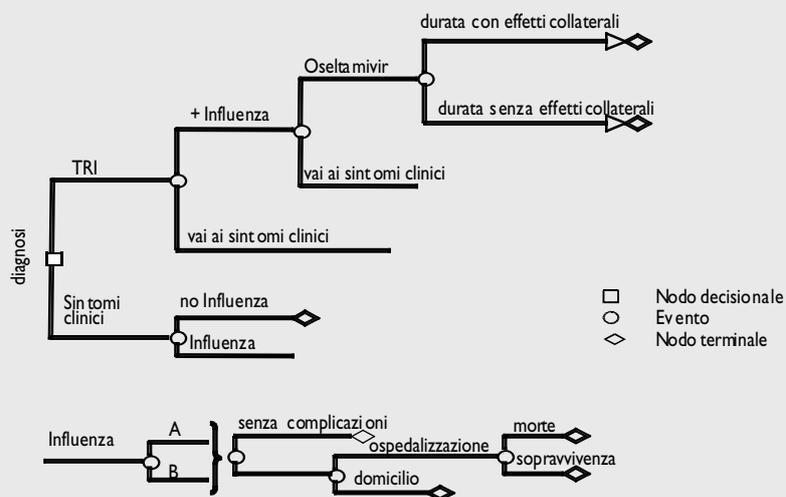
La fig.6 illustra i due differenti percorsi diagnostico-terapeutici: uno ha previsto l'utilizzo del test da parte dei Mmg e dei Pls finalizzato al trattamento dei pazienti positivi con oseltamivir, l'altro ha ipotizzato il solo trattamento di tutti i pazienti sintomatici con le convenzionali cure del sintomo.

Ai fini di una più esaustiva valutazione, sarebbe stato necessario considerare come comparatore anche un'altra procedura diagnostica di laboratorio coerente con le assunzioni del modello, quale la RT-PCR che, rispetto alla coltura cellulare, ha una capacità di risposta compatibile con la somministrazione dell'antivirale entro le 48 ore dall'insorgenza dei sintomi.

Tuttavia, l'alto costo per unità diagnosticata (oltre 300 euro) e le difficoltà organizzative nella gestione del paziente (che dovrebbe recarsi presso il laboratorio per effettuare il prelievo del campione da analizzare e il suo successivo richiamo da parte del medico) rende non percorribile l'uso di tale procedura e la sua applicabilità nello scenario previsto. I due percorsi individuati sono schematizzati anche nella tabella 3.

La popolazione presa in considerazione è stata costruita su ipotetici 1000 residenti dai quali sono stati esclusi quelli con oltre 65 anni di età e i

FIGURA 6 - Scenario per la diagnosi ed il trattamento dell'ILI nella popolazione sana (2 – 65 anni)



bambini al di sotto dei due anni. Ai fini di una corretta imputazione dei costi, la popolazione sana è stata ulteriormente suddivisa in popolazione pediatrica (2-14 anni) assistita dai Pls e popolazione adulta (15-65 anni) assistita dai Mmg (tabella 4).

### Descrizione percorsi

#### Percorso 1

La diagnosi di influenza è effettuata utilizzando i test rapidi. Sono stati scelti i test rapidi per i quali la revisione sistematica ha prodotto le migliori

evidenze:

1. Quick Vue Influenza A+B (Quidel Corporation) (Bellei et al.<sup>35</sup>; livello di evidenza: I b);
2. Directigen Flu A+B (Becton Dickinson and Company) (Rahman et al.<sup>17</sup>; livello di evidenza: I-b);
3. FLU OIA A/B (BioStar Inc.) (Covalciuc et al.<sup>29</sup>; - livello di evidenza: I-c)

In questo caso, in presenza di diagnosi positiva al virus influenzale, può essere somministrato un trattamento antivirale; è stato scelto l'oseltamivir, come già detto, in quanto è il solo far-

TABELLA 3 - Percorsi di trattamento

Percorsi di trattamento	Diagnosi	Trattamento 1	Trattamento 2
Percorso 1	RTI	Oseltamivir	Trattamento sintomi
Percorso 2	Diagnosi sintomatica	-	Trattamento sintomi

TABELLA 4 - Popolazione residente al 1° gennaio 2007 per gruppo di età

Gruppi di età	Popolazione		Popolazione nello scenario* (%)
	N	%	
0-1	1.109.850	1.88	19
2-65	46.868.868	79.26	793*
2-14	7.212.050	12.20	122*
15-65	39.656.818	67.07	671*
66+	11.152.569	18.86	188
Totale.	59.131.287	10.00	1000

Fonte: Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT)

TABELLA 5 - Trattamento con Oseltamivir

Fasce età (anni)*	peso (Kg)	Dosaggio**	Giornate trattamento
2-3	< 15	polvere per sospensione orale 30 g	5
4-8	15-23	polvere per sospensione orale 30 g	5
9-13	24-40	polvere per sospensione orale 30 g	5
14	> 40	capsule 75 mg	5
15-65	> 40	capsule 75 mg	5

\* stimate utilizzando le curve di crescita pediatriche peso/età  
 \*\*Formulario Nazionale 2007 (AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco).

maco indicato per il trattamento dei pazienti pediatrici e di quelli adulti mentre lo zanamivir, oltre ad essere meno prescritto, può essere somministrato solo a pazienti con età superiore a sette anni.

La terapia prevede un trattamento di 5 giorni con dosaggi differenti a seconda delle fasce di età così come indicati dalla scheda tecnica (2-13 anni e oltre i 14 anni; v. tabella 5).

### Percorso 2

La diagnosi di influenza è effettuata attraverso sintomi clinici della ILI così come definiti dall'OMS e si è considerato che il trattamento terapeutico prevedesse l'uso di antipiretici, antinfiammatori, mucolitici, analgesici, antibiotici ecc.

### COSTI

È stata presa in considerazione la prospettiva sociale dell'introduzione dei test rapidi per la diagnosi di influenza nel Ssn.

Sono stati valutati i costi diretti rappresentati da:

- costo della visita presso il medico di famiglia (Mmg e Pls);
- prezzo unitario del test rapido;
- costo per cinque giornate di trattamento con antivirale;
- costo della terapia sintomatica.

I costi stimati sono per giornata libera da sintomi influenzali considerando il trattamento sintomatico (terapeutico/assistenziale) quale standard di riferimento.

I costi e gli effetti di questa alternativa non sono,

tuttavia, direttamente comparabili con il primo percorso ipotizzato (terapia con antivirale) in quanto tutti i trial inclusi nella revisione Cochrane sugli antivirali hanno come comparatore il placebo.

Tuttavia il confronto permette di fornire una valutazione approssimata dell'impatto dell'introduzione dei test rapidi (con la conseguente terapia con antivirale) nel contesto del Servizio sanitario nazionale.

### Percorso 1

La strategia che utilizza i TRI include i costi dei kit, delle visite mediche comprensive dei costi amministrativi, del personale infermieristico e del materiale di consumo.

I prezzi dei test rapidi sono stati quelli dichiarati da un sito internazionale dei venditori che commercializza i tre test considerati, in quanto in Italia non è stato possibile individuare un relativo prezzo di riferimento.

Sono stati stimati i costi:

- del trattamento antivirale, adottando il piano terapeutico indicato nella tabella 5;
- del trattamento sintomatico, utilizzando i dati dello studio di Sessa in cui sono indicati sia i costi a carico del paziente che quelli a carico del Ssn.

### Percorso 2

Il percorso del trattamento sintomatico include solo i costi del medico di famiglia e i costi del trattamento sintomatico, comuni al primo percorso.

TABELLA 6 - Percorsi di trattamento e costi diretti per unità diagnosticata

Percorsi	costo /costo unitario (euro)
<b>Percorso 1</b>	
<b>Test Rapido</b>	17,37 - 20,92 (a)
<b>Costo ora/operatore:-</b> Visita MMG / PLS (compresi i costi amministrativi)	12,49 (b)
<b>Costi organizzativi</b> Materiali di consumo	0,01 (c)
<b>Costo Oseltamivir (2 – 13 anni)</b>	0,714 - 1,428
<b>Costo Oseltamivir (14 – 65 anni)</b>	35,70
<b>Costo della terapia sintomatica:</b> Costo a carico SSN + Costo a carico paziente	9,58 (b)
<b>Percorso 2</b>	
<b>Visita MMG / PLS</b>	<b>12,49 (b)</b>
<b>Costo della terapia sintomatica:</b> Costo a carico SSN + Costo a carico paziente	9,58 (b)

(a) Fisher HealthCare: (<http://www.fishersci.com>, consultato il 10 luglio 2008)  
 (b) Sessa A et al. Lo studio 606. L'influenza ai raggi X. Rivista SIMG numero 2. 2002.  
 (c) Vasara F et al., Screening del cancro colorettaile. Valutazione dei costi. Quaderno n. 9, Gennaio 2005. CPO Piemonte.

La tabella 6 mostra le tipologie di costo stratificate per percorso.

### Risultati

La validità e la robustezza dei risultati nei due distinti percorsi presi in considerazione sono stati valutati considerando tre ipotetici periodi di circolazione virale: bassa (1%), media (5%) e alta (10%).

La popolazione di riferimento considerata negli scenari è quella riportata nella tabella 4 nei tre suddetti periodi di circolazione virale. Attraverso l'utilizzo dei dati di sensibilità e di specificità dei tre test rapidi che nella revisione sistematica hanno avuto una valutazione migliore (35, 29, 17), è stato possibile stimare il numero di soggetti risultati positivi dal TRI. Nella tabella 7 sono riportati (espressi in euro) i costi totali e i costi per giornata libera da sintomi per scenario, percorso (TRI e trattamento sintomatico). La differenza di

costo per giorni di malattia evitati utilizzando i tre test rapidi è minima e indipendente dal periodo di circolazione virale.

Il costo della terapia sintomatica per tutta la durata della malattia (5 giorni) si aggira intorno a 22 euro/paziente.

### Conclusioni

L'influenza ha un impatto variabile sul servizio sanitario che si riflette sui costi che la società deve sostenere. Lo scenario è stato costruito in maniera semplice in mancanza di robuste evidenze e di scarsità di dati di costo disponibili in Italia. Per questa ragione l'analisi ha dovuto escludere i costi sociali della malattia (ad es. i costi legati alla mancata produttività). Nonostante questi limiti è stato possibile concludere che, sebbene la base delle evidenze riscontrate sia di scarsa qualità, la differenza di performance dei TRI da un punto di vista clinico è minima. Pertanto, non è cer-

TABELLA 7 - Costi totali (euro), totale giornate libere da sintomi, costo per giornata libera da sintomi

Tecnologia	Circolazione virale								
	Costi totali	alta			Costi totali	media		Costi totali	bassa
totale giornate libere da sintomi		costo per giornata libera da sintomi		totale giornate libere da sintomi		costo per giornata libera da sintomi	totale giornate libere da sintomi		costo per giornata libera da sintomi
<b>TRI</b>									
Quick Vue	50642,59	275,14	184,0612	28054,46	152,42	184,0602	6141,19	33,36	184,0884
Directigen	99409,87	538,02	184,7698	65711,61	355,64	184,7700	17703,13	95,81	184,7733
Flu OIA	45196,88	248,4	181,9520	24631,99	135,38	181,9470	5308,56	29,18	181,9246
<b>Terapia sintomatica</b>	1750,15			875,08			175,02		

to se i costi dei test, della terapia antivirale e i relativi benefici abbiano un impatto rilevante nella gestione delle ILI.

## DISCUSSIONE

La grande quantità di evidenze sull'uso dei test rapidi per la diagnosi di influenza non sono supportate/avvalorate da una buona qualità degli studi valutati: ciò non consente di esprimere giudizi positivi su alcuni requisiti fondamentali per l'interpretazione, la definizione e le caratteristiche operative dei test o sulla loro generalizzabilità.

Gli studi inclusi nella revisione sistematica mancano completamente del contesto epidemiologico di riferimento. Anche quando sono condotti in maniera prospettica o la popolazione di riferimento è quella che si reca presso il pronto soccorso sono comunque riportati dettagli insufficienti della circolazione virale nella comunità.

Inoltre sono carenti alcune caratteristiche fondamentali del disegno dello studio, quali il criterio di selezione dei pazienti, un'accurata descrizione del campione biologico prelevato, la metodica di esecuzione del test, la sua durata, il tempo di risposta. Altri elementi critici sono l'utilizzo di un campione biologico non espressamente raccomandato dalla casa produttrice, l'ambiente nel quale la maggioranza degli studi viene condotta (i test rapidi, destinati per l'uso "a letto del paziente" da parte di Mmg, Pls, infermieri, sono invece valutati come strumento e metodica di laboratorio) e la mancanza di disaggregazione dei risultati per tipologia di virus laddove previsto dai TRI.

In questa situazione la generalizzabilità delle informazioni ha presentato dei forti limiti; pertanto non è stato ritenuto opportuno effettuare alcuna sintesi quantitativa dei dati della revisione sistematica poiché le eventuali conclusioni avreb-

bero potuto rivelarsi inconsistenti se non addirittura fuorvianti.

La revisione Cochrane sull'efficacia degli antivirali nella terapia antinfluenzale, pur rappresentando un elemento di qualità nella valutazione effettuata, non fornisce strumenti utili alla valutazione delle caratteristiche operative dei TRI.

È il caso di evidenziare che 14 studi sono stati sponsorizzati dalle case produttrici dei test rapidi mediante la fornitura gratuita dei kit, ma tale condizione non ha indotto differenze nella qualità degli studi (sponsorizzati e non).

Altro fattore confondente è rappresentato dallo standard di riferimento adottato nei singoli studi: la variabilità nei valori di sensibilità e specificità si ripercuote sui risultati, in quanto l'uso di un RS con bassa sensibilità o non raccomandato da enti internazionali riconosciuti può avere come conseguenza una sovrastima della sensibilità dei test rapidi.

Per quanto concerne gli scenari economici ipotizzati, essi hanno mostrato che, nel percorso diagnostico terapeutico che prevede l'utilizzo dei TRI, il costo medio per giornata libera da malattia è di circa 183,00 euro mentre in quello con diagnosi e trattamenti sintomatici il costo per giornata libera da sintomi è di ca. 4,40 euro.

Tenuto conto che l'uso dei TRI è associato ad alti costi per la comunità (anche nella condizione "favorevole" di alta circolazione virale), e della limitatezza delle evidenze, si ha il dubbio sulla opportunità di condurre o meno studi rigorosi come quelli clinici randomizzati.

## RACCOMANDAZIONI

Si ritiene che i TRI non dovrebbero essere rimborsati a carico del Ssn, né che dovrebbero essere condotti ulteriori studi con oneri pubblici.

## BIBLIOGRAFIA

1. www.who.int consultato il 17 settembre 2008.
2. www.cdc.gov consultato il 7 aprile 2008.
3. www.flu.iss.it consultato il 7 aprile 2008.
4. Jefferson TO, Demicheli V, Di Pietrantonj C, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD001265. DOI: 10.1002/14651858.CD001265.pub2.
5. Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA, et al. Does this patient have influenza? *JAMA*. 2005; 293(8):987-97.
6. Rodriguez WJ, Schwartz RH, Thorne MM. Evaluation of diagnostic tests for influenza in a pediatric practice, *eng. Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21(3):193-6.
7. Alexander R, Hurt AC, Lamb D, et al. A comparison of a rapid test for influenza with laboratory-based diagnosis in a paediatric population, *eng. Commun Dis Intell*. 2005; 29(3):272-6.
8. Cazacu AC, Greer J, Taherivand M, Demmler G J. Comparison of lateral-flow immunoassay and enzyme immunoassay with viral culture for rapid detection of influenza virus in nasal wash specimens from children, *eng. J Clin Microbiol*. 2003; 41(5):2132-4.
9. Chan KH, Maldeis N, Pope W, et al. Evaluation of the Directigen FluA+B test for rapid diagnosis of influenza virus type A and B infections, *eng. J Clin Microbiol*. 2002; 40(5):1675-80.
10. Drinka PJ. Experience with the rapid Directigen test for influenza, *eng. J Am Med Dir Assoc*. 2006; 7(1):37-9.
11. Dunn JJ, Gordon C, Kelley C, et al. Comparison of the Denka-Seiken INFLU A.B-Quick and BD Directigen Flu A+B kits with direct fluorescent-antibody staining and shell vial culture methods for rapid detection of influenza viruses, *eng. J Clin Microbiol*. 2003; 41(5):2180-3.
12. Grondahl B, Puppe W, Weigl J, et al. Comparison of the BD Directigen Flu A+B Kit and the Abbott TestPack RSV with a multiplex RT-PCR ELISA for rapid detection of influenza viruses and respiratory syncytial virus, *eng. Clin Microbiol Infect*. 2005; 11(10):848-50.
13. Hamilton MS, Abel DM, Ballam YJ, et al. Clinical evaluation of the ZstatFlu-II test: a chemiluminescent rapid diagnostic test for influenza virus, *eng. J Clin Microbiol*. 2002; 40(7):2331-4.
14. Hurt AC, Alexander R, Hibbert J, et al. Performance of six influenza rapid tests in detecting human influenza in clinical specimens, *eng. J Clin Virol*. 2007; 39(2):132-5.
15. Landry ML, Ferguson D. Suboptimal detection of influenza virus in adults by the Directigen Flu A+B enzyme immunoassay and correlation of results with the number of antigen-positive cells detected by cytospin immunofluorescence, *eng. J Clin Microbiol*. 2003; 41(7):3407-9.
16. Landry ML, Cohen S, Ferguson D. Comparison of Binax NOW and Directigen for rapid detection of influenza A and B, *eng. J Clin Virol*. 2004; 31(2):113-5.
17. Rahman M, Kieke BA, Vandermause MF, et al. Performance of Directigen flu A+B enzyme immunoassay and direct fluorescent assay for detection of influenza infection during the 2004-2005 season, *ENG. Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007 May 15.
18. Reina J, Padilla E, Alonso F, et al. Evaluation of a new dot blot enzyme immunoassay (directigen flu A+B) for simultaneous and differential detection of influenza A and B virus antigens from respiratory samples, *eng. J Clin Microbiol*. 2002; 40(9):3515-7.
19. Ruest A, Michaud S, Deslandes S, Frost EH. Comparison of the Directigen flu A+B test, the QuickVue influenza test, and clinical case definition to viral culture and reverse transcription-PCR for rapid diagnosis of influenza virus infection, *eng. J Clin Microbiol*. 2003; 41(8):3487-93.
20. Smit M, Beynon KA, Murdoch DR, Jennings LC. Comparison of the NOW Influenza A & B, NOW Flu A, NOW Flu B, and Directigen Flu A+B assays, and immunofluorescence with viral culture for the detection of influenza A and B viruses, *eng. Diagn*
21. Weinberg A, Walker ML. Evaluation of three immunoassay kits for rapid detection of influenza virus A and B, *eng. Clin Diagn Lab Immunol*. 2005; 12(3):367-70.
22. Noyola DE, Clark B, O'Donnell F, et al. Comparison of a New Neuraminidase Detection Assay with an Enzyme Immunoassay, Immunofluorescence, and Culture for Ra-

- pid Detection of Influenza A and B Viruses in Nasal Wash Specimens. *J Clin Microbiol*. 1999; 38(3): 1161-5.
23. Booth S, Baleriola C, Rawlinson WD. Comparison of two rapid influenza A/B test kits with reference methods showing high specificity and sensitivity for influenza A infection, *eng. J Med Virol*. 2006; 78(5):619-22.
24. Cruz AT, Cazacu AC, McBride LJ, et al. Performance characteristics of a rapid immunochromatographic assay for detection of influenza virus in children during the 2003 to 2004 influenza season, *eng. Ann Emerg Med*. 2006; 47(3):250-4.
25. Fader RC. Comparison of the Binax NOW Flu A enzyme immunochromatographic assay and R-Mix shell vial culture for the 2003-2004 influenza season, *eng. J Clin Microbiol*. 2005; 43(12):6133-5.
26. Magauran CE, Yen-Lieberman B, Dha S, et al. Lessons learned: Moving from a rapid immunoassay to a molecular platform for respiratory viral testing during influenza season. *Infect. Dis. Clin. Pract.* 2007; 15(1):22-25.
27. Rahman M, Vandermause MF, Kieke BA, et al. Performance of Binax NOW Flu A and B and direct fluorescent assay in comparison with a composite of viral culture or reverse transcription polymerase chain reaction for detection of influenza infection during the 2006 to 2007 season. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007 Nov. 28.
28. Boivin G, Hardy I, Kress, A. Evaluation of a rapid optical immunoassay for influenza viruses (FLU OIA test) in comparison with cell culture and reverse transcription-PCR, *eng. J Clin Microbiol*. 2001; 39(2):730-2. *Microbiol Infect Dis*. 2007; 57(1):67-70.
29. Covalciuc K A, Webb KH, Carlson CA. Comparison of four clinical specimen types for detection of influenza A and B viruses by optical immunoassay (FLU OIA test) and cell culture methods, *eng. J Clin Microbiol*. 1999; 37(12):3971-4.
30. Herrmann B, Larsson C, Zwegberg BW. Simultaneous detection and typing of influenza viruses A and B by a nested reverse transcription-PCR: comparison to virus isolation and antigen detection by immunofluorescence and optical immunoassay (FLU OIA), *eng. J Clin Microbiol*. 2001; 39(1):134-8.
31. Hindiyeh M, Goulding C, Morgan H, et al. Evaluation of BioStar FLU OIA assay for rapid detection of influenza A and B viruses in respiratory specimens, *eng. J Clin Virol*. 2000; 17(2):119-26.
32. Schultze D, Thomas Y, Wunderli W, Evaluation of an optical immunoassay for the rapid detection of influenza A and B viral antigens, *eng. Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001; 20(4):280-3.
33. Weitzel T, Schnabel E, Dieckmann S, et al. Evaluation of a new point-of-care test for influenza A and B virus in travellers with influenza-like symptoms, *eng. Clin Microbiol Infect*. 2007; 13(7):665-9.
34. Agoritsas K, Mack K, Bonsu BK, et al. Evaluation of the Quidel QuickVue test for detection of influenza A and B viruses in the pediatric emergency medicine setting by use of three specimen collection methods, *eng. J Clin Microbiol*. 2006; 44(7):2638-41.
35. Bellei N, Benfica D, Perosa AH, et al. Evaluation of a rapid test (QuickVue) compared with the shell vial assay for detection of influenza virus clearance after antiviral treatment, *eng. J Virol Methods*. 2003; 109(1):85-8.
36. Harnden A, Brueggemann A, Shepperd S, et al. Near patient testing for influenza in children in primary care: comparison with laboratory test, *BMJ* 2003;326;480-  
doi:10.1136/bmj.326.7387.480
37. Pregliasco F, Puzelli S, Mensi C, et al. Influenza virological surveillance in children: the use of the QuickVue rapid diagnostic test, *eng. J Med Virol*. 2004; 73(2):269-73.
38. Poehling KA, Griffin MR, Dittus R, et al. Bedside Diagnosis of Influenzavirus Infections in Hospitalized Children. *Pediatrics*, 2002; 110:83-830.
39. Quach C, Newby D, Daoust G, et al. QuickVue influenza test for rapid detection of influenza A and B viruses in a pediatric population, *eng. Clin Diagn Lab Immunol*. 2002; 9(4):925-6.
40. Simmerman JM, Chittaganpitch M, Erdman D, et al. Field performance and new uses of rapid influenza testing in Thailand, *eng. Int J Infect Dis*. 2007; 11(2):166-71.
41. Mehlmann M, Bonner AB, Williams JV, et al. Comparison of the MChip to viral culture, reverse transcription-PCR, and the QuickVue influenza A+B test for rapid dia-

- gnosis of influenza, eng. J Clin Microbiol. 2007; 45(4):1234-7.
42. Rashid H, Shafi S, Haworth E, et al. Value of rapid testing for influenza among Hajj pilgrims. *Travel Med Infect Dis.* 2007; 5 (5): 310–3
43. Cazacu AC, Demmler GJ, Neuman MA, et al. Comparison of a new lateral-flow chromatographic membrane immunoassay to viral culture for rapid detection and differentiation of influenza A and B viruses in respiratory specimens, eng. J Clin Microbiol. 2004; 42(8):3661-4.
44. Hulson TD, Mold JW, Scheid D, et al. Diagnosing influenza: the value of clinical clues and laboratory tests, eng. J Fam Pract. 2001; 50(12):1051-6.
45. Matheson NJ, Harnden AR, Perera R et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD002744. DOI: 10.1002/14651858.CD002744.pub2.

# IL PROGETTO COTE DI AGENAS: un sistema di Horizon Scanning per il contesto italiano

a cura di Marina Cerbo, Antonella Cavallo, Antonio Migliore, M. Rosaria Perrini

Agenas - Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali

La continua difficoltà dei sistemi sanitari di gestione e governo dell'ingresso di tecnologie nuove ed emergenti richiede costantemente strumenti che supportino i decisori delle politiche sanitarie.

L'ingresso di tali tecnologie può generare, in termini di qualità dei servizi offerti e di spesa sanitaria prodotta, un impatto notevole in ambito clinico, organizzativo ed economico sui sistemi sanitari, sia dal punto di vista dell'efficacia che dell'efficienza.

Sono proprio la continua crescita della spesa sanitaria e la limitatezza delle risorse a richiedere costantemente strumenti che supportino la gestione della diffusione delle tecnologie volti ad assicurare sicurezza, efficacia clinica ed efficienza nei servizi sanitari. Tra questi strumenti si colloca l'Health Technology Assessment (HTA).

L'HTA rappresenta uno strumento strategico per il governo dell'innovazione tecnologica, e una delle caratteristiche che ne condizionano maggiormente l'efficacia è la tempestività.

Come già affermato agli inizi degli anni '90 da autori e studiosi illustri (Banta e Gelijns), "non è soddisfacente reagire agli sviluppi tecnologici solo quando confrontati con le loro conseguenze" ma ciò che è

veramente importante è riuscire tempestivamente a fornire informazioni utili ai decision maker attraverso un "sistema di allerta precoce".

Si può schematizzare il processo di HTA in tre stadi:

- l'*Horizon Scanning*, per identificare tecnologie nuove ed emergenti ad elevato impatto potenziale sul sistema sanitario;
- l'*Health Technology Assessment*, per valutare più approfonditamente tutte le dimensioni delle tecnologie, come la sicurezza, l'efficacia e la qualità;
- il *Monitoraggio e la revisione*, per valutare nuovamente, ad intervalli periodici, l'effettivo uso della tecnologia nella pratica clinica e la sua diffusione.

Solo un percorso così strutturato può generare effetti positivi e significativi sulla complessità di un sistema sanitario, in quanto consente di analizzare ogni singola fase ed ogni singolo aspetto del processo assistenziale.

Il Sistema di allerta precoce, conosciuto come *Horizon Scanning* (HS), nasce come attività tesa ad identificare tecnologie sanitarie "nuove ed emergenti" e "nuove evidenze" in merito alla sicurezza e all'efficacia di tecnologie esistenti che

potrebbero avere un impatto significativo sul sistema sanitario. Attualmente, l'Horizon Scanning è un'attività condivisa a livello internazionale che trova espressione in una rete internazionale di diversi Paesi (EuroScan) che condividono informazioni, metodologie e risultati di tale attività.

### EUROSCAN: NETWORK DI HORIZON SCANNING A LIVELLO INTERNAZIONALE

Nel 1999 è stata fondata una rete internazionale, chiamata *EuroScan* ([www.euroscan.bham.ac.uk](http://www.euroscan.bham.ac.uk)), avente ad oggetto “*tecnologie nuove ed emergenti*”, con sede presso l'Università di Birmingham. Nata come rete di collaborazione tra tutte le agenzie di Health Technology Assessment, la sua finalità è lo scambio di informazioni in merito a nuovi farmaci, dispositivi, procedure e processi. Scopo di tale rete, quindi, è la condivisione e valutazione delle informazioni su selezionate tecnologie emergenti o su nuove applicazioni di quelle già esistenti, al fine di analizzare le conseguenze del loro utilizzo, nel breve e lungo periodo, nei sistemi sanitari dei diversi Paesi.

Nel lungo periodo, il network mira ad implementare una rete stabile tra le agenzie e le organizzazioni coinvolte nelle attività di “allerta precoce”, al fine della condivisione delle informazioni in essa contenute per accrescere la credibilità delle fonti informative e la qualità dei prodotti sulla base di una metodologia unica e condivisa.

Attualmente, sono membri della Rete EuroScan 13 Paesi (9 europei e 4 non europei); nello specifico, per l'Europa aderiscono la Danimarca, l'Inghilterra e il Galles, la Francia, la Finlandia, i Paesi Bassi, la Norvegia, la Spagna, la Svezia e la Svizzera, mentre a livello extra-europeo il Canada, Israele, l'Australia e la Nuova Zelanda.

EuroScan ha individuato precisi criteri per l'accesso al network da parte delle organizzazioni o agenzie. L'accesso al network è subordinato alla valutazione, da parte dei membri della rete, del possesso, in particolare, dei seguenti requisiti:

1. aver implementato un sostanziale programma di identificazione precoce e di valutazione delle tecnologie emergenti, nuove o innovative;
2. rivestire un ruolo ufficialmente riconosciuto a livello governativo, sia regionale che nazionale;
3. essere organizzazioni no-profit;
4. essere fondate da capitale pubblico in misura non inferiore al 50% del totale;
5. non avere nessun vincolo diretto con società commerciali e scientifiche o centri di Ricerca e Sviluppo.

Tali requisiti sono considerati indispensabili per garantire un orientamento univoco e unidirezionale delle informazioni e delle metodologie condivise a livello di sanità pubblica; Agenas è stata recentemente ammessa al network.

Poiché l'Horizon Scanning ha come oggetto le tecnologie nuove ed emergenti, è importante precisare il significato, come inteso dall'EuroScan, di tecnologie “*nuove*” ed “*emergenti*”.

Banta e Luce (1993), nel definire i cicli di vita di una tecnologia, avevano fornito una definizione di tecnologie emergenti come tecnologie che devono ancora essere introdotte nella pratica clinica, considerando anche quelle che si trovano nello stadio di ricerca applicata; sono invece considerate nuove tecnologie quelle di recente introduzione nella pratica clinica e quelle che, superato lo stadio dei trial clinici, non sono ancora diffuse nella pratica.

EuroScan in merito a tali definizioni offre un significato alternativo, definendo tecnologie emergenti quelle che non sono ancora state adottate dal sistema sanitario, e nuove tecnologie quelle che si trovano nella fase di adozione da parte del sistema, disponibili per usi clinici solo da breve tempo e che si trovano generalmente nella fase di lancio o nella fase iniziale post-marketing.

La sostanziale differenza fra i sistemi sanitari dei Paesi aderenti ha comportato che la rete EuroScan delineasse le componenti principali del processo di horizon scanning piuttosto che metodi e procedure per lo svolgimento dell'attività, che

potrebbero fornire risultati limitativi e poco generalizzabili.

Le fasi principali del processo di HS sono così schematizzate:

1. La fase di **Identificazione**, che ha lo scopo di identificare le tecnologie emergenti o le nuove applicazioni di quelle già esistenti nel panorama internazionale;
2. la fase di **Filtraggio e Prioritarizzazione**, che comporta la selezione delle tecnologie identificate sulla base della proiezione del possibile impatto che potrebbero generare nel futuro dei sistemi sanitari;
3. la fase di **Valutazione**, che consiste nel cosiddetto *early assessment*, ovvero valutazione precoce delle tecnologie selezionate e conduce alla produzione di report strutturati;
4. la fase di **Disseminazione**, che consiste nella diffusione a livello nazionale e internazionale dei risultati ottenuti;
5. il **Monitoraggio**, che consiste nell'osservare nel tempo le tecnologie valutate al fine dell'aggiornamento della valutazione, sia in termini di studi scientifici effettuati, che di possibili evoluzioni della tecnologia.

La condivisione di queste fasi, come step fondamentali del processo di HS, e l'univocità della metodologia applicata, è, per la rete EuroScan, un elemento rilevante in quanto delinea la *mission* generale che accomuna i Paesi aderenti alla rete, ovvero la visione di sanità pubblica.

Solo per la fase di filtraggio e prioritarizzazione i membri dell'EuroScan hanno indicato alcuni criteri di selezione delle tecnologie che dovranno essere sottoposte a valutazione, e in particolare:

- esistenza di rilevanti incertezze in termini di benefici e di costo-efficacia;
- tecnologie che possiedono una serie di benefici, come ad esempio una tecnologia che rappresenta un'innovativa terapia per malattie per le quali non esistono soddisfacenti standard di trattamento;
- nuove tecnologie che registrano rilevanti out-

come rispetto al trattamento standard;

- nuove terapie che registrano effetti collaterali conosciuti o eventi avversi nel lungo periodo più bassi rispetto al trattamento standard;
- significativi impatti in termini di costo dovuti ad elevati costi unitari, numero di pazienti coinvolti o riorganizzazioni dei servizi;
- uso inappropriato della tecnologia;
- altri impatti significativi, come la riqualificazione del personale, o la riorganizzazione dei servizi;
- significativi aspetti legali, etici, politici, ambientali e sociali associati all'uso della tecnologia.

#### IL COTE AI BLOCCHI DI PARTENZA

L'iniziativa italiana per la creazione di un sistema di horizon scanning parte da Agenas con l'avvio di un progetto di Ricerca Corrente 2007, finanziato dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, il progetto COTE. L'idea è stata quella di sperimentare la creazione di un Centro per l'Osservazione delle Tecnologie sanitarie Emergenti (COTE) con l'obiettivo di stabilire una rete nazionale di osservazione delle tecnologie innovative, in via di sviluppo, emergenti.

Il COTE, quindi, si prefigge di fornire, a tutti i livelli di governo del Ssn, informazioni utili a supportare l'introduzione delle innovazioni tecnologiche potenzialmente efficaci.

Le attività del COTE, che si sviluppano in una prospettiva di sanità pubblica, si rivolgono ad un target composito e sono volte a:

- supportare le politiche legate alle nuove tecnologie (per i decisori istituzionali);
- supportare la pratica clinica (per i professionisti sanitari);
- indirizzare la ricerca (per gli enti che svolgono attività di ricerca e di HTA).

D'altro canto, sin dall'avvio del progetto si è posto il problema metodologico dell'individuazione delle tecnologie emergenti.

Per tale motivo Agenas nel novembre 2007, ha lanciato un invito alla collaborazione a un insie-

me di potenziali stakeholder che comprende le Università e i Policlinici italiani, l'Istituto Superiore di Sanità, le Associazioni industriali, le Regioni e le Società Medico-Scientifiche e ha interessato il Ministero competente. A ciascun ente o istituzione è stato chiesto di formalizzare l'interesse indicando una o più figure di riferimento. Gli enti interessati costituiscono, oggi, un ampio gruppo (11 Università, 12 Regioni, 7 Società Scientifiche, 6 Produttori) che è stato coinvolto nella definizione della metodologia e del percorso operativo articolato in più fasi. Tale processo è stato sviluppato in occasione di due incontri strutturati come seminari.

Il primo passo è stato quello di definire le prime due fasi del processo di HS: identificazione e priorizzazione.

Al fine di stabilire un sistema di identificazione e segnalazione condiviso è stata avviata un'indagine conoscitiva sugli elementi da utilizzare per identificare delle tecnologie emergenti nella realtà italiana.

Tutti gli stakeholder sono stati invitati a scegliere tra diverse opzioni:

- richiesta attiva: sistema di proposta “chiuso”, cioè la tecnologia può essere proposta solo da un numero limitato di produttori, utilizzatori, destinatari o acquirenti;
- proposta strutturata aperta: sistema aperto a tutti, cioè chiunque può proporre una tecnologia emergente attraverso una procedura standardizzata;
- revisione e/o monitoraggio della letteratura effettuata costantemente su materiale cartaceo o elettronico;
- confronto con altri sistemi di HS: rete di collaborazione con sistemi di Horizon Scanning di altri Paesi;
- comitato di esperti: rappresentanti di aree mediche, acquirenti, produttori, destinatari;
- rete di “sensori”: gruppo di “sentinelle”, distribuito sul territorio, deputato alla rilevazione e alla segnalazione di tecnologie emergenti, in corso di sviluppo o in corso di valutazione clinica;

- siti web di organi certificatori (ad esempio, Food and Drug Administration, FDA);
- siti web di produttori.

Tali elementi potevano costituire il metodo di identificazione delle tecnologie singolarmente (cioè uno solo di essi) o in combinazione tra loro (sistema composto). Ciascun votante poteva indicare due o più elementi. All'indagine ha aderito il 59% dei soggetti coinvolti.

È da segnalare che il 96% dei partecipanti alla rilevazione ha indicato un sistema composto (combinazione di 3 o più elementi) come metodo di identificazione. Nessuno dei partecipanti ha espresso la preferenza per un sistema di identificazione costituito da un elemento unico. Gli elementi che hanno ottenuto più ampio consenso sono stati quindi scelti per la creazione del sistema:

- proposta strutturata aperta (79% di preferenze);
- revisione e/o monitoraggio della letteratura (87% di preferenze);
- confronto con altri sistemi di HS (69% di preferenze);
- rete di esperti distribuiti sul territorio (nasce dalla fusione tra il “comitato di esperti” e la “rete di sensori”, rispettivamente 58% e 37% di preferenze).

L'ultimo dei quattro elementi sopraelencati nasce dall'integrazione di due elementi e può essere considerato realistico, se si accetta l'ipotesi che gli esperti si trovino distribuiti su tutto il territorio nazionale e siano quindi in grado di osservare anche fenomeni a livello locale.

I risultati sono stati oggetto di un ampio confronto attraverso tavole rotonde e lavori di gruppo (1° Convegno COTE – settembre 2008) che hanno consentito di definire le caratteristiche del sistema di identificazione. Tutti i partecipanti sono stati “reclutati” come segnalatori e hanno collaborato attivamente alla costruzione del modulo per la segnalazione delle tecnologie emergenti che, dopo essere stato diffuso tra i segnalatori, ha consentito l'avvio di una “fase pilota” finalizzata alla validazione del modulo di segnalazione, della rete di segnalatori e

della loro disponibilità a collaborare. Attraverso lavori di gruppo, è stato affrontato il tema dei criteri da adottare per la prioritizzazione delle valutazioni delle tecnologie. In un contesto di risorse limitate occorre, infatti, definire secondo quali criteri un certo numero di tecnologie emergenti merita di essere sottoposto a valutazione in modo prioritario rispetto ad altre.

Sulla base dell'esperienza di altri Paesi europei (Noorani et al., 2007) che hanno instaurato sistemi di HS, sono stati condivisi quali criteri di prioritizzazione i seguenti: clinico epidemiologico, economico-organizzativo, etico-sociale, il livello di evidenza disponibile sull'utilizzo della tecnologia emergente, il rischio di utilizzo inappropriato. Infine, si è deciso di non assegnare un peso a ciascun criterio in quanto la pesatura potrebbe risentire in modo fuorviante del tipo di tecnologia oggetto di analisi.

La "fase pilota", durata un mese, ha coinvolto 77 segnalatori: 27 appartenenti alle Università, 26 appartenenti alle Regioni e Agenzie Regionali, 14 appartenenti alle Società Medico-Scientifiche attraverso la FISM (Federazione Italiana Società Medico-scientifiche), 9 appartenenti ai Produttori attraverso Assobiomedica, uno appartenente all'ISS.

Questa iniziativa ha portato ad un totale di 43 segnalazioni.

Infine, è stato condiviso un possibile formato per i rapporti di HS. Si tratta di documenti relativamente sintetici (4-6 pagine) e di facile lettura, redatti in lingua inglese (per facilitare i rapporti con le agenzie della rete EuroScan) e tradotti contestualmente in italiano.

Dai lavori del progetto è emersa un'ipotesi per l'approccio alla valutazione preliminare (*early assessment*) delle tecnologie sanitarie emergenti in cui le diverse fasi dell'Horizon scanning sono contestualizzate alla realtà italiana come segue:

#### Fasi di identificazione e segnalazione

Una rete di segnalatori, distribuiti sul territorio e

localizzati su vari livelli operativi, avrà il compito di segnalare le tecnologie emergenti attraverso una procedura guidata. Tale sistema di identificazione e segnalazione, che potremmo definire "sistema composto", sarà quello definito e perfezionato con il contributo di tutti gli stakeholder. L'architettura di sistema dovrebbe essere in grado di combinare le diverse componenti considerate necessarie e sufficienti a captare l'innovazione (Figura 1).

Le tecnologie emergenti verranno quindi identificate da una rete di esperti distribuiti sul territorio, che utilizzeranno anche la revisione della letteratura e proporranno la tecnologia attraverso un modulo strutturato. Verranno altresì prese in considerazione le esperienze di early assessment condotte dagli altri membri EuroScan.

La rete di segnalatori sarà composta da rappresentanti di Regioni, Province Autonome e Agenzie Sanitarie Regionali, Università, ISS, Ministero della Salute, Produttori, Società Medico-Scientifiche. Inoltre, avendo disegnato un sistema di tipo "aperto", tale possibilità sarà data anche a privati cittadini e associazioni di pazienti.

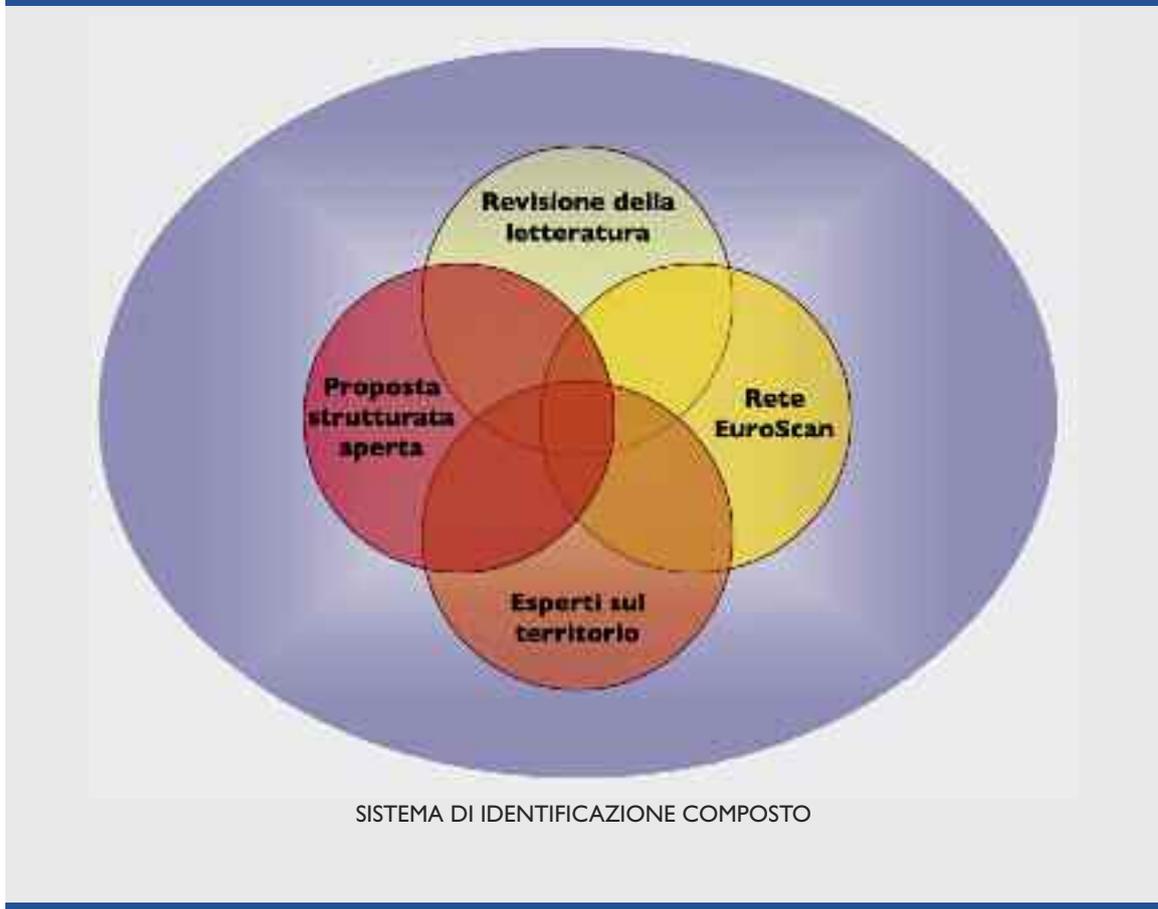
Il "modulo di segnalazione" è lo strumento attraverso il quale la tecnologia verrà sottoposta all'attenzione del COTE. Si tratta di un documento, che dovrà essere gestito attraverso il sito web di Agenas, contenente alcune informazioni sulla tecnologia emergente e sull'importanza dei diversi criteri di prioritizzazione riferiti alla stessa.

Si è ipotizzato che, a regime, la fase di segnalazione potrebbe essere organizzata mediante due call semestrali.

#### Fasi di Filtraggio e Prioritarizzazione delle valutazioni

Le segnalazioni verranno gestite da un team multidisciplinare organizzato in Agenas per le attività di HTA. Il filtraggio verrà operato, in prima istanza, secondo il criterio della completezza ed esattezza delle informazioni (le segnalazioni con

FIGURA 1 - Gli elementi e gli strumenti che concorrono a formare il sistema di identificazione delle tecnologie sanitarie emergenti all'interno del ciclo COTE



fonte informativa incerta o non identificabile verranno scartate) e successivamente in relazione allo “stadio di sviluppo” della tecnologia. Ciò significa che anche le segnalazioni che fanno riferimento a tecnologie già ampiamente diffuse verranno scartate. L'output di questo processo sarà rappresentato da un sommario di prioritizzazione (prioritising summary) che conterrà la “lista di tecnologie emergenti”.

È realistico ipotizzare che il numero di tecnologie emergenti che periodicamente vengono identificate sia superiore alle capacità valutative di qualsiasi sistema di HS. Questo problema va risolto attraverso la prioritizzazione dei rapporti di valutazione, ossia occorre definire secondo quali criteri un certo numero di tecnologie emergenti merita di essere sottoposto a valutazione in modo prioritario rispetto ad altre.

L'attività di prioritizzazione spetterà ad un panel di esperti. L'ipotesi di lavoro, emersa dal dibattito come la più valida, sembra quella di una commissione mista che, oltre a membri della Commissione Unica sui Dispositivi medici (CUD – Ministero), coinvolga anche la rappresentanza delle Regioni, dei Produttori e delle Società Medico-Scientifiche.

#### Fasi di valutazione e produzione dei rapporti di HS

Le tecnologie prioritizzate vengono a questo punto sottoposte ad un processo di valutazione rapida (rapid assessment) condotto da un team multidisciplinare organizzato in Agenas. Tale valutazione coinvolgerà anche i produttori della tecnologia, gli utilizzatori attraverso le Società Medico-Scientifiche e le strutture ospedaliere, non-

ché altre competenze specifiche reperite presso l'ISS e altri Enti ed Istituzioni.

Il prodotto finale sarà costituito da un documento breve, di facile lettura, pubblicato in inglese e tradotto in italiano. Inoltre, data la natura “pubblica” che caratterizza il COTE, i rapporti di HS prodotti saranno liberamente accessibili alla comunità. I rapporti e il confronto con le agenzie di HS a livello internazionale saranno curati da Agenas che recentemente si è candidata a far parte della rete EuroScan.

Analogamente a quanto avviene negli altri Paesi, i documenti saranno basati su informazioni disponibili al momento delle ricerche e chiaramente non conterranno riferimenti a successivi sviluppi o perfezionamenti della tecnologia valutata. Le

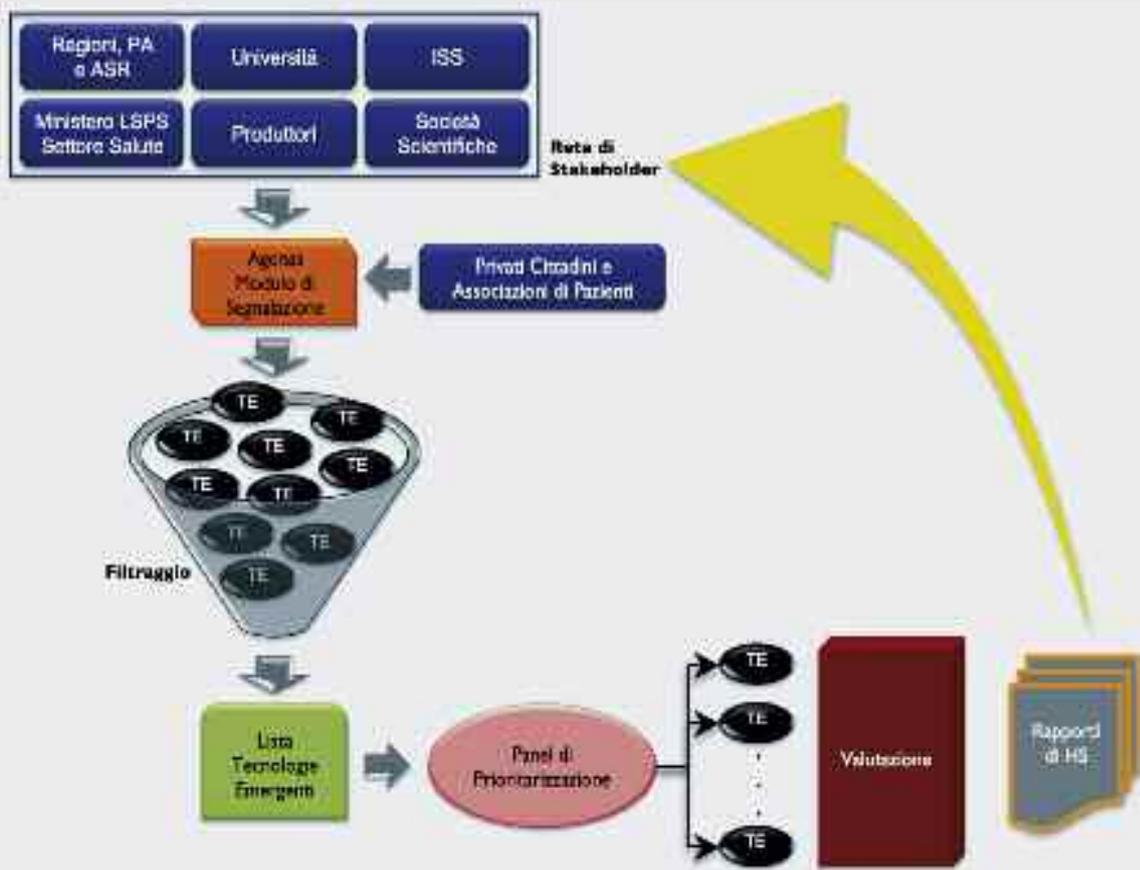
conclusioni sull'efficacia e la sicurezza o le considerazioni sull'impatto della tecnologia sul Ssn saranno da considerarsi non definitive.

A regime il rilascio dei rapporti avrà periodicità semestrale.

### Fase di disseminazione

Per quanto riguarda la fase di disseminazione, a regime si possono prevedere due livelli distinti. Un primo livello, che potrebbe essere definito “diffusione diretta”, sarà implementato dall'Agenas, dal Ministero del Lavoro, Salute e Politiche Sociali e dall'Istituto Superiore di Sanità. I mezzi previsti per la diffusione diretta consistono nella redazione di newsletter periodiche, nella pubblicazione del materiale prodotto attraverso i

FIGURA 2 - Ciclo COTE



PA = Province Autonome; ASR = Agenzie di Sanità Regionali; ISS = Istituto Superiore di Sanità; LSPS = Lavoro, Salute e Politiche Sociali; TE = Tecnologia Emergente; HS = Horizon Scanning.

portali dei tre Enti e nella pubblicazione di articoli sulle attività di ricerca all'interno di riviste scientifiche nazionali e internazionali.

Un ulteriore livello di disseminazione, che potrebbe essere chiamato “diffusione capillare”, potrebbe essere realizzato attraverso gli Assessorati regionali alla Sanità, le Agenzie Sanitarie Regionali, le Università e le Società Medico-Scientifiche.

Si pensa che questo doppio approccio sia il più adatto a facilitare la diffusione dell'informazione verso tutti i gruppi target.

Il percorso descritto può essere esemplificato in un processo ciclico, il “ciclo COTE” (Figura 2), che prevede che la stessa rete di stakeholder che attiva il percorso di HS sia anche destinataria ol-

tre che parte attiva della disseminazione.

Nel corso del primo semestre 2009 il COTE opererà soltanto a livello sperimentale.

In particolare, si è utilizzata la lista delle tecnologie segnalate nel corso della fase pilota quale “*prioritising summary*”, mentre la prioritizzazione, nell'ambito di un accordo di collaborazione con il Ministero, è stata effettuata dalla CUD, ed è iniziato il rilascio di tre report di HS sulle tecnologie identificate entro luglio 2009. La conclusione della sperimentazione e l'approfondimento di vari aspetti, tra i quali il contributo e la formalizzazione delle procedure di coinvolgimento dei diversi stakeholder, renderanno possibile l'elaborazione di una proposta del sistema a regime.