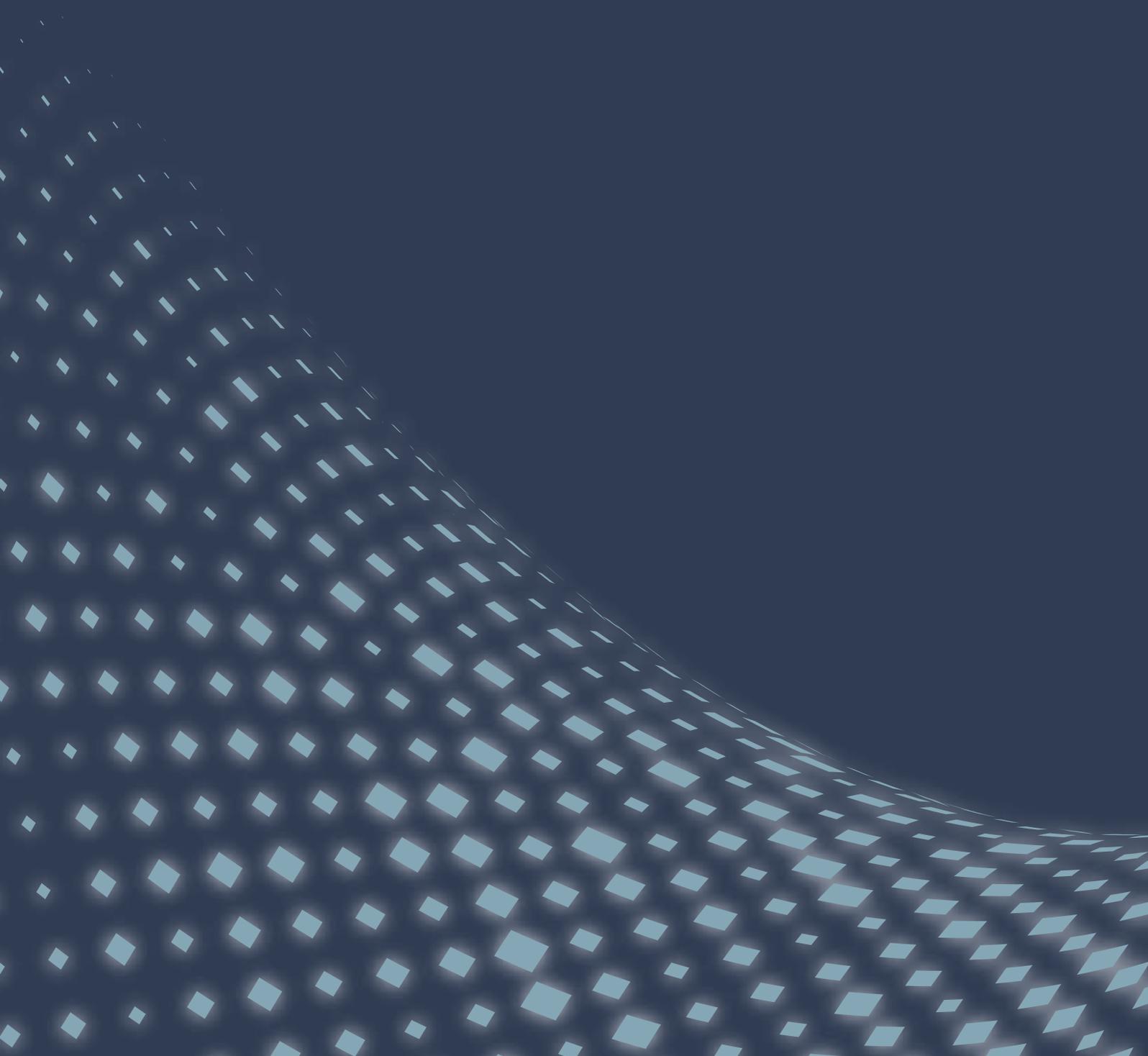


# ΔBOUTOpen

A Multidisciplinary Open Access Journal





## Aims and Scope

**AboutOpen** is an open access, peer-reviewed journal that aims to publish real world evidence and other clinical studies, reviews and point of views, case series, and single clinical cases that contribute to increase our knowledge and experience in clinical medicine, pharmacy, healthcare technology and other healthcare related disciplines. Accepted articles span the full spectrum of medical science, pharma, biotech and healthcare technology and can be published either in English or in local languages with English abstract.

## Indexing

DOAJ | Directory of Open Access Journals

WorldCat

CrossRef

ROAD | Directory of Open Access Scholarly Resources

Opac-SBN | Catalogo del Servizio Bibliotecario Nazionale

Opac-ACNP | Catalogo Italiano dei Periodici

## Publication process

Peer review

Papers submitted to AboutOpen are subject to a rigorous peer review process, to ensure that the research published is valuable for its readership. AboutOpen applies a single-blind review process and does not disclose the identity of its reviewers.

Lead times

Submission to final decision: 6-8 weeks

Acceptance to publication: 2 weeks

Publication fees

All manuscripts are submitted under Open Access terms. Article processing fees cover any other costs, that is no fee will be applied for supplementary material or for colour illustrations. Where applicable, article processing fees are subject to VAT.

## Open access and copyright

All articles are published and licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

## Author information and manuscript submission

Full author guidelines and online submission

[www.aboutscience.eu](http://www.aboutscience.eu)

## EDITORIAL BOARD

### Editor in Chief

**Giulio Zuanetti**

*AboutScience - Milan, Italy*

### Section Editors

**Silvia Bellando Randone** | Rheumatology

*Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Florence - Florence, Italy*

**Giacomo Bellani** | Intensive Care

*Department of Medicine and Surgery, University of Milan-Bicocca - Monza (MB), Italy*

**Antonio Bellasi** | Nephrology

*UOC Ricerca, Innovazione e Brand reputation, ASST Papa Giovanni XXIII - Bergamo, Italy*

**Guendalina Graffigna** | Engagement

*EngageMinds HUB - Consumer & Health Research Center and Università Cattolica del Sacro Cuore - Rome, Italy*

**Robert Fruscio** | Oncology

*Department of Medicine and Surgery, University of Milan Bicocca - Monza (MB), Italy*

**Pierluigi Lopalco** | Epidemiology & Preventive Medicine

*Department of Translational Research, University of Pisa - Pisa, Italy*

**Stefano Luisi** | Gynecology

*Obstetrics and Gynecology, University of Siena - Siena, Italy*

**Angelo Maria Minnella** | Ophthalmology

*Institute of Ophthalmology, Catholic University of Sacro Cuore - Rome, Italy*

**Antonio Nicolucci** | Diabetology

*Director, Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology - Pescara, Italy*

**Giovanni Pappagallo** | Urology

*Epidemiology and Clinical Trials Office, General Hospital Mirano (VE), Italy*

**Roberto Ravasio** | HTA & Market Access

*Pharmes - Milan, Italy*

**Giulio Zuanetti** | Digital Health

*AboutScience - Milan, Italy*

## ABOUTSCIENCE

Aboutscience Srl

Piazza Duca d'Aosta, 12 - 20124 Milano (Italy)

### Disclaimer

The statements, opinions and data contained in this publication are solely those of the individual authors and contributors and do not reflect the opinion of the Editors or the Publisher. The Editors and the Publisher disclaim responsibility for any injury to persons or property resulting from any ideas or products referred to in the articles or advertisements. The use of registered names and trademarks in this publication does not imply, even in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant protective laws and regulations and therefore free for general use.

Editorial and production enquiries

[aboutopen@aboutscience.eu](mailto:aboutopen@aboutscience.eu)

Supplements, reprints and commercial enquiries

Lucia Steele - email: [lucia.steele@aboutscience.eu](mailto:lucia.steele@aboutscience.eu)

Publication data

eISSN: 2465-2628

Continuous publication

Vol. 7 (January-December 2020) was published on December 28, 2020

Reg. Trib. Milano, 306 - 4/11/2015

- 1 Kidney Diseases: Challenges and Opportunities of the Third Millennium  
*Antonio Bellasi, Biagio Di Iorio, Luca Di Lullo*
- 4 A Budget impact analysis of pegfilgrastim biosimilar in the treatment of febrile neutropenia in Italy  
*Roberto Ravasio, Lorenzo Antonuzzo, Marco Danova, Paolo Pronzato*
- 9 Words for pharma: a quantitative and qualitative analysis on vision, mission and values of multinational pharma companies.  
*Giulio Zuanetti, Francesca Giorgia Colombo, Carlotta Galeone*
- 16 A cost-minimization analysis of MD-Knee versus hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis  
*Alberto Migliore, Roberto Ravasio*
- 21 Pronation Technique in ARDS Patients  
*Raffaele Di Fenza, Hedwige Gay, Martina Favarato, Isabella Fontana, Roberto Fumagalli*

**Patient engagement: the Trieste experience**

---

- 24 From a patient-centered care model to an engagement ecosystem: the ASUGI model  
*Guendalina Graffigna, Serena Barello, Caterina Bosio, Maria Giulia Olivari*
- 27 Spreading the culture of Engagement: experiences and perspectives  
*Giuliana Pitacco, Darinka Daneu, Lorella Bucci, Annamaria Kulla, Monica Bonetti, Bianca Lenardoni, Raffaella Fonda, Maria Cristina Vallon, Barbara Ianderca*
- 30 The city of Trieste as the center of the attention to the person: an historical and cultural framework of the enabling nursing, a fertile ground for the development of Engagement  
*Maila Mislej*
- 35 A co-constructed implementation path of active involvement practices in a context of integrated care: the experience of a participatory research with the ASUGI of Trieste  
*Julia Menichetti, Guendalina Graffigna, Giuliana Pitacco, Darinka Daneu, Lorella Bucci, Marta Baldo*
- 38 Assessing the engagement in a post-discharge phone follow-up project  
*Giuliana Pitacco, Ramiro Mendoza-Maldonado, Sandro Centonze*
- 43 The engagement in the complex structure of thoracic surgery of Trieste in a “Fast Track” surgery path (ERAS): how to promote the continuity of care after the discharge  
*Maurizio Cortale, Michela Grassi, Vanessa Stemberger*
- 46 Engagement education: engagement training experiences in the nursing degree at the University of Trieste  
*Adriana Fasci, Barbara Ianderca, Sara Maier, Isabella Murano, Giuliana Pitacco*
- 49 CHE-S® as a tool to predict the Caregiver’s ability to actively manage disability of stroke patients admitted to the ward of the complex rehabilitation structure of ASUGI  
*Barbara Ianderca, Darinka Daneu, Lorella Bucci, Annamaria Kulla, Monica Bonetti, Bianca Lenardoni, Raffaella Fonda, Maria Cristina Vallon, Giuliana Pitacco*
- 52 Engagement and health promotion: an integrated project between services, population and volunteering – the health path at local District 1 of Trieste  
*Martina Filipaz, Martina Hmeljak, Anna Barca*

- 55** The experience in bariatric surgery – ASUGI of Trieste  
*Annamaria Kulla*
- 58** The active involvement of the person being treated by the nursing clinic and with home-based care in the local context of local District n. 1, of the ASUGI of Trieste  
*Raffaella Fonda, Daniela Ortolan*
- 62** Engagement in the local context: the active involvement of the person suffering from long-term pathologies  
*Bianca Lenardon, Ernesto Natale*
- 64** Engagement in cardiological hospitalization: first steps with diabetic patients suffering from heart disease  
*Ana Karina Hinojosa, Claudia Bamonte*
- 
- 67** Economic evaluation of low-dose SKA cytokines in patients with rheumatoid arthritis in maintaining low disease activity or remission  
*Roberto Ravasio, Alberto Migliore*
- 74** Comedone switch and reverse in acne pathogenesis and treatment. A role for silimarin?  
*Stefano Veraldi, Mauro Barbareschi*
- 76** Guidelines and recommendations for the SARS-CoV-2 health emergency. Organization of ophthalmic consultations to avoid contact between healthy and asymptomatic contagious positive subjects  
*Pasquale Troiano, Maurizio Buscemi, Emilio Campos, Luigi Mele, Fabrizio Pregliasco, Carlo Signorelli, Sandro Vergani, Matteo Piovella*
- 80** Socioeconomic impact of migraine in Italy: Results of a national survey  
*Mihaela Nica, Delia Colombo, Roberto Ravasio, Carla Rognoni*
- 89** Time to reimbursement and negotiation condition in Italy for drugs approved by the European Medicines Agency during the period 2014-2019  
*Mariangela Prada, Letizia Rossi, Matteo Mantovani*
- 95** Model for estimating healthcare costs and capacity of intensive care units in the treatment of Italian patients with COVID-19, and relative evaluation of a new therapeutic strategy  
*Matteo Ruggeri, Alessandro Signorini, Carlo Drago, Francesco Rosiello, Marco Marchetti*
- 103** Cost-effectiveness analysis with direct-acting antivirals in a cohort of HCV-infected inmates in Italy  
*Roberto Ravasio, Luciano Lucania, Roberto Ranieri, Raquel Dominguez*

# Tackling chronic kidney diseases in the third millennium in Italy. How can digital health help the National Health System?

Antonio Bellasi<sup>1</sup>, Biagio Di Lorio<sup>2</sup>, Luca Di Lullo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Research, Innovation, Brand Reputation, Ospedale di Bergamo, Bergamo - Italia

<sup>2</sup>Department of Medicine, Nephrology and Dialysis, AORN San Giuseppe Moscati, Avellino (AV) - Italia

<sup>3</sup>Department of Nephrology and Dialysis, “L. Parodi – Delfino” Hospital, Colleferro - Italia

## Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is a widespread and expanding disease. In the USA, it is estimated that more than 13% of the adult population (over 20 million individuals) has CKD in its various stages of severity, and the prevalence of CKD is expected to reach 17% in the next 10 years (1). In Italy, the prevalence of CKD is around 7.5% of the adult male population (aged between 35 and 79 years) and 6.5% of the adult female population (aged between 35 and 79 years) that accounts today for about 2.5 million people affected by a degree of CKD (2). The high risk of death (mostly due to cardiovascular causes) associated with CKD, the epidemic dimensions (comparable to those of type 2 diabetes mellitus), and the high social and economic costs associated with renal replacement treatments (RRTs) make CKD one of the main topics in prevention plans and health planning.

The causes for the increase in the prevalence of CKD include aging of the general population, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, arterial hypertension, congestive cardiovascular compensation, cardiorenal syndrome, and increased survival of the population suffering from multiple comorbidities (3).

### The increasing cost of CKD

Although only a small portion of people with CKD needs RRT (about 0.8% of the population – 50,000 people in Italy), the high costs of these treatments raise serious questions about future sustainability (4). Even though it is difficult to estimate the overall expense of dialysis treatments, the data

that emerge from the literature show that in Italy a single hemodialysis session has a direct cost of around €280, while the peritoneal dialysis service has a direct cost of about €83. This means that approximately €43,800 per patient on hemodialysis and €29,800 per patient on peritoneal dialysis are spent each year. Considering the indirect and transport costs, the estimate of the real annual cost for each RRT could be much higher (5).

Transient changes in kidney function (acute kidney failure – acute kidney injury [AKI]) complicate between 2.9% and 23.2% of all hospitalizations (6). This great variability depends on several factors such as the definition of AKI, the data source used, and the case mix considered in the various published studies. Regardless of the methodological considerations underlying the great variability of the prevalence estimates of the phenomenon, the most striking data are that the episodes of AKI, including those that need RRT, are constantly increasing in developed countries. In the index period of 1988–2002 (7), an increase in the incidence of AKI was observed in North America. Indeed, AKI incidence increased from 610 cases (40 of whom needed RRT) to 2,880 cases (270 of whom needed RRT) per million people (pmp) (approx. fourfold increase). The same growing trend has been maintained also in more recent observations and in Europe. In Italy, although there is no system for detecting the phenomenon on a national basis, it is estimated that in the 5-year period between 2007 and 2012 the incidence rate of AKI in need of dialysis treatment doubled, moving from 209 to 410 cases pmp, of which about a third were intensive care unit (ICU) patients (8). Parallel to the increase in cases, recently there has been a change in the scenario with a relative increase in patients with AKI in need of RRT (AKI-D) hospitalized in nonspecialist wards. In the same index period between 2007 and 2012, the ratio of patients with AKI-D hospitalized in nephrology compared to patients hospitalized in nonspecialist wards went from 1:1 in 2007 to 1:2.4 in 2012 (8). In addition to the increase in resource consumption, this phenomenon challenges the current organizational model of hospitals both to ensure better patient care and to improve the efficiency of the system. Indeed, the onset of AKI complicates the hospital course by increasing the time of the hospitalization and worsening both the intrahospital and medium- to long-term prognosis (increased risk of occurrence

**Received:** February 05, 2020

**Accepted:** February 20, 2020

**Published online:** March 09, 2020

### Corresponding Author

Antonio Bellasi

Department of Research, Innovation, Brand Reputation

Ospedale di Bergamo

ASST Papa Giovanni XXIII

Piazza OMS 1

24127 Bergamo, Italia

abellasi@asst-pg23.it

of CKD among those who develop AKI) and increases the consumption of resources.

### The role of an interdisciplinary team

For the management of the patient with acute or chronic reduction of renal function, identification and early treatment of the renal function deficiency are required. In these regards, dissemination of diagnostic and best care practices with the provision of interdisciplinary collaborations between nephrologists, general practitioners, and other specialists such as cardiologists, diabetologists, nutritionists, psychologists, and nursing staff expert in kidney diseases is desirable. However, some lines of evidence suggest better results in terms of clinical outcomes and resource allocation when nephrologists lead the multidisciplinary team required to provide the nephropathic patient with the best care. In two English studies (9, 10), it was observed that hospitals that did not have the nephrology service had a higher 30-day mortality than hospitals equipped with this service. In particular, in hospitals not equipped with specialized personnel, there was a 55% higher mortality (9, 10). In another Swiss study, the importance of timing of nephrological consultation was documented. Patients who had had “early” nephrological consultation showed a lower need for emergency dialysis treatments (24% vs. 31% of those with late intervention) and a lesser need to continue dialysis treatment after discharge (2.6% against 7.2%) than peers receiving a “late” consultation (11). Not only was early specialist intervention associated with better renal functional recovery but also the length of stay and hospital mortality appeared better in patients with “early” intervention of the nephrologist. Despite this evidence, an alarming fact reported in these works is that, even in the centers with nephrology service available, a large part of the AKI episodes go unrecognized and only about a quarter of patients are seen or referred to the nephrologist, reiterating the need for monitoring systems able to perfect the timely interaction of different specialists (9-11).

### The importance of telemedicine and artificial intelligence

The challenge facing the National Health Care System (NHS) is clear: limited resources and increasing health demand. What are the solutions? Dehospitalization of the chronically ill and implementation of technology represent two potential approaches to the problem. However, while the medical literature confirms that the RRT management in centers on the territory and at the patient home (where possible) is equally effective but cheaper, implementation of these strategies is often hindered by the absence of a caregiver able to assist the patient during dialysis. Telemedicine and artificial intelligence (AI) algorithms can be valid solutions to guarantee an effective remote control of the treatment. Despite the great progress made and the numerous applications of biofeedback systems in the world of dialysis, how and when to integrate all these data sources still appear laborious and suboptimal. In this sense, the application of AI algorithms could help and improve the correct and early

identification of patients at risk or alternatively with initial deterioration of renal function as well as improve remote dialysis management (3).

Some applications of AI to the kidney disease world have already been attempted. Tomasev et al (12) developed a machine learning model (deep recurrent neural network model) for the prediction of AKI in patients hospitalized for various reasons. The first results document that the model was able to predict 55.5% of AKI risk and 90.2% of AKI-D episodes. Although the model performed well, its large-scale interpretation and application still appear problematic as the three factors that explained most of AKI risk were: (i) prehospitalization creatinine; (ii) the value of serum creatinine during hospitalization; (iii) the calcemia value during hospitalization. In addition, the model had a 48-hour lead time and a 2:1 ratio of false alarms. Adhikari et al (13) developed a model for postoperative AKI prediction. In this model, data derived from a validated risk score (MySurgeryRisk AKI model) were integrated with clinical and physiological data recorded during surgery. This model also gave encouraging results (40% of the patients identified as high risk by the MySurgeryRisk AKI model were correctly reclassified at low risk), confirming that the integration of different data sources (laboratory, clinical, and physiological) represents the frontier of the next future for the creation of AI models able to improve both the patient outcome and the clinician work.

Kuo et al (14) developed a convolutional deep learning (AI) model for the prediction of glomerular filtrate and the stage of renal failure from ultrasound images of the kidneys. Even this effort, while providing encouraging results, needs further development in order to be implemented in the clinic.

Another machine learning application has been attempted to facilitate the reading of kidney biopsies (15). After machine training, the algorithm was able to identify 92.7% of the glomeruli present in the histological preparation, with a false positive frequency of 10.4% and an intraclass correlation of 0.94 when compared to expert pathologists.

Putra et al (16) proposed an Artificial Neural Network (ANN) model for the prediction of clinical events during the hemodialysis session with encouraging results (average accuracy 93.5%), suggesting the potential of new technologies in the world of dialysis.

### The road is still long and winding

Although AI appears to be a potentially useful tool (3) to overcome the challenge facing nephrologists, the development of this approach in nephrology is still limited by the great heterogeneity (and not always easy availability) of clinical data to be integrated to optimize performance of these models. The need to “train” these systems on a wide range of cases, representative of the entire population, represents a current limit for the large-scale implementation of the AI algorithms developed to date and for the personalization of individual patient treatment.

In conclusion, the aging of the population and the chronicity of numerous pathologies seem to justify the epidemic of CKD and the increase in episodes of acute renal

failure. The challenge that the NHS is preparing to face in the medium and long term appears implausible in light of the limited resources available. New technologies, including AI, represent an interesting and potentially useful tool to optimize efforts in the field and improve the management and treatment of nephropathic patients. It is therefore desirable to multiply efforts to optimize and validate new technologies in nephrology.

## Disclosures

Financial support: The authors declare no financial support.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Collaborators GBDRF; Forouzanfar MH, Alexander L, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386:2287–2323.
2. De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, et al. Prevalence and cardiovascular risk profile of chronic kidney disease in Italy: results of the 2008-12 National Health Examination Survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:806–814.
3. Rashidi P, Bihorac A. Artificial intelligence approaches to improve kidney care. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:71–72.
4. Jommi C, Armeni P, Battista M, et al. The cost of patients with chronic kidney failure before dialysis: results from the IRIDE Observational Study. *Pharmacoecon Open*. 2018;2:459–467.
5. Karopadi AN, Mason G, Rettore E, Ronco C. Cost of peritoneal dialysis and haemodialysis across the world. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:2553–2569.
6. Fagugli RM, Guastoni CM, Battistoni S, Patera F, Quintaliani G. [Acute Kidney Injury: the nephrology plus value and competence and a good organization can ameliorate the prognosis]. *G Ital Nefrol*. 2016;33:pii:gin/33.4.9.
7. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1143–1150.
8. Fagugli RM, Patera F, Battistoni S, Mattozzi F, Tripepi G. Six-year single-center survey on AKI requiring renal replacement therapy: epidemiology and health care organization aspects. *J Nephrol*. 2015;28:339–349.
9. Meran S, Wonnacott A, Amphlett B, Phillips A. How good are we at managing acute kidney injury in hospital? *Clin Kidney J*. 2014;7:144–150.
10. Abraham KA, Thompson EB, Bodger K, Pearson M. Inequalities in outcomes of acute kidney injury in England. *QJM*. 2012;105:729–740.
11. Meier P, Bonfils RM, Vogt B, Burnand B, Burnier M. Referral patterns and outcomes in noncritically ill patients with hospital-acquired acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2215–2225.
12. Tomasev N, Glorot X, Rae JW, et al. A clinically applicable approach to continuous prediction of future acute kidney injury. *Nature*. 2019;572:116–119.
13. Adhikari L, Ozrazgat-Baslanti T, Ruppert M, et al. Improved predictive models for acute kidney injury with IDEA: intraoperative Data Embedded Analytics. *PLoS One*. 2019;14:e0214904.
14. Kuo CC, Chang CM, Liu KT, et al. Automation of the kidney function prediction and classification through ultrasound-based kidney imaging using deep learning. *NPJ Digit Med*. 2019;2:29.
15. Hermsen M, de Bel T, den Boer M, et al. Deep learning-based histopathologic assessment of kidney tissue. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:1968–1979.
16. Putra FR, Nursetyo AA, Thakur SS, et al. Prediction of clinical events in hemodialysis patients using an artificial neural network. *Stud Health Technol Inform*. 2019;264:1570–1571.

# Analisi di *budget impact* del biosimilare di pegfilgrastim nel trattamento della neutropenia febbrile in Italia

Roberto Ravasio<sup>1</sup>, Lorenzo Antonuzzo<sup>2</sup>, Marco Danova<sup>3</sup>, Paolo Pronzato<sup>4</sup>

<sup>1</sup>MA Provider Srl, Milano - Italia

<sup>2</sup>SOD Oncologia Medica, AOU Careggi, Firenze - Italia

<sup>3</sup>UOC Medicina Interna a Indirizzo Oncologico, Ospedale di Vigevano, ASST Pavia - Italia

<sup>4</sup>UO Oncologia Medica 2, IRCCS Policlinico San Martino, Genova - Italia

## Budget impact analysis of pegfilgrastim biosimilar in the treatment of febrile neutropenia in Italy

**Introduction:** Granulocyte-colony stimulating factors (G-CSFs) can significantly reduce the risk of febrile neutropenia (FN) among certain patients receiving chemotherapy. FN is associated with significant clinical and nonclinical complications. At present, the patent protection of pegfilgrastim (Neulasta®) has expired, and a biosimilar (Ziextenzo®) has been approved. Since the biosimilar price is expected to be lower as compared with the originator's, the present Drug Budget Impact analysis tries to evaluate whether and how much profitable the biosimilar availability will be for the Italian NHS, in terms of cost containment (savings).

**Methods and Results:** The model time horizon extends to five years. The initial overall number of treatments with pegfilgrastim is estimated based on the number of pegfilgrastim packages (assuming a recommended dose of 6 mg is administered after each cytotoxic chemotherapy) and kept constant in time. The model assumes that, year by year, the number of treatments with the originator will partly switch to the biosimilar (according to an uptake rate assumed). The results show that the availability of the biosimilar would provide an €6.4 million cumulated savings to the NHS in the five years.

**Conclusions:** According to the present analysis, the availability of the biosimilar would generate cumulated savings (in five years) as high as €6.4 million for the Italian NHS.

**Keywords:** Biosimilar, Cost, G-CSF, Italian NHS, Pegfilgrastim

## Introduzione

La neutropenia rappresenta un comune evento avverso determinato dalla somministrazione di una chemioterapia mielosoppressiva (citossica) (1). Nei soggetti colpiti da mielosoppressione il midollo osseo non è in grado di sintetizzare una quantità adeguata di cellule ematiche. In ambito oncologico destano particolare attenzione i livelli dei globuli bianchi e dei granulociti neutrofili; questo perché un loro eccessivo calo renderebbe il paziente suscettibile allo sviluppo di una grande varietà di infezioni che spesso determinano il ricovero ospedaliero e il trattamento con antibiotici ad ampio spettro (2–4). La neutropenia febbrile (NF) è la più rilevante complicanza della neutropenia ed è definita da rialzo termico >38,5°C per una durata superiore a un'ora, oppure da rialzo termico pari a 38°C per tre misurazioni consecutive

alla distanza di un'ora dall'altra, in presenza di una conta dei neutrofili <500  $\mu$ L o <1000  $\mu$ L con prevedibile declino <500  $\mu$ L nelle successive 48 ore (5).

Abbastanza frequente nel primo ciclo chemioterapico (4,6), la NF è quindi associata a un aumento di morbilità e mortalità, con un significativo aumento dei costi di trattamento (4,7–9). Oltre l'aumento di morbilità e mortalità, la presenza di NF può compromettere l'ottimale schema di somministrazione della chemioterapia, causando ritardi nella somministrazione o riduzioni dell'intensità della dose della terapia oncologica (4,10,11).

Le Linee Guida Statunitensi ed Europee sono concordi nel raccomandare una terapia di profilassi con fattori stimolanti la crescita di granulociti (G-CSF) per i pazienti trattati con chemioterapici citotossici associati ad alto rischio di NF (5,12–15). I G-CSF promuovono la crescita dei neutrofili per accelerare il recupero dopo la chemioterapia (2,16). La profilassi con G-CSF può essere presa in considerazione anche nei pazienti con un rischio intermedio di NF, a seconda della presenza di fattori di rischio quali età, stato della malattia, comorbilità e precedente storia di NF (14).

L'uso di G-CSF nei pazienti con tumori solidi o neoplasie non mieloidi ha dimostrato di ridurre il rischio di ospedalizzazione, di morte e di riduzione dell'intensità della dose, migliorando allo stesso tempo la qualità di vita correlata alla chemioterapia somministrata (17,18).

**Received:** February 12, 2020

**Accepted:** February 17, 2020

**Published online:** February 28, 2020

## Corresponding Author

Roberto Ravasio  
MA Provider Srl  
Via Vincenzo Monti 5  
20123 Milano - Italia  
ravasio@maprovider.com

Poiché la spesa farmaceutica è aumentata considerevolmente negli ultimi decenni, le Agenzie regolatorie sono state costrette a individuare soluzioni alternative per promuovere il contenimento dei costi. L'adozione dei farmaci biosimilari può essere considerata una di queste soluzioni.

In quest'ottica, ovvero in tema di sostenibilità della spesa farmaceutica, la scadenza della protezione brevettuale di pegfilgrastim ha indotto investimenti da parte delle aziende farmaceutiche nella produzione del corrispettivo farmaco "biosimilare".

L'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco biosimilare avviene tramite l'esercizio di comparabilità. Questo iter procedurale, disciplinato dalle *Guideline on Similar Biological Medicinal Products* emanate dall'Agenzia Europea dei Medicinali (*European Medicines Agency*, EMA) alle quali si rimanda per maggiori approfondimenti, è basato sul confronto diretto tra biosimilare e corrispettivo medicinale originatore espresso in termini di qualità, sicurezza ed efficacia clinica e non clinica (19–22).

Pegfilgrastim, forma long-acting del farmaco biologico filgrastim, è indicato nel trattamento di riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di NF in pazienti adulti trattati con chemioterapia citotossica per neoplasie. In Italia, alcuni biosimilari di pegfilgrastim sono disponibili dalla seconda metà del 2019. Poiché per definizione un farmaco biosimilare è comparabile in termini di efficacia e sicurezza con l'originatore, il beneficio associato alla sua immissione in commercio è esclusivamente economico ed è rappresentato dal minor prezzo di rimborso.

Negli ultimi 10 anni l'utilizzo dei farmaci biosimilari ha rivestito sempre più un ruolo fondamentale per la sostenibilità dell'innovazione farmaceutica (23). Con riferimento al mercato dei 5 principali Paesi europei (Gran Bretagna, Francia, Italia, Germania, Spagna), l'Italia si colloca in una posizione medio-alta nella classifica relativa alla penetrazione dei biosimilari (23). Ad esempio, con riferimento a infliximab, lanciato nel 2015, l'Italia ha raggiunto nel 2017 una penetrazione del 61%, seconda sola alla Gran Bretagna (88%) (23).

## Obiettivo

La presente analisi, considerando la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), ha stimato l'impatto sulla spesa farmaceutica che potrebbe derivare dai potenziali risparmi generati in Italia nei prossimi anni dall'utilizzo del biosimilare di pegfilgrastim rispetto all'originatore.

## Materiali e metodi

Con la finalità di stimare l'impatto finanziario generato dall'utilizzo del biosimilare di pegfilgrastim (Ziextenzo®) è stato realizzato uno specifico modello di *Drug Budget Impact* (DBI) in Excel®, nel quale è stato ipotizzato che il biosimilare possa, nei cinque anni di osservazione, in parte sostituirsi all'originatore (Neulasta®). Grazie a un minore costo rispetto all'originatore, il biosimilare determinerebbe dei risparmi (riduzione della spesa farmaceutica) a vantaggio del SSN, misurabili confrontando la relativa spesa farmaceutica nella duplice ipotesi (scenario) di non crescita o crescita delle quote di utilizzo del biosimilare. In entrambi le ipotesi, nel

primo anno di osservazione (che coincide con il primo anno di commercializzazione del biosimilare), la spesa riferita all'attuale situazione di mercato è costituita dal costo farmacologico dei pazienti trattati con l'originatore in aggiunta a quello dei restanti pazienti in trattamento col biosimilare. Nei successivi quattro anni di osservazione, nello scenario di non crescita del biosimilare le quote di mercato (biosimilare e originatore) rimangono costanti, mentre in quello di crescita le quote di mercato dell'originatore diminuiscono a favore del biosimilare.

La spesa farmaceutica qui analizzata è stata costruita partendo dal numero di confezioni di pegfilgrastim (1 siringa da 6 mg soluzione iniettabile) di originatore e biosimilare utilizzate in riferimento all'attuale mercato (24). Successivamente, sulla base delle indicazioni terapeutiche riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di pegfilgrastim, ovvero di una dose raccomandata di 6 mg (corrispondente a una siringa) somministrata almeno 24 ore dopo ciascun ciclo di chemioterapia citotossica, è stato desunto (con un rapporto di una somministrazione ogni ciclo di chemioterapia citotossica) il corrispondente numero di cicli di chemioterapie citotossiche trattate con pegfilgrastim, che nel primo anno di osservazione ammontano a 39.388. Di queste, basandosi sempre sui dati di mercato, circa il 94% (36.907) sono trattate con l'originatore, mentre solo il restante 6% circa (2.481) con il biosimilare. La stima del numero complessivo dei cicli di chemioterapie citotossiche viene mantenuta costante nei quattro anni successivi.

Il dettaglio dei tassi di *uptake* (e il relativo numero di cicli di chemioterapie citotossiche trattate con pegfilgrastim biosimilare o originatore), adottati dal DBI del biosimilare rispetto all'originatore nei cinque anni di osservazione, riflette la stima di un panel di esperti effettuata sulla base dei dati di mercato attualmente disponibili (Tab. I). Il tasso di sostituzione del biosimilare parte da un 6,3% nel primo anno fino ad arrivare a un 25% nel quinto anno di osservazione (tasso medio annuo di crescita del 41,1%) (Tab. I).

Il costo medio di trattamento per paziente/anno sia dell'originatore sia del biosimilare di pegfilgrastim riflette il prezzo ex-factory al netto degli sconti obbligatori di legge. Specificamente, il costo di 1 siringa preimpilata da 6 mg di pegfilgrastim originatore è pari a €902,51 mentre quello del biosimilare è pari a €541,50 (differenza pari a €361,01).

Data la sovrapposibilità terapeutica tra biosimilare e originatore, il DBI non considera eventuali costi di trattamento associati a eventi evitati e/o effetti collaterali.

La Figura 1 illustra schematicamente la struttura del DBI. L'analisi è stata condotta osservando quanto indicato dalle Linee Guida dell'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) per la conduzione di una *Budget Impact Analysis* (BIA) (25,26).

## Risultati

Sulla base dei dati mercato (consumi di pegfilgrastim) e dei tassi di *uptake* del biosimilare rispetto all'originatore, il numero dei cicli delle chemioterapie citotossiche trattate con il biosimilare aumenterebbe da 2.481 nel primo anno di osservazione a 9.847 nel quinto anno di osservazione, mentre per il farmaco

Tabella I - Tassi di uptake del biosimilare vs l'originatore

	I anno	II anno	III anno	IV anno	V anno
<b>Scenario a quote di mercato costanti</b>					
Pegfilgrastim originatore	93,7%	93,7%	93,7%	93,7%	93,7%
Pegfilgrastim biosimilare	6,3%	6,3%	6,3%	6,3%	6,3%
<b>Scenario a quote di mercato variabili</b>					
Pegfilgrastim originatore	93,7%	90%	85%	80%	75%
Pegfilgrastim biosimilare	6,3%	10%	15%	20%	25%

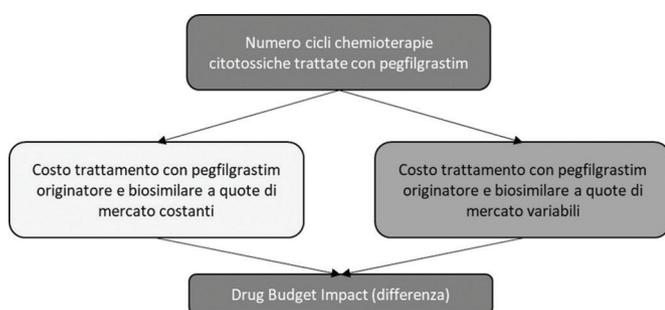


Fig. 1 - Struttura del modello di Drug Budget Impact.

originatore il numero dei trattamenti si ridurrebbe da 36.907 nel primo anno a 29.541 nel quinto anno (Tab. II).

Fatta eccezione per il primo anno, in cui è stata ipotizzata per entrambi gli scenari la stessa distribuzione tra trattamenti con biosimilare e originatore, a partire dal secondo anno di osservazione, in virtù di un minore prezzo, l'aumento del numero di trattamenti effettuati con il biosimilare determinerebbe una sensibile riduzione della spesa farmaceutica a carico del SSN (Tab. II). Nel secondo anno a fronte di un maggiore numero di cicli di chemioterapie citotossiche trattate con il biosimilare (+1.458 trattamenti) si determinerebbe una riduzione di spesa pari a €526.000 (Tab. II). Nel corso dei successivi anni il risparmio per il SSN dovuto al graduale aumento di utilizzo del biosimilare salirebbe da €1.237.253 del terzo anno ai 2.659.200 del quinto anno, con un risparmio cumulato nel quinquennio di €6.370.960 (Tab. II).

## Discussione

La presente analisi di *Drug Budget Impact* è stata effettuata con l'obiettivo di stimare l'impatto finanziario per il SSN conseguente all'aumento dell'utilizzo del biosimilare di pegfilgrastim indicato nel trattamento di riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di NF in pazienti adulti trattati con chemioterapia citotossica per neoplasie.

La stima del numero di trattamenti (cicli di chemioterapie citotossiche), i tassi annui di uptake del biosimilare rispetto all'originatore di pegfilgrastim e il minore prezzo del biosimilare mostrano nel quinquennio un risparmio cumulato a vantaggio del SSN di circa 6,3 milioni di euro; tale risparmio passa dall'1,5% (€526.280) del secondo anno all'8,3% (€2.659.200) del quinto anno.

Purtroppo, non è possibile confrontare direttamente questi risultati con quelli di altre analisi condotte in ambito nazionale se non indirettamente, ovvero in termini di potenziale espansione del mercato biosimilare e dei risparmi associati. Un recente rapporto redatto dal centro studi IQVIA sui farmaci biologici e biosimilari conclude infatti affermando che l'ingresso dei biosimilari ha generato nel mercato un effetto competitivo, determinando una riduzione dei prezzi dei biologici che hanno perso la protezione brevettuale e una conseguente maggiore sostenibilità del trattamento correlato (23). L'arrivo dei biosimilari e l'effetto competitivo rispetto ai farmaci biologici hanno permesso, almeno in alcune aree terapeutiche, di garantire un risparmio per i Sistemi sanitari (23). L'analisi condotta da Marcellusi et al., lungo un orizzonte temporale di sei anni, ha stimato l'impatto finanziario aggregato dei biosimilari di infliximab ed etanercept nel trattamento dell'artrite reumatoide, della psoriasi, delle malattie infiammatorie intestinali e dell'artrite psoriasica (27). Grazie all'introduzione sul mercato di questi farmaci biologici si potrebbero risparmiare dai 132 ai 296 milioni di euro.

A livello internazionale lo studio di McBride et al. ha valutato invece la costo-efficienza determinata dall'utilizzo di filgrastim biosimilare rispetto a filgrastim e pegfilgrastim originatori (28). Gli Autori non presentano l'impatto finanziario dell'utilizzo del biosimilare nel mercato americano, ma concludono affermando che a filgrastim biosimilare, rispetto agli originatori, è associata una significativa riduzione dei costi di trattamento (28). Sun et al. offrono invece un ulteriore spunto di riflessione derivante dall'utilizzo del biosimilare di filgrastim (29). Aumentare l'uso di un G-CSF biosimilare per gestire la NF indotta dalla chemioterapia determinerebbe significativi risparmi sui costi di trattamento tali da essere riallocati per garantire l'accesso al trattamento anti-neoplastico a un maggior numero di pazienti (29). Semplicemente, il passaggio a un G-CSF biosimilare costituirebbe un vantaggio perché un numero maggiore di pazienti potrebbe essere trattato con una terapia mirata e ricevere, allo stesso tempo, una terapia di supporto con G-CSF (29). Ciò determinerebbe un vantaggio per il sistema salute, offrendo una soluzione neutra dal punto di vista economico in virtù di un miglioramento dell'accesso dei pazienti alle cure antitumorali primarie e di una maggiore sostenibilità del relativo onere economico (29).

Nel presente *Drug Budget Impact*, poiché costruito con lo scopo di stimare l'impatto economico sulla spesa

Tabella II - *Drug Budget Impact*: risultati complessivi

	I anno	II anno	III anno	IV anno	V anno
<b>Scenario a quote di mercato costanti</b>					
<b>Numero cicli trattati con pegfilgrastim</b>	<b>39.388</b>	<b>39.388</b>	<b>39.388</b>	<b>39.388</b>	<b>39.388</b>
Cicli trattati con pegfilgrastim originatore	36.907	36.907	36.907	36.907	36.907
Cicli trattati con pegfilgrastim biosimilare	2.481	2.481	2.481	2.481	2.481
<b>Spesa trattamento con pegfilgrastim</b>	<b>34.652.398</b>	<b>34.652.398</b>	<b>34.652.398</b>	<b>34.652.398</b>	<b>34.652.398</b>
Spesa trattamento con pegfilgrastim originatore	€ 33.308.937	€ 33.308.937	€ 33.308.937	€ 33.308.937	€ 33.308.937
Spesa trattamento con pegfilgrastim biosimilare	€ 1.343.462	€ 1.343.462	€ 1.343.462	€ 1.343.462	€ 1.343.462
<b>Scenario a quote di mercato variabili</b>					
<b>Numero cicli trattati con pegfilgrastim</b>	<b>39.388</b>	<b>39.388</b>	<b>39.388</b>	<b>39.388</b>	<b>39.388</b>
Cicli trattati con pegfilgrastim originatore	36.907	35.449	33.480	31.510	29.541
Cicli trattati con pegfilgrastim biosimilare	2.481	3.939	5.908	7.878	9.847
<b>Spesa trattamento con pegfilgrastim</b>	<b>34.652.398</b>	<b>34.126.118</b>	<b>33.415.145</b>	<b>32.704.172</b>	<b>31.993.198</b>
Spesa trattamento con pegfilgrastim originatore	€ 33.308.937	€ 31.993.257	€ 30.215.854	€ 28.438.451	€ 26.661.048
Spesa trattamento con pegfilgrastim biosimilare	€ 1.343.462	€ 2.132.860	€ 3.199.290	€ 4.265.720	€ 5.332.151
<b>Risparmio annuo</b>	<b>€ 0</b>	<b>€ 526.280</b>	<b>€ 1.237.253</b>	<b>€ 1.948.227</b>	<b>€ 2.659.200</b>
<b>Risparmio cumulato</b>	<b>€ 0</b>	<b>€ 526.280</b>	<b>€ 1.763.534</b>	<b>€ 3.711.760</b>	<b>€ 6.370.960</b>

farmaceutica pubblica derivante dall'utilizzo del biosimilare rispetto all'originatore di pegfilgrastim, sono state semplificate alcune variabili di contesto di seguito brevemente richiamate. I tassi di *uptake* del biosimilare e le quote di mercato dell'originatore, seppur stimate da un panel di esperti e riscontrate con i dati di mercato, non hanno tenuto conto, per assunzione, dell'eventuale presenza di specifiche politiche regionali/locali quali determinanti del mercato o della spesa farmaceutica. Ne consegue che se la presente analisi fosse condotta in Regioni caratterizzate da politiche volte a favorire l'ingresso e l'utilizzo del biosimilare, il risparmio sarebbe risultato maggiore. Nonostante non sia possibile accogliere nel modello di simulazione tutte le sfaccettature di eventuali politiche regionali/locali, le stime delle quote di mercato di pegfilgrastim e dei tassi di *uptake* del biosimilare hanno comunque cercato di riprodurre i comportamenti prescrittivi adottabili nella pratica clinica.

Il *Drug Budget Impact*, infine, non ha considerato l'effetto sul prezzo di pegfilgrastim biosimilare e originatore che eventuali gare regionali/locali potrebbero esercitare, o l'effetto competitivo che il prezzo del biosimilare di pegfilgrastim potrebbe esercitare sulle politiche di prezzo adottabili dall'azienda titolare dell'immissione in commercio dell'originatore di pegfilgrastim. Questa scelta è stata presa con l'obiettivo di presentare una panoramica nazionale e generale dell'impatto finanziario del biosimilare di pegfilgrastim, prescindendo dalla presenza di differenti politiche di prezzo adottate in ambito regionale o di differenti strategie di prezzo adottate in ambito aziendale, entrambi attualmente poco prevedibili.

## Conclusioni

Complessivamente, seppur con i limiti associati all'utilizzo di un modello di simulazione, la presente analisi di *Drug Budget Impact* ha presentato uno scenario caratterizzato da apprezzabili risultati positivi, in termini di risparmio della spesa farmaceutica a carico del SSN, quale conseguenza di un maggior utilizzo del biosimilare di pegfilgrastim. Più in generale, come emerso anche da altre analisi condotte in riferimento al contesto nazionale, è verosimile ipotizzare che nel prossimo futuro i farmaci biosimilari determineranno un sempre maggior contributo alla sostenibilità della spesa farmaceutica pubblica. Per questo motivo stakeholder quali pagatori, medici e anche aziende farmaceutiche sono chiamati a definire strategie per reinvestire il risparmio generato dall'introduzione dei biosimilari in nuove opportunità di cura per i pazienti.

## Disclosures

Financial support: This research was made possible by an educational grant from Sandoz Italia.

Conflict of interest: None of the authors has financial interest related to this study to disclose.

## Bibliografia

1. Weycker D, Barron R, Edelsberg J et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced neutropenic complications in patients receiving daily filgrastim: the importance of duration of prophylaxis. *BMC Health Serv Res.* 2014;14:189.

2. Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, Armitage JO. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N Engl J Med*. 2013;368(12):1131–39.
3. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines). Prevention and treatment of cancer-related infections. 2017. Disponibile sul sito: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp). Accesso: Dicembre, 2019.
4. Culakova E, Thota R, Poniewierski MS et al. Patterns of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in U.S. oncology practice: a nationwide prospective cohort study. *Cancer Med*. 2014;3(2):434–44.
5. Italian AIOM Guidelines 2019. Gestione della tossicità ematopoietica in oncologia. Disponibile sul sito: [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019\\_LG\\_AIOM\\_Toss\\_Ematopoietica.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Toss_Ematopoietica.pdf). Accesso: Gennaio 2020.
6. Crawford J, Dale DC, Kuderer NM et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(2):109–18.
7. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106(10):2258–66.
8. Dulisse B, Li X, Gayle JA et al. A retrospective study of the clinical and economic burden during hospitalizations among cancer patients with febrile neutropenia. *J Med Econ*. 2013;16(6):720–35.
9. Michels SL, Barron RL, Reynolds MW et al. Costs associated with febrile neutropenia in the U.S. *Pharmacoeconomics*. 2012;30(9):809–23.
10. Lyman GH, Dale DC, Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4524–31.
11. Shayne M, Crawford J, Dale DC et al. Predictors of reduced dose intensity in patients with early-stage breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;100(3):255–62.
12. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines). Myeloid growth factors. 2017. Disponibile sul sito: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp). Accesso: Dicembre 2018.
13. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3199–212.
14. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011;47(1):8–32.
15. Aapro M, Boccia R, Leonard R et al. Refining the role of pegfilgrastim (a long-acting G-CSF) for prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia: consensus guidance recommendations. *Support Care Cancer*. 2017;25(11):3295–304.
16. Shimazaki C, Oku N, Uchiyama H et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic recovery after peripheral blood progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1994;13(3):271–5.
17. Vanderpuye-Orgle J, Sexton Ward A, Huber C et al. Estimating the social value of G-CSF therapies in the United States. *Am J Manag Care*. 2016;22(10):e343–9.
18. Edelsberg J, Weycker D, Bensink M et al. Prophylaxis of febrile neutropenia with colony-stimulating factors: the first 25 years. *Curr Med Res Opin*. 2019;29:1–13.
19. Chen ML, Shah V, Patnaik Ret al. Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview. *Pharm Res*. 2001;18:1645–50.
20. European Medicine Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guidelines on Similar Biological Medicinal Products. CHMP/437/04, London, 2005. Disponibile sul sito: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003517.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf). Accesso: Dicembre 2019.
21. European Medicine Agency. Guidelines on Similar Biological Medicinal Products, 2014. Disponibile sul sito: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/05/WC500142978.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500142978.pdf). Accesso: Dicembre 2019.
22. European Medicine Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, 2013. Disponibile sul sito: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/06/WC500144124.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf). Accesso: Dicembre 2019.
23. Farmaci Biologici E Biosimilari. Scenari terapeutici e stima del risparmio per il Sistema Sanitario italiano. Centro Studi ICVIA Italia. Disponibile sul sito: [http://magazine.imshealth.it/report/\(IQVIA\)\\_Farmaci\\_biologici\\_e\\_biosimilari.pdf](http://magazine.imshealth.it/report/(IQVIA)_Farmaci_biologici_e_biosimilari.pdf). Accesso: Marzo 2019.
24. Sandoz, data on File.
25. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—budget impact analysis. *Value Health*. 2007;10(5):336–47.
26. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F et al. Budget impact analysis principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health*. 2014;17(1):5–14.
27. Marcellusi R, Viti R, Capone A et al. Costi diretti e indiretti assorbiti dalle patologie HCV-indotte in Italia: stima basata su una metodologia probabilistica di Cost of Illness. *PharmacoEcon Ital Res Artic*. 2014, online, DOI 10.1007/s40276-014-0023-9.
28. McBride A, Campbell K, Bikkina M et al. Cost-efficiency analyses for the US of biosimilar filgrastim-sndz, reference filgrastim, pegfilgrastim, and pegfilgrastim with on-body injector in the prophylaxis of chemotherapy-induced (febrile) neutropenia. *J Med Econ*. 2017 Oct;20(10):1083–93.
29. Sun D, Andayani TM, Altyar A et al. Potential cost savings from chemotherapy-induced febrile neutropenia with biosimilar filgrastim and expanded access to targeted antineoplastic treatment across the European Union G5 countries: a simulation study. *Clin Ther*. 2015 Apr 1;37(4):842–57.

# Words for pharma: a quantitative and qualitative analysis on vision, mission and values of multinational pharmaceutical companies

Giulio Zuanetti<sup>1</sup>, Francesca Giorgia Colombo<sup>2</sup>, Carlotta Galeone<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Aboutpharma HPS S.r.l., Milano - Italy

<sup>2</sup>PharmD Student, Faculty of Pharmacy, Università Statale di Milano, Milano - Italy

<sup>3</sup>Department of Clinical Sciences and Community Health, Università Statale di Milano, Milano - Italy

## Abstract

**Introduction:** Pharma companies deal with the same important challenges that humans face: to grow and stay healthy. The crucial role of pharma companies in preserving health would suggest that they might rank highly in the reputation indexes. However, this does not seem to be the case. Our aim was to collect, cluster and analyse the words used by pharma companies in their mission, vision and value statements as a base to identify areas of improvement in their corporate communication.

**Methods:** A total of 97 multinational pharma companies were selected based on their size and presence within major markets. Mission, vision and company values were captured from company websites and analysed. Word clouds were built to analyse the frequency of words in the statement. The influence of company size and location was also analysed.

**Results:** Most companies (90.7%) have a mission and 54.6% have a clearly stated vision statement, 71.4% mention values. “Life/lives” “patients”, “innovative”, “people/persons” are the most frequently used words. “Innovation” and “integrity” are by far the most common values, followed by “respect”, “ethics”, “responsibility” and “passion”. References to healthcare professionals, access to treatment and sustainability, open science, transparency and care for the environment are more scanty.

**Conclusions:** Most, but not all, pharma companies provide comprehensive statements focussing mostly on the innovation and its impact on patients. Topics such as role of health care professionals, economic sustainability and care for the environment are rarely listed. An in-depth analysis of their alignment with key needs and trending topics is warranted to further engage customers and build reputation and value.

**Keywords:** Company mission, Company values, Pharma companies, Web reputation

## Introduction

Pharmaceutical companies deal with what is perhaps the same important challenges that humans face in their lifetime: healthy growth, maintaining health and, if an acute or chronic disease occurs, to recover as quickly as possible and/or prevent complications from those diseases.

In order to meet these challenges, pharma companies face a rather unique industry and market scenario. In fact,

their business depends upon their research and development (R&D) programme, including the careful testing of their drugs in clinical trials, the submission of registration dossiers to regulatory agencies for approval and the timely engagement of their direct customers (i.e. the physicians, the pharmacists, the regulators and the payors) to secure a rapid and effective market access. Yet, none of these stakeholders is the final user, that is, the individual patient, who benefits from drug treatment together with his/her family members and/or caregivers.

The crucial role of pharma companies in preserving health would suggest that they might rank highly in the reputation indexes. However, this does not seem to be the case (1, 2).

Corporations in different business environments use specific wording to communicate their philosophy and their brand identity: commonly, but not always, they articulate the company vision, the company mission and the company values (3) and sometimes they summarize them by adding a short tagline to their brand.

**Received:** March 2, 2020

**Accepted:** March 26, 2020

**Published online:** April 30, 2020

## Corresponding author

Giulio Zuanetti, MD  
Chairman  
Aboutpharma HPS S.r.l.  
Piazza Duca d'Aosta 12  
20124 Milano, Italy  
giulio.zuanetti@aboutpharma.com

The main purpose of our study was to collect, cluster and analyse the words used by pharma companies in their corporate statements, in order to identify common themes (such as innovation, patient centricity, breadth of offering, operational excellence, outcome, trust) and to identify the words used most frequently by pharma companies worldwide. This might help to identify which themes could be useful to better familiarize customers, improve pharma company reputation and, ultimately, their business value.

## Methods

The initial selection of companies was based on their size and market share. We identified the top 50 global companies, based on the rankingthebrand report (4). In addition, we identified a convenience sample of an additional 48 multinationals selected according to where their headquarters (HQ) were based in the most important pharma markets in Europe (UK, Germany, France, Italy, Spain and Portugal). The identification and the final selection were based on desktop research, as well as on suggestions by expert colleagues in those countries. Names of individuals are listed in the acknowledgement section.

Finally, we applied the predetermined exclusion criteria to exclude the suggested companies which appeared to be active only in one country and/or did not have an English-language corporate website. The corporate websites were searched to identify and list the following statements: mission, vision and company values. Specific URLs for each company analysed are listed in Supplementary Table I. We also identified whether companies had a specific “tagline”, defined as a short statement embedded and/or closely linked to the company name/logo. The search was performed between March and July 2019, and data were checked a second time in December 2019. Data extraction was performed by authors (FGC, GZ) independently, and disagreements were resolved by discussion.

We clustered words used in vision, mission and payoff statements in four broad domains/themes:

- Innovation and R&D (i.e. words such as “innovative”, “leading”, “discover”, “develop”, etc.)
- Impact on patient’s life (i.e. words such as “patients”, “people”, “life”, “care”, etc.)

- Operational excellence (i.e. words such as “quality”, “trust”, “history”, etc.)
- Breadth of reach and access to drugs (i.e. words such as “world”, “worldwide”, “commercialization”, “access”, “affordable”, etc.)

Standard descriptive analyses were performed on number and frequency of words reported in company values. Whenever words with a similar meaning (i.e. agility and simplicity) were listed together they were counted as one in the quantitative analysis. With reference to comparison between groups, categorical data were analysed using the contingency table analysis with the chi-square or Fisher’s exact test, as appropriate, whereas continuous data were analysed using a Student’s t-test, after checking whether data were normally distributed (based on the Shapiro-Wilk statistic, or a Wilcoxon rank-sum test otherwise. All tests were two-sided and a p value of less than 0.05 was considered statistically significant. Data analyses were conducted using SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) statistical software.

Finally, two overall word cloud analyses were performed using the freely available TagCloud (tagcloud.com) app on the internet, which is considered the most appropriate when “strict, clear measurement is more important than aesthetics” (5). The first word cloud included all words appearing in mission, vision and tagline, the second included all words appearing in company value statements.

## Results

Out of the top 50 global companies included in the rankingthebrand website (4), Shire was acquired by Takeda in the meantime and since its website reflected this change, it was not included in the present analysis.

Table I shows the taglines of the top global companies (31 out of 49): 42% of these pharma companies have tagline either embedded in their logo or very prominently listed on the header and/or landing page of the company website. In most cases we were able to identify what appeared to be mission (90.7%) and vision (54.6%) company statements. Out of the 49 companies, 36 (73.4%) had values. Mean number of values was  $4.9 \pm 1.7$  SD, median 4, range from 2 to 10.

Company values for the top 50 global companies are shown in Supplementary Table II.

**TABLE I** - Taglines consistently present on the company website of top 50 global companies. Updated to December 2019.

Company	Country HQ	Tagline
<b>Abbvie</b>	<b>US</b>	<b>People. Passion. Possibilities.</b>
Actelion	Switzerland	Committed to PAH – today and tomorrow
Allergan	US	Live boldly
Aspen Pharmacare	South Africa	<b>Healthcare. We care.</b>
AstraZeneca	UK	We believe in what science can do
Bayer	Germany	<b>Science for a better life</b>
Biogen	US	Pioneers in neuroscience
Boehringer Ingelheim	Germany	Value through innovation

TABLE I - (Continued)

Company	Country HQ	Tagline
Celgene	US	<b>Committed to improving the lives of patients worldwide</b>
Chugai	Japan	<b>innovation all for the patients</b>
CSL	US	<b>Biotherapies for life</b>
Daiichi Sankyo	Japan	<b>Passion for innovation. Compassion for patients</b>
Danippon Sunimoto	Japan	<b>Innovation today, healthier tomorrows</b>
Eisai	Japan	<b>The human healthcare</b>
Endo Health Pharma	Ireland	Delivering quality medicines, helping patients in need
Ferring	Switzerland	Helping mothers and babies, from conception to birth
Fresenius	Germany	Forward thinking healthcare
Mallinckrodt Pharma	UK	Managing complexity. Improving lives
Merck KGaA	Germany	Vibrant science and technology
Merck & Co	US	<b>Inventing for life</b>
Mylan	US	Better health for a better world
Novartis	Switzerland	At Novartis, we are reimagining medicine
Novo Nordisk	Denmark	Driving change, together
Ono	Japan	<b>Dedicated to man's fight against disease and pain</b>
Otsuka	Japan	People creating new products for better health worldwide
Pfizer	US	Breakthroughs that change patients' lives
Regeneron	US	Delivering life-transforming medicines
Roche	Switzerland	<b>Doing now what patients need next</b>
Sanofi	France	Empowering life
Takeda	Japan	<b>Better health, brighter future</b>
UCB	Belgium	<b>Inspired by patients. Driven by science.</b>

- Shire excluded from the analysis; Taglines linked to company logo are in bold.

TABLE II - Taglines consistently present on the company website of the convenience sample of selected companies

Name	Country HD	Tagline
Alfasigma	Italy	Pharmaceuticals with passion
Almirall	Spain	<b>Feel the science</b>
Angelini	Italy	<b>In the future since 1919</b>
Baxter	US	At the intersection of saving and sustaining lives
Bial	Portugal	<b>Keeping life in mind</b>
Biocodex	France	<b>Healthcare with passion and conviction</b>
Bracco	Italy	<b>Life from inside</b>
Cantabria Labs	Spain	<b>Celebrate life</b>
Chiesi	Italy	<b>People and ideas for innovation in healthcare</b>
Esteve	Spain	<b>Advancing health together</b>
Expanscience	France	<b>Protecting your health through innovation</b>
Faes Labs	Spain	A lifetime taking care of your health
Ferrer	Spain	At the cutting edge, across the health spectrum, all over the world
Gedeon Richter	Hungary	Health is our mission
Genevrier	France	<b>Your health is our priority</b>
Grunenthal	Germany	Think innovation. Feel life.

(Continued)



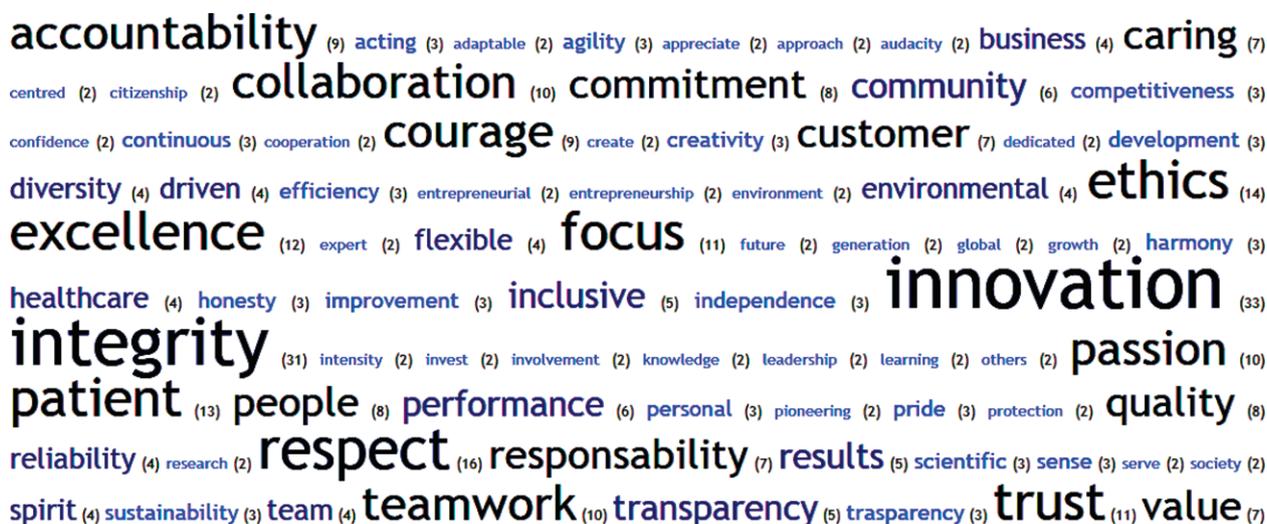


Fig. 2 - Word cloud of words listed at least twice among company values.

The words “life/lives” were the most frequent reported, followed by “patients”, “innovative”, “people/persons”.

Similarly, to have a holistic view of the most frequent values mentioned in pharma corporate statements, we performed an overall word cloud of all the values mentioned. Figure 2 illustrates all the words appearing at least twice within company values. The words “innovation” and “integrity” were by far the most common values, followed by “respect”, “ethics”, “responsibility” and “passion”.

A further, in-depth quantitative analysis of the dataset indicated that the themes and concepts associated with patient

health, quality of life and their engagement and empowerment were most common, since 89.7% of companies referred to those themes. Similarly frequent was the broad theme of innovation (80.4% of companies). On the other hand, reference to themes related to operational excellence and trust and/or access to drugs was significantly less frequent, being discernible in approximately half of the cases (51.6% and 49.5% respectively).

Lastly, we looked to see whether the sizes of the companies or the geographical location of their HQ could have some influence on the type and focus of the words used (Tab. III).

TABLE III - Number of companies with vision and mission and number of values by company size and company HQ location.

	Company size				Company HQ location				
	All companies	Top 50	Other	P for comparison	USA/Canada	Europe/Israel	Japan	Other	P for comparison
Total no of companies	97	49	48		23	59	12	3	
No with vision (%)	53 (54.6)	33 (67.4)	20 (41.7)	<b>0.01</b>	11 (47.8)	29 (49.1)	10 (83.3)	3 (100.0)	0.08
No with mission (%)	88 (90.7)	45 (91.8)	43 (89.6)	0.74	22 (95.6)	53 (89.8)	12 (100.0)	1 (33.3)	0.38
No. (%) with $\geq 1$ value	71 (73.2)	38 (77.6)	33 (68.8)	0.33	14 (60.9)	46 (78.0)	9 (75.0)	2 (66.7)	0.29
No company values (Mean $\pm$ SD)	3.7 $\pm$ 2.8	3.8 $\pm$ 2.5	3.7 $\pm$ 3.0	0.97	3.1 $\pm$ 2.8	4.1 $\pm$ 2.8	3.3 $\pm$ 2.5	3.3 $\pm$ 2.9	0.43
Median no of company values	4	4	4		4	4	3.5	5	

Note: Comparisons were performed between USA/Canada, Europe/Israel and Japan.

The only significant difference was that larger companies seem to include a vision statement more often than smaller companies (67.4% vs. 41.7%,  $p = 0.01$ ). For what concerns the geographical location, although some trends were noticeable, there was no clear indication that this per se plays any relevant role, although Japanese companies seem particularly meticulous in indicating a mission (100%) and a vision (83.3%) on their company websites.

## Discussion

The main purpose of the pharmaceutical industry is to bring to market drugs and devices that help humans to prevent the occurrence of disease and help patients with acute or chronic diseases to live longer lives and/or experience a better quality of life. A very large number of people are employed by pharma companies and therefore the choice of

words in company statements has a direct influence on several million workers worldwide. These two concepts were clearly present in a recent post by Ian Read, Pfizer chairman, in which he stated “The purpose of the pharmaceutical industry is to bring patients innovative new therapies that help them to live longer, healthier lives. That is our reason for existing and is the reason that millions of people come to work for the pharmaceutical industry each day” (6).

Several authors have analysed the content of a mission statement of companies, usually by focussing on specific country such as the United States (7), using parameters such as existential purpose, fundamental values, social responsibility, literary composition and semantic impact, or Italy (8) using the model developed by David (9).

However, the literature on mission, vision and values of pharma companies is relatively scanty (10, 11). To the best of our knowledge, this is the first in-depth analysis performed to collect and cluster the words used by multinational pharma companies when articulating their company statements.

A first analysis of our dataset suggests the possibility to cluster the words into four broad themes/concepts: (1) R&D and Innovation; (2) Value for Patients; (3) Operational Excellence and Trust; (4) Access to Treatment. Not surprisingly, the first two themes were present in the vast majority of company statements (four out of five companies would list either of them), whereas the latter themes were emphasized in only half of company statements. Among company mission and vision statements, “life/lives”, “patients”, “innovative”, “people/persons” were mentioned at least 50 times. On the other hand, words referring to other major healthcare stakeholders appeared very rarely: “professionals” was listed seven times, there was only one mention to “physicians/doctors” and none to “nurses”, “pharmacists” and “payors”. Of note, we did not find any comparative statements (i.e. we are better/larger than our competitors). In fact, when we first started the dataset analysis, we identified one company, Mundipharma, whose tagline was very strongly focussed on competitors and read “we see what others don’t”. However, the statement was recently changed to a simpler, less ambitious, non-comparative statement: “to move medicine forward”.

The lack of focus on the theme of economic and environmental sustainability was somewhat surprising: the term “sustainable” was present only five times and the term “environment” was not used anywhere.

Analysis of the word cloud of the company values indicates that “innovation” and “integrity” are by far the most commonly used words, either of them used in 30 instances or more, with “respect”, “ethics”, “responsibility”, “patient”, “passion” and “team-teamwork” all mentioned in more than 10 instances. It is clear that there is a strong focus towards inward-looking company values while value for the patient, or more generally, the consumer, is somewhat lacking. Overall, the term “innovation” thus emerges as the most quoted word in company statements. On the other hand, words such as “sustainability”, “transparency” and “environment(al)” were rarely mentioned among company values. We expect this to evolve significantly within the next few months/years as sustainable business models, open science, general transparency in business and care for the environment become

even more critical for building a strong company reputation on the web.

### ***Implication for reputation of pharma companies***

Building a strong reputation with patients and consumers is a difficult challenge for companies worldwide. According to studies by the Reputation Institute, no pharma company ranks among the Top 10 companies globally, and their rank is average both in the United States (1) and in France (2). Pharma companies still suffer from some of the lowest familiarity levels across industries and, on the other hand, face a wide variety of reputational challenges, including the increased public and regulatory scrutiny of unaffordable drug costs for new innovative therapies. Their perceived focus on profit vs. societal benefits dents their effort to establish a strong positive reputation. Our analysis suggests that there are still significant areas of improvement in corporate pharma communications. First, not all the companies have a clear tagline that is easy to articulate; second, it is sometimes difficult to dissect their vision and mission or purpose. Third, company values tend to be very much “inward” rather than “outward” looking so that value for their customers is sometimes overlooked. Finally, broader topics such as transparency, economic sustainability and care for the environment are infrequently listed as core company values, indicating that companies are still very much focussed on their core competences and business.

### ***Limitations of our study***

A few important limitations of the study must be mentioned. First, the distinction between mission and vision on some of the websites was not straightforward. In other cases, values were not clearly mentioned on the website but were later identified in company brochures or other material. It is therefore possible that in some cases values are not missing as currently indicated in Supplementary tables II and III.

Second, the companies to be analysed were selected based on a combination of quantitative data (ranking of companies worldwide) and the expert advice of professionals working with these companies in different countries. This advice is by definition based on a somewhat subjective judgement but we felt it was the best approach to have a representative selection of companies under scrutiny.

Third, we did not embark into analysing Chinese HQ pharma companies, since their presence in the major US and European countries is still relatively modest, but we acknowledge that their role will become much more relevant in the next 3 to 5 years and we plan to run specific analyses on them.

## **Conclusions**

This dataset represents a baseline reference that can be useful to follow the evolution in the company communication messages, in light of the rapid changes from an M&A, business and scenario perspective.

The results of our analysis indicate that most multinational pharma companies provide comprehensive statements, focussing their vision and mission statements mostly on their innovative R&D approach and their impact on patient prognosis and their quality of life.

However, an in depth analysis of their alignment with key needs and trending topics is warranted to further engage their customers in order to build their reputation index and ultimately their value within the business community.

## Acknowledgements

The authors are grateful to the following individuals for identifying companies included in our analysis: Christopher Basset (UK), Juan de La Fuente (Spain and Portugal), Thierry Henane (France), Fabian Kaufmann (Germany).

The authors are also thankful to Eric Merkel Sobotta and Maurizio De Cicco for reviewing the manuscript and sharing very helpful comments.

## Disclosures

Financial support: The authors declare no financial support.  
Conflict of interest: The authors have no financial disclosures to declare.

## References

1. Klingemann S. Understanding the state of the U.S. Pharma Industry in 2019. <https://insights.reputationinstitute.com/healthcare-pharma/2019-pharma-research-summary>. Accessed February 27, 2020.
2. Ostrowski M. 2019 France Pharma Rep Track. <https://insights.reputationinstitute.com/homepage/2019-france-pharma-reptrak>. Accessed February 27, 2020.
3. Mirvis P, Googins B, Kinnicutt S. Vision, mission, values: guideposts to sustainability. *Organ Dyn*. 2010;39(4):316-324.
4. Ranking the brands Top 100. <https://www.rankingthebrands.com/The-Brand-Rankings.aspx?rankingID=370>. Accessed February 27, 2019.
5. Poll everywhere. <https://blog.polleverywhere.com/best-word-cloud-generator/>. Accessed February 27, 2020.
6. Why society needs a vibrant pharmaceutical industry: improving patients' lives. <https://www.linkedin.com/pulse/20140612143605-322581966-why-society-needs-a-vibrant-pharmaceutical-industry-improving-patients-lives/>. Accessed February 27, 2020.
7. Brătianu C, Bălănescu GV. Vision, mission and corporate values. A comparative analysis of the top 50 U.S. companies. *Manage Marketing*. 2008;3(3):19-38.
8. D'Amato V, Tosca E, Macchi F. Web based mission statements in top Italian companies. *World J Manage*. 2017;8:18-34.
9. David FR. How companies define their mission. *Long Range Plann*. 1989;22(1):90-97.
10. Azisi S, Hosseinabadi V. Content analysis of the mission statements of Iran, Turkey, India and United States pharmaceutical companies. *Manage Marketing J*. 2014;12(1):52-66.
11. Arefin S, Md. Rajib SU, Bhuiyan YA. Mission statements of pharmaceutical firms in Bangladesh: missing link and probable impact. *J Innovat Sustain*. 2011;2(3):52-58.

# Analisi di minimizzazione dei costi di MD-Knee rispetto all'acido ialuronico nel trattamento di pazienti con osteoartrosi del ginocchio

Alberto Migliore<sup>1</sup>, Roberto Ravasio<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Operative Unit of Rheumatology "S. Pietro Fatebenefratelli" Hospital, Roma - Italy

<sup>2</sup>Health Publishing & Services, Milano - Italy

## A cost-minimization analysis of MD-Knee versus hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis

**Introduction:** The administration by injection of hyaluronic acid (HA) for 3-5 weeks is effective in the treatment of patients with knee osteoarthritis (OA). Other products for intra-articular use have been recently introduced for the treatment of OA. Among these, a medical device, MD-Knee, produced by Guna S.p.A.; this study aims to estimate the cost-minimization of MD-Knee versus HA in the treatment of knee osteoarthritis.

**Methods and Results:** We performed a cost-minimization analysis (CMA). The CMA was conducted from the perspective of the Italian National Health Service (iNHS). Only direct medical costs (MD-Knee and HA) were considered. We performed a sensitivity analysis to test the robustness of the results. The mean 6-months cost per patient was € 75,00 with MD-Knee and € 185,00 with HA.

**Conclusion:** From the Italian National Health Service's perspective, MD-Knee appears to be the cost-saving therapeutic option compared with HA in the treatment of patients with knee osteoarthritis.

**Keywords:** Cost, Hyaluronic acid, Italian NHS, MD-Knee, SUPARTZ

## Introduzione

L'osteoartrosi (OA) è una malattia degenerativa cronica articolare caratterizzata da un danno progressivo della cartilagine articolare e dell'osso sottostante (1). Rappresenta una delle malattie croniche più comuni, con una prevalenza dell'11% e del 24% nella popolazione adulta per l'OA dell'anca e del ginocchio, rispettivamente (1). Nel 2017 si stima che circa 303 milioni di persone siano stati colpiti da OA in tutto il mondo (2). L'OA, di maggiore prevalenza nella popolazione anziana, è la causa più comune di disabilità, inclusi la limitazione delle attività quotidiane e, soprattutto, il dolore (1). Quest'ultimo è accentuato dai movimenti e diminuisce con il riposo, ma, con il progredire della malattia, può presentarsi anche a riposo. Il *burden of disease* associato alle malattie muscoloscheletriche è in continuo aumento, diventando, nel 2015, la seconda causa di disabilità (*years lived with disability*, YLDs) (3).

Diversi studi hanno, inoltre, indagato l'esistenza di una possibile relazione tra OA del ginocchio e mortalità prematura, individuando nella presenza della malattia muscoloscheletrica un indicatore di risultato sfavorevole a causa delle limitazioni che essa induce sulle attività quotidiane e sulla funzionalità fisica dei soggetti colpiti (4-8).

Il termine "grave" è stato definito dalla FDA in presenza di una malattia o di una condizione associate a una morbidità che determina un significativo impatto negativo sulla vita quotidiana di un individuo (9). L'OA presenta tutte le caratteristiche di una condizione grave. Essa limita lo svolgimento delle principali attività quotidiane di una persona (camminare, mangiare, comunicare o prendersi cura di se stessi o di altri familiari), causa un invecchiamento precoce delle persone a causa della perdita di funzionalità all'interno della società e determina un aumento del rischio di mortalità rispetto alla popolazione generale (9).

Dal momento che l'aspettativa di vita della popolazione generale è in continuo aumento, ci si aspetta in crescita anche il numero di persone con OA.

Con la finalità di ridurre il dolore e di raggiungere una condizione clinica ottimale per la gestione dell'OA, le Linee Guida internazionali raccomandano l'uso di una strategia terapeutica che include: 1) trattamento non farmacologico (fisioterapia e riabilitazione), 2) trattamento farmacologico (anti infiammatori non steroidei, analgesici, agenti condroprotettori e trattamenti intra-articolari) e 3) trattamento chirurgico (stadio avanzato della malattia) (10-15).

Nell'ultimo decennio, molta enfasi è stata posta sulla gestione non farmacologica (1). Tuttavia, forse perché le

Received: May 5, 2020

Accepted: May 20, 2020

Published online: June 12, 2020

## Corresponding author

Roberto Ravasio  
Health Publishing & Services  
Piazza Duca d'Aosta 12  
20124 Milano - Italy  
rravasio@aboutpharma.com

raccomandazioni ad essa associate non sono state sufficientemente chiare in merito a tempistiche, intensità, frequenza, durata e modalità di effettuazione, secondo diversi studi la gestione non farmacologica dell'OA non ha sempre fornito un risultato assistenziale ottimale (16,17).

Anche se le evidenze scientifiche ne suggeriscono una bassa efficacia, il paracetamolo viene ampiamente raccomandato nel trattamento analgesico delle prime fasi dell'OA. Però, dal momento che, nella popolazione generale (specialmente a fronte di elevati dosaggi), è associato alla presenza di eventi avversi gastrointestinali, cardiovascolari, epatici e renali, sarebbe necessaria un'attenta valutazione del suo impiego (18).

Tra le opzioni farmacologiche, l'acido ialuronico, somministrato per via infiltrativa, riveste un ruolo di primaria importanza poiché consente il controllo del dolore e il miglioramento della mobilità articolare, soprattutto nel ginocchio (19). Studi clinici controllati in doppio cieco ne hanno dimostrato la superiorità in termini di efficacia rispetto a soluzioni saline, artrocentesi e trattamenti con FANS, oltre a un eccellente profilo di tollerabilità (20,21). Il meccanismo d'azione dell'acido ialuronico è ben conosciuto e, oltre a garantire le proprietà viscoelastiche del liquido sinoviale, svolge un importante ruolo nel mantenere le caratteristiche strutturali e funzionali della cartilagine articolare (20,21). La viscosupplementazione è l'intervento che prevede l'infiltrazione intra-articolare di acido ialuronico. Tra gli acidi ialuronici attualmente disponibili, SUPARTZ® è quello più analizzato negli studi clinici e più utilizzato nella pratica (22).

Dal 2010, il trattamento delle patologie dolorose e degenerative dell'apparato locomotore e di sostegno si avvale di un innovativo approccio terapeutico che prevede l'utilizzo di *Medical Device* (MD) iniettabili a base di collagene suino. Tra questi è attualmente presente sul mercato MD-Knee (Guna S.p.A.), un dispositivo medico disponibile in flaconcini di soluzione iniettabile a base di collagene di origine suina. La scelta di utilizzare collagene di suino è dettata, oltre che dalla somiglianza biochimica, dal fatto che i tessuti di suino hanno mediamente un contenuto di collagene molto elevato (19). Lo scopo dell'introduzione in loco del collagene è strutturale, poiché il supporto meccanico fornito dal collagene rappresenta un'efficace impalcatura naturale di sostegno (bio-scaffold). Il collagene, infatti, rimpiazza, rinforza e protegge cartilagini, tendini, legamenti e capsule articolari (23-26).

## Obiettivo

Lo scopo della presente valutazione economica è confrontare, nella prospettiva ospedaliera, il beneficio e il costo di trattamento associati a MD-Knee e SUPARTZ® nel trattamento dell'OA del ginocchio.

## Materiali e metodi

### Premessa

La prima fase della presente valutazione economica è stata caratterizzata dalla conduzione di una revisione della letteratura, effettuata tramite la consultazione della banca dati PubMed, per verificare la presenza di studi clinici che

avessero confrontato direttamente (*head-to-head*) le due opzioni di trattamento farmacologico. Un solo studio clinico ha soddisfatto tale requisito (22), le cui principali caratteristiche vengono riassunte nel paragrafo "dati clinici".

### Dati clinici

Lo studio clinico (randomizzato, doppio cieco, prospettico e multicentrico), condotto in Italia da Martin et al. (22), ha valutato la non inferiorità di MD-Knee rispetto all'acido ialuronico (SUPARTZ®) nel trattamento dei pazienti con OA del ginocchio.

L'arruolamento dello studio è iniziato a marzo 2013 e si è concluso a settembre 2013. Sono stati considerati solo i pazienti con OA sintomatica del ginocchio (si rimanda alla pubblicazione per gli specifici criteri di inclusione e di esclusione). Complessivamente, sono stati arruolati 64 pazienti, di cui 32 in trattamento con MD-Knee e 32 con SUPARTZ®. Per ciascun paziente, lo studio ha previsto un totale di 3 visite, una all'arruolamento e una a 3 e a 6 mesi dall'arruolamento. Lo schema posologico adottato per le due opzioni prevedeva, per MD-Knee, la somministrazione, con iniezione intra-articolare, di 4 mL di collagene (due flaconcini da 2 mL) una volta a settimana per 5 settimane consecutive e, per SUPARTZ®, sempre con iniezione intra-articolare, la somministrazione di 2,5 mL di acido ialuronico una volta a settimana per 5 settimane consecutive. L'endpoint primario dello studio è stato il *Lequesne Knee Index* (LKI), mentre la *Visual Analogue Scale* (VAS) e il questionario SF-36 sono stati gli endpoint secondari (27). Il LKI ha valutato la gravità dell'OA del ginocchio, mentre VAS e questionario SF-36 hanno valutato, rispettivamente, variazioni di dolore e stato fisico-mentale dei pazienti trattati.

Le principali caratteristiche demografiche dei due gruppi di trattamento sono risultate ben bilanciate all'arruolamento e descritte nella Tabella I. Al follow up a 3 e a 6 mesi, i valori associati a LKI e VAS hanno evidenziato un significativo miglioramento in entrambi i gruppi rispetto all'arruolamento, senza osservare differenze statisticamente significative. Non c'è stata, inoltre, alcuna differenza statisticamente significativa nel punteggio del questionario SF-36. I risultati mostrano che entrambe le opzioni farmacologiche sono risultate

**TABELLA I** - Principali caratteristiche demografiche all'arruolamento (22)

Parametri	MD-Knee	SUPARTZ®
	(n. = 32)	(n. = 32)
Età (anni ± DS)	69,41 ± 8,42	69,97 ± 9,5
Femmine, n. (%)	25 (86,2%)	20 (64,5%)
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	27,2 ± 3,78	27,3 ± 3,56
Kellgren e Lawrence grado II, n. (%)	15 (51%)	17 (55%)
Kellgren e Lawrence grado III, n. (%)	14 (44%)	14 (44%)
LKI ± DS	12,45 ± 2,63	12,6 ± 3,48
SF-36 ± DS	91,41 ± 20,01	93,07 ± 17,3
VAS ± DS	7,67 ± 1,41	7,42 ± 1,35

ugualmente efficaci nel ridurre i sintomi dell'OA del ginocchio a 6 mesi dall'inizio del trattamento.

### Tecnica di valutazione

Dato che lo studio clinico (22) non ha evidenziato differenze di efficacia, si è ritenuto corretto confrontare MD-Knee e SUPARTZ® tramite un'analisi di minimizzazione dei costi (*cost-minimization analysis*, CMA), ponendo, così, l'accento sui soli costi farmacologici.

### Orizzonte temporale

In accordo con il periodo di osservazione dello studio clinico di riferimento (22), è stato adottato un orizzonte temporale di analisi pari a 6 mesi, ovvero di 26 settimane.

### Prospettiva di analisi

Dal momento che i due farmaci non sono attualmente rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN) e che tendenzialmente le relative somministrazioni vengono effettuate in ambito ospedaliero (ambulatorio o day hospital), la prospettiva di analisi qui adottata è quella dell'ospedale, nell'ipotesi che la stessa struttura si faccia carico dell'acquisto.

### Consumo di risorse e costi unitari

Il consumo dei due regimi terapeutici è stato valorizzato moltiplicando i dosaggi indicati nello studio clinico (22) per i relativi prezzi di mercato (prezzo al pubblico). Sono stati considerati un prezzo al pubblico di € 75,00 per una confezione da 10 flaconcini da 2 mL di MD-Knee e un prezzo al pubblico di € 185,00 per una confezione da 5 pezzi da 2,5 mL di SUPARTZ®. Coerentemente con l'obiettivo dello studio (stimare i costi incrementali tra le due terapie) e con la tecnica di valutazione economica adottata (CMA), non è stato considerato alcun costo associato alla somministrazione, in quanto assunto uguale in entrambi i casi (una somministrazione settimanale per 5 settimane consecutive). Dal momento che lo studio clinico di riferimento (22) non ha identificato differenze significative in termini di tollerabilità, non sono stati considerati costi per la gestione di eventuali eventi avversi correlati al trattamento somministrato.

### Analisi di sensibilità

Come indicato dalle Linee Guida redatte dal gruppo AIES (Associazione Italiana di Economia Sanitaria) (28), l'analisi di sensibilità dovrebbe analizzare in modo approfondito l'incertezza del risultato del caso base (o caso di riferimento, CDR). In questa valutazione, l'analisi dell'incertezza è stata effettuata esclusivamente in riferimento ai prezzi di acquisto delle due opzioni farmacologiche. A questo proposito, per stimare l'incertezza relativa a tale variabile, è stata condotta un'analisi della soglia (*threshold analysis*), con l'obiettivo di stimare per quali riduzioni del prezzo di acquisto le due opzioni risulterebbero costo-neutrale.

## Risultati

### Analisi di minimizzazione dei costi

La Tabella II riporta i risultati della CMA descrivendo il costo medio di trattamento per le due alternative terapeutiche.

TABELLA II - Risultati dell'analisi di minimizzazione dei costi

Parametri	A	B
	MD-Knee	SUPARTZ®
Dose per somministrazione	4 mL	2,5 mL
Costo per somministrazione	€ 15,00	€ 37,00
N. somministrazioni totali	5	5
Costo medio di trattamento	€ 75,00	€ 185,00
<b>Differenza (A-B)</b>	<b>-€ 110,00</b>	

Appare evidente come, a fronte di un minor costo per singola somministrazione (€ 15,00 vs € 37,00), il paziente trattato con MD-Knee sia caratterizzato dal minor costo medio di trattamento (€ 75,00 vs € 185,00), determinando un risparmio di € 110,00 per l'intero ciclo di trattamento.

### Analisi di sensibilità

L'analisi della soglia condotta per stimare l'incertezza associata al prezzo al pubblico mostra come, mantenendo costante il prezzo di MD-Knee (caso base), solo a fronte di una sensibile riduzione del prezzo di SUPARTZ® (-59,5%) le due alternative terapeutiche sarebbero costo-neutrale, ovvero determinerebbero lo stesso costo medio per paziente trattato (Fig. 1).

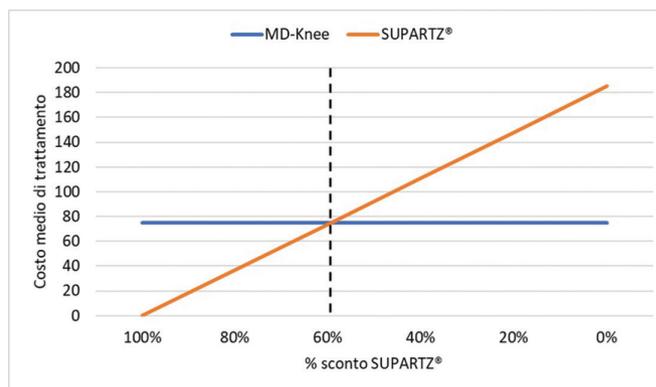


Fig. 1 - Analisi della soglia.

## Discussione

L'OA è una condizione clinica che caratterizza gran parte della popolazione, soprattutto anziana. Il costante e continuo invecchiamento della popolazione, in virtù di una crescita dell'aspettativa di vita, lascia facilmente ipotizzare che, nel prossimo futuro, sarà sempre maggiore il numero di soggetti affetti da questa patologia, di cui circa un quarto con osteoartrosi del ginocchio.

Come evidenziato da alcuni studi pubblicati in letteratura, l'adozione di una strategia non farmacologica non sempre si è rivelata una misura efficace nell'affrontare l'OA (16,17). Per questo motivo, l'identificazione di un'opzione farmacologica in grado di garantire un'adeguata risposta clinica e, al contempo, di ritardare o prevenire l'intervento chirurgico diventa

fondamentale nell'affrontare l'OA. Tra i trattamenti farmacologici, la somministrazione dell'acido ialuronico ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto all'uso di anti-infiammatori non steroidei o di analgesici (20,21). Il successivo arrivo sul mercato di *Medical Device* iniettabili a base di collagene suino ha rappresentato un'opzione di equivalente efficacia nella gestione dell'OA del ginocchio, come anche indicato dallo studio di confronto diretto condotto in Italia da Martin et al. (22).

A parità di efficacia (22), un successivo driver di scelta terapeutica potrebbe essere rappresentato dal costo di trattamento, soprattutto se considerato all'interno di un più ampio discorso di sostenibilità della spesa sanitaria.

Alla luce di quanto riportato sopra, si è scelto, in questa sede, di condurre un'analisi di minimizzazione dei costi finalizzata a confrontare, lungo un orizzonte di sei mesi, il costo associato a MD-Knee, un *Medical Device* iniettabile a base di collagene suino, rispetto a SUPARTZ®, una soluzione a base di acido ialuronico. Dal momento che entrambi i farmaci non vengono rimborsati dal SSN, come prospettiva di analisi è stata adottata quella dell'ospedale, nell'ipotesi che la stessa struttura si faccia carico dell'acquisto dei farmaci. Il risultato dell'analisi di minimizzazione ha evidenziato per MD-Knee (€ 75,00) un minor costo medio di trattamento, pari a € 110,00, rispetto a SUPARTZ® (€ 185,00). Dal momento che sono stati considerati i relativi prezzi al pubblico, per tenere conto di eventuali scontistiche concesse alle strutture ospedaliere in caso di acquisto di grossi quantitativi di farmaco, è stata condotta un'analisi della soglia, per verificare a quale riduzione del prezzo di SUPARTZ®, mantenendo costante quello di MD-Knee, le due alternative risulterebbero costo-neutrali. Allo stato attuale, sarebbe necessaria una riduzione di quasi il 60% del prezzo di SUPARTZ®, affinché il costo medio di trattamento risultasse uguale per entrambe le alternative. Non è stato fatto in questa sede, ma sarebbe interessante condurre una breve indagine per verificare quale siano, in media, gli effettivi prezzi praticati alle strutture ospedaliere per l'acquisto dei due farmaci.

Il risultato a vantaggio di MD-Knee, espresso in termini di minor costo medio di trattamento, potrebbe essere esteso anche se l'analisi fosse stata condotta considerando la prospettiva del paziente e, quindi, ipotizzando che non fosse l'ospedale a farsi carico dell'acquisto del farmaco, ma il paziente stesso. In questo caso potremmo parlare di un minore impatto sul costo sociale dell'OA del ginocchio.

La presente analisi deve essere letta alla luce di alcune osservazioni, prima fra tutte quella di avere realizzato il confronto lungo un orizzonte temporale di soli sei mesi, rispetto, probabilmente, a un follow-up maggiore richiesto dalla gestione dell'OA del ginocchio. Il confronto economico riflette, di fatto, l'arco temporale di osservazione adottato dallo studio clinico di riferimento (22) e si è, quindi, ritenuto più corretto non estrapolare da un orizzonte temporale più ampio i risultati dello stesso. Una seconda osservazione riguarda il fatto che, nella valutazione economica tra gli acidi ialuronici disponibili, sia stato considerato il solo SUPARTZ®. Tale scelta è avvenuta per due motivazioni: la prima è che SUPARTZ® è ampiamente utilizzato nella pratica clinica e si è dimostrato efficace in precedenti studi e la seconda è che, in letteratura, non sono presenti confronti diretti di MD-Knee

rispetto ad altri tipi di acido ialuronico (p. es., reticolato, alto peso molecolare), non consentendo, quindi, di fatto, di trarre conclusioni definitive sull'efficacia del dispositivo medico MD-Knee rispetto a questi ultimi.

## Conclusioni

Sulla base dei risultati qui trovati, si ritiene che, per quanto riguarda la gestione dell'osteoartrosi del ginocchio, MD-Knee rappresenti, per l'ospedale (o per il paziente), un'opzione più efficiente rispetto a un acido ialuronico di medio peso molecolare come SUPARTZ®, in quanto, a parità di tossicità e di efficacia, determina un minore costo medio di trattamento lungo un orizzonte temporale di 6 mesi.

## Disclosures

Financial support: This research was made possible by an educational grant from Guna S.p.A.

Conflict of interest: None of the authors has financial interest related to this study to disclose.

## Bibliografia

1. Linda Fernandes, Kåre B Hagen, Johannes W J Bijlsma, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1125-35.
2. Kloppenburg M, Berenbaum F. Osteoarthritis year in review 2019: epidemiology and therapy. *Osteoarthritis Cartilage.* 2020;28(3):242-8.
3. Sebbag E, Felten R, Sagez F, Sibilia J, Devilliers H, Arnaud L. The world-wide burden of musculoskeletal diseases: a systematic analysis of the World Health Organization Burden of Diseases Database. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):844-8.
4. Kluzek S, Sanchez-Santos MT, Leyland KM, et al. Painful knee but not hand osteoarthritis is an independent predictor of mortality over 23 years follow-up of a population-based cohort of middle-aged women. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10):1749-56.
5. Cleveland RJ, Alvarez C, Schwartz TA, et al. The impact of painful knee osteoarthritis on mortality: a community-based cohort study with over 24 years of follow-up. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(4):593-602.
6. Corsi M, Alvarez C, Callahan LF, et al. Contributions of symptomatic osteoarthritis and physical function to incident cardiovascular disease. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):393.
7. Turkiewicz A, Kiadaliri AA, Englund M. Cause-specific mortality in osteoarthritis of peripheral joints. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(6):848-54.
8. Hawker GA, Croxford R, Bierman AS, et al. All-cause mortality and serious cardiovascular events in people with hip and knee osteoarthritis: a population based cohort study. *PLoS One.* 2014;9(3):e91286.
9. OARSI. Osteoarthritis: A Serious Disease, Submitted to the U.S. Food and Drug Administration. December 1, 2016. [https://www.oarsi.org/sites/default/files/library/2018/pdf/oarsi\\_white\\_paper\\_oa\\_serious\\_disease121416\\_1.pdf](https://www.oarsi.org/sites/default/files/library/2018/pdf/oarsi_white_paper_oa_serious_disease121416_1.pdf).
10. Conrozier T, Monfort J, Chevalier X, et al. EUROVISCO Recommendations for Optimizing the Clinical Results of Viscosupplementation. *Osteoarthritis Cartilage.* 2020;11(1):47-59. Epub 2018 Jun 21.

11. Raman R, Henrotin Y, Chevalier X, et al. Decision Algorithms for the Retreatment with Viscosupplementation in Patients Suffering from Knee Osteoarthritis: Recommendations from the EUROpean VIScosupplementation CONsensus Group (EUROVISCO). *Cartilage*. 2018;9(3):263-75.
12. Cooper C, Rannou F, Richette P, et al. Use of Intraarticular Hyaluronic Acid in the Management of Knee Osteoarthritis in Clinical Practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(9):1287-96.
13. Paoloni M, Bernetti A, Belelli A, et al. Appropriateness of clinical and organizational criteria for intra-articular injection therapies in osteoarthritis. A Delphi method consensus initiative among experts in Italy. *Ann Ist Super Sanita*. 2015;51(2):131-8.
14. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337-50.
15. Trojjan TH, Concoff AL, Joy SM, Hatzenbuehler JR, Saulsberry WJ, Coleman CI. AMSSM scientific statement concerning viscosupplementation injections for knee osteoarthritis: importance for individual patient outcomes. *Br J Sports Med*. 2016;50(2):84-92.
16. Broadbent J, Maisey S, Holland R, et al. Recorded quality of primary care for osteoarthritis: an observational study. *Br J Gen Pract*. 2008;58:839-43.
17. Snijders GF, den Broeder AA, van Riel PLCM, et al. Evidence-based tailored conservative treatment of knee and hip osteoarthritis: between knowing and doing. *Scand J Rheumatol*. 2011;40:225-31.
18. Conaghan PG, Arden N, Avouac B, Migliore A, Rizzoli R. Safety of Paracetamol in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl. 1):7-14.
19. Ruiu DE. Medical Device iniettabili a base di collagene. Stato dell'arte e overview degli studi clinici. *Advanced Therapies*. Numero 1. 2012.
20. Maheu E, Bannuru RR, Herrero-Beaumont G, Allali F, Bard H, Migliore A. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(4):563-72.
21. Cooper C, Rannou F, Richette P, et al. Use of Intraarticular Hyaluronic Acid in the Management of Knee Osteoarthritis in Clinical Practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(9):1287-96.
22. Martin LSM, Massafra U, Bizzi E, Migliore A. A double blind randomized active controlled clinical trial on the intra-articular use of Md-Knee versus sodium hyaluronate in patients with knee osteoarthritis ("Joint"). *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:94.
23. Di Cesare ML, Micheli L, Zanardelli M, Ghelardini C. Low dose native type II collagen prevents pain in a rat osteoarthritis model. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:228.
24. Naraoka T, Ishibashi Y, Tsuda E, Yamamoto Y, Kusumi T, Toh S. Periodic knee injections of collagen tripeptide delay cartilage degeneration in rabbit experimental osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R32.
25. Xiao D, Hu J, Chen K, Man C, Zhu S. Protection of articular cartilage by intra-articular injection of NEL-like molecule 1 in temporomandibular joint osteoarthritis. *J Craniofac Surg*. 2012;23(1):e55-8.
26. Milani L. Un nuovo e raffinato trattamento iniettivo delle patologie algiche dell'Apparato locomotore. Le proprietà bio-scaffold del collagene e suo utilizzo clinico. *La Med Biol*. 2010;3:3-15.
27. Pham T, van der Heijde D, Altman RD, et al. OMERACT-OARSI initiative: osteoarthritis research society international set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthr Cartil*. 2004;12(5):389-99.
28. Gruppo di lavoro AIES (coordinato da G. Fattore). Proposta di Linee Guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *PharmacoEconomics-Italian Research Articles*. 2009;11:83-93.

# Pronation technique in ARDS patients

Raffaele Di Fenza<sup>1,2</sup>, Hedwige Gay<sup>1,2</sup>, Martina Favarato<sup>1,2</sup>, Isabella Fontana<sup>2</sup>, Roberto Fumagalli<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine and Surgery, University of Milan-Bicocca, Monza - Italy

<sup>2</sup>Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Niguarda Ca' Granda, Milan - Italy

## Abstract

In severe acute respiratory distress syndrome (ARDS), characterized by the ratio of arterial partial pressure of oxygen over fraction of inspired oxygen (P/F) less than 150 mm Hg, pronation cycles are the only intervention that showed improved survival, in combination with protective ventilation. The physiological advantages of performing pronation cycles, such as the improvement of oxygenation, better tidal volume distribution with increased involvement of dorsal regions, and easier drainage of secretions, overcome the possible complications, that is, endotracheal tube occlusion or misplacement, pressure ulcers, and brachial plexus injury. However, the incidence of complications is dramatically lower in intensive care units with expertise, adopting prone positioning in daily practice.

In this video we are proposing step by step an easy and ergonomic technique to perform pronation maneuvers in patients with severe ARDS. Recent literature suggests that a high percentage of these patients are treated without undergoing pronation cycles.

The main purpose of this video is to help increase the number of intensive care units worldwide commonly performing pronation cycles in patients that have indications to be pronated, in order to decrease healthcare burden and costs directly caused by ARDS.

Proper intensive care unit staff training is fundamental in minimizing the risks associated with the maneuver for both patients and operators; and diffusion of a safe technique encouraging the operators is the second main purpose of this video.

**Keywords:** ARDS, ICU, Mechanical ventilation, Pronation



## Overview

This video provides a technical guide on performing a pronation maneuver in patients affected by severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) in whom cycles of ventilation in the prone position are indicated. Our approach is focused on patient safety and ergonomics and the aim of this brief video is to encourage prone position ventilation among intensive care units worldwide.

Prone positioning allows a reduction in the occurrence of ventilator-induced lung injury, which is one of the main complications in patients with ARDS and is due to the condition known as “baby lung.” In the context of an altered lung architecture, nonprotective ventilation causes stress and strain on lung fibers, generating volutrauma and barotrauma when they reach their rupture point.

The association between protective ventilation combined with prone positioning and mortality benefits in selected patients with severe ARDS has been clearly shown (1).

The physiological advantages of performing pronation cycles include improvement of oxygenation, decrease of physiological dead space with increased functional residual capacity, better tidal volume distribution with increased involvement of dorsal regions, better ventilation-to-perfusion ratio, and easier drainage and aspiration of secretions.

However, according to recent studies, no more than 15% of patients with severe ARDS undergo pronation cycles (2,3).

**Received:** May 29, 2020  
**Accepted:** June 22, 2020  
**Published online:** July 15, 2020

## Corresponding author

Roberto Fumagalli  
Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine  
Niguarda Ca' Granda  
Piazza Ospedale Maggiore, 3  
20162 Milan - Italy  
roberto.fumagalli@unimib.it

As mentioned, improvement in overall survival has been observed only in selected groups of patients: pronation cycles should be reserved only in cases of severe ARDS, they should be started early during the disease course, cycles should last at least 16 hours, and their discontinuation should not be time based but rather follow physiological criteria (e.g., observing reduction of ventilator requirements or prone positioning efficacy, evaluating changes in dead space, and improvement of oxygenation). Neuromuscular blockade is indicated. Major complications, such as loss of vascular access, airway obstruction, unintended extubation, and increased vasopressor requirements, occur more frequently in the prone compared to the supine position. However, frequent use of pronation cycles when indicated is encouraged, given that the incidence of these complications is dramatically lower in intensive care units that adopt prone positioning in their daily practice (4).

## Indications

Pronation cycles are indicated in patients affected by ARDS with a ratio of arterial partial pressure of oxygen over fraction of inspired oxygen ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) of less than 150 mm Hg. Patients should undergo the first cycle of ventilation in the prone position within 48 hours of diagnosis (4).

## Contraindications

Pronation cycles are not indicated in patients with elevated intracranial pressure, in those with massive hemoptysis, and in case of cardiovascular instability with a high risk of cardiac arrest. Recent sternotomy, large ventral burns, severe facial or neck trauma, and spine instability are other contraindications (5). Nonexperienced ICU staff should not be engaged in pronation maneuvers without proper training.

## Equipment

A slide sheet is necessary to perform the mechanical part of a pronation maneuver effectively and safely. The minimum number of operators required is three, but this may vary based on the type of patient. If extracorporeal membrane circulation is ongoing, at least two more operators should secure the movement of cannulae (at least one person per cannula). Ventilation should be set to deliver no more than 6 mL of tidal volume per kilogram of ideal body weight and neuromuscular blockade is indicated (1). Close attention to all central lines is mandatory, together with repeated zeroing of transducers after the maneuver. Suction of endotracheal tube, nasogastric tube, and the oral cavity before the maneuver is necessary. Once the patient has been proned, the placement of anti-decubitus devices is advised in order to increase protection of pressure points. Frequent reassessment of pressure points is recommended, especially of the shoulders, face, and anterior pelvis (5).

## Procedure

The mechanical part of pronation is carried out by a single operator without significant effort. A slide sheet is folded lengthwise into two symmetrical parts and passed under the

patient's body with the help of a second operator so that the folded side is on the side of the first operator. The neck may be gently rotated (and kept rotated throughout the maneuver) toward the intended rotation side, so that patient's head and airway rotate only once, and no further position adjustments of these parts are needed. Arms should not be placed along the patient's chest; conversely hands should be placed on the patient's thighs.

This approach conveys many advantages: the shoulders, and the nervous structures in particular (i.e., the brachial plexus), are stretched less, making pronation less traumatic and reducing the risk of nerve damage. Moreover, operators are more comfortable when performing an in-axis rotation of the patient. The leg opposite to the side of rotation should be crossed over the other (e.g., the left leg if the patient will be rotated to the right). In this way the leg that lays on the side of rotation is kept straight and continues the body axis inferiorly.

In order to pronate the patient, it is advisable to slightly rotate the patient to obtain a smoother passage of the slide sheet. The operator who is holding the folded side of the slide sheet grabs its upper fold and pulls it to rotate the patient to the intended side. Once the position on the side is secured with the help of the second operator, the first operator pulls the slide sheet once again to complete the rotation. Once the patient has reached the desired position, operators can grab the lower fold of the slide sheet and easily take it off. A third operator is mandatory and oversees the ventilator circuit. He must ensure that the circuit will not be placed under tension throughout the maneuver by making it as loose as possible and must also secure the endotracheal tube or tracheostomy to the patient's airway throughout the maneuver. Disconnection may cause loss of alveolar recruitment and decrease the patient's respiratory system compliance.

It is strongly advised to have an anesthesiologist or other airway specialist available on-site in case of loss of airway. If the patient has chest or abdominal drains they must be clamped before performing the maneuver and their lines must be placed to the opposite direction in order to anticipate the rotation and not cross over once the patient is proned.

The same approach should be taken in the presence of extracorporeal membrane circulation cannulae. In this case more operators are needed, and each cannula must be secured to the body throughout the maneuver, so generally two, but in cases such as venous-venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), even three more operators are necessary. The head is gently turned and accompanied to anticipate its rotation, while the leg opposite to the desired rotation side must be crossed on the other one as previously stated. The operators make sure that all lines including pulse oximetry, urinary catheter, central venous, and arterial lines are continuously checked and must be loose enough to prevent both line disconnections and development of pressure ulcers caused by devices eventually lying under the patient. Electrocardiography electrodes are usually removed and replaced once pronation is completed.

To rotate the patient, the first operator grabs the upper fold of the slide sheet and pulls it to roll the patient on his side. The second operator holds the patient while the third operator keeps the airway secured.

All operation must be well synchronized between the operators; there should be a team leader designed before the maneuver and setting the pace throughout the procedure. The team must continuously reassess the position of all lines and wires to prevent unintended disconnections and kinking. No device should lie under the patient's body to avoid the development of decubitus ulcers. Once the patient has been put in the desired position, operators can grab the lower fold of the slide sheet and easily take it off. Pressure points are identified and optimized with pads, guards, and pillows where needed. Special attention must be paid to bony surfaces, the face, and the eyes (for which specific glasses are available). Extra rotation of the shoulder must be carefully avoided to reduce the risk of luxation and brachial plexus injury. If the patient has a tracheostomy, we suggest tilting the patient's torso on one side to decrease the pressure on the neck area. To restore the desired horizontal position of the patient, the bed can be slightly tilted to the opposite side.

## Complications

Possible complications of ventilation in the prone position include airway-related complications, such as increased oral or endotracheal tube secretions causing endotracheal tube occlusion; endotracheal tube misplacement is another possible danger, especially during the pronation and supination maneuvers, which may be complicated by accidental extubation.

Gattinoni et al. (6) studied the incidence of complications related to prone positioning during a 10-day study period: airway obstruction due to secretions was reported in 39.3% of patients, while tube misplacement leading to accidental extubation occurred in only 0.5% of patients.

Kinking of catheters must be assessed and, where present, corrected. Displacement of thoracic drains is a relatively frequent event (3.9%), especially during position changes (6). Increased gastric residual volume and elevated intra-abdominal pressure are reported complications, consequently vomiting is a possible event in prone position (7.6%) (6).

As shown previously, much effort must be placed in preventing pressure ulcers and facial edema, which represent the most prevalent complications during prone position.

Moreover, brachial plexus injury must be prevented by careful positioning of shoulders and arms (5,7).

The number of complications is directly correlated with the time spent by the patient in the prone position (7).

## Summary

Cycles of ventilation in the prone position are life-saving procedures in patients with severe ARDS and should not be avoided or delayed. Careful planning and continuous training are fundamental in limiting the incidence of complications.

## Acknowledgments

The authors wish to acknowledge Liliana Trotta NP, Dr. Riccardo Pinciroli and Koen De Doncker PT for their contribution in video making and editing. The authors wish to thank Dr Dario Winterton for proofreading this manuscript.

## Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest. Financial support: This article received no external funding.

## References

1. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-2168.
2. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016;315(8):788-800.
3. Zheng X, Jiang Y, Jia H, Ma W, Han Y, Li W; Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(14):1335-1345.
4. Scholten EL, Beitler JR, Prisk GK, Malhotra A. Treatment of ARDS with prone positioning. *Chest*. 2017;151(1):215-224.
5. Messerole E, Peine P, Wittkopp S, Marini JJ, Albert RK. The pragmatics of prone positioning. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(10):1359-1363.
6. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001;345(8):568-573.
7. Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302(18):1977-1984.

# Da un modello assistenziale “centrato sul paziente” ad un “ecosistema di engagement”: il modello ASUGI

Guendalina Graffigna<sup>1</sup>, Serena Barello<sup>1</sup>, Caterina Bosio<sup>2</sup>, Maria Giulia Olivari<sup>3</sup>

<sup>1</sup>EngageMinds HUB – Consumer, Food & Health Engagement Research Center, Department of Psychology, Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano - Italia

<sup>2</sup>EngageMinds HUB – Consumer, Food & Health Engagement Research Center, Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano - Italia

<sup>3</sup>Department of Psychology Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano - Italia

Ai tempi della pandemia da COVID-19, soprattutto a seguito delle prime settimane di emergenza e di faticosa gestione sanitaria dei casi di contagio, è ormai evidente come un sistema di cura unicamente ospedale centrico presenti dei limiti. Al contrario risulta di primaria importanza operare un'integrazione ancora più sinergica ed efficace tra aziende sanitarie e territorio, dove i cittadini e la comunità possano essere attivamente coinvolti. In questa prospettiva, un recente articolo pubblicato sulla rivista *Innovations in Care Delivery* da Nacoti e colleghi (1) sottolinea come il modello della cura “centrato sul paziente” sia stato messo in crisi dall'emergenza per il COVID-19 in Italia. In effetti, l'obiettivo da anni perseguito (talvolta millantato) di mettere il paziente al centro dell'azione dei diversi professionisti sanitari presenta dei rischi oggi del tutto evidenti, sia sul piano clinico e organizzativo, sia su quello epistemologico.

La crescente complessità della presa in carico richiede, a nostro avviso, un cambiamento di paradigma in sanità. Se da una parte, la retorica della medicina centrata sul paziente rischia di rendere comunque il paziente un “target” passivo dell'agire medico-scientifico, dall'altra parte le persone oggi appaiono sempre più psicologicamente predisposte ad assumere un ruolo proattivo nel loro percorso sanitario. Più che progettare ed erogare servizi ed azioni cliniche avendo in mente il malato, dunque, la sfida attuale è quella di tirare a bordo il malato stesso, il suo caregiver o i loro rappresentanti nel processo di progettazione ed erogazione di tali iniziative. Da una medicina “centrata sul paziente” il passaggio auspicabile (seppur certamente ancora da accompagnare) è di giungere ad una medicina “gestita con il paziente”. Il malato (con la sua famiglia) oggi più che mai è chiamato ad essere un attore cruciale nel sistema sanitario e a prendere parte attivamente

al percorso di assistenza e cura. Un coinvolgimento attivo, tuttavia, è funzione del pieno riconoscimento dell'autorità e del sapere scientifico degli operatori e nella chiara esplicitazione e condivisione delle reciproche responsabilità (le responsabilità di cura e di valutazione del curante, le responsabilità di autogestione e di collaborazione del malato).

Tuttavia operare un cambiamento organizzativo e clinico per l'adozione di un modello di Engagement è un processo complesso ed importante, che richiede la mobilitazione di diversi stakeholders e la gradualità dei processi implicati. Non solo, questo cambiamento richiede anche un'azione solida e capillare di formazione, sia rivolta ai cittadini e ai loro familiari (per sostenerli nell'assunzione di un ruolo maggiormente proattivo nel processo di cura), sia dedicata agli operatori sanitari, affinché possano arricchire le loro competenze cliniche con nuovi principi di presa in carico e di relazione con i loro assistiti.

È a partire dalla valorizzazione del ruolo della persona e della sua famiglia e dall'obiettivo di renderla protagonista del processo di cura (per l'appunto “Engaged”) che nasce la collaborazione strategica tra l'Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI), inizialmente denominata Azienda Ospedaliera, Territoriale, Universitaria Riunita di Trieste (ASUITS) e il Centro di Ricerca EngageMinds HUB – Consumer, Food & Health Engagement, dell'Università Cattolica.

ASUGI storicamente è stata “culla” di una sensibilità innovativa nella gestione dei malati, guidata da un'etica assistenziale volta a valorizzare le specificità di ogni persona, le sue esigenze ed aspettative di qualità di vita: dalla legge Basaglia (2) che rivoluzionò la pratica psichiatrica a partire da Trieste a tutta Italia, alla lotta contro le pratiche di contenimento, all'adozione di pratiche infermieristiche abilitanti, alla concretizzazione in ogni atto clinico della presa in carico bio-psico-sociale della persona, per bilanciare la cura della malattia organica con la considerazione dei relativi vissuti e delle necessità sociali. Una sensibilità clinica da sempre concretizzata anche nei modelli organizzativi che governano l'assistenza e nella valorizzazione della multidisciplinarietà dei professionisti operanti.

Dall'altra parte il Centro di Ricerca EngageMinds HUB ha da sempre al cuore delle sue attività scientifiche lo studio dei fattori – psicologici, clinici ed organizzativi – che sono alla base del coinvolgimento attivo dei malati nella gestione della loro

Received: May 5, 2020  
Accepted: May 6, 2020  
Published online: August 31, 2020

**Corresponding author**  
Caterina Bosio  
EngageMinds HUB  
Università Cattolica del Sacro Cuore  
Largo Gemelli 1, Milano - Italia  
Caterina.bosio@unicatt.it

salute. A partire da queste premesse, i ricercatori di EngageMinds HUB hanno nel tempo sviluppato il primo modello psicologico di descrizione e diagnosi del processo di engagement il People Health Engagement Model (PHE-Model® – Licenza d'uso del Patient Health Engagement Model disponibile su richiesta scrivendo ad [engagemindshub@gmail.com](mailto:engagemindshub@gmail.com)), operazionalizzato anche in una scala di misura (PHE-Scale®). Questo modello permette di stimare se e a che livello gli individui sono motivati ad essere coinvolti e partecipare attivamente nella gestione del loro percorso di salute. Il modello – di natura psicologica – descrive quattro posizioni incrementali di engagement che implicano diversi livelli di partecipazione della persona nella gestione della salute e nei comportamenti preventivi. Dall'altra parte, la profilazione con la PHE-Scale® consente una personalizzazione delle attività di comunicazione e di intervento, nonché l'identificazione dei target di soggetti più a rischio di disengagement. Il modello e la scala sono stati sviluppati e validati dal Centro EngageMinds HUB e sono stati ampiamente usati in ricerche scientifiche ed in iniziative cliniche nell'ambito della gestione della cronicità e della prevenzione (3,4).

A partire dal 2015, dunque, ASUGI è stata un alleato fondamentale del Centro di Ricerca EngageMinds HUB per sperimentare clinicamente il PHE-Model® e la PHE-Scale®. Questa collaborazione non ha costituito solo un banco di prova, ma un vero e proprio motore ispiratore di ottimizzazioni e nuove formulazioni di tali evidenze scientifiche, soprattutto per quel che riguarda la promozione di percorsi partecipativi di introduzione delle azioni di Engagement nei diversi reparti e per la co-progettazione di iniziative formative (5,6). Un terreno fertile, dunque, per applicare e far crescere un ecosistema di promozione del coinvolgimento attivo e dell'Engagement del malato nel percorso di cura. Un banco di prova dove, a partire dal coinvolgimento attivo dei professionisti stessi (tramite percorsi dedicati di formazione, supervisione e ricerca-intervento) sperimentare le più avanzate innovazioni scientifiche nell'ambito della riflessione sul Patient Engagement.

È a partire da queste considerazioni e dal desiderio di condividere con la comunità professionale e scientifica le molte esperienze maturate in questi primi 5 anni di collaborazione che nasce l'idea di questo raccolta monotematica di esperienze. La progettazione e stesura del lavoro è stata essa stessa oggetto di grande collaborazione tra il team di ricerca di EngageMinds HUB e del gruppo di professionisti di ASUGI in prima linea coinvolti nelle azioni di promozione dell'Engagement nella loro struttura. Il lavoro è stato complesso e lungo, ma indubbiamente arricchente per tutti gli autori perché occasione di un percorso di confronto e supervisione, preziosa opportunità per fermarsi a riflettere su quanto costruito insieme nel corso degli ultimi anni. Intento degli autori dei diversi contributi è quello di restituire una panoramica delle esperienze virtuose di applicazione dell'engagement maturate all'interno di diversi contesti di applicazione della struttura ASUGI. Tali esperienze possono rappresentare un importante bacino per l'applicazione di pratiche di engagement volte ad aumentare il protagonismo della persona nei percorsi di assistenza e cura integrata. Un esempio ottimale di scambio tra la riflessione accademica – che talvolta rischia di essere troppo teorica ed astratta – e la pratica professionale – sempre ricca di spunti e complessità ma che necessita di spazi di riflessione e condivisione.

Questo progetto editoriale ha un'altra peculiarità. Quella di dare la luce ad una nuova sezione della rivista AboutOpen, del tutto dedicata al tema dell'Engagement in sanità, ad ulteriore testimonianza dell'urgenza di operarsi ad una sensibilizzazione scientifica, clinica e professionale su questi temi.

Questa sezione monotematica è articolata in tre sezioni sviluppate su un totale di 12 capitoli. La prima sezione offre una descrizione del contesto socioculturale che ha reso possibile negli anni una solida collaborazione tra l'ASUIT di Trieste ed il centro di ricerca EngageMinds HUB. La seconda sezione espone un insieme di ricerche, interventi e contributi scientifici volti a dare evidenza clinica delle esperienze di engagement condotte presso ASUGI di Trieste dal 2015 ad oggi. Nella terza sezione sono riportate testimonianze, casi clinici ed esperienze di tipo applicativo di utilizzo del PHE Model® nella pratica clinica quotidiana. Qui di seguito, un indice ragionato per guidare alla consultazione del volume.

In particolare, la prima sezione, oltre a questo editoriale, ospita il contributo di Pitacco et al. (7) che ripercorre la storia delle attività di ricerca e formazione sviluppate presso l'ASUIT di Trieste in collaborazione con EngageMinds HUB. Un altro contributo a cura di M. Mislej (8), ripercorre i principali aspetti pratici e teorici del modello del Nursing Abilitante che da molti anni caratterizza la pratica clinica presso l'ASUGI e valorizza le radici culturali che hanno permesso la virtuosa sperimentazione delle pratiche di engagement in questa Azienda Sanitaria.

La sezione "Ricerche, interventi e contributi scientifici" si apre con l'articolo di J. Menichetti, G. Graffigna, G. Pitacco, D. Daneu, L. Bucci, M. Baldo (9) che descrive il processo di ricerca partecipativa che ha accompagnato l'implementazione organizzativa delle diverse iniziative di coinvolgimento attivo dei pazienti nella realtà di ASUGI dal 2015 ad oggi.

Segue il contributo di G. Pitacco, R. Mendoza, S. Centonze (10) focalizzato sull'utilizzo degli strumenti di misura dell'engagement in un progetto di follow-up telefonico post dimissione.

Il contributo di M. Cortale, M. Grassi e V. Stemberger (11) racconta poi l'esperienza di impiego della PHE – Scale® in un percorso di fast track chirurgico, dimostrando l'utilità del monitoraggio dell'engagement per garantire la continuità terapeutica tra ospedale territorio.

L'ultimo contributo di questa sezione a cura di Fasci, B. landerca, G. Pitacco, I. Murano, S. Maier, I. Murano, G. Pitacco (12) riflette sull'esperienza formativa condotta con gli studenti della laurea infermieristica presso l'ASUGI finalizzata a far familiarizzare i giovani formandi con il concetto di engagement da un punto di vista teorico e pratico.

La terza ed ultima sezione ("Esperienze, testimonianze e casi clinici") si apre con il contributo di G. Pitacco, D. Daneu, L. Bucci, A. Kulla, M. Bonetti, B. Lenardon, R. Fonda, M. C. Vallon, B. landerca dedicato alla figura del caregiver (13) che evidenzia una connessione diretta tra il caregiver engagement e la capacità di prendersi cura della disabilità del proprio caro.

In un successivo scritto (14) M. Filipaz, M. Hmeljak, A. Barca descrivono un progetto multidisciplinare che vede la collaborazione tra infermiere, diabetologo, fisioterapista e associazione pazienti nella presa in carico territoriale del paziente diabetico e in sovrappeso.

Segue il contributo di A. Kulla (15) che riporta l'uso della PHE – Scale® nel reparto di chirurgia bariatrica di ASUGI, evidenziando l'utilità del monitoraggio dell'engagement come indicatore prossimale del rischio di non aderenza in questa tipologia di pazienti.

A seguire, R. Fonda e D. Ortolan (16) descrivono quattro differenti esperienze di coinvolgimento attivo di pazienti con malattia cronica implementati a domicilio dagli operatori dei servizi territoriali presso il Distretto n. 1 di Trieste.

Successivamente Leonardoni B. e Natale E. (17) riportano un'esperienza di coinvolgimento attivo dei pazienti con patologie di lunga durata nell'ambito del Distretto n. 2 di Trieste: un convincente esempio dell'importanza di promuovere l'engagement dei pazienti cronici.

In chiusura, Hinojosa A. e Bamonte C. (18) espongono un'esperienza di utilizzo del protocollo PHEinAction® in cardiologia evidenziando l'utilità del modello PHE-Model® anche in questo ambito.

## Disclosures

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Bibliografia

- Nacoti M, Ciocca A, Giupponi A, et al. At the epicenter of the Covid-19 pandemic and humanitarian crises in Italy: changing perspectives on preparation and mitigation. *NEJM Catalyst Innovations in Care Delivery*, 2020;1:2.
- De Fiore R. Diritti a 180. Quarant'anni dalla legge Basaglia. *Recenti Progressi in Medicina*. 2018;109:459-68.
- Graffigna G, Barelo S, Bonanomi A, Lozza E. Measuring patient engagement: development and psychometric properties of the Patient Health Engagement (PHE) scale. *Frontiers in psychology*, 2015;6:274.
- Graffigna G, Barelo S, Bonanomi A. The role of Patient Health Engagement Model (PHE-model) in affecting patient activation and medication adherence: A structural equation model. *PloS one*. 2017;12:e0179865
- Menichetti J, Graffigna G. "PHE in action": Development and modeling of an intervention to improve patient engagement among older adults. *Frontiers in psychology*. 2016;7:1405.
- Barello S, Graffigna G, Pitacco G, Mislej M, Cortale M, Provenzi L. An educational intervention to train professional nurses in promoting patient engagement: a pilot feasibility study. *Frontiers in psychology*. 2017;7:2020
- Pitacco G, Daneu D, Bucci L et al. Diffondere la cultura dell'engagement: bilancio delle esperienze e prospettive. *AboutOpen* 2020;7:27-29.
- Mislej M. Trieste culla dell'attenzione alla persona: un inquadramento storico e culturale del nursing abilitante e d'iniziativa, terreno fertile per lo sviluppo dell'engagement. *AboutOpen* 2020;7:30-34.
- Menichetti J, Graffigna G, Pitacco G., Daneu D., Bucci L., Baldo M. Un percorso co-costruito di implementazione di pratiche di coinvolgimento attivo in un contesto di cure integrate: l'esperienza di ricerca partecipativa con l'ASUGI di Trieste. *AboutOpen* 2020;7:35-37.
- Pitacco G., Mendoza-Maldonado R., Centonze S. Misurare l'engagement in un progetto di follow up telefonico post dimissione. *AboutOpen* 2020;7:38-42.
- Cortale M., Grassi M., Stemberger V. L'engagement nella struttura complessa di chirurgia toracica di trieste in un percorso di fast track chirurgico (ERAS): come favorire la continuità della presa in carico dopo la dimissione. *AboutOpen* 2020;7:43-45.
- Fasci G., Ianderca B., Maier S., Murano I., Pitacco G. Formare all'engagement – esperienze di formazione all'engagement nel corso di laurea in infermieristica dell'università di Trieste. *AboutOpen* 2020;7:46-48.
- Ianderca B., Daneu D., Bucci L. et al. CHE-S® come strumento predittivo della capacità di gestione attiva della disabilità da parte del caregiver nei pazienti con esito di ictus ricoverati presso il reparto della struttura complessa di riabilitazione di ASUGI. *AboutOpen* 2020;7:49-51.
- Filipaz M., Hmeljak M., Barca A. Engagement e promozione della salute: un progetto integrato tra servizi, popolazione e volontariato – il percorso salute presso il Distretto 1 di Trieste. *AboutOpen* 2020;7:52-54.
- Kulla A. L'esperienza in chirurgia bariatrica – ASUGI di Trieste. *AboutOpen* 2020;7:55-57.
- Fonda R., Ortolan D. Il coinvolgimento attivo della persona presa in carico dall'ambulatorio infermieristico e a domicilio nel contesto territoriale del distretto 1, dell'ASUGI di Trieste. *AboutOpen* 2020;7:58-61.
- Leonardi B., Natale E. L'engagement nel contesto territoriale: il coinvolgimento attivo della persona affetta da patologie di lunga durata. *AboutOpen* 2020;7:62-63.
- Hinojosa AC., Bamonte C. Engagement in degenza cardiologica: primi passi insieme alla persona diabetica affetta da cardiopatia. *AboutOpen* 2020;7:64-66.

# Diffondere la cultura dell'Engagement: bilancio delle esperienze e prospettive

Giuliana Pitacco<sup>1</sup>, Darinka Daneu<sup>2</sup>, Lorella Bucci<sup>3</sup>, Annamaria Kulla<sup>4</sup>, Monica Bonetti<sup>5</sup>, Bianca Lenardon<sup>6</sup>, Raffaella Fonda<sup>2</sup>, Maria Cristina Vallon<sup>7</sup>, Barbara Ianderca<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Direzione Servizi Sociosanitari, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

<sup>2</sup>Distretto sanitario n. 1, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

<sup>3</sup>Formazione, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

<sup>4</sup>Dipartimento di Chirurgia, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

<sup>5</sup>Distretto sanitario n. 4, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

<sup>6</sup>Distretto sanitario n. 2, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

<sup>7</sup>SC Riabilitazione, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

## Spreading the culture of Engagement: experiences and perspectives

This article describes the fruitful collaboration between the Integrated Care Unit of the Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI) and the EngageMinds HUB research Center of the Università Cattolica del Sacro Cuore in the area of patient Engagement. Since then, thanks to this partnership, many training activities have been carried out, allowing healthcare professionals belonging to ASUGI to get trained about patient Engagement measurement and promotion (with particular reference to the Patient Health Engagement Model developed by Graffigna et al., 2015) (the PHE-Model<sup>®</sup>) in various settings, territory continuity programmes, as well as in some local services. The assessment of the process carried out has allowed to identify and promote initiatives aimed at improving the implementation processes of the PHE-Model<sup>®</sup>.

**Keywords:** Measurement, Nursing, Patient center care, Patient Engagement

A Trieste, ormai da anni, si è consolidato il Nursing abilitante (1) e d'iniziativa. Questa pratica valorizza l'autonomia e il protagonismo di ciascuno nelle scelte che riguardano il proprio percorso di cura e, in generale, la propria qualità di vita, con l'obiettivo di favorire l'assunzione di un ruolo attivo e responsabile da parte del malato (e del suo Caregiver) nella gestione della sua salute, accompagnandolo e rinforzandolo in un progetto terapeutico condiviso e sostenibile.

Considerata la vicinanza tra i presupposti e i costrutti teorici del Nursing abilitante e il modello del Patient Health Engagement (PHE<sup>®</sup>), la possibilità di collaborare con gli autori del modello (Graffigna e Barello) è stata vista come un'importante opportunità; per questo motivo, nel 2016, è stata stipulata una Convenzione (Decreto 199/2016) per lo svolgimento di attività scientifiche e formative, volte al coinvolgimento attivo dei malati e dei Caregiver nei percorsi di cura,

tra l'Università Cattolica di Milano e l'Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 1 "Triestina".

Nei due anni successivi, grazie a questa collaborazione, sono state realizzate numerose attività formative, che hanno coinvolto più di 160 operatori sanitari. Una ventina di questi ultimi ha dato vita a una comunità di pratiche, che si è impegnata a diffondere la cultura dell'Engagement nei contesti clinico-assistenziali, studiando il processo di partecipazione del malato nel processo di cura e sperimentando il modello in più realtà territoriali. In un arco temporale molto breve, sono germogliate diverse esperienze sul campo sia in ospedale che nei servizi territoriali.

La fusione in un'unica azienda (Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina, ASUGI) dell'Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 1 "Triestina" con l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Trieste, avvenuta nel 2017, ha rappresentato, infatti, l'opportunità di sperimentare l'adozione di strumenti di misurazione dell'Engagement nell'ambito di alcuni programmi di continuità ospedale-territorio, oltre che in alcuni servizi territoriali.

La Patient Health Engagement Scale (PHE-S<sup>®</sup>) (2) si è rivelata utile sia per valutare l'eventuale scarto tra il punteggio di Engagement conseguito dalla persona assistita e quello stimato dall'operatore nonché per adeguare gli interventi e lo stile relazionale per aiutare la persona a sviluppare gradi di autonomia e, quindi, di autocura sostenibili, riconoscendo che non tutti possono (o vogliono) svilupparli. L'autonomia,

**Received:** April 8, 2020

**Accepted:** April 17, 2020

**Published online:** August 31, 2020

### Corresponding author

Giuliana Pitacco

Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina

via Giovanni Sai 1-3

34100 Trieste - Italy

giuliana.pitacco@asugi.sanita.fvg.it

per esempio, non è un obiettivo perseguibile, se la persona si trova in una fase di black out.

Nel modello del Nursing abilitante, che rinforza l'assunzione di un ruolo da protagonista attivo anziché di dipendenza nella gestione della malattia, la valutazione e la restituzione del livello di Engagement rappresentano un'opportunità per definire congiuntamente insieme al malato (e ai suoi Caregiver) cosa, quanto e come fare, in un'ottica in cui l'operatore non si sostituisce, ma accompagna, sostiene, supporta e aiuta.

Le sperimentazioni del modello PHE® realizzate, tuttavia, non sono riuscite a "contaminare" altre realtà, rimanendo circoscritte ai contesti in cui si sono sviluppate, senza travalicare i "confini" professionali.

Riflettendo sulle esperienze maturate dal 2016 a oggi, è possibile rintracciare alcuni fattori critici e alcune scelte che probabilmente ne hanno ostacolato l'adozione diffusa, intenzione che, comunque, continueremo a presidiare.

Il progetto di cambiamento ha bisogno di investimento e visibilità e deve essere chiaro che non si tratta di un'iniziativa spontanea di un gruppo di professionisti, ma di una precisa scelta della Direzione strategica aziendale, che coinvolge le diverse "famiglie professionali".

L'offerta formativa necessita di essere mirata, vale a dire rivolta a professionisti impegnati nell'assistenza di persone con patologie long-term e provenienti da strutture operative dove è sentita e condivisa la necessità del cambiamento culturale. È, infatti, estremamente frustrante e demotivante acquisire competenze che, poi, non possono essere spese dentro il proprio contesto operativo.

La misurazione del livello di Engagement deve avvenire nei contesti in cui vi sia la capacità di gestire la comunicazione dei risultati al malato e si disponga di attuare le opportune strategie di intervento, altrimenti rischia di essere un burden aggiuntivo, l'ennesima scala che si va aggiungere alle molte altre utilizzate, di cui non si comprende l'utilità. La sperimentazione, pertanto, andrebbe limitata ad alcuni contesti, accompagnata e sostenuta.

Il bilancio del percorso effettuato ha permesso di individuare e mettere in campo iniziative atte a migliorare i processi di implementazione del modello PHE® in ASUGI, vale a dire:

1. la comunità di pratiche è stata riconosciuta e formalizzata con l'istituzione della "Commissione per la promozione dell'Engagement" (Decreto 126/2018) a cui è stata attribuita la responsabilità di sviluppare la cultura del coinvolgimento attivo nei contesti clinico-assistenziali dell'azienda, di diffondere gli strumenti per la misurazione dell'Engagement del malato e del Caregiver e di monitorare i risultati raggiunti;
2. sono state promosse iniziative di sensibilizzazione e formazione per divulgare e valorizzare le esperienze già maturate in Azienda;
3. sono stati coinvolti i ruoli gestionali e ciò si è dimostrato strategico per facilitare la diffusione della cultura dell'Engagement nei servizi. La formazione d'aula, quale ricaduta organizzativa, ha generato nuove linee progettuali nel contesto della continuità assistenziale, in particolare nelle aree cardiologica, chirurgica e della riabilitazione;

4. è stato avviato uno studio pilota volto a misurare il livello di Engagement dei Caregiver, consapevoli del loro ruolo cruciale all'interno del progetto di cura.

### **Engagement nella continuità assistenziale e riabilitativa**

Il processo della continuità assistenziale tra ospedale e territorio garantisce un approccio integrato per la presa in carico delle persone che presentano una certa complessità ed è cruciale per superare la frammentazione delle cure. Valorizzare il ruolo attivo delle persone, in particolare di quelle con patologie croniche, può sostenere l'acquisizione di consapevolezza e di conoscenza della malattia (health literacy) e rinforzare la capacità di autogestione nel percorso terapeutico.

### **Engagement delle persone con primo evento cardiovascolare**

Il progetto, che è stato definito dagli operatori di tre strutture del dipartimento Cardioracovascolare (Cardiologia ospedaliera, Cardiocirurgia e Centro cardiovascolare territoriale), in raccordo con il personale dei Distretti, seguirà il malato lungo il percorso di cura.

In SC Cardiologia, il progetto coinvolge persone colpite per la prima volta da Infarto del Miocardio, di età compresa tra i 30 e gli 80 anni, accolti dopo il trattamento in Unità di terapia intensiva coronarica (UTIC). Si ritiene, infatti, che le persone, non ancora consapevoli della patologia, del trattamento e delle necessarie modifiche del proprio stile di vita, possano presentare fragilità emotive che condizionano le capacità di auto-cura. Il progetto prevede più misurazioni mediante PHE-S®. La prima deve essere effettuata in occasione della dimissione infermieristica e dell'attività di educazione sanitaria.

Il progetto avviato nella SC Cardiocirurgia, invece, coinvolge le persone accolte per malattia coronarica multivasale, patologia valvolare, patologia aortica o altra patologia di competenza chirurgica. Anche in questo caso, la PHE-S® viene proposta alla persona durante la fase di dimissione, quando l'intervento educativo è supportato dai contenuti dell'opuscolo "Cosa succede dopo un intervento al cuore".

In entrambi i progetti, è previsto che il valore venga indicato nella lettera di dimissione infermieristica, per orientare la successiva presa in carico mirata da parte del personale del Centro Cardiovascolare. Seguono la valutazione multidimensionale e la verifica della comprensione dei messaggi educativi veicolati durante il ricovero. La misurazione tramite PHE-S® consente di monitorare l'elaborazione emotiva: valori bassi orienteranno verso l'adozione di strategie educative più mirate e personalizzate.

### **Engagement delle persone portatrici di stomia**

Il progetto, che prevede l'impegno degli operatori delle Strutture Complesse di Chirurgia e Urologia e dell'Ambulatorio infermieristico sovradistrettuale di stomaterapia, si rivolge a persone con diagnosi accertata e già comunicata di neoplasia coloretale e/o vescicale e ai loro Caregiver. Il monitoraggio dei livelli di Engagement nei diversi snodi del percorso di

cura è finalizzato a sostenere la persona per sviluppare consapevolezza e padronanza, necessarie per gestire in maniera autonoma la stomia.

### Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

---

### Bibliografia

1. Mislej M. Nursing abilitante. Roma: Carrocci. 2006;155.
2. Graffigna G, Barelo S, Bonanomi A, et al. Measuring patient Engagement: development and psychometric properties of the Patient Health Engagement (PHE) Scale. *Front Psychol.* 2015;6: 1-9. Internet, pubblicato il 27 marzo 2015; consultato febbraio 2019. Disponibile all'indirizzo <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00274>.

# Trieste culla dell'attenzione alla persona: un inquadramento storico e culturale del nursing abilitante e di iniziativa, terreno fertile per lo sviluppo dell'Engagement

Maila Mislej

Direttrice infermieristica, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

## The city of Trieste as the center of the attention to the person: an historical and cultural framework of the enabling nursing, a fertile ground for the development of Engagement

The Author of the article summarizes the core aspects and theoretical assumptions of the “Enabling Approach” that has characterized the clinical practice of the ASUGI for years. The model has proved to be effective in positively influencing the quality of life of individuals assisted and in reducing the number of hospitalisations. The model affirms the need to establish relations of a mainly symmetrical nature with the individuals assisted and their caregivers. On the contrary, according to this approach, proposing a “top-down” asymmetric relationship with the patient means responding to an unconscious health professional’s need of power over the patient rather than to the patient’s real needs. This aspect, in the perspective of the Author, lies at the basis of the active involvement (Engagement) of patients in their health care processes.

**Keywords:** Enabling Approach, Nursing, Patient Engagement, Quality of life

*La democrazia è “dedizione alla cosa pubblica e disponibilità a destinarvi le proprie energie e a mettere in comune una parte delle proprie risorse” (G. Zagrebelsky)*

Negli anni Novanta, nei servizi dell'ex Azienda per i Servizi Sanitari n. 1 “Triestina”, ha preso forma il modello del nursing abilitante (1) e di iniziativa conosciuto, nel Paese e all'estero in primis, per aver messo al bando la contenzione (nel 2013, in forma solenne, il Sindaco della Città ha dichiarato Trieste libera da contenzione). Su iniziativa dell'Autrice del presente Editoriale, l'ASUGI ha l'omologo sito (<https://triesteliberadacontenzione.wordpress.com/>), in collaborazione con l'Ordine dei Medici e degli Odontoiatri di Trieste.

Grazie a questa attività la nostra Azienda ha ottenuto il prestigioso riconoscimento “Premio Alesini” di Cittadinanza attiva e del Tribunale per i Diritti del Malato nel 2010. Il modello è divenuto un punto di riferimento nel nostro Paese

per la realizzazione di stage teorico-pratici finalizzati a promuovere la messa al bando delle pratiche di contenzione e gli infermieri triestini sono, da allora, chiamati in qualità di formatori in molte Università e Aziende del Paese e anche all'Estero.

Eliminare la contenzione è stato l'assioma del modello: è, infatti, a parere dell'Autrice, un ossimoro predicare l'Evidence Based Nursing e l'Evidence Based Practice, ma contenere meccanicamente e farmacologicamente i malati. Il modello si è rivelato efficace anche nell'incidere positivamente sulla qualità di vita dei cittadini e sulla riduzione dei ricoveri e, in particolare, di quelli ripetuti.

Ciò premesso, l'idea del nursing abilitante (2) trova le sue radici culturali nella grande opera di deistituzionalizzazione del malato, condotta negli anni Settanta da Franco Basaglia e Franco Rotelli nel campo della salute mentale a Trieste. A causa della morte prematura di Basaglia, è stato Rotelli, aiutato dal Presidente della Provincia Michele Zanetti, a chiudere il manicomio e ad avviare un'esperienza di integrazione dei servizi di salute mentale con le risorse del territorio. Da questa esperienza derivano i presupposti del nursing abilitante e di iniziativa o proattivo che dir si voglia.

Il modello si avvale della “presa in carico” dell'assistito e dei suoi caregiver, se necessario anche dei vicini di casa o del datore di lavoro, come veri referenti del processo di riabilitazione/abilitazione. È un modello abilitante perché il contratto sociale di intervento sposa la logica tesa ad assumersi le problematiche degli assistiti, con l'obiettivo di restituire loro il prima possibile le redini dell'autogestione, rinforzando

---

**Received:** April 8, 2020  
**Accepted:** April 17, 2020  
**Published online:** August 31, 2020

**Corresponding author**  
Maila Mislej  
Via dei Gerani, 10  
34128 Trieste (TS) - Italy  
[maila.mislej@asugi.sanita.fvg.it](mailto:maila.mislej@asugi.sanita.fvg.it)

l'assunzione di un ruolo da protagonista anziché la dipendenza nella gestione della malattia. In altre parole, il nursing abilitante si contrappone alle pratiche infermieristiche sostitutive e, per loro stessa natura, disabilitanti. Un esempio pratico: è disabilitante raccomandare all'operatore sociosanitario di imboccare o pettinare il malato se il malato può mangiare e pettinarsi da solo. Le conseguenze della sindrome da immobilizzazione sono il risultato di un nursing disabilitante e non dovremmo chiamarla sindrome, perché il termine indica un insieme di sintomi e segni clinici che riguardano una malattia, ma l'immobilizzazione è una malattia? Certo che no!

Una buona parte dei ricoverati è lucida e sarebbe in grado di continuare ad autogestire la terapia come faceva a casa, ma noi ci sostituiamo a questa funzione veicolando il messaggio depressivo e disabilitante "ora sei incapace di farlo".

Il modello, invece, esclude la possibilità di sostituirsi alle funzioni del malato/assistito; se il malato mangia lentamente, se si pettina lentamente e se cammina lentamente, è bene che nessuno si sostituisca a queste funzioni, che, invece, vanno rinforzate e, nel farlo, ci collochiamo nell'area della riabilitazione, nel senso che riattiviamo/rinforziamo attività che già sapeva svolgere. Quando, per esempio, gli insegniamo ad autosomministrarsi l'insulina o ad autogestirsi e la rilevazione del Tempo di Quick con il coagulometro portatile in qualsiasi luogo egli si trovi oppure gli insegniamo come autocateterizzarsi, ebbene in questi casi siamo nell'area dell'abilitazione ovvero lo abilitiamo a fare qualcosa che non sapeva fare per consentirgli il massimo dell'autonomia possibile.

L'altro assioma del modello è appunto assicurare il massimo dell'autonomia possibile liberandoci dall'idea che insegnare al paziente le pratiche normalmente svolte dall'infermiere possa nuocere alla crescita della professione. È esattamente il contrario, più noi siamo complianti con le esigenze di autonomia delle persone e più siamo autorevoli ed evolviamo positivamente nella nostra professione.

In tal senso, è necessario cambiare anche le parole utilizzate, per esempio il titolo "forum della non autosufficienza" mette l'accento su ciò che non c'è anziché su ciò che potrebbe essere, se si capovolgesse il paradigma titolando "forum dell'autonomia possibile".

C'è, poi, il diffuso vezzo che attraversa i servizi di definire "residue" le funzioni delle persone in difficoltà, ma a nessuno piace che alle proprie funzioni sia assegnato un disvalore; in questa logica depressiva ogni campione sportivo potrebbe a buon diritto definire "residue" le funzioni di chi campione non è.

Nel campo della salute mentale, il nursing si cimenta anche nella riabilitazione o nell'abilitazione al lavoro, in rete con i servizi sociali. Questa attività risponde al bisogno di autonomia economica, perché è evidente che, senza reddito, non ci possa essere neppure libertà. Essa risponde a quanto sancito dall'articolo 1 della Costituzione "la nostra è una Repubblica fondata sul lavoro" e dall'articolo 2 quando si parla di "... doveri inderogabili di solidarietà politica, economica e sociale" e dall'articolo 3: "Tutti i cittadini hanno pari dignità sociale... È compito della Repubblica rimuovere gli ostacoli di ordine economico e sociale, che, limitando di fatto la libertà e l'eguaglianza dei cittadini, impediscono il pieno sviluppo della persona...".

La Repubblica è costituita in primis dai cittadini: dunque, il lavoro di rete è uno strumento di inveroimento di diritti fondamentali dell'uomo e di promozione culturale dei medesimi e, in molti casi, il pretesto per apportare positive innovazioni organizzative nei servizi e nei luoghi di lavoro.

Nelle microaree triestine, gli infermieri esprimono al massimo la proattività nel lavoro di rete: operano come attivatori di risorse sociali, economiche, istituzionali e non, per rammentare il tessuto sociale e prevenire disabilità, esclusione e malattie e contrastare la violenza.

In ogni contesto, il nursing abilitante attiva/riattiva funzioni e risorse per promuovere il massimo dell'autonomia possibile o per assicurare una morte dignitosa. È abilitante perché si interroga su come realizzare follow-up che riducano drasticamente le riacutizzazioni e perché addestra i malati e i caregiver sulle tecniche per liberarli dalla dipendenza del servizio e della prestazione. È un modello generoso che permette meglio di affrontare le criticità delle malattie croniche di una popolazione che invecchia velocemente ed è in particolar modo adatto a svolgere meglio il nursing di famiglia e comunità.

A Trieste si sperimenta, dal 2002, l'integrazione del nursing territoriale con quello ospedaliero, in collaborazione con fisioterapisti, medici, assistenti sociali, educatori e medici di medicina generale. Qui è nato l'infermiere di famiglia per rispondere efficacemente ai bisogni correlati alle cronicità di una popolazione che invecchia: in tali contesti, si può, infatti, avere l'infermiere di famiglia prestazionale, che accede al domicilio dei malati per effettuare la prestazione, oppure l'infermiere prende in carico la persona ed è, prima di tutto, un infermiere di comunità, vale a dire che conosce le risorse istituzionali/ortodosse ma anche quelle eterodosse di zona e sa come attivarle per il suo malato a domicilio e i caregiver e sa come realizzare la continuità assistenziale tra ospedale e territorio e i servizi del comune; solo con le competenze di "attivatore di rete", unitamente a quelle clinico-assistenziali, può essere un infermiere di famiglia abilitante. In altre parole, l'infermiere di comunità e l'infermiere di famiglia devono essere la stessa persona: sono i due lati della stessa medaglia (3).

Il modello del nursing abilitante nel tempo diventa inevitabilmente un modello di iniziativa (4), caratterizzato da un professionista che si adopera per intercettare precocemente il rischio e/o la possibilità che il problema di un cittadino (malato o sano che sia) o di una collettività si verifichi.

Si cerca di mettere al bando l'attesa. Esso si colloca all'interno del movimento culturale internazionale che da decenni predica la necessità che la sanità si emancipi dall'attesa e diventi una sanità di iniziativa. Essere di iniziativa significa saper sviluppare processi di follow-up che evitino le riacutizzazioni; nel caso in cui il cittadino sbagli interlocutore in sanità (ovvero acceda a un servizio non conforme alle sue necessità), bisogna accoglierlo comunque, orientarlo e accompagnarlo al servizio di pertinenza; significa pensare a come noi siamo complianti con il malato o il cittadino, prima di chiedersi se lui lo è con la terapia.

L'emancipazione dall'attesa è un processo mentale/culturale difficile e lento, perché la sanità è, in assoluto, l'azienda più complessa che ci sia. Essa eroga servizi a elevato tasso di innovazione e cambiamento; le risposte devono essere

aderenti a necessità collettive, ma anche personalizzate; le relazioni con i cittadini sono intense e a elevata discrezionalità operativa; le professionalità sono innumerevoli e altamente specialistiche, di carattere tecnico scientifico e, anche, umanistico. La complessità e la presenza di inevitabili lobby professionali portano con sé il rischio di conflitti intra- e inter-professionali e climi organizzativi pesanti, se non pessimi. A questi fattori di rischio si aggiungono fattori di integrazione con il privato accreditato e convenzionato e i vincoli perenni del bilancio. In tale contesto, promuovere un processo culturale di emancipazione dall'attesa richiede, come premessa, la realizzazione di un buon clima organizzativo. Il personale di assistenza rappresenta la metà della dotazione della sanità e, sul Direttore infermieristico, pesa, pertanto, una buona quota della responsabilità inerente proprio la qualità del clima organizzativo. Ciò premesso, sul clima c'è una vasta letteratura che concorda sull'assunto secondo il quale i conflitti nelle organizzazioni sono inevitabili, ma, se gestiti da una leadership democratica, sono una vera ricchezza che può realizzare attività complesse e creative perché costituita da contributi diversi.

Già negli anni Settanta, l'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomandava di promuovere gli ideali della democrazia e la sanità di iniziativa. Siamo, dunque, invitati a uscire dai nostri specialismi, poiché il nostro sapere è poca cosa rispetto alle necessità se non si intreccia con i saperi degli altri. La sanità di iniziativa ci impone questo e anche di guarire dalla "sindrome radar", per cui il malato appare, è curato, dimesso e, poi, scompare. Laddove, però, le culture organizzative sono caratterizzate da gerarchie autoritarie, il personale si focalizza sulla competizione e non sulla collaborazione/integrazione; le gerarchie promuovono e premiano l'etica dell'obbedienza anziché l'etica della responsabilità che sostiene la proattività/l'iniziativa. Queste organizzazioni sono a elevato rischio di insorgenza di conflitti, con ripercussioni negative notevoli sulla salute dei lavoratori, ma anche sui bilanci.

Dunque, porsi l'obiettivo di creare un buon clima non significa "soffocare" i conflitti e/o confidare nella loro assenza, bensì saperli gestire e usare come una grande risorsa e, contestualmente, promuovere l'etica delle responsabilità.

Pertanto, il modello triestino del nursing abilitante e di iniziativa è finalizzato, in primis, a promuovere "friendly nursing workplaces". L'anima del modello è, così, sintetizzabile: "... Se noi prendiamo l'uomo per quello che è, lo rendiamo peggiore di come è; se, invece, lo prendiamo per quello che dovrebbe essere, lo facciamo diventare quello che può veramente essere" (W. Goethe).

I valori sono esplicitati dalla metafora slogan del modello: "La sanità non deve essere una piramide, ma un tempio greco. Le parole chiave sono: formazione continua, trasparenza, ascolto, critica, interdisciplinarietà, creatività e cambiamento".

Incide positivamente sul clima l'attenzione trasparente allo sviluppo della carriera, l'organizzazione delle attività ponendo attenzione a ridurre il carico di lavoro fisico e psichico, prevedere nei capitolati degli appalti tutto ciò di cui il personale e, per sillogismo, anche il malato hanno bisogno e diritto di avere e così via. Ma non basta: è, altresì, necessario offrire luoghi e spazi di partecipazione dove il personale

possa sentirsi libero di esprimere la critica. Potenti strumenti di miglioramento del clima sono la sperimentazione e/o le ricerche/intervento. Esse distolgono l'attenzione dai conflitti, mentre aiutano i gruppi a comprendere le cause di un problema, a trovare soluzioni creative e ad appassionarsi al lavoro.

All'interno di questo contesto culturale, le cui radici sono la riforma psichiatrica, nel 2005 nascono a Trieste le prime dieci microaree, ed è proprio come referente di microarea che l'infermiere esprime al meglio il modello del nursing abilitante e di iniziativa.

Così descrive il suo lavoro di infermiera di comunità nella microarea di San Giovanni la collega Ester Olivo: "Da cinque anni attraverso le strade di questo quartiere e le vite delle persone, entrando nelle loro case e nei loro luoghi. Mi occupo di persone che hanno sofferto per patologie, povertà, discriminazione o abbandoni. Il quartiere è povero, così come lo sono i quartieri delle altre microaree della città. Luoghi dove sorgono complessi di alloggi popolari e dove, come forse è naturale, sono condensate tante storie di vita che non hanno avuto sbocco altrove. Altissimo è il tasso di disoccupazione nei pochi giovani che compongono questo quadro e i molti anziani spesso fanno fatica a mettere insieme il pasto quotidiano. La solitudine permea questi appartamenti spesso fatiscenti, dove le persone, dal vissuto ricco di percorsi ma scarso di bellezza, allietano gli occhi con i fiori raccolti nelle aiuole, che, rigogliosi e colorati, abbelliscono questo antico colle triestino. Una parte della popolazione è straniera e sperimenta un nuovo modo di vivere in una società che fatica ad accoglierla. Sono persone arrivate soprattutto dai Balcani e dall'Europa dell'Est e portano con sé racconti di guerre e di fughe che hanno fatto crescere culturalmente ed emotivamente la comunità della microarea, alimentando la solidarietà che si esprime in azioni quotidiane. Ogni persona con la propria storia ha regalato fili colorati, a volte spezzati o aggrovigliati, utili a realizzare l'arazzo complesso e bellissimo che è la comunità. Quando mi fu dato questo incarico, mi sentii orgogliosa, ma subito compresi che sarebbe stato impossibile occuparmi da sola della salute di duemila persone. Prima avevo lavorato per lungo tempo nel Dipartimento di Salute Mentale, che mi aveva fornito strumenti utili alla lettura dei contesti che portano ad ammalarsi. Solo promuovendo la partecipazione alla vita della collettività e azioni di solidarietà si possono prevenire le cadute non solo fisiche, ma anche sociali, di un contesto così difficile e complesso. Tra le tante iniziative, sociali e culturali, realizzate per includere e non escludere, non ultima la mensa quotidiana di qualità, che si imbastisce con il contributo della merce fornita dai negoziati della zona e che è curata da un cuoco in pensione.

Bisogna, inoltre, annoverare le tante azioni realizzate per mettere al bando la Violenza. La Violenza in un contesto fragile è presente in vari modi e a vari livelli e va smascherata per evitare che l'ottimo lavoro organizzativo e tecnico frani e rallenti il processo di emancipazione sociale dei componenti della piccola comunità. L'abbiamo affrontata in tanti modi, anche con letture scelte, discussioni e confronti, storie e spaccati di vita trascorsa, attraverso le fotografie delle tante guerre e delle fughe e delle deportazioni. Abbiamo discusso della violenza che abita anche nelle nostre case e nei nostri

quartieri, così attuale quella sulle donne. La nostra microarea ha avviato il progetto (ormai quinquennale) "IO NO", che snoda il suo impegno su ogni forma di violenza, oltre a quella sulle donne. Il progetto è condiviso da tutte le microaree triestine, da numerose associazioni, dalle scuole, dalle forze dell'ordine e dal personale dell'Azienda. Negli anni, gli attori hanno realizzato un manufatto grafico di ben 230 metri, composto da manifesti colorati e dipinti su tela cerata e assemblati tra loro. Il lungo serpente che si allunga di anno in anno a novembre si esibisce per le vie della città. L'assemblaggio dei manifesti è realizzato con nastro rosso che rappresenta il sangue, ma anche l'amore. Coticché quest'opera (che forse farebbe invidia a Picasso) rappresenta il patto di solidarietà delle varie comunità.

Per quanto riguarda la violenza sulla donna, grazie alla collaborazione di esperti del settore, si cercano soluzioni per guarire dalla violenza espressa, a partire dal lavoro iniziale di microarea fino all'accompagnamento dai professionisti che prenderanno in carico e in cura l'uomo violento. La violenza si contrasta anche con la bellezza e il decoro. Un habitat di vita gradevole aiuta la persona a essere più disponibile e tollerante, coticché la microarea di San Giovanni (con artisti veri o improvvisati) ha realizzato bellissimi murali nelle case più tristi e malconce. Sono state organizzate raccolte di vestiario ed è stato creato un atelier per il riconfezionamento degli abiti da riproporre in particolare alle vittime delle guerre.

La bellezza viene espressa anche attraverso oggetti costruiti a più mani, come i meravigliosi tappeti recuperati, ritessuti e ricamati con perle e cristalli e riconsegnati a cittadini spesso costretti a disertare la bellezza. C'è il recupero di oggetti che diventano splendida bigiotteria. C'è anche l'orto che serve agli abitanti e al cuoco per la mensa quotidiana. Il terreno sterile e spugnoso è lavorato e coltivato dai nuovi migranti. Il pranzo quotidiano è aperto a tutti e nessuno deve chiedere "per favore" per poter mangiare ogni giorno; è un modo per stare insieme e chi può contribuisce ad allestirlo. Per il vecchio, vivere in una microarea significa ridurre drasticamente il rischio di istituzionalizzazione e si rafforza la presa in carico dell'anziano da parte della collettività.

Ma, nell'organizzare i laboratori d'arte e di tessitura, la cucina, il manufatto di 230 metri, le letture, l'orto e il pranzo, ci stanno anche l'attività di monitoraggio della glicemia, la rilevazione della pressione arteriosa e l'effettuazione delle medicazioni delle ulcere e il raccordo con i medici di famiglia o con i servizi e i reparti in caso di ricovero del cittadino di microarea è fondamentale. Essere infermiere di microarea obbliga a una ricerca costante di azioni proattive e solidali, a un rimaneggiamento e all'attivazione di risorse umane e fisiche e a un processo reale di inveramento dei diritti sociali; di fatto si agisce sui veri determinanti della salute".

Si evince anche, dalla narrazione di Ester, che il modello propone rapporti prevalentemente simmetrici con il cittadino e i suoi caregiver, perché è necessario essere complianti con le loro esigenze prima di porci il problema se loro lo sono con la terapia.

Viceversa, tutte le volte che proponiamo un rapporto asimmetrico "top-down" dobbiamo essere consapevoli che rispondiamo a nostri bisogni più o meno inconsci di potere

su di loro anziché alle loro necessità; siamo, ovviamente, nel campo degli aspetti psicologici/relazionali e non in quello delle prestazioni concrete e il primo ha effetti sul secondo. Questo argomento è assai poco dibattuto e sviscerato eppure sta alla base del coinvolgimento attivo (Engagement) dei malati nei loro processi di cura.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità, già nel 2002, infatti, raccomandava il coinvolgimento attivo dei cittadini nella gestione dei propri percorsi di cura come strategia da perseguire per ottimizzare l'uso delle risorse (WHO. The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva, World Health Organization, 2002). Ma non può realizzarsi alcun coinvolgimento, se i rapporti interpersonali tra noi e i malati sono caratterizzati dall'asimmetria relazionale. Questo è un argomento che il nursing triestino nel 2015 ha iniziato a mettere nella sua agenda, chiedendo una supervisione a enti esperti.

Dal momento che EngageMindsHub centro di ricerca della Facoltà di Psicologia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano, ha sviluppato qualificate attività di ricerca e formazione e interventi a favore dell'attivazione del malato e del suo caregiver, in vari contesti di cura ospedalieri e territoriali, la nostra Azienda ha stipulato una Convenzione bilaterale, di durata quadriennale, con la citata Università (Decreto 199 del 21 aprile 2016) per lo svolgimento di attività scientifiche e formative aventi per oggetto il ruolo degli infermieri, ma anche quello di altri operatori sanitari, nel coinvolgimento attivo del malato e dei suoi caregiver.

Nell'ambito di questa convenzione, si sono sviluppate numerose iniziative formative che hanno consentito l'adozione (in alcuni servizi aziendali, territoriali e ospedalieri) di strumenti di misurazione e di promozione del coinvolgimento attivo del malato.

I miei collaboratori hanno contribuito alla stesura dei documenti propedeutici alla prima conferenza di consenso italiana che ha emanato le raccomandazioni per la promozione del Patient Engagement. Le raccomandazioni (5):

- stabiliscono di mantenere la dizione "Engagement" nei circuiti dedicati ai professionisti della salute, per dialogare meglio con la letteratura scientifica di riferimento e con i documenti di indirizzo, e di adottare, invece, una traduzione italiana del termine, come, per esempio, "coinvolgimento attivo", nei contesti clinici ed educativi, per renderla comprensibile ai malati e ai loro caregiver;
- evidenziano la necessità di sensibilizzare e sviluppare competenze dei professionisti della salute e del sistema socio-sanitario relativamente al concetto di Engagement.

Abbiamo, così, costituito una Commissione aziendale (Decreto 126/2018 – Costituzione Commissione di ASUGI per la promozione dell'Engagement), che ha la responsabilità di:

- a. promuovere la cultura dell'Engagement all'interno di ASUGI, attraverso l'organizzazione di iniziative di sensibilizzazione e di formazione;
- b. monitorare la diffusione e i risultati collegati all'adozione di strumenti di misurazione e di promozione dell'Engagement;

- c. collaborare con l'EngageMindsHub per le attività indicate nella Convenzione bilaterale;
- d. avviare rapporti di collaborazione con eventuali altre istituzioni impegnate nella promozione dell'Engagement;
- e. valorizzare e diffondere le esperienze maturate e i risultati raggiunti.

Si è costituito, inoltre, un gruppo di referenti aziendali che ha perfezionato la propria formazione su questo tema, contribuendo a diffondere gli strumenti di misurazione e promozione dell'Engagement (6) del malato e dei suoi caregiver.

Molto è stato fatto, ma molto ancora è necessario fare per migliorare i rapporti tra noi, i nostri malati e i caregiver ed essere, così, maggiormente efficaci nel promuovere la salute.

Per concludere, mi sostiene sull'esportabilità del modello la prefazione di Roberto Vaccani al mio saggio "Nursing abilitante. L'arte del comprometersi con la presa in carico", di cui riporto qui un breve stralcio: "L'esperienza di assistenza infermieristica dell'Azienda per i Servizi Sanitari n. 1 "Triestina" si presta come metafora, o modello di trasferibilità, per diverse ragioni. In primo luogo, per una costanza strategica di progetto e di pratica operativa, radicati. In secondo luogo, per una rigorosa azione di monitoraggio diffuso degli aspetti logici, metodologici, organizzativi e normativi che la ispirano. La durata nel tempo dell'esperienza ha permesso a tutti i soggetti coinvolti di sperimentare, validare e consolidare un processo di costante dialettica, che lega il progetto al fare quotidiano, il fare alla verifica dei risultati, la verifica alla ridefinizione e all'aggiustamento del progetto, fino al consolidamento di una prassi operativa che poggia su un forte e condiviso costrutto logico. Il mantenimento nel tempo di un saldo legame tra strategia e azione ha facilitato il transito dell'esperienza di assistenza infermieristica dalla fase innovativa e sperimentale a quella della maturità e del consolidamento. La costante regia di governo che si è mossa tra il pensato e l'agito organizzativo ha permesso di storicizzare e

razionalizzare un modello di intervento che possiede solide basi di riproducibilità. I modelli di intervento nel sociale sono esposti a innumerevoli richieste di personalizzazione e di flessibilità territoriale e situazionale e, come tali, non possono essere riprodotti nei dettagli operativi, ma possono esserlo nella struttura progettuale e nelle traiettorie d'azione che li ispirano. Per tale ragione, questi modelli devono reggersi su forti presupposti logici e potersi muovere all'interno di chiare cornici metodologiche, ancorati a Linee Guida che ne orientano le prassi vincenti" (7).

## Disclosures

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.  
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Bibliografia

1. Mislej M, Bicego L. Assistenza e diritti. Critica alla contenzione e alle cattive pratiche. Roma, Carocci Faber. 2007:26.
2. Mislej M. Nursing abilitante. L'arte del comprometersi con la presa in carico. Roma, Carocci Faber. 2006:31-155.
3. Mislej M, Paoletti F. L'infermiere di famiglia e di comunità. RN, Maggioli. 2008:89-92.
4. Mislej M. Democrazia e nursing. Promuovere una sanità e un nursing di iniziativa. RN, Maggioli. 2010:7-14.
5. Graffigna G, Barelo S, Riva G, et al. Promozione del Patient Engagement in ambito clinico-assistenziale per le malattie croniche: raccomandazioni dalla prima conferenza di consenso italiana. *Recenti Progressi in Medicina*. 2017;108:441.
6. Graffigna G, Barelo S, Bonanomi A, et al. Measuring Patient Engagement: development and psychometric properties of the Patient Health Engagement (PHE) Scale. *Front Psychol*. 2015;6:274.
7. Mislej M. Nursing abilitante. L'arte del comprometersi con la presa in carico. Roma, Carocci Faber. 2006:14.

# Un percorso co-costruito di implementazione di pratiche di coinvolgimento attivo in un contesto di cure integrate: l'esperienza di ricerca partecipativa con l'ASUGI di Trieste

Julia Menichetti<sup>1</sup>, Guendalina Graffigna<sup>2</sup>, Giuliana Pitacco<sup>3</sup>, Darinka Daneu<sup>4</sup>, Lorella Bucci<sup>5</sup>, Marta Baldo<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Oslo - Norway

<sup>2</sup>Dipartimento di Psicologia, Università Cattolica di Milano, Milano - Italy

<sup>3</sup>Direzione Servizi Sociosanitari, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

<sup>4</sup>Struttura Complessa Tutela Salute Adulti e Anziani, Distretto 1, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

<sup>5</sup>Formazione e aggiornamento professionale, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

<sup>6</sup>Azienda per i Servizi Sanitari n. 1 Triestina, Trieste - Italy

## A co-constructed implementation path of active involvement practices in a context of integrated care: the experience of a participatory research with the ASUGI of Trieste

**Introduction:** In this article we can find the report of the main phases of the collaboration between ASUGI and the Università Cattolica del Sacro Cuore of Milan from 2015 to today.

**Methods:** During these years, a path of activation and implementation of engagement practices within ASUGI has been developed, from basic training on the tools for monitoring and supporting engagement to the selection of a group of operators involved in a participatory path as “trainers to trainers”, up to the grafting of engagement practices within the individual patient education paths in the different sectors of ASUGI.

**Results and Conclusions:** This contribution is an exemplifying scenario that can be useful for other health structures that want to undertake a similar path.

**Keywords:** Co-creation, Organizational change, Patient engagement, Professional training

## Il contesto di realizzazione del percorso partecipativo

Riorganizzare i servizi per fare fronte alle nuove esigenze di cure integrate e continuative di una popolazione sempre più anziana e sempre più in condizioni di cronicità è uno sforzo comune delle organizzazioni sanitarie contemporanee (1). Attivare buone pratiche di engagement diviene, allora, una risposta indispensabile per garantire che i servizi di cura siano orientati a supportare i pazienti nel giocare un ruolo attivo e autonomo nel percorso di cura, così da divenire il centro funzionale di una presa in carico organica e a lungo termine (2).

È in un simile scenario e alla luce di simili riflessioni che l'Azienda ASUGI triestina inaugura, dapprima, una nuova

costituzione come azienda sanitaria universitaria integrata e che, nel 2015, richiede una consulenza al gruppo di ricerca EngageMindsHub dell'Università Cattolica di Milano, esperto in strumenti di monitoraggio e di promozione del patient engagement, per formare un primo nucleo di operatori ad attivare e a realizzare buone pratiche di engagement entro la struttura. In particolare, la collaborazione vede in prima linea la Direzione Infermieristica dell'Azienda ASUGI di Trieste. In tale contributo, verranno riportate le principali fasi del percorso di attivazione e implementazione di buone pratiche di engagement entro la struttura, dalla formazione di base rispetto agli strumenti di monitoraggio e supporto dell'engagement alla selezione di un gruppo di operatori coinvolti nel percorso partecipativo quali “formatori ai formatori”, fino all'innesto di pratiche di engagement entro i singoli percorsi di educazione del paziente delle diverse realtà dell'Azienda.

## I momenti e le fasi del percorso partecipativo

### La formazione di base

Il primo tassello della collaborazione è rappresentato dalla formazione di base a un ampio numero di operatori della struttura, quale base indispensabile per creare attenzione condivisa e un linguaggio comune intorno al tema dell'engagement (3). Cinque edizioni di un corso di due giornate con lezioni interattive più pratiche sul campo su strumenti di

Received: April 8, 2020

Accepted: April 17, 2020

Published online: August 31, 2020

### Corresponding author

Julia Menichetti

Akershus universitetssykehus

1478 Lørenskog - Norway

j.p.m.delor@medisin.uio.no

valutazione e intervento per l'engagement del paziente sono state effettuate a gruppi di 15-20 operatori durante il primo anno della collaborazione. Tale formazione ha consentito agli operatori coinvolti di iniziare a cimentarsi nell'utilizzare validati strumenti di valutazione del grado di engagement del paziente, come la Patient Health Engagement Scale (PHE-S®) (4), e nell'iniziare a implementarli nella pratica clinica quotidiana. Tali strumenti hanno rappresentato un primo step per aprire, tramite la restituzione e la condivisione dei risultati delle scale, uno spazio di riflessione e discussione con il paziente, per negoziare un piano d'azione e per verificare se l'utente si sente sicuro di sé e possiede la competenza per svolgere le azioni di cura concordate (5). Un primo step, dunque, per intraprendere le prime azioni di intervento verso un maggiore engagement dei pazienti nelle cure e per permettere agli operatori di esplorare nuovi approcci e nuove pratiche di relazione e scambio con l'utente.

### **Il percorso partecipativo**

A partire dalla formazione di base, è stato intrapreso un percorso partecipativo con un più ristretto numero di operatori motivati a promuovere buone pratiche di engagement nella struttura. I principali strumenti del percorso sono stati rappresentati da quattro giornate di workshop/laboratori a cadenza bimestrale con 26 operatori appartenenti a diversi servizi della struttura, a cui sono state affiancate delle rilevazioni di dati parallele sul campo volte a esplorare le pratiche educative in atto e le prime esperienze di implementazione degli strumenti di valutazione e intervento forniti nella formazione di base (6). Tale percorso, della durata complessiva di un anno, è composto da tre fasi principali: 1) esplorazione delle pratiche educative in atto, 2) condivisione di conoscenze ed esperienze di implementazione di pratiche di engagement, 3) pianificazione e sviluppo di azioni per promuovere pratiche di engagement.

*Fase 1: Esplorazione delle pratiche educative in atto.* In una prima fase del percorso partecipativo, il principale focus è stato comprendere le attuali pratiche educative in atto nei diversi servizi, come base essenziale per avere una chiara visione dei contesti e per ancorare l'implementazione delle pratiche di engagement alle singole realtà organizzative. Tre contesti prototipici dei diversi contesti/servizi della struttura (1 unità ospedaliera, 1 servizio ambulatoriale, 1 servizio di assistenza domiciliare) sono stati selezionati, così da raccogliere informazioni sulle diverse pratiche educative. Tale raccolta di informazioni ha utilizzato tecniche qualitative etnografiche di raccolta dati, come osservazioni dei partecipanti sul campo, interviste qualitative e raccolta di documenti e artefatti. A questo zoom sulle tre diverse realtà organizzative di educazione del paziente sono seguite un'estensione e una validazione in altri contesti, tramite condivisione e confronto con il gruppo allargato di operatori durante le prime due giornate di workshop. Tale fase ha rappresentato un punto importante per ancorare l'implementazione di nuove pratiche di engagement ad ogni contesto e per creare dei percorsi su misura, funzionali per ogni diversa realtà e per ogni servizio. Anche se ciascun contesto ha dimostrato di essere un mondo a sé, con pratiche educative differenti in termini di responsabilità percepita, contenuti trasmessi

e approccio all'utente, elementi comuni e possibilità di dialogo e intersezioni con altri contesti hanno rappresentato un terreno di scambio per ragionare in un'ottica continuativa e integrata. Nell'esperienza di cambiamento, riprogettare e ritagliare l'abito su misura rispetto al singolo contesto ha permesso di avviare davvero i lavori.

*Fase 2: Condivisione di conoscenze ed esperienze.* Seconda fase del percorso partecipativo, è stata finalizzata a facilitare possibilità e occasioni dirette di incontro e riflessione tra il nucleo di operatori e di confronto rispetto alle prime esperienze di implementazione delle pratiche di engagement nelle prassi educative in atto. All'interno dei workshop/laboratori centrali (giornate 2 e 3), spazi guidati e strutturati da un lato e fucine aperte di idee e luoghi di supporto dall'altro, si è ragionato sui vantaggi e sulle sfide incontrati nell'implementazione degli strumenti forniti nella formazione di base, così da districare i nodi incontrati lungo il percorso di cambiamento delle proprie pratiche, utilizzando le risorse del gruppo per pensare in maniera creativa e proattiva. Se una prima parte di questa fase, specialmente nella giornata 2, è stata incentrata maggiormente su aspetti concreti per facilitare l'implementazione nei singoli contesti, ragionando sulle risorse disponibili, identificando piccoli passi fattibili, definendo criteri d'azione per le singole popolazioni di pazienti ed esplicitando le leve motivazionali degli operatori coinvolti, una seconda fase ha riguardato il pensare in prospettiva di continuità assistenziale. Infatti, specialmente nella giornata 3, l'attenzione è stata volta ad attivare una riflessione condivisa su come mettere insieme i diversi tasselli di supporto all'engagement dei pazienti nei diversi contesti di cura e su come sviluppare percorsi assistenziali continuativi dove utilizzare gli strumenti per l'engagement come opportunità di empowerment del paziente ma anche come strategie di dialogo tra gli operatori appartenenti ai vari contesti.

*Fase 3: Pianificazione e sviluppo di azioni per promuovere pratiche di engagement.* La fase finale del percorso, durante le giornate 3 e 4, è stata volta a incoraggiare gli operatori a identificare soluzioni per le criticità e i problemi organizzativi sollevati e possibili azioni per promuovere l'innovazione e il cambiamento entro la struttura. In particolare, le azioni identificate si sono collocate su tre diversi piani: (a) supporto all'implementazione delle pratiche di engagement, (b) supporto alle competenze degli operatori, (c) promozione allargata delle pratiche di engagement. Per quanto concerne il primo piano, azioni specifiche sono state la creazione/identificazione di corsi di formazione aggiuntivi, al fine di ovviare alla mancanza di formazione da parte degli operatori su tematiche parallele ma funzionali alla buona riuscita dell'iniziativa. Per esempio, il corso parallelo sull'intervista motivazionale ha consentito di fornire agli operatori strumenti di dialogo concreti per supportare i pazienti meno motivati. Su un altro piano, ma sempre volto a supportare le difficoltà incontrate dagli operatori nell'implementazione delle pratiche di engagement, è stata la richiesta di avviare un corso di formazione che facesse leva sui caregiver, così da avere strategie alternative in caso di popolazioni di pazienti particolarmente compromesse. Su un altro piano d'azione si è collocata, poi, la scelta condivisa di avviare un percorso di formazione su leadership ed engagement degli operatori stessi, in risposta alla

consapevolezza emersa nelle fasi precedenti che l'operatore rappresenta lo strumento relazionale fondamentale per favorire l'engagement del paziente e, in quanto tale, necessita di interventi dedicati volti a supportare il suo benessere, il suo engagement lavorativo e la sua competenza di leadership. Sono state, inoltre, avviate occasioni parallele di riflessione e supporto tra pari rispetto a cosa significa lavorare in una prospettiva di engagement, verso un cambiamento culturale di prospettiva nella relazione con l'utente. Infine, per promuovere e allargare l'iniziativa, si è stimolato un dialogo creativo su possibili soluzioni per formare nuovi operatori e sensibilizzare un più ampio numero di persone, partendo da primi nuclei di esperienza di successo, creando occasioni di sensibilizzazione e informazione allargata e trovando soluzioni ad hoc per affrontare gli snodi cruciali per garantire un futuro al progetto. Se, da un lato, i singoli operatori sono stati supportati a divenire capisaldi del progetto e i promotori nelle singole realtà lavorative, sono state create anche occasioni di sensibilizzazione più allargata, in cui le esperienze di implementazione di successo sono state portate a un pubblico allargato e presentate a leader e a persone chiave della struttura.

## Conclusioni

Tale contributo si pone come un possibile scenario esemplificativo utile per altre strutture sanitarie che vogliano intraprendere un percorso simile. Il percorso partecipativo mostra come cambiamenti culturali tra cui la necessità di favorire l'engagement dei pazienti nel percorso di cura richiedano, in primis, di supportare e favorire un cambiamento di atteggiamento e prospettiva degli operatori stessi. L'engagement veicola con sé, dunque, una crescita culturale rispetto alla relazione operatore-utente, che può diventare una leva per ritrovare la motivazione intrinseca nella relazione di aiuto e

per costruire relazioni di supporto all'autonomia e alla crescita dell'altro. Per fare questo, occorre un cambio di paradigma e occorre che il singolo professionista si metta in gioco in prima persona e che si faccia modello di nuovi approcci alla relazione con l'utente.

## Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

---

## Bibliografia

1. WHO Regional Office for Europe. Regional Committee for Europe Sixty-second Session. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2012. Health 2020 Policy Framework and Strategy.
2. Carman KL, Dardess P, Maurer M, et al. Patient and family engagement: a framework for understanding the elements and developing interventions and policies. *Health Affairs*. 2013; 32:223-31.
3. Barelo S, Graffigna G, Pitacco G, et al. An educational intervention to train professional nurses in promoting patient engagement: a pilot feasibility study. *Front Psychol*. 2016;7: 2020.
4. Graffigna G, Barelo S, Bonanomi A, et al. Measuring patient engagement: development and psychometric properties of the Patient Health Engagement (PHE) scale. *Front Psychol*. 2015; 6:274.
5. Menichetti J, Graffigna G. "PHE in Action": Development and Modeling of an Intervention to Improve Patient Engagement among Older Adults. *Front Psychol*. 2016;7:1405.
6. Menichetti J, Pitacco G, Graffigna G. Exploring the early-stage implementation of a patient engagement support intervention in an integrated-care context-A qualitative study of a participatory process. *J Clin Nurs*. 2018;28:997-1009.

# Misurare l'engagement in un progetto di Follow-Up telefonico post-dimissione

Giuliana Pitacco<sup>1</sup>, Ramiro Mendoza-Maldonado<sup>2</sup>, Sandro Centonze<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Direzione Servizi Sociosanitari, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

<sup>2</sup>Televita SpA, Trieste - Italy

<sup>3</sup>SC Ricerca, Innovazione clinico-assistenziale, Qualità, Accreditamento e Rischio clinico, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

## Assessing the engagement in a post-discharge phone Follow-Up project

**Introduction:** The article describes a post-discharge telephone Follow-Up pilot project that was activated in 2018 in the city of Trieste.

**Methods:** The pilot project, in addition to the interception of possible situations of discomfort to be reported to social services and to ensure informative support to guide people to an optimal use of services, aimed to investigate the conditions, 1 and 3 months after discharge, of people not followed by the community services, in particular: a) maintenance of functional capacity; b) self-assessment of the patient with respect to health conditions and level of engagement; c) state of the relationships network; d) use of public, private and/or third sector health or welfare resources.

**Results and Conclusions:** The Telephone Follow-Up has made it possible to experiment a “light” way of taking care of people discharged from a hospital or rehabilitation facility, to intercept situations of discomfort, reporting them to the Local District and social services and facilitating the appropriate use of local assistance services.

**Keywords:** Discharge, Follow-Up, Patient engagement, Pilot project, Telephone intervention, Territory services

## Introduzione

La sostenibilità del sistema sanitario è una sfida dettata da un insieme di fattori diversi, fra cui l'invecchiamento della popolazione, il costo delle innovazioni, in particolare in campo farmacologico, lo sviluppo della medicina personalizzata e il costante aumento della domanda di servizi da parte dei cittadini. Per fronteggiare questa sfida, negli anni sono state messe in campo diverse strategie, che includono la lotta agli sprechi, l'aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza (LEA), la riorganizzazione degli ospedali e il potenziamento dei servizi territoriali (1).

Nell'ambito dell'assistenza distrettuale territoriale sono privilegiati gli interventi che favoriscono la permanenza delle persone assistite al proprio domicilio, attraverso l'attivazione delle risorse disponibili, formali e informali (2).

L'integrazione Ospedale-Territorio e la continuità assistenziale rappresentano fondamentali obiettivi strategici per passare dall'erogazione di prestazioni parcellizzate alla

realizzazione di percorsi condivisi tra gli operatori e tra questi e gli utenti, trasformando il paradigma della “medicina di attesa” in “medicina di iniziativa” orientata alla “promozione attiva” della salute e alla responsabilizzazione del cittadino verso il proprio benessere (3).

A Trieste è attivo, ormai da molti anni, un servizio di continuità Ospedale-Territorio garantito dagli Infermieri dei Distretti che, ogni giorno, insieme all'equipe della struttura di ricovero, pianificano la dimissione identificando il setting adeguato per far fronte alle esigenze dei malati, tenendo conto delle risorse del contesto familiare e ambientale (Residenza Sanitaria Assistenziale e domicilio con o senza supporto del servizio infermieristico o dell'assistenza domiciliare).

Nel 2014, nella nostra provincia, grazie a una stretta collaborazione fra l'Azienda sanitaria e Televita SpA (un'impresa con vocazione sociale che da trent'anni progetta e gestisce servizi telematici nel settore sociosanitario) è stata condotta un'indagine telefonica volta a rilevare le eventuali modifiche intervenute nelle condizioni di salute e di vita delle persone dimesse dall'ospedale o da una Residenza Sanitaria Assistenziale (RSA), che non erano state prese in carico dai servizi distrettuali. L'indagine del 2014 è stata rivolta a 60 persone (46 femmine e 14 maschi) di età compresa tra i 68 e i 95 anni (media 81,82) e ha evidenziato che, a distanza di 6 mesi della dimissione: a) il 25% del campione aveva attivato un servizio domiciliare infermieristico (SID) o assistenziale (SAD) o il Fondo Autonomia Possibile (FAP); b) il 17% era stato riammesso in una Medicina ospedaliera; c) il 7% era stato accolto in una casa di riposo. Il consistente aumento dei ricoveri delle persone >75 anni, registrato nel biennio 2016-2017

Received: April 8, 2020

Accepted: April 17, 2020

Published online: August 31, 2020

### Corresponding author

Giuliana Pitacco

Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina

via Giovanni Sai 1-3

34100 Trieste - Italy

giuliana.pitacco@asugi.sanita.fvg.it

(rispettivamente + 2,96% e + 1,26%), ha imposto la necessità di introdurre sistemi di valutazione per verificare se tale incremento possa essere dipeso da una sottovalutazione della fragilità sociale e/o sanitaria.

La possibilità di collaborare con Televita SpA ha permesso di attivare, nel 2018, un percorso pilota di Follow-Up telefonico post-dimissione (FU), che si poneva due principali obiettivi: a) garantire una diversa tipologia di continuità assistenziale, per intercettare eventuali situazioni di disagio da segnalare ai servizi distrettuali e sociali e fornire informazioni utili al paziente con la finalità di facilitare l'utilizzo appropriato dei servizi; b) raccogliere informazioni, a distanza di 1 e 3 mesi dalla dimissione, sulle condizioni di salute psicofisiche delle persone dimesse senza un progetto di presa in carico da parte dei servizi distrettuali, utili per orientare la futura offerta di servizi.

Questo progetto pilota ha cercato di verificare la seguente ipotesi: un servizio di Follow-Up telefonico post-dimissione può rappresentare una modalità innovativa di continuità assistenziale?

## Obiettivi

Il progetto pilota, oltre a intercettare eventuali situazioni di disagio da segnalare ai servizi distrettuali e sociali e garantire un supporto informativo per orientare le persone a un utilizzo ottimale dei servizi, mirava a indagare le condizioni, a distanza di 1 e 3 mesi dalla dimissione, delle persone non prese in carico dai servizi distrettuali e, in particolare: a) mantenimento delle capacità funzionali (ADL); b) autovalutazione dell'assistito rispetto alle condizioni di salute e al livello di engagement; c) stato della rete sociale; d) utilizzo delle risorse sanitarie o assistenziali pubbliche, private e/o del terzo settore.

## Materiali e metodi

Lo studio pilota è stato condotto nel periodo aprile-dicembre 2018.

Sono state incluse nello studio le persone in grado di comprendere e comunicare in lingua italiana, dimesse da una delle strutture ospedaliere di Medicina interna o da una RSA, di età >65 anni o di età <65, ma con particolari caratteristiche di fragilità, che rientravano al proprio domicilio (non in struttura residenziale) senza essere prese in carico dai servizi distrettuali e che consentivano a partecipare al progetto sperimentale di FU.

Le persone prese in carico dai servizi distrettuali, residenti in una struttura protetta, o con demenza, disturbi cognitivi, disturbi psichiatrici attivi, sordità o insufficiente conoscenza della lingua italiana per rispondere alle domande in modo significativo o che non avessero espresso formalmente il proprio consenso a partecipare sono state escluse da questo studio.

## Schema del Follow-Up telefonico e principali strumenti di misurazione

Lo studio, che ha coinvolto il personale di ASUGI (Coordinatori infermieristici ospedalieri, della continuità assistenziale, servizi domiciliari sanitari e sociali) e di Televita SpA, è stato articolato in tre Tempi: 1) reclutamento e primo

monitoraggio (Tempo 0); 2) Follow-Up post-dimissione a un mese (Tempo 1) e 3) a tre mesi dalla dimissione (Tempo 2). Lo schema di indagine ha previsto l'utilizzo e l'applicazione di vari strumenti di misurazione (Tab. I).

**TABELLA I** - Strumenti, responsabilità e tempi previsti dal Progetto Follow-Up

Strumenti	Responsabilità	Tempi
PRISMA-7 – indice di fragilità	Infermiere responsabile dimissione	Tempo 0
Barthel – ADL, capacità funzionali (4)		
Autovalutazione dello stato di salute	Operatore telefonico	Tempo 0
Patient Health Engagement Scale (PHE-S®) (versione telefonica)	Televita SpA	Tempo 1 Tempo 2

Durante i contatti telefonici, oltre all'autovalutazione del paziente su una scala da 1 a 10 dello stato di salute (4) e alla Patient Health Engagement Scale (PHE-S®) (5), è stato somministrato un questionario finalizzato alla raccolta di alcune caratteristiche socio-demografiche e cliniche (Tempo 0: genere, età, istruzione, condizione di malattia. Tutti i Tempi: coabitazione, presenza di un caregiver, autosufficienza, utilizzo di ausili, incontinenza, ricoveri, attivazioni di servizi di assistenza distrettuali e privati).

A conclusione del Follow-Up, sono state effettuate delle interviste telefoniche, a cura del personale dell'ASUGI, per raccogliere il gradimento sull'iniziativa ed eventuali suggerimenti per il futuro.

## Raccolta dati e analisi statistica

La raccolta e la registrazione dei dati e di eventuali altre informazioni relative ai partecipanti al Follow-Up sono avvenute tramite un applicativo gestionale dedicato, di proprietà di Televita SpA. I dati sono stati inseriti in un foglio di calcolo Excel ed elaborati mediante IBM SPSS 24.0. L'analisi dei dati è stata condotta in più fasi. Nella prima, l'analisi ha descritto le caratteristiche socio-demografiche e clinico-sanitarie del campione. Nella fase successiva, attraverso l'analisi di ANOVA univariata, è stato valutato l'impatto delle variabili socio-demografiche e clinico-sanitarie sull'outcome rilevato dagli strumenti impiegati nello studio (Barthel, PRISMA-7, PHE-S® e autovalutazione dello stato di salute). Nella terza fase, invece, tramite un t-test per campioni accoppiati, è stata valutata la significatività statistica del variare dell'engagement in rapporto con l'autovalutazione dello stato di salute a 1 e a 3 mesi. Inoltre, sono state calcolate le frequenze di alcune variabili, come presenza di incontinenza, utilizzo di ausili per la deambulazione e attivazione di servizi pubblici, privati e/o del terzo settore, nelle persone che hanno concluso il Follow-Up telefonico.

## Risultati

Lo studio pilota è stato condotto su un campione di 132 persone di lingua italiana (95 donne, età media 81,6 anni, e 37 uomini, età media 80,3 anni), reclutate al momento della dimissione sulla base dei criteri di inclusione stabiliti dallo studio, che hanno espresso formale consenso.

Il 67,4% del campione era stato dimesso dall'ospedale e la restante percentuale proveniva da una struttura residenziale riabilitativa.

Nella Tabella II sono rappresentate le caratteristiche delle 132 persone che hanno aderito al progetto.

**TABELLA II** - Caratteristiche del campione alla dimissione (n. 132)

		Frequenza (%)	Media	Dev. Std.
Sesso	F	72,0	Età 81,6	8,9
	M	28,0	Età 80,3	8,1
Età	≤80	43,2	Età 73,1	5,8
	≥81	56,8	Età 87,4	4,5
Coabitazione	No	47,7		
	Sì	52,3		
Caregiver	No	18,9		
	Sì	81,1		
Autosufficienza	Parziale	53,1		
	Sì	46,9		
Pluripatologie	No	16,7		
	Sì	83,3		
Incontinenza	No	78,0		
	Sì	22,0		
Assistenza privata	No	85,6		
	Sì	14,4		

Tra queste, 103 persone hanno concluso tutte le fasi previste dal progetto di Follow-Up telefonico (77 donne, età media 80,8 anni, e 26 uomini, età media 80,2 anni).

La Tabella III riporta l'analisi di ANOVA univariata usata per determinare l'impatto di queste variabili sul punteggio medio rilevato dalle scale di Barthel, PRISMA-7, PHE-S® e autovalutazione dello stato di salute alla dimissione, a 1 e a 3 mesi durante il nostro Follow-Up, nonché i valori di significatività relativa alle differenze riscontrate fra i valori delle medie all'interno degli strati (intra-variabile). I risultati confermano un'associazione tra i valori ottenuti dalle scale di Barthel e PRISMA-7 con l'età, la presenza di un caregiver, l'autosufficienza, l'incontinenza e la presenza di pluripatologie. L'engagement al momento della dimissione è strettamente correlato all'autosufficienza (al Tempo 0  $P = 0,037$ ). Sempre al Tempo 0 (alla dimissione), nessun altro parametro è risultato essere associato alle caratteristiche socio-demografiche considerate.

A un mese e, poi, a tre mesi dalla dimissione, i risultati (Tab. III) suggeriscono un'associazione, importante anche dal punto di vista clinico, tra autovalutazione dello stato di salute ed engagement del paziente e autonomia motoria e continenza, ma solo a un mese (T1) nelle donne.

I punteggi ottenuti alla scala PHE-S® e tramite la scala di autovalutazione dello stato di salute sono risultati significativamente aumentati tra Tempo 0 (dimissione) e Tempi T1 (a un mese) e T2 (a tre mesi) dalla dimissione (Tab. IV, V). Il dato evidenzia, quindi, il miglioramento dell'elaborazione emotiva nei confronti del proprio stato di salute e della sua autopercezione. Quest'ultima è quasi raddoppiata tra il terzo e il primo mese (di ingresso nello studio).

**TABELLA III** - Analisi di ANOVA univariata

		Valutazione alla dimissione (T0) n. 115						Valutazione a un mese (T1) n. 105				Valutazione a tre mesi (T2) n. 103					
		Barthel		PRISMA-7		PHE-S®		Autoval. stato di salute		PHE-S®		Autoval. stato di salute		PHE-S®		Autoval. stato di salute	
		Media	p-value	Media	p-value	Media	p-value	Media	p-value	Media	p-value	Media	p-value	Media	p-value	Media	p-value
Sesso	F	13,90	0,171	4,42	0,785	3,01	0,179	6,53	0,283	3,20	0,001**	6,69	0,010*	3,20	0,023*	7,11	0,100*
	M	15,44		4,34		3,21		6,91		3,58		7,48		3,58		7,62	
Classe Età	<80	15,71	0,016*	3,69	0,000**	3,09	0,714	6,52	0,510	3,47	0,334	6,92	0,912	3,47	0,037*	7,49	0,099
	81+	13,27		4,89		3,04		6,72		3,17		6,89		3,17		7,05	
Coabitazione	No	14,92	0,265	4,31	0,528	3,16	0,199	6,71	0,658	3,37	0,342	6,95	0,778	3,37	0,296	7,39	0,257
	Sì	13,79		4,48		2,98		6,57		3,22		6,87		3,22		7,09	
Caregiver	No	16,88	0,013*	3,75	0,017*	2,96	0,429	6,75	0,714	3,43	0,931	6,91	0,987	3,43	0,354	7,19	0,857
	Sì	13,72		4,55		3,09		6,61		3,26		6,90		3,26		7,25	
Deambulazione autonoma	Parziale	12,37	0,000**	5,10	0,000**	2,94	0,037*	6,44	0,166	3,09	0,007**	6,65	0,043*	3,09	0,002**	6,95	0,019*
	Sì	16,74		3,46		3,22		6,87		3,52		7,21		3,52		7,56	
Pluripatologie	No	17,14	0,013*	3,41	0,000**	3,06	0,953	6,89	0,497	3,53	0,804	6,78	0,696	3,53	0,151	7,41	0,564
	Sì	13,79		4,61		3,07		6,59		3,25		6,93		3,25		7,20	
Incontinenza	No	15,15	0,002**	4,16	0,000**	3,08	0,604	6,72	0,304	3,35	0,427	7,03	0,077*	3,35	0,196	7,41	0,017*
	Sì	11,39		5,25		3,00		6,33		3,13		6,44		3,13		6,67	
Assistenza privata	No	14,41	0,691	4,27	0,011*	3,10	0,140	6,75	0,057*	3,32	0,261	6,96	0,302	3,32	0,406	7,31	0,179
	Sì	13,83		5,22		2,81		5,88		3,14		6,53		3,14		6,79	

\*\*la correlazione è significativa al livello 0,01 (2-code). \*la correlazione è significativa al livello 0,05 (2-code).

**TABELLA IV** - Confronto delle differenze delle medie dei punteggi della PHE-S® confrontati a 1 MESE e a 3 mesi post-dimissione

		Media	Deviazione std.	Media errore standard	Intervallo di confidenza della differenza del 95%		t	gl	Sign. (a due code)
					Inferiore	Superiore			
1 mese	Score PHE-S® T1 – Score PHE-S® T0	0,174	0,625	0,058	0,058	0,289	2,984	114	0,003**
3 mesi	Score PHE-S® T2 – Score PHE-S® T0	0,200	0,739	0,072	0,057	0,343	2,773	104	0,007**

\*\* la correlazione è significativa al livello 0,01 (2-code). \* la correlazione è significativa al livello 0,05 (2-code).

**TABELLA V** - Confronto delle differenze delle medie dei punteggi delle scale di Autovalutazione dello stato di salute confrontati a 1 MESE e a 3 mesi post-dimissione

		Media	Deviazione std.	Media errore standard	Intervallo di confidenza della differenza del 95%		t	gl	Sign. (a due code)
					Inferiore	Superiore			
1 mese	Autoval. stato di salute T1 – Autoval. stato di salute T0	0,296	1,228	0,115	0,069	0,523	2,582	114	0,011*
3 mesi	Autoval. stato di salute T2 – Autoval. stato di salute T0	0,552	1,676	0,164	0,228	0,877	3,378	104	0,001**

\*\* la correlazione è significativa al livello 0,01 (2-code). \* la correlazione è significativa al livello 0,05 (2-code).

Nel periodo del monitoraggio, delle 103 persone che hanno concluso il FU, 10 (9,7%) sono state ricoverate in ospedale e/o in RSA e 9 (8,8%) hanno attivato un servizio di assistenza sanitaria pubblica e 21 (20,4%) privata. L'incontinenza nel tempo è diminuita e lo stesso vale per l'utilizzo di ausili per la deambulazione (Tab. VI).

**TABELLA VI** - Situazione delle persone rilevata nel periodo del Follow-Up

	Tempo 0 – n. (%)	Tempo 1 – n. (%)	Tempo 2 – n. (%)
Incontinenza (Si)	23 (22,3)	20 (19,4)	18 (17,5)
Utilizzo di ausili (Si)	53 (51,5)	44 (42,7)	41 (39,8)
bastone	26 (49,1)	20 (46,5)	17 (41,5)
deambulatore	22 (41,5)	17 (39,5)	14 (34,1)
sedia a rotelle	5 (9,4)	4 (9,3)	3 (7,3)
girello		1 (2,3)	3 (7,3)
stampelle		1 (2,3)	4 (9,8)
Ricoveri in ospedale		1 (1,0)	7 (6,8)
Ricoveri in RSA		1 (1,0)	3 (2,9)
Attivazione servizi distrettuali (ambulatoriale)		0	0
Attivazione servizio domiciliare (distrettuale) – SID		6 (5,8)	8 (7,8)
Attivazione servizio domiciliare (sociale) – SAD		1 (1,0)	1 (1,0)
Attivazione altri aiuti pubblici		1 (1,0)	0
Attivazione assistenza privata		11 (10,7)	21 (20,4)
Visita medica a domicilio		91 (88,3)	92 (89,3)
		19 (18,4)	20 (19,4)

Televita SpA ha effettuato 38 segnalazioni ai responsabili della Continuità assistenziale distrettuale, riguardanti 32 persone. In 14 casi, la segnalazione era riferita a richieste/necessità manifestate direttamente dalla persona o dal suo caregiver, mentre, negli altri 26 casi, riguardava l'impossibilità di avviare o concludere il FU. In 5 casi, le segnalazioni hanno consentito di avviare diverse modalità di presa in carico (servizio infermieristico domiciliare, assistenza domiciliare, Fondo Autonomia Possibile, Telesoccorso, terapia riabilitativa).

A conclusione del Follow-Up, 76 persone (73,8%) hanno aderito al Progetto AMALIA ([www.chiamamalia.it](http://www.chiamamalia.it)), concordando numero e frequenza dei contatti telefonici con Televita SpA.

Tutte le persone intervistate telefonicamente dal personale di ASUGI, anche quelle che non hanno aderito successivamente al servizio AMALIA, hanno giudicato in maniera estremamente positiva il Follow-Up telefonico, apprezzando la possibilità di contatto umano e l'idea di non essere lasciati da soli.

## Discussione

Le caratteristiche del campione coinvolto nel 2018 risultano differenti da quello considerato nello studio del 2014, che aveva orientato questo progetto di Follow-Up. Il ricorso ai servizi di assistenza domiciliare, nel 2018, è di un terzo rispetto al 2014 e la percentuale delle riammissioni in ospedale è più che dimezzata. Tali differenze suggeriscono un miglioramento e un affinamento dei criteri di selezione delle persone da includere nei progetti di continuità assistenziale, gestiti direttamente dai Distretti. A questo proposito, va evidenziato che nessuna delle persone incluse nel Follow-Up si trovava in uno stato di black out (livello di engagement = 1).

Il Follow-Up telefonico ha consentito di sperimentare una modalità di presa in carico "leggera" per le persone dimesse da una struttura ospedaliera o riabilitativa, per intercettare le situazioni di disagio, segnalandole ai servizi distrettuali

e sociali e facilitare l'utilizzo appropriato dei servizi di assistenza territoriali (32 persone).

Il numero di coloro che hanno aderito al servizio AMALIA, la soddisfazione delle persone che hanno concluso il Follow-Up e le segnalazioni ai servizi distrettuali fanno propendere per una riproposizione del progetto.

Il Follow-Up ha rappresentato anche l'opportunità per valutare la possibilità di utilizzo telefonico e la predittività di alcune scale di valutazione.

I risultati confermano la validità delle scale di Barthel e PRISMA, evidenziando che il sesso, l'età e la deambulazione autonoma sono strettamente collegati alla fragilità. Le persone di età <80 anni hanno una migliore percezione del loro stato di salute e del loro livello di engagement.

Si evidenzia anche una correlazione tra autovalutazione dello stato di salute e grado di elaborazione emotiva (engagement), che migliorano a partire dal primo mese dalla dimissione. La parziale autosufficienza e il perdurare dell'incontinenza sembrano influire negativamente sia sul livello di coinvolgimento attivo che sull'autovalutazione delle proprie condizioni. Ciò porta a una riflessione sull'importanza di attuare, durante il ricovero, tutte le strategie atte a impedire una perdita dell'autonomia funzionale.

Sarebbe utile uno studio ad hoc per verificare se questa tipologia di presa in carico influenzi positivamente l'engagement e l'autopercezione dello stato di salute.

## Acknowledgements

Si ringraziano gli Infermieri ospedalieri e distrettuali referenti per il progetto, per la preziosa collaborazione.

## Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.  
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Bibliografia

1. Presidenza Consiglio dei Ministri – Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, Patto per la salute triennio 2014-2016. 10 luglio 2014: art. 5. Disponibile all'indirizzo [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?id=1299&area=programmazioneSanitariaLea&menu=vuoto](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=1299&area=programmazioneSanitariaLea&menu=vuoto).
2. Ministero della salute, Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri: Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. 12 gennaio 2017: art. 21, comma 4. Disponibile all'indirizzo <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2017/03/18/65/so/15/sg/pdf>.
3. Ministero della salute, Relazione sullo stato sanitario del Paese 2009-2010. 416-465 Disponibile all'indirizzo [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1655\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1655_allegato.pdf).
4. Cartabellotta A, Tedesco S, Pomponio G. Linee Guida per la valutazione clinica e il trattamento dei pazienti con multimorbidità. Evidence. 2016;8(10):e1000154.
5. Graffigna G, Barelli S, Bonanomi A, et al. Measuring patient engagement: development and psychometric properties of the Patient Health Engagement (PHE) Scale. Front Psychol. 2015;6:1-9. [Internet], Disponibile all'indirizzo <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00274>.

# L'engagement nella struttura complessa di chirurgia toracica di Trieste in un percorso di “Fast Track” chirurgico (ERAS): come favorire la continuità della presa in carico dopo la dimissione

Maurizio Cortale<sup>1</sup>, Michela Grassi<sup>2</sup>, Vanessa Stemberger<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Direttore di Chirurgia Toracica, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

<sup>2</sup>Coordinatrice di Chirurgia Toracica, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

<sup>3</sup>SID Coordinatrice Distretto 3, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

## The engagement in the complex structure of thoracic surgery of Trieste in a “Fast Track” surgery path (ERAS): how to promote the continuity of care after the discharge

**Introduction:** This article describes the use of the PHE-Scale® as an engagement measuring tool in the hospital practice.

**Methods:** The Thoracic Surgery Complex Structure in the Trieste hospital has been using the surgical “Fast Track” since 2009, and since January 2017 it uses the PHE-Scale® to measure the level of engagement of the assisted patient.

**Results and Conclusions:** The PHE-Scale®, administered in this context, helps the healthcare professional to understand how the state of illness is differently experienced from patient to patient in relation to the level of engagement, the psychological characteristics of the person, the caregivers around him/her and the information that the patient has received from the whole healthcare team.

**Keywords:** Continuity of care, ERAS “Fast Track”, Patient engagement, Thoracic surgery

La Struttura Complessa di Chirurgia Toracica di Trieste ricorre alla “Fast Track” (1) chirurgica dal 2009 e, dal gennaio 2017, utilizza la scala PHE-S® per il rilevamento del livello di engagement della persona assistita. La scala PHE-S® (2,3) somministrata in questo contesto aiuta a far comprendere all'operatore come lo stato di malattia venga vissuto in modo diverso da paziente a paziente in relazione al livello di coinvolgimento, alle caratteristiche psicologiche della persona, ai caregiver che ha attorno e alle informazioni che il paziente ha ricevuto da tutto il team.

La scala PHE-S® nel 2017 è stata proposta per autosomministrazione ai pazienti con i seguenti criteri di inclusione:

- persone maggiorenni, lucide, con patologie croniche correlate o in gravi difficoltà emotive;

- residenti nella provincia di Trieste (poiché, fuori provincia, non viene utilizzato questo strumento di autodeterminazione).

Il risultato ottenuto dalla somministrazione della scala è stato successivamente comunicato alla persona discutendo il percorso da intraprendere e attivando un supporto psicologico, quando ve ne fosse stato bisogno (valori PHE 1/2).

Su un totale di 120 somministrazioni di schede PHE-S® a persone affette da patologia polmonare, l'evidenza di comorbidità è stata del 28% per l'ipertensione, seguita da altre neoplasie (24%), patologie cardiovascolari (13%), dislipidemia (11%), BPCO (12%) e diabete (8%), come osservabile nella Figura 1.

La persona affetta da neoplasia polmonare con patologia cronica associata è stata segnalata al distretto di competenza e, nei mesi successivi, è stata contattata con colloquio telefonico (a 1, 3 e 6 mesi) per avere un feedback sullo stato generale della persona. In un contesto territoriale diviso in 4 Aree Distrettuali simili per densità abitative ma diverse per caratteristiche ambientali, il percorso di collaborazione sperimentale, in un'ottica di integrazione ospedale/territorio, è iniziato con il distretto 3. Bisogna considerare che questo progetto si è svolto in un'area geografica che, per realtà storica, è fortemente colpita dal cancro del polmone e dove, su nostra segnalazione, abbiamo avuto modo di conoscere le persone in una fase di malattia stabile ancora lontana da quella terminale.

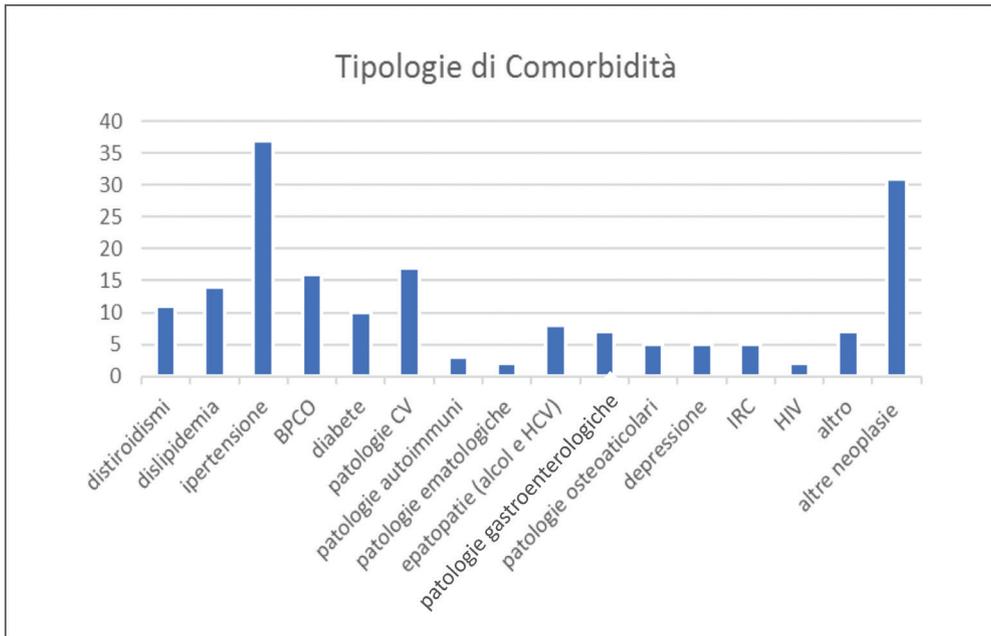
**Received:** April 8, 2020

**Accepted:** April 17, 2020

**Published online:** August 31, 2020

### Corresponding author

Grassi Michela c.i.  
s.c. Chirurgia Toracica  
Ospedale di Cattinara  
Strada di Fiume 447  
34149 Trieste - Italy  
michela.grassi@asugi.sanita.fvg.it



**Fig. 1** - Comorbidità associate alla patologia polmonare nel campione.

Grazie alla somministrazione della scala PHE-S<sup>®</sup>, nel 2017 sono state segnalate ai servizi territoriali 76 persone (adeguato alla figura) che non avevano un bisogno immediato di attivazione del percorso di continuità assistenziale (vedi protocollo ASUGI 2018) e non necessitavano di prestazioni infermieristiche o sociali ma, in alcuni casi, contattate e conosciute prima che la malattia diventasse terminale (Medicina di Iniziativa). Molti casi, invece, sono ancora oggi in carico con un PAI (Fig. 2).

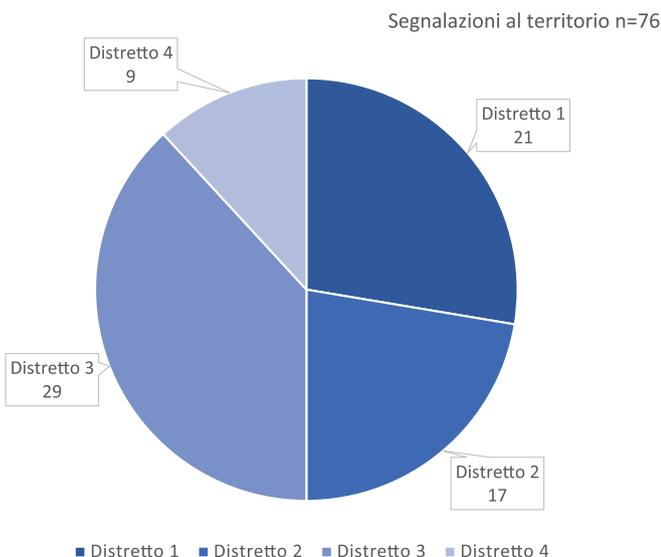
Nel 2018 viene intrapreso il progetto “Better After Surgery” con l’obiettivo di arruolare pazienti chirurgici nel percorso “Wellness”, riferito alla metodologia dei “10.000 passi”

(4,5) (American Heart Foundation e US Department of Health & Human Services), programma divulgato dopo gli anni ’90. Nel 2010, l’American College of Sports Medicine ha pubblicato un articolo che illustrava l’importanza per i pazienti di riprendere il prima possibile le attività quotidiane dopo chirurgia e/o durante i trattamenti adiuvanti. Diversi studi hanno dimostrato come l’attività fisica possa migliorare la qualità di vita dei pazienti. I pazienti adottano stili di vita salutari se c’è una motivazione sufficiente, se percepiscono una minaccia alla loro salute e se credono che i comportamenti salutari possano prevenire o ridurre la suddetta minaccia. Di conseguenza, esaminare strategie per integrare programmi di attività fisica e counseling nella routine del trattamento contro il cancro dovrebbe essere una priorità.

Nel reparto di Chirurgia Toracica di Trieste, la “Fast Track” precedentemente descritta permette di dimettere rapidamente i pazienti, mettendoli nelle condizioni di poter cominciare a praticare attività fisica fin da pochi giorni dopo la dimissione. Il progetto, denominato “Sentieri di Salute”, viene presentato ai pazienti durante il ricovero nel giorno che precede l’operazione, insieme a un breve opuscolo informativo e, tramite telefonate successive alla dimissione, i pazienti vengono reclutati per i gruppi di camminata (supportati anche dalla fisioterapia distrettuale) con monitoraggio tramite contapassi. Il contapassi è stato utilizzato per stimolare l’attività fisica dei pazienti, consentire loro di avere un feedback immediato e monitorare e valutare in maniera oggettiva l’attività svolta.

La sfida è stata quella di raggiungere i 10.000 passi al giorno, partendo da obiettivi poco ambiziosi per arrivare al numero di passi stabilito (6). Per monitorare i pazienti, abbiamo scelto, oltre agli esami clinici e bio-umorali, la stessa PHE-S<sup>®</sup>.

Nello specifico, l’autovalutazione del soggetto ha portato la previsione delle caratteristiche psico-emotive sullo stato di benessere. Ai fini di un riscontro oggettivo fisiologico sarebbe



**Fig. 2** - Segnalazioni ai servizi territoriali suddivise per distretto.

stata interessante una comparazione dei risultati ottenuti con i valori della proteina BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), che, per motivi etico-economici, non è stato possibile effettuare.

In conclusione, la somministrazione della scala PHE-S® prima dell'avvio del progetto e a 1 mese di distanza ha consentito di osservare come i soggetti con valori elevati di coinvolgimento attivo mantenessero tendenzialmente tali punteggi, mentre i soggetti con valori bassi sono andati via via aumentandoli.

Inoltre, si è creato un gruppo di autoaiuto tra le persone affette dalla stessa patologia che si è rivelato particolarmente utile nella condivisione di paure ed emozioni e per darsi reciprocamente consigli. Parlare con le persone assistite e sollecitarle ripetutamente è stato utile per illustrare i benefici della camminata.

### Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

---

### Bibliografia

1. McKenna RJ, Mahtabifard A, Pickens A, Kusanoco D, Fuller CB. Fast-Tracking After Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Lobectomy, Segmentectomy, and Pneumonectomy. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(5):1663-8.
2. Graffigna G, Barello S, Bonanomi A, et al. Measuring patient engagement: development and psychometric properties of the Patient Health Engagement (PHE) Scale. *Front Psychol.* 2015;6:274.
3. Graffigna G, Barello S, Triberti S. Patient Engagement: A Consumer-Centered Model to Innovate Healthcare. Berlin: DeGruyter Open. 2015;XII.
4. Brown WJ, Mummery K, Eakin E, Schofield G. 10,000 steps Rockhampton: Evaluation of a whole community approach to improving population levels of physical activity. *J Phys Act Health.* 2006;3(1): 1-14.
5. Choi BC, Pak AW, Choi JC, Choi EC. Achieving the daily step goal of 10,000 steps: the experience of a Canadian family attached to pedometers. *Clin Invest Med.* 2007;30(3):E108-13.
6. Schneider PL, Bassett DR, Thompson DL, Pronk NP, Bielak KM. Effects of a 10,000 steps per day goal in overweight adults. *Am J Health Promot.* 2006;21(2): 85-9.

# Formare all'engagement: esperienze di formazione all'engagement nel corso di Laurea in Infermieristica dell'Università di Trieste

Adriana Fasci<sup>1</sup>, Barbara Ianderca<sup>2</sup>, Sara Maier<sup>1</sup>, Isabella Murano<sup>1</sup>, Giuliana Pitacco<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Corso di Laurea in Infermieristica, Università degli Studi di Trieste, Trieste - Italy

<sup>2</sup>Distretto 1, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

<sup>3</sup>Direzione servizi sociosanitari, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

## Engagement education: engagement training experiences in the nursing degree at the University of Trieste

**Introduction:** The article describes how in ASUGI nursing students are made aware, since their first year bachelor degree, about the importance of actively engaging the person in the health-care process and of measuring the level of engagement with validated instruments (with particular reference to the PHE-S<sup>®</sup>).

**Methods:** During the clinical internship, with the help of the internship tutors, students can experiment and use this tool. At the end of the third year, they try to systematize what they have learnt in the practical traineeship by connecting their practical experience with theoretical concepts learnt and critically analysing their clinical experiences.

**Results and Discussion:** This didactic experience has led to the preparation and defence of a good number of degree theses focused on the value of measuring and promoting the engagement of people along their healthcare.

**Keywords:** Assessment, Internship, Nursing, Patient engagement, University degree

## Introduzione

La formazione di base di un infermiere è ancora oggi centrata soprattutto sulla costruzione di una competenza tecnica che produce un'expertise capace di agire secondo le migliori evidenze scientifiche e in conformità con protocolli e standard (1).

Sicuramente la conoscenza empirica, scientifica in senso stretto, come sottolinea Carlo Calamandrei (2), ha un valore enorme, ma, da sola, non basta a formare dei professionisti che rispondano pienamente alla natura stessa della professione infermieristica e ai suoi scopi, in un sistema sanitario sempre più complesso. Occorre, quindi, valorizzare anche altre forme di sapere affinché gli studenti arrivino ad acquisire e ad applicare una conoscenza integrata (3).

In questo contesto è parso opportuno sensibilizzare gli studenti, già al primo anno di corso, sull'importanza di

coinvolgere attivamente la persona nel percorso di cura e di misurare il livello di engagement con strumenti validati (PHE-S<sup>®</sup>) (4). Durante il tirocinio clinico, inoltre, con l'aiuto dei tutor di tirocinio, gli studenti possono sperimentarsi e utilizzare tale strumento. Alla fine del terzo anno, si cerca, in aula, di sistemizzare quanto appreso nella pratica di tirocinio inserendolo e collegandolo con i concetti teorici analizzando criticamente alcune esperienze. Tale esperienza didattica ha portato all'elaborazione di alcune tesi di laurea.

## Risultati di due elaborati realizzati presso l'ASUGI di Trieste

Un primo lavoro di tesi si è concretizzato all'interno di due reparti di Chirurgia Generale dell'ASUGI di Trieste. La ricerca aveva come obiettivo principale quello di misurare e descrivere il livello di elaborazione emotiva di un gruppo di persone ricoverate nel periodo 1 luglio 2016-31 ottobre 2016 e inserite in un percorso di continuità assistenziale. Le 60 persone che hanno partecipato allo studio hanno compilato il questionario al momento della segnalazione ai Distretti Sanitari. Questa scelta è stata motivata dall'intenzione di utilizzare i dati raccolti nella presa in carico congiunta ospedale-territorio e, quindi, di fornire un elemento importante agli infermieri di continuità assistenziale per pianificare un'assistenza il più possibile centrata sulla persona. Inoltre, lo studio si poneva come obiettivo secondario, coinvolgere le persone restituendo il dato rilevato rispetto al loro grado di elaborazione emotiva e di attivazione.

Received: April 13, 2020

Accepted: April 20, 2020

Published online: August 31, 2020

### Corresponding author

Adriana Fasci  
Università degli Studi di Trieste  
Piazzale Europa 1  
34127 Trieste - Italy  
adriana.fasci@gmail.com

I risultati hanno messo in evidenza come il campione presentasse un basso livello di elaborazione emotiva e, quindi, di engagement, infatti il 70% delle persone valutate tramite la PHE-S® risultava essere “in black out” e “in allerta”, come osservabile nella Figura 1.

I dati raccolti sono risultati molto utili agli infermieri di continuità assistenziale per pianificare un’assistenza personalizzata che tenesse conto delle fragilità e dei bisogni specifici dei pazienti presi in carico. Assistenza che, come sappiamo, implica la capacità degli assistiti di elaborare, da un punto di vista emotivo, la propria malattia e di riuscire a gestire la propria situazione, da soli o con l’aiuto di una rete di supporto.

Questo studio, oltre alla raccolta di dati preziosi, ha permesso, attraverso la restituzione dei dati alle persone coinvolte, di capire quanto lo strumento utilizzato (PHE-S®) si presti molto bene a instaurare con la persona assistita un’interazione terapeutica, per cui già la prima somministrazione può rappresentare un primo livello di elaborazione emotiva.

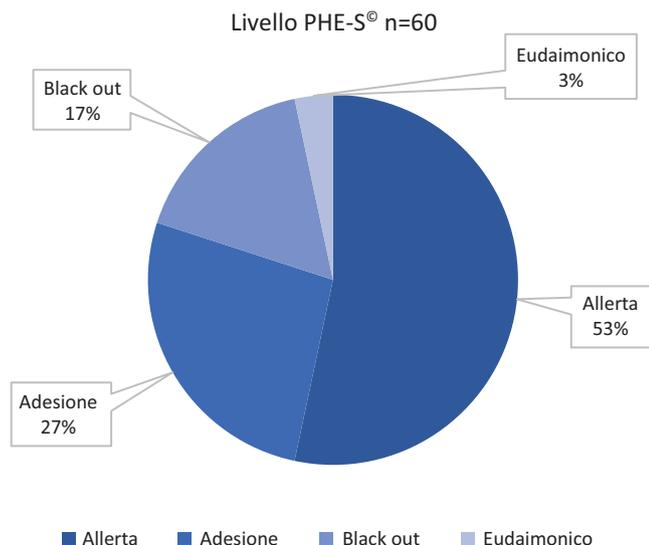


Fig. 1 - Elaborazione emotiva del campione in studio.

Il secondo lavoro di tesi è stato realizzato in ambito distrettuale. Ha coinvolto 28 persone affette da patologie di lunga durata e con lesioni ulcerative croniche agli arti inferiori, prese in carico dall’infermiere da almeno un anno. La presenza di lesioni ulcerative cutanee spesso si accompagna a disabilità fisica e a trattamenti protratti per lungo periodo, senza contare l’impatto sul piano psicologico, sociale e occupazionale, tutti elementi che possono contribuire alla scarsa o assente partecipazione al proprio percorso di cura in chi ne è affetto.

Lo scopo principale dello studio è stato quello di misurare e descrivere il livello di coinvolgimento attivo delle persone portatrici di lesioni cutanee nella gestione della propria salute. Si è voluto, inoltre, individuare gli elementi che favoriscono l’elaborazione del problema di salute che hanno portato alla progressiva partecipazione delle persone al proprio progetto di cura.

Il lavoro è stato articolato in un’indagine quantitativa, in cui è stata utilizzata la PHE-S® (5), e in un’indagine qualitativa, realizzata attraverso interviste narrative non strutturate rivolte alle persone che presentavano livelli alti di engagement (3 o 4) per comprendere meglio le strategie, gli eventi e le situazioni che avevano consentito di raggiungerli.

I risultati dell’indagine quantitativa mostrano come la maggior parte del campione analizzato manifestasse un livello di engagement medio-alto. Nessun soggetto si collocava al livello più basso della scala (Fig. 2).

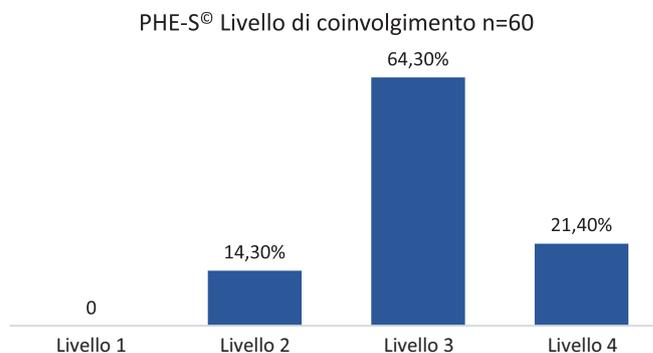


Fig. 2 - Distribuzione delle persone in base al livello di coinvolgimento.

Le persone in carico al distretto da meno tempo si trovano ancora nella fase di “adhesion” e non, quindi, in pieno possesso delle conoscenze e delle competenze per gestire autonomamente la malattia e si affidavano ancora a una figura sanitaria di riferimento.

L’approccio integrato quali-quantitativo ha permesso di mettere in evidenza diverse sfaccettature dell’esperienza di engagement, mostrando che gli elementi che favoriscono l’engagement sono gli stessi su cui si fondano gli strumenti applicabili ai soggetti con livelli bassi di engagement, per favorire il loro coinvolgimento.

Le persone intervistate individuano come motore “personale” del cambiamento fattori diversi, ma tutte indicano come importanti le persone e l’ambiente che le circonda e il sostegno ricevuto dalla famiglia, dagli amici e dagli operatori sanitari. Questi risultati suggeriscono come investire nella rete di relazioni con le persone assistite e con i loro caregiver possa, di fatto, migliorare il processo di cura.

Il tempo dedicato alla relazione può essere, pertanto, tradotto in tempo guadagnato per migliorare la qualità dell’assistenza.

L’applicazione di un approccio integrato quali-quantitativo, come descritto in questo lavoro, ha rappresentato un valore aggiunto nel processo di cura delle persone portatrici di lesioni cutanee agli arti inferiori.

Queste esperienze ci mostrano come sia possibile valutare le diverse sfumature del ruolo attivo dei soggetti con malattia cronica nella loro cura e come l’uso di strumenti e interventi appositi per raggiungere un livello più elevato di coinvolgimento, pur non eliminando le cause o i sintomi della malattia, consenta di migliorare il vissuto e l’esperienza psicologica correlata al percorso di cura del paziente.

## Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

---

## Bibliografia

1. De Carlo ME. Rileggere le competenze invisibili. Milano: Franco Angeli. 2011:39-40.
2. Calamandrei C. Le forme di conoscenza infermieristica. *Nursing Oggi*. 2002;4:28-34.
3. Carper B. Fundamental patterns of knowing in nursing. *Adv Nurs Sci*. 1978;1:13-23.
4. Graffigna G, Barello S, Bonanomi A, et al. Measuring patient engagement: development and psychometric properties of the Patient Health Engagement (PHE) scale. *Front Psychol*. 2015;6:274.
5. Menichetti J, Graffigna G. "PHE in Action": Development and Modeling of an Intervention to Improve Patient Engagement among Older Adults. *Front Psychol*. 2016;7:1405.

# CHE-S<sup>®</sup> come strumento predittivo della capacità di gestione attiva della disabilità da parte del Caregiver nei pazienti con esito di ictus ricoverati presso il reparto della struttura complessa di riabilitazione di ASUGI

Barbara Ianderca<sup>1</sup>, Darinka Daneu<sup>1</sup>, Lorella Bucci<sup>2</sup>, Annamaria Kulla<sup>3</sup>, Monica Bonetti<sup>4</sup>, Bianca Lenardoni<sup>5</sup>, Raffaella Fonda<sup>1</sup>, Maria Cristina Vallon<sup>6</sup>, Giuliana Pitacco<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Distretto Sanitario n. 1, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

<sup>2</sup>Formazione, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

<sup>3</sup>Dipartimento di Chirurgia, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

<sup>4</sup>Distretto Sanitario n. 4, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

<sup>5</sup>Distretto Sanitario n. 2, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

<sup>6</sup>Struttura Complessa Riabilitazione, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

<sup>7</sup>Direzione Servizi Sociosanitari, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

## CHE-S<sup>®</sup> as a tool to predict the Caregiver's ability to actively manage disability of stroke patients admitted to the ward of the complex rehabilitation structure of ASUGI

**Introduction:** This article affirms that measuring the Caregiver's emotional experience and engagement, especially as the condition of the person assisted changes, is useful for assessing the sustainability of the care plan.

**Methods:** With this pilot study, aimed at detecting the level of Caregiver engagement, by using the Caregiving Engagement Scale (CHE-S<sup>®</sup>), for people suffering from chronic and/or fragile pathologies, it was decided to verify the relationship between engagement levels and other variables such as: socio-demographic characteristics of the Caregiver; duration and frequency of caregiving; family data; socio-demographic characteristics of the assisted person; clinical characteristics of the assisted person.

**Results and Conclusions:** In the future, the results of this research will allow to define new working practices to support those who take on the responsibility and burden of caring for a sick, fragile, disabled family member.

**Keywords:** Assessment, Caregiver, Patient engagement, Rehabilitation, Stroke

## Introduzione

È ormai noto come l'ictus cerebrale rappresenti, nei paesi industrializzati, dal punto di vista epidemiologico e per il suo impatto economico, una delle più importanti problematiche sanitarie e come costituisca la prima causa di invalidità permanente. È emerso come, nel 40% dei casi, permanga una disabilità grave che, oltre a durare per tutta la vita, richiede, come tale, la presenza di un Caregiver. Un Caregiver che deve iniziare a svolgere un ruolo attivo nei confronti della nuova

problematica insorta, fin dalla fase subacuta dell'evento che precede il rientro a domicilio e che corrisponde, nella nostra realtà, alla fase di ricovero presso la SC di Riabilitazione.

Dati recenti rilevano un'incidenza stimata di ictus cerebrali, nella regione Friuli Venezia Giulia, pari a 1,5-2,8/1.000 abitanti. Altri ancora evidenziano una significativa incidenza di detta patologia nei soggetti anziani over 65, mentre il 75% degli ictus si verifica negli ultrasessantacinquenni. La città di Trieste ha un contesto demografico molto particolare, contraddistinto da un indice di vecchiaia tra i più alti d'Europa. I dati ISTAT, al 1° gennaio 2018, evidenziano come la popolazione triestina in una fascia d'età compresa tra i 65 e i 79 anni sia di circa 38.670 persone. Inoltre, dato non trascurabile è la percentuale di persone con contesti familiari potenzialmente fragili (vedovi/e, single, divorziati/e): su una popolazione totale di 204.338 abitanti, nella fascia d'età 65-69 tocca il 2%, per attestarsi, poi, su percentuali che vanno dal 2,1 al 2,5% nelle fasce successive (70-74 anni e 75-79).

Le caratteristiche socio-demografiche descritte, hanno costituito un contesto elettivo, negli anni, per l'elaborazione di

Received: April 13, 2020

Accepted: April 23, 2020

Published online: August 31, 2020

### Corresponding author

Barbara Ianderca

Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina

Via Lionello Stock 2

34100 Trieste - Italy

Barbara.ianderca@asugi.sanita.fvg.it

percorsi di presa in carico coordinata tra le strutture riabilitative ospedaliere e quelle territoriali, che, però, a un'analisi più attenta, sono risultati "carenti" rispetto all'utilizzo di uno strumento "standardizzato" di misurazione dell'engagement del Caregiver già in una fase subacuta di malattia corrispondente al periodo di ricovero di circa due mesi presso il reparto della SC di Riabilitazione. Tale contesto si contraddistingue come il setting che precede il rientro a domicilio. Per tale motivo, durante il ricovero, l'equipe si occupa, oltre che del "recupero di funzione" (cognitiva e motoria), anche del reinserimento nel domicilio, attività che svolge in modalità congiunta con i colleghi delle U.O. territoriali e che include la possibilità, per i pazienti con disabilità neurologica complessa, di rientrare a domicilio durante i weekend prima della dimissione. Durante la degenza e prima dei "rientri del fine settimana", vengono, inoltre, organizzate delle UVD (riunioni di valutazione multidisciplinare), nelle quali l'equipe riabilitativa (territoriale e ospedaliera) condivide con i pazienti e i familiari/Caregiver la nuova situazione di disabilità. Si è ritenuto, quindi, opportuno utilizzare uno strumento standardizzato come la CHE-S® (Caregiver Health Engagement Scale) per definire il livello di engagement del Caregiver già in una fase "iniziale" di presa di coscienza della nuova situazione di disabilità. A tal proposito, si sottolinea che l'equipe riabilitativa si completa con la figura dello psicologo clinico che, se necessario, si rende disponibile a incontrare i Caregiver (oltre che il paziente) fornendo strategie da utilizzare nella presa di coscienza e nell'iniziale elaborazione di strategie d'azione efficaci nei confronti della nuova situazione di disabilità con cui devono confrontarsi.

### Studio pilota per rilevare i livelli di engagement dei Caregiver (informali)

Il Chronic Care Model (1), per la gestione delle persone con patologia cronica, valorizza il ruolo cruciale del Caregiver per migliorare l'efficacia degli interventi e la sostenibilità economica dei sistemi di cura. I Caregiver (informali) sono una moltitudine silenziosa di figli, mogli, mariti, genitori o, semplicemente, amici, che, in modo volontario e con diversi gradi di impegno, si prendono cura di anziani e disabili gravi o gravissimi non autosufficienti e li assistono (2).

Il Caregiver è il tramite naturale con gli operatori sanitari per avviare e sviluppare strategie comuni per gestire il processo della malattia e della cronicità (3).

Si stima che il Caregiver familiare svolga mediamente 7 ore al giorno di assistenza diretta e 11 di sorveglianza, per una media di 8-10 anni nel caso di persone anziane dipendenti e per tutta la vita nel caso di disabilità congenita (3). L'impegno assistenziale impatta fortemente sul fronte lavorativo e psicologico e in termini di salute; in generale, i Caregiver segnalano una significativa riduzione della propria qualità di vita, che dichiarano essere peggiorata (55,7%) o molto peggiorata (22,4%). In particolare, i problemi di salute sono legati a stanchezza, insonnia, depressione, aumento o perdita di peso e ricorso all'utilizzo di farmaci e al supporto psicologico; questi appaiono tendenzialmente più presenti tra le donne e, in particolare, tra quelle di età più elevata (4). Tali condizioni di stress fisico e psicologico limitano la possibilità di promuovere l'engagement del Caregiver e, se non adeguatamente trattate, si ripercuotono negativamente anche sulla persona assistita (5).

La misurazione del vissuto emotivo del Caregiver, soprattutto al mutare delle condizioni della persona assistita, sarebbe utile per valutare la sostenibilità del piano assistenziale.

Con questo studio pilota, volto a rilevare il livello di engagement dei Caregiver, mediante la Caregiving Engagement Model Scale (CHE-S®) (6), di persone affette da patologie croniche e/o fragili, si è verificata la relazione tra livelli di engagement e altre variabili quali: caratteristiche socio-demografiche del Caregiver (sesso, età, occupazione), durata e frequenza della presa in carico (da quanto tempo è un Caregiver, per quante ore a settimana, giorni lavorativi persi nell'ultimo mese...), dati familiari (tipologia di relazione con l'assistito, composizione del nucleo familiare, presenza di aiuti familiari...), caratteristiche socio-demografiche della persona assistita (sesso, età), caratteristiche cliniche della persona assistita (patologia, ricadute, ricoveri...), livello di engagement (se rilevabile) della persona assistita e tipologia di presa in carico da parte dei servizi sanitari di ASUGI.

In futuro, i risultati di questa ricerca ci consentiranno di ipotizzare nuove prassi di lavoro per supportare coloro i quali si assumono la responsabilità e l'onere di assistere un familiare malato, fragile e disabile.

### Conclusioni

In una visione di "Patient-Centered Care" (7), l'engagement delle persone nelle scelte terapeutiche e nella gestione dei trattamenti appare oggi sempre più cruciale ed è riconosciuto come un elemento irrinunciabile per garantire l'efficacia del processo di cura e la sua sostenibilità (8-10).

Secondo Bardes (11), la "Patient-Centered Care" è, prima di tutto, una metafora che sostituisce un'altra metafora. Alla visione tolemaica in cui tutto ruota intorno agli operatori sanitari, si contrappone una galassia copernicana in cui tutto ruota intorno al paziente (12). Il difetto nella metafora è che non esistono centri, ma che pazienti e operatori sanitari coesistono, strettamente interconnessi, in una relazione terapeutica, sociale ed economica. Una relazione alla pari in cui ciascuno porta diverse conoscenze, esigenze e preoccupazioni. La metafora che definisce meglio questa relazione è quella di stelle binarie orbitanti in un comune centro di gravità. Condividendo il pensiero di Bardes, sosteniamo la necessità di utilizzare esclusivamente il termine engagement, abbandonando definitivamente la specifica di "Patient" (13) (motivo per cui il termine è sempre stato indicato tra virgolette in questo contributo), per sottolineare la natura relazionale e sistemica che mette in gioco (su un piano fattuale e simbolico, per la natura stessa del concetto) diversi attori e diversi contesti di vita, di assistenza e di cura (12).

È difficile pensare che operatori "disengaged" possano promuovere il coinvolgimento attivo dei malati e dei loro Caregiver; per questo motivo, i percorsi di cambiamento devono sempre considerare più focus, senza dimenticare di sostenere e valorizzare il ruolo dei Caregiver formali.

### Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.  
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

---

## Bibliografia

1. Barr V, Robinson S, Marin-Link B, et al. The expanded chronic care model. *Hosp Q*. 2003;7(1):73-82.
2. Mislej M. *Nursing abilitante*. Roma: Carrocci. 2006;155.
3. Colombo F, Llena-Nozal A, Mercier J, et al. Help wanted? Providing and paying for long-term care. Paris: OECD Publishing. 2011;86-101. Disponibile all'indirizzo <http://dx.doi.org/10.1787/9789264097759-en>.
4. Censis. Quarantaquattresimo Rapporto sulla situazione sociale del Paese. Milano: Franco Angeli. 2010;130-40.
5. Rose-Rego SK, Strauss ME, Smyth KA. Differences in the perceived well-being of wives and husbands caring for persons with Alzheimer's disease. *Gerontologist*. 1998;38(2):224-30.
6. Graffigna G, Barello S. *Engagement: un nuovo modello di partecipazione in sanità*. Roma: Pensiero Scientifico Editore. 2018;97-129.
7. Crawford MJ, Rutter D, Manley C, et al. Systematic review of involving patients in the planning and development of health care. *BMJ*. 2002;325(7375):1-5 [Internet], [pubblicato il 30 novembre 2002; consultato febbraio 2019]. Disponibile all'indirizzo <https://www.bmj.com/content/bmj/325/7375/1263.full.pdf>.
8. Anderson RM, Funnell MM. Patient empowerment: reflections on the challenge of fostering the adoption of a new paradigm. *Patient Educ Couns*. 2005;57(2):153-7.
9. Gruman J, Rovner MH, French ME, et al. From patient education to patient engagement: implications for the field of patient education. *Patient Educ Couns*. 2010;78(3):350-6.
10. Barello S, Graffigna G, Vegni E. Patient engagement as an emerging challenge for healthcare services: mapping the literature. *Nurs Res Pract*. 2012;1-7 [Internet], [consultato febbraio 2019]. Disponibile all'indirizzo <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3504449/>.
11. Bardes CL. Defining "patient-centered medicine". *N Engl J Med*. 2012;366:782-3.
12. Graffigna G, Barello S, Riva G, Castelnova G. Promozione del patient engagement in ambito clinico assistenziale per le malattie croniche. *Recenti Progressi in Medicina*. 2017;108(11):463.
13. Graffigna G, Barello S, Riva G, et al. Fertilizing a Patient Engagement Ecosystem to Innovate Healthcare: Toward the First Italian Consensus Conference on Patient Engagement. *Front Psychol*. 2017;8:812.

# Engagement e promozione della salute: un progetto integrato tra servizi, popolazione e volontariato – il Percorso Salute presso il Distretto 1 di Trieste

Martina Filipaz, Martina Hmeljak, Anna Barca

S.S.D. Riabilitazione Distretto Sanitario, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

## Engagement and health promotion: an integrated project between services, population and volunteering – the health path at local District 1 of Trieste

**Introduction:** The article describes the project “*Health path: walking together against diabetes, overweight and obesity*” that ASUGI proposed in 2016.

**Methods:** In this project the diabetologist, nurse and physiotherapist working in local health services collaborate together with patients’ associations to the realization of the project. The initiative is addressed at people living in the territory of the Local District no. 1 of Trieste, aged between 18 and 65 years affected by one or more of the following diseases: diabetes mellitus, overweight/obesity, chronic obstructive pulmonary disease. In the project, initial and final individual physiotherapeutic evaluations were carried out, including the evaluation of engagement with the PHE-S®.

**Results and Conclusions:** From 2016 to the present day, the project has aimed to sensitize people in the maintenance of healthy lifestyles and it was the occasion to make all the healthcare professionals involved co-responsible in encouraging therapeutic adherence and engagement thanks to training activities and the establishment of a cooperative relationship.

**Keywords:** Continuity of care, Diabetes, Health promotion, Obesity, Overweight, Patient engagement

## Valore dell’attività fisica e coinvolgimento attivo delle persone

Attualmente, l’inattività fisica è identificata a livello globale come il quarto più importante fattore di rischio per la mortalità (1). In molti paesi, i livelli di inattività fisica stanno aumentando con importanti ripercussioni sulla prevalenza delle malattie non trasmissibili e sullo stato di salute generale della popolazione mondiale. Gli effetti dell’inattività gravano sulla spesa sanitaria sia direttamente che indirettamente, in termini di congedi per malattia, di inabilità al lavoro e di necessità di cure aggiuntive.

La ricerca scientifica (2,3) sottolinea come una regolare attività fisica favorisca uno stile di vita sano con notevoli benefici sulla salute generale della persona. Una regolare/

moderata attività fisica contribuisce a migliorare la qualità della vita (4,5), impattando positivamente sullo stato di salute e sul grado di soddisfazione personale. L’esercizio fisico (6), infatti, riduce la pressione arteriosa, controlla il livello di glicemia, modula positivamente il colesterolo nel sangue, aiuta a prevenire le malattie metaboliche, cardiovascolari e neoplastiche e le artrosi e riduce il tessuto adiposo in eccesso.

Per raggiungere i benefici dati da una regolare attività fisica, è fondamentale l’engagement (7-9) del partecipante come partner proattivo nel processo di gestione della sua condizione di salute.

## Obiettivo del lavoro

Essendo l’attività fisica un fattore di protezione della salute, la promozione della stessa è un’azione di sanità pubblica ed è proprio in quest’ottica che la S.S.D. di Riabilitazione del Distretto Sanitario n. 1 ASUGI si inserisce all’interno dei Piani di Zona 2013-2016 con il progetto “Percorso Salute: camminare insieme contro diabete, sovrappeso e obesità” nel quale collaborano il medico diabetologo della S.S. Centro diabetologico, l’infermiere e la fisioterapista referenti delle Microaree di Greta e Villa Carsia, appartenenti al territorio di competenza del distretto. Alla realizzazione del progetto collaborano anche altri operatori del distretto e alcune associazioni di volontariato della città di Trieste.

**Received:** April 13, 2020  
**Accepted:** April 23, 2020  
**Published online:** August 31, 2020

### Corresponding author

Martina Filipaz  
Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI)  
S.S.D Riabilitazione Distretto 1  
Via Stock 2/2  
34100 Trieste - Italy  
martina.filipaz@asugi.sanita.fvg.it

## Presentazione del programma Percorso Salute

L'iniziativa è rivolta alle persone residenti nel territorio di appartenenza del Distretto n. 1 di Trieste ASUGI, di età (prevalentemente) compresa tra i 18 e i 65 anni, affette da una o più delle seguenti patologie: diabete mellito, sovrappeso/obesità e broncopneumopatia cronica ostruttiva di grado lieve e in associazione o meno a gradi diversi di compromissione cognitiva.

## Metodologia di valutazione del programma Percorso Salute

Nel progetto si sono effettuate valutazioni fisioterapiche individuali iniziali e finali attraverso la rilevazione dei parametri clinici (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, glicemia e saturazione dell'ossigeno), dell'abilità motoria statica (Four Test Balance e pedana stabilometrica) e dinamica (scala Tinetti e 6-minutes Walking Test, abbinati a un rilevamento della percezione della fatica e del grado di dispnea) e del livello di engagement del partecipante nel processo di gestione della sua condizione di salute (test SF36, Short-Form-36 health survey, e scala PHE-S<sup>®</sup>, Patient Health Engagement Scale). La raccolta iniziale di questi dati è essenziale per evidenziare eventuali problematicità della persona e riuscire a creare gruppi omogenei per capacità motoria.

## Percorso Salute

Le registrazioni dei parametri clinici vengono ripetute all'inizio, nel corso e alla fine dell'attività fisica proposta durante la partecipazione a ciascuno dei 4 incontri di gruppo suddivisi in altrettante settimane consecutive. L'attività motoria, supervisionata da due fisioterapiste, consiste nel percorrere ad andatura moderata una distanza di 1,6 km su terreno pianeggiante caratterizzato dall'apposizione temporanea di tabelle indicanti le tappe principali del percorso attraverso l'uso di immagini e simboli secondo le strategie della Comunicazione Aumentativa e Alternativa (10) (CAA). La camminata viene inframmezzata da una pausa dedicata alla rilevazione della fatica e della saturazione dell'ossigeno, nonché a svolgere esercizi su specifici temi: la respirazione, il cuore e la fatica, i biotipi costituzionali, il piede e l'equilibrio.

Al termine di ciascun incontro, come completamento dell'attività di gruppo e al fine di favorire coinvolgimento e responsabilizzazione della persona come partner proattivo, viene consegnato a ciascun partecipante un programma individualizzato di obiettivi con impegno fisico crescente teso a raggiungere almeno i 150 minuti/settimana di camminata (11,12).

Al termine dei 4 incontri viene riproposta l'iniziale batteria di test e viene consegnato un programma di mantenimento da svolgere autonomamente, in cui, a scopo di automonitoraggio, sono riportati i parametri clinici raccolti dalle valutazioni e negli incontri di gruppo.

Inoltre, al fine di favorire il mantenimento dei risultati ottenuti e il coinvolgimento dei partecipanti, agli stessi viene proposto di partecipare a una serie di attività libere di cammino promosse da Associazioni di Volontariato.

## Principali risultati e ricadute cliniche

L'attività, facilmente realizzabile, ha un forte impatto sulla salute del singolo, contribuisce a sostenere la cultura del movimento rallentando, così, l'eventualità di insorgenze di comorbidità.

Anche se non è stato possibile registrare un miglioramento sostanziale dei parametri clinici nell'arco degli incontri, nella maggior parte dei casi campione è stato possibile evidenziare una riduzione della percezione della fatica e della dispnea e un incremento della resistenza al cammino su terreno pianeggiante. In particolare, il 70% del campione ha ottenuto un miglioramento in termini di metri percorsi durante il 6-minutes Walking Test. Inoltre, l'80% dei pazienti ha riportato una diminuzione della sensazione di fatica e dispnea alla fine del 6MWT e questo è supportato da un p-value di 0,2 ottenuto dal test T-Student che indica un miglioramento tra il prima e il dopo. Per quanto riguarda i risultati della scala PHE<sup>®</sup> si osserva che il 52% dei pazienti ha raggiunto il livello massimo di gestione della propria salute e che il 31% ha raggiunto un buon livello di coinvolgimento.

Il progetto "Percorso Salute: camminare insieme contro diabete, sovrappeso e obesità", dal 2016 a oggi, è stato un mezzo per diffondere le prassi per il mantenimento di sani stili di vita responsabilizzando tutte le figure coinvolte, facendole sentire parte attiva per favorire l'aderenza terapeutica e l'engagement, operando sia attraverso attività di formazione sia instaurando rapporti di cooperazione con le Associazioni di Volontariato della città, per garantire efficienza e continuità del servizio e per disseminare la cultura del movimento.

## Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Bibliografia

1. De Souto Barreto P. Global health agenda on non communicable diseases: has WHO set a smart goal for physical activity. *BMJ*. 2015;21:350.
2. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, Guthold R, Haskell W, Ekelund U. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet*. 2012;380:247-57.
3. Hayes C, Kriska A. Role of Physical Activity in Diabetes Management and Prevention. *J Am Diet Assoc*. 2008;108:S19-23.
4. Thiel DM, Sayal FA, Vallance J, Johnson ST, Johnson JA. Association between Physical Activity and Health-Related Quality of Life in Adults with Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2017;41:58-63.
5. The Toronto Charter for Physical Activity: A Global Call for Action. International Society for Physical Activity and Health: Global Advocacy for Physical Activity. 2010.
6. Sigal RJ, Armstrong MJ, Colby P, et al. Physical Activity and Diabetes. *Can J Diabetes*. 2013;37:S40-4.
7. Graffigna G, Barellò S, Triberti S. Patient Engagement: a Consumer-Centered Model to innovate healthcare. De Gruyter GmbH & Co KG. 2013. Doi: 10.1515/9783110452440.

8. Graffigna G (a cura di). Promotion of patient engagement and participation for effective healthcare reform. Hershey, PA: medical information science reference. 2016.
9. Graffigna G, Barello S, Bonanomi A, et al. Measuring patient engagement: development and psychometric properties of the Patient Health Engagement (PHE) scale. *Front Psychol.* 2015; 6:274.
10. Savia G (a cura di). Universal Design for Learning – La progettazione universale per l'apprendimento e la didattica inclusivi. Roma: Erikson. 2016.
11. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. Geneva. 2010.
12. World Health Organization. Physical activity strategy for the WHO European Region 2016-2025. 2015.

# L'esperienza in chirurgia bariatrica – ASUGI di Trieste

Annamaria Kulla

Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

## The experience in bariatric surgery – ASUGI of Trieste

**Introduction:** This article illustrates the use of the PHE-S® engagement measurement instrument in bariatric surgery at ASUGI.

**Methods:** The assessment of the levels of engagement allowed healthcare professionals to differentiate the level of risk and to identify the target of patients with lower adherence to therapies.

**Results and Conclusions:** This also improved the identification of the best clinical-assistance program, the personalization of the treatment programs and the possibility to verify the effectiveness of the services provided. Knowing the level of engagement and its dynamic evolution over time is fundamental to adopt specific strategies and to allow people to reach or maintain positive life trajectories.

**Keywords:** Adherence, Assessment, Bariatric surgery, Patient engagement, Patient support program

## Introduzione

Dopo diversi tentativi di seguire in maniera costante una dieta nel corso degli anni con risultati altalenanti, molte persone si avvicinano alla chirurgia bariatrica come ultima spiaggia. Il percorso propedeutico al trattamento chirurgico, la cosiddetta fase di eleggibilità, è rigoroso, lungo e articolato (1). Un vero e proprio puzzle, in cui ogni tassello deve essere correttamente collocato affinché la persona raggiunga il risultato atteso. Una fase importante, in cui può esser indicato supportare e accompagnare l'assistito, investendolo di un ruolo attivo nel raggiungere il cambiamento (2,3). Così facendo, inoltre, si riduce l'asimmetria nella relazione di cura e si accorcia la distanza tra assistito e professionista sanitario (4). Infatti, il coinvolgimento attivo valorizza il ruolo del cittadino (5), facilitandolo nel prendersi cura della propria salute, migliorando risultati clinici e qualità di vita (6).

## Metodi

Per stabilire i livelli di engagement è possibile utilizzare la scala di misurazione validata PHE-S® (5,7): si tratta di uno strumento scientifico per individuare il livello di elaborazione emotiva e di accettazione della malattia lungo un continuum su quattro posizioni esperienziali (black out, allerta, consapevolezza, progetto eudaimonico).

La valutazione dell'engagement consente ai professionisti di stratificare il livello di rischio (basso → non aderenza alle terapie) e di migliorare l'identificazione dei target del programma clinico-assistenziale, la personalizzazione dei programmi di cura e la possibilità di verificare l'efficacia delle prestazioni erogate (8). È, indubbiamente, utile monitorare i livelli di engagement nel tempo. Conoscere il livello di engagement è fondamentale per adottare specifiche strategie e consentire alle persone di raggiungere o mantenere traiettorie di vita positive (5).

Inoltre, per consentire alle persone di raggiungere o mantenere traiettorie di vita positive, è utile adottare delle strategie, come gli strumenti per il coinvolgimento attivo che sviluppano esercizi su (9):

- emozioni derivanti dalla condizione di salute: a) black out: narrazione dell'esperienza di malattia; b) allerta: diario giornaliero da compilare per una settimana; c) adesione: mappa di ciò che non fa star bene la persona; d) progetto eudaimonico: individuazione di tre punti di forza;
- informazioni necessarie per conoscere la propria condizione: a) black out: conoscenze sulla propria condizione; b) allerta: domande da rivolgere all'esperto; c) adesione: propositi sulle conoscenze da migliorare; d) progetto eudaimonico: mappa delle modalità di raccolta delle informazioni;
- capacità di gestire con una certa autonomia la propria malattia: a) black out: mappa delle attività da mettere in pratica per modificare le proprie abitudini di vita; b) allerta: autovalutazione sulle capacità di gestione della propria salute; c) adesione: piano di comportamenti da adottare per raggiungere il cambiamento; d) progetto eudaimonico: individuare delle scelte alternative da adottare in caso si presentino degli ostacoli lungo il cammino.

Il percorso proposto può incoraggiare la persona a modificare le proprie abitudini, sostenendola nel cambiamento (5);

**Received:** April 13, 2020

**Accepted:** April 23, 2020

**Published online:** August 31, 2020

## Corresponding author

Annamaria Kulla  
Via Molino a Vento 111/1  
34137 Trieste - Italy  
3385437624  
annamaria.kulla@asugi.sanita.fvg.it

anche la sola compilazione della scala può favorire la consapevolezza di se stessi.

Il percorso PHE in Action (9) prevede diversi incontri faccia a faccia. Il primo è volto a raccogliere il vissuto di malattia della persona e a restituirle il risultato della scala PHE-S® compilata, sulla base del quale viene scelto il set di strumenti da consegnare per casa; si concorda il primo obiettivo da conseguire nell'arco di un mese e l'assistito deve valutarlo e riconoscere i benefici derivanti dal cambiamento. Durante il secondo incontro si somministra nuovamente la scala, si considerano le difficoltà incontrate o i risultati raggiunti, si concorda l'obiettivo successivo e si incoraggia a mantenere il piano ipotizzato. Gli incontri vanno cadenzati in base alle necessità e ai desideri del singolo e, soprattutto, in relazione ai punteggi della scala.

## Risultati

Il racconto dell'esperienza di una donna, Angela, moglie e madre, aiuta a comprendere le potenzialità del modello. Il nome utilizzato è di invenzione.

Angela ha iniziato a ingrassare in adolescenza: un brutto incidente in motorino l'aveva costretta a un lungo allenamento; tuttavia, seguitava a mangiare come se si allenasse a calcio per due ore quotidianamente. Quando avrebbe potuto riprendere con regolarità l'attività sportiva e, quindi, la forma fisica, ha subito un infortunio in campo, una vera sfortuna. È stata costretta ad abbandonare il calcio, la sua passione. Demoralizzata, non ha più voluto praticare alcuna attività sportiva: le altre discipline non le piacevano affatto. Anche per questo motivo non è riuscita a riprendere il peso forma. Ma, grazie ad alcuni compagni di scuola che la deridevano, ha deciso di riprendere in mano la propria vita e si è rivolta a una dietista. Nell'arco di un anno era riuscita a perdere gradualmente i chili in eccesso, inoltre aveva iniziato a frequentare una piscina. Negli anni successivi la situazione era rimasta sostanzialmente stabile, senza episodi rilevanti da segnalare. Un'ulteriore svolta è stata il matrimonio, si è rilassata e ha perso le buone abitudini a causa della mancanza di tempo da dedicare a se stessa. Desiderava avere dei figli e non riusciva a rimanere incinta: i medici avevano suggerito un dimagrimento significativo. Anche questo importante stimolo le aveva consentito di riprendere le redini, riuscendo nuovamente a dimagrire. Qualche tempo dopo aspettava trepidante Andrea, il primo fiocco azzurro: gravidanza perfetta, parto indolore, post-partum idilliaco. Nel frattempo, ha ripreso i chili che aveva prima della gravidanza, ma non riusciva a scendere sotto quella fatidica soglia; tuttavia, a distanza di un anno dal primo, attendeva il suo secondo fiocco azzurro, Marco: gravidanza perfetta, parto indolore ma un post-partum impegnativo. Due bimbi piccoli, sonno arretrato, le faccende domestiche da sbrigare, il marito poco presente a causa di impegni lavorativi. È un quadro abbastanza comune: Angela non ce la faceva a pensare anche a sé e ha iniziato a trascurarsi un po'. Non riusciva a perdere i chili accumulati con la seconda gravidanza. Ma non poteva continuare così, la salute ne risentiva. La situazione è precipitata quando ha ripreso il lavoro. Trascorso qualche anno, Angela ha deciso di farsi aiutare nuovamente da una dietista: è riuscita a perdere

qualche chilo ma è ricaduta ancora nell'effetto yoyo del dopo dieta e ha ripreso peso con gli interessi. Allora, ha pensato di rivolgersi all'ambulatorio bariatrico per conoscere l'offerta chirurgica: ha iniziato il suo percorso e le è stato proposto l'engagement, che Angela ha ritenuto interessante e potenzialmente utile.

Al primo incontro, ha raccontato la sua storia e ha motivato il suo desiderio di sottoporsi all'intervento per preservare la salute residua e veder crescere i propri figli, che era convinta si vergognassero di lei. Riteneva che togliersi di dosso quei chili di troppo, cementati dalla pigrizia, l'avrebbe resa dinamica ed energica, ma temeva di non riuscire a mantenere i risultati. Non è stata costante in passato, ma sentiva, in cuor suo, che questa sarebbe stata la volta buona.

Era molto motivata a raggiungere la propria meta e si poneva l'obiettivo di perdere peso. Per raggiungerlo, aveva fissato alcune tappe: mangiare più lentamente e fermarsi quando sazia.

Al secondo incontro, ha voluto pesarsi: aveva perso 4 chili perché era riuscita a modificare alcune abitudini. Era soddisfatta di aver raggiunto il suo primo step, che, al momento, intendeva mantenere; era felice di aver ritagliato uno spazio per sé: l'indomani avrebbe fatto, dopo tanto tempo, una bella nuotata. Aveva sottoscritto, infatti, un abbonamento annuale in piscina. Inoltre, aveva coinvolto anche il marito nel processo di cambiamento: non poteva farcela da sola e doveva trovare degli alleati in famiglia.

Al terzo incontro, ha voluto nuovamente pesarsi: dopo quattro mesi, i chili persi totali erano 10, un ottimo risultato.

Angela aveva perso degli altri chili, dopo otto mesi ben 16 totali. In occasione di una visita di controllo aveva espresso il desiderio di poter attendere qualche mese prima di decidere se sottoporsi o meno all'intervento chirurgico: si concordava di archiviare temporaneamente la documentazione e di rivederla in ambulatorio a distanza di alcuni mesi, così da monitorare l'andamento del peso e da decidere il da farsi.

Dopo quattro mesi, Angela è ritornata in ambulatorio: aveva perso ulteriori 4 chili (20 totali), continuava a svolgere costante attività fisica e aveva modificato significativamente e stabilmente le proprie abitudini alimentari. Per il momento, non si sarebbe sottoposta all'intervento chirurgico, tuttavia avrebbe potuto contattare l'ambulatorio, in caso di necessità.

Angela ha ritenuto complessivamente molto utile il percorso affrontato per l'attenzione riservata agli aspetti emotivo e relazionale, inoltre, poiché la compilazione degli strumenti le aveva consentito di prendersi del tempo per sé; infatti, si era soffermata a riflettere sulla propria condizione e ne aveva preso consapevolezza. Si era sentita sostenuta nel cambiamento, facendo leva sui propri punti di forza per raggiungere gli obiettivi prefissati e mantenere i risultati ottenuti.

Per lei, è stato fondamentale instaurare una relazione di fiducia con un professionista qualificato in grado di infondere la responsabilità del cambiamento, attento a ciò che desiderava fare e rispettoso dei suoi tempi, capace di co-costruire un piano realizzabile a piccoli passi.

Per il professionista, invece, è stato indubbiamente rilevante il significativo calo ponderale raggiunto e il mantenimento dei comportamenti positivi attivati durante il percorso.

Oggettivamente, c'è stato un miglioramento dei livelli di engagement tra la prima rilevazione (range 1) e quelle successive (range 2-3). All'ultimo incontro, a distanza di quattro mesi dal precedente, il livello era rimasto molto buono (range 3).

## Conclusioni

Fornire alle persone con problemi di peso un supporto individualizzato per migliorare la loro capacità di impegnarsi nella gestione della loro salute è, quindi, fondamentale. Anche la letteratura pone l'accento sull'importanza di migliorare l'engagement degli assistiti per migliorare i loro risultati di salute (6,10).

L'efficacia della chirurgia dipende anche dall'impegno e dalla motivazione delle persone nel perioperatorio (11).

## Disclosures

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.  
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Bibliografia

- Linee Guida S.I.C.Ob. Edizione 2016.
- Barello S, Graffigna G, Savarese M, Bosio AC. Engaging patients in health management: towards a preliminary theoretical conceptualization. *Psicologia della Salute*. 2014;11-33.
- Barello S, Triberti S, Graffigna G, et al. eHealth for Patient Engagement: A Systematic Review. *Front Psychol*. 2016;6:2013.
- Mislej M. *Democrazia e nursing. Promuovere una sanità e un nursing di iniziativa*. Maggioli Editore. 2010.
- Graffigna G, Barello S, Bonanomi A, Lozza E. Measuring patient engagement: development and psychometric properties of the Patient Health Engagement (PHE) Scale. *Front Psychol*. 2015;6:274.
- Menichetti J, Graffigna G. "PHE in Action": Development and Modeling of an Intervention to Improve Patient Engagement among Older Adults. *Front Psychol*. 2016;7:1405.
- Graffigna G, Barello S, Bonanomi A, Lozza E, Hibbard JH. Measuring patient activation in Italy: Translation, adaptation and validation of the Italian version of the patient activation measure 13 (PAM13-I). *BMC Med Inform and Decis Mak*. 2015; 15:109.
- Laurance J, Henderson S, Howitt PJ, et al. Patient engagement: four case studies that highlight the potential for improved health outcomes and reduced costs. *Health Aff (Millwood)*. 2014;33:1627-34.
- Menichetti J, Pitacco G, Graffigna G. Exploring the early-stage implementation of a patient engagement support intervention in an integrated-care context. A qualitative study of a participatory process. *J Clin Nurs*. 2019;28:997-1009.
- Hibbard JH, Greene J, Sacks RM, Overton V, Parrotta C. Improving Population Health Management Strategies: Identifying Patients Who Are More Likely to Be Users of Avoidable Costly Care and Those More Likely to Develop a New Chronic Disease. *Health Serv Res*. 2017; 52:1297-309.
- Munoz DJ, Lal M, Chen EY, et al. Why patients seek bariatric surgery: a qualitative and quantitative analysis. *Obes Surg*. 2007;17:1487-9.

# Il coinvolgimento attivo della persona presa in carico dall'ambulatorio infermieristico e a domicilio nel contesto territoriale del Distretto n. 1 dell'ASUGI di Trieste

Raffaella Fonda, Daniela Ortolan

Distretto Sanitario n. 1, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

## The active involvement of the person being treated by the nursing clinic and with home-based care in the local context of local District n. 1, of the ASUGI of Trieste

**Introduction:** This contribution describes four different experiences of active engagement along the care pathway of people with chronic illness, performed at home and at the nursing clinic of the ASUGI Health District n. 1 in Trieste by a local care team.

**Case description:** The Home Nursing Service, named SID, of the Local Districts of Trieste is based on the principle of improving the quality of life of citizens by providing adequate home care in the logic of continuity of care, consistently with the needs of the person, after a multidimensional assessment and the construction of a personalized care plan, aimed at increasing engagement and participation.

**Conclusions:** This experience contributed to the cultural growth of professionals and to the systematic introduction of the PHE-S® evaluation tool in the home setting, improving also their relational skills.

**Keywords:** Chronic illness, Continuity of care, Home-based care, Nursing, Patient centred care

## Introduzione

Il Servizio Infermieristico Domiciliare, SID, dei Distretti Sanitari di Trieste si fonda sul principio di migliorare la qualità di vita dei cittadini fornendo cure domiciliari adeguate nella logica della continuità assistenziale, in coerenza con i bisogni della persona, dopo una valutazione multidimensionale e la costruzione di un piano assistenziale personalizzato.

Uno degli obiettivi principali dell'assistenza infermieristica è la presa in carico della persona e della famiglia con lo scopo di promuovere il recupero dell'autonomia attraverso azioni di istruzione e di educazione della persona e di facilitare la costruzione di una rete assistenziale idonea a rispondere alle sue necessità, seguendo il modello del Nursing Abilitante per contrastare la cultura prestazionale e l'istituzionalizzazione (1).

Oggi, infatti, i professionisti sentono la necessità di rispondere a nuove sfide culturali, poste dal nuovo ruolo di centralità che i malati rivestono, promuovendo il coinvolgimento attivo e l'engagement della persona nel piano di cure.

La costruzione di una rete di sostegno a favore del benessere della persona e della sua famiglia non può prescindere dalla partecipazione attiva del malato, che diventa il protagonista della gestione della propria terapia e il primo responsabile delle scelte relative alla propria salute.

Nel presente contributo vengono descritte quattro esperienze di coinvolgimento attivo nel processo di cura di persone con malattia cronica, seguite a domicilio e presso l'ambulatorio infermieristico del Distretto Sanitario n. 1 dell'ASUGI di Trieste da un team di assistenza territoriale.

I casi descritti, *anonimizzati e con nomi di fantasia*, sono stati scelti in base ad alcune caratteristiche specifiche quali: l'età matura delle persone, la storia di vita con la presenza di una malattia cronica invalidante e di lunga durata e la presenza di un team di professionisti multidisciplinare e multiprofessionale sensibilizzato e formato al tema del coinvolgimento attivo della persona nel processo assistenziale. Altri fattori comuni sono stati: la presenza di caregiver informali e della famiglia e una buona rete sociale, che si sono dimostrate essere una leva per la promozione dell'engagement (2).

## Caso clinico 1

La signora Luisa ha 51 anni, è affetta da artrite reumatoide in forma aggressiva e da lupus da circa 30 anni e non lavora a causa di gravi malformazioni alle mani e ai piedi provocate dalla patologia cronica.

Ha una rete di supporto formale abbastanza efficace e riceve dal Servizio Sociale del Comune un supporto economico alla vita indipendente.

**Received:** April 13, 2020  
**Accepted:** April 23, 2020  
**Published online:** August 31, 2020

### Corresponding author

Raffaella Fonda  
Via traversa Bagni 17  
Monfalcone  
34074 Gorizia - Italy  
raffaella.fonda@asugi.sanita.fvg.it

In data 30/11/16 subisce un intervento chirurgico di resezione polmonare atipica presso la chirurgia toracica dell'ospedale di Trieste, con tecnica Fast-Track, e viene dimessa quattro giorni dopo.

La signora viene presa in carico dal Servizio Infermieristico Domiciliare del Distretto n. 1 di Trieste in regime di continuità assistenziale tra ospedale e territorio per monitorare gli esiti dell'intervento e prevenire le complicanze con un Piano Assistenziale Individuale.

Oltre alla valutazione infermieristica con scheda Valgraf, viene somministrata la scheda PHE-S® (3) per la valutazione del patient engagement, ottenendo un punteggio pari a 2.

Il percorso postoperatorio è difficile per Luisa per vari motivi: vive sola con la madre di 79 anni, affetta, a sua volta, da artrite reumatoide e con problemi cognitivi, ed è priva di una persona di riferimento a parte qualche amica e una colf per venti ore a settimana. È in terapia con farmaci oppioidi per dolori al torace e manifesta ansia rispetto agli esiti dell'intervento e alla diagnosi incerta. L'ansia e il dolore rendono la donna incapace di autogestirsi, nonostante sia affetta da una malattia cronica da vari anni. Non riesce a interagire efficacemente con i clinici e a essere autonoma nella gestione della terapia antidolorifica, non ha capacità di evitare comportamenti a rischio ed è costantemente preoccupata per il suo stato di salute.

Il piano personalizzato prevede controlli del medico di medicina generale e dell'infermiera del Servizio Infermieristico Domiciliare, per prevenzione delle complicanze ed educazione sanitaria all'uso dei farmaci e alla gestione dei percorsi diagnostici terapeutici. Inoltre, ha continuato a essere seguita dal reumatologo ospedaliero di fiducia e ha iniziato una terapia sperimentale antireumatica. Anche la sperimentazione ha prodotto incertezza e ansia sugli esiti. Per questo motivo, è stato attivato un percorso con la psicologa di Distretto per supportare la persona in questo mare di emozioni negative che la rendono incapace di gestire il suo stato di salute, con lo scopo di fornirle strumenti di elaborazione e accettazione della malattia.

In data 12/6/17, alla fine del percorso, è stata effettuata una rivalutazione con scala PHE-S® osservando un innalzamento del livello di engagement, pari a 3.

Durante questi 6 mesi, l'infermiera, in collaborazione con il medico di medicina generale e la psicologa, ha lavorato per aiutare la paziente a sentirsi più responsabile del suo stato di salute, supportandola nell'identificare i punti di riferimento da contattare rispetto ad ogni patologia e nel definire obiettivi e nell'individuare strumenti per gestire in modo efficace la sua salute.

È emerso che la gestione dei farmaci non era efficace, infatti Luisa tendeva ad assumere quantità elevate di antidolorifici; messa al corrente delle differenti opzioni terapeutiche è riuscita a svezarsi dagli oppiacei e a gestire il dolore in modo adeguato con farmaci antinfiammatori.

Infine, si è posta molta attenzione nel supportare la capacità di mantenere il cambiamento dello stile di vita nonostante il livello elevato di stress. Sono state insegnate tecniche per gestire la rabbia ed è stata potenziata la capacità di prevenire e ridurre sintomi e problemi. La signora è riuscita a gestire la progressione della sua patologia cronica con padronanza, evitando accessi impropri ai servizi.

## Caso clinico 2

Anna è una donna di 47 anni, vive con il figlio in un piccolo appartamento in un paese carsico, lavora nel campo della ristorazione e, nonostante una patologia genetica familiare che provoca delle alterazioni scheletriche, cardiologiche, oculari e cutanee, vive una vita serena e tranquilla. Ha una buona rete familiare e informale che supporta la famiglia.

Viene seguita da un centro di riferimento specifico per patologia rara a Bologna e si sottopone a controlli clinico-strumentali periodici e regolari.

Nel gennaio del 2017 esegue un intervento chirurgico di piede torto congenito presso l'Istituto Rizzoli. Durante la degenza, a seguito di un dolore retrosternale e di una sincope, viene sottoposta a un intervento di endoprotesi di aorta per dissezione acuta.

Al rientro a casa, nel marzo del 2017, deve proseguire i controlli cardiologici ed eseguire la fisioterapia per gli esiti di intervento al piede e regolari controlli ematici.

Non essendo autonoma nella deambulazione, viene presa in carico dai servizi del Distretto n. 1 dell'ASUGI di Trieste.

Anna sembra, in un primo momento, una persona collaborante al piano assistenziale predisposto, ma, dopo un paio di interventi per controllare gli esiti della ferita al piede, si intuisce che qualcosa non funziona.

Si somministra la scheda PHE-S® per una valutazione dell'elaborazione del vissuto della malattia, riscontrando un punteggio di 2,5. Parlando con lei emerge una profonda difficoltà ad accettare l'intervento al cuore, riferisce di sentirsi bloccata e ripete spesso: "Sono in black out".

Questa incapacità di reagire è evidente sul piano pratico: non controlla la pressione arteriosa come suggerito dalle dimissioni ospedaliere, non si preoccupa dei risultati delle analisi diagnostico-strumentali, ma è, invece, molto concentrata sul piede che le provoca molto dolore.

In questo caso, il piano assistenziale individuale ha previsto un ciclo di fisiokinesiterapia per l'arto inferiore, interventi infermieristici di monitoraggio dei parametri vitali e del dolore, educazione terapeutica, controlli cardiologici ed esami ematochimici.

Per lo stato di "black out", si è proposto l'intervento di una psicoterapeuta del Distretto Sanitario, per cercare di attivare risorse atte a superare lo shock dell'intervento chirurgico al cuore.

La vita è cambiata radicalmente per questa giovane donna, non può rientrare presso la sua sede lavorativa, l'attività in piedi per molte ore non è consentita per il suo stato di salute e arriva, quindi, il licenziamento. Un colloquio con l'assistente sociale si rende necessario per capire come indirizzare Anna alle varie possibilità di sostegno economico per lei e la sua famiglia.

I valori della PHE-S® dopo 4 mesi di interventi sono incrementati fino a raggiungere un punteggio pari a 3.

Lentamente e con il supporto dell'infermiera e della fisioterapista, Anna inizia ad avere un ruolo attivo nella gestione della sua salute.

Si misura costantemente la pressione arteriosa, che si mantiene nei valori consigliati dal cardiologo, si sottopone agli accertamenti di controllo, inizia a riconoscere gli effetti di

ciascuna terapia, riesce a fare spostamenti munita di stampelle in autonomia e sostituisce il medico di medicina generale che è andato in pensione con un professionista attivo e collaborante.

Infine, riesce a mettere in atto e a mantenere cambiamenti dello stile di vita relativi al suo stato di salute: segue una corretta alimentazione e un'adeguata attività fisica, si iscrive alle liste di collocamento speciali per persone con ridotte capacità e inizia a frequentare corsi di formazione per poter avere la possibilità di esercitare un nuovo lavoro.

### Caso clinico 3

Gabriele è un uomo di 53 anni, affetto dal 2004 da malattie croniche altamente invalidanti: la distrofia muscolare di tipo 1 e il diabete mellito di tipo 2.

Vive in un piccolo borgo di Trieste in una zona periferica, con la madre anziana, in quanto, a causa delle sue patologie e di un basso livello di scolarità, non è mai riuscito a emanciparsi e a trovare un'occupazione.

Le condizioni fisiche dell'uomo sono molto peggiorate nel corso degli ultimi anni, limitando la sua funzione motoria, fino al ricorso, nell'ultimo anno, all'utilizzo di una carrozzina per potersi muovere. All'inizio del 2017, la madre di Gabriele muore per una malattia improvvisa. Nonostante la presenza del fratello e di alcuni amici, Gabriele si sente solo e si lascia andare. Non si controlla più il diabete, cade più volte all'interno del proprio domicilio, non esce di casa per la presenza di barriere architettoniche importanti e i suoi deficit motori peggiorano ulteriormente. La presa in carico da parte dei servizi territoriali del Distretto n. 1 dell'ASUGI di Trieste si articola in una valutazione da parte di un'equipe composta dall'infermiera, dal medico di medicina generale, dal fisioterapista e dall'assistente sociale per l'attivazione della rete e di un piano assistenziale individuale.

La costruzione del piano assistenziale in base ai bisogni e alla collaborazione di Gabriele prevede l'intervento del fisiatra per un programma riabilitativo e del fisioterapista per la fornitura di ausili adeguati alle necessità della persona. Un letto articolato, un materasso antidecubito e una carrozzina hanno permesso la mobilità sicura all'interno della casa, ma l'intervento più significativo è stato la fornitura di uno scendiscala e di una carrozzina elettrica specifica per uscire dall'abitazione e superare le barriere architettoniche. L'assistente sociale è intervenuta con l'attivazione di un progetto di sostegno al reddito e il contributo per una badante per venti ore alla settimana, per aiutare l'uomo in tutte le attività della vita quotidiana.

Nella valutazione multidimensionale con scheda Valgraf, prevista per la presa in carico, è stata inserita anche la valutazione con la scala PHE-S<sup>®</sup>, che ha rilevato un valore basso di engagement pari a 2.

La rivalutazione a 4 mesi di distanza dopo la costruzione della rete assistenziale ha permesso di evidenziare un innalzamento di mezzo punto, dimostrando che Gabriele ha compreso il suo ruolo attivo nel processo di cura e ha messo in atto tutte le competenze acquisite per gestirlo in modo ottimale e in autonomia. Ora si muove con la sua carrozzina elettrica in autonomia per le vie del paese, si sottopone ai controlli per il diabete in modo costante con valori delle glicemie stabili nei

range previsti dalla diabetologa e mantiene uno stile di vita adeguato alle sue patologie.

### Caso clinico 4

Tiziana è una donna di 61 anni e vive in un piccolo paese, con il marito. Ha due figli adulti e sposati e quattro nipotini e una rete familiare presente e di supporto nei momenti di difficoltà.

Giunge al nostro ambulatorio infermieristico distrettuale dell'ASUGI di Trieste Distretto n. 1 per la presenza di due lesioni vascolari molto vaste agli arti inferiori.

Il primo incontro è fondamentale per accogliere Tiziana e ascoltare e comprendere i suoi bisogni e la sua storia. Fin dall'infanzia ha lottato con problemi di obesità e a nulla sono serviti le diete e i cambiamenti di stile di vita. Inoltre, è affetta da diabete mellito di tipo 2 e da fibrillazione atriale di recente insorgenza, con esiti di embolia polmonare risolta con un ricovero in urgenza presso l'ospedale cittadino.

Viene istituito per lei un piano assistenziale integrato di cura con valutazioni periodiche da parte del chirurgo vascolare e della diabetologa e, ogni secondo giorno, vengono eseguite medicazioni agli arti inferiori presso l'ambulatorio infermieristico.

La valutazione complessiva della persona, nel mese di giugno 2017, viene arricchita con la somministrazione della scheda PHE-S<sup>®</sup> per valutare il vissuto di malattia, ottenendo un punteggio pari a 2.

Per aiutare Tiziana nel percorso di cura, si decide di usare una metodologia clinico-assistenziale basata sulla competenza comunicativa: la medicina narrativa. Tiziana si impegna a scrivere ogni giorno i suoi sintomi, le sue sensazioni e i suoi parametri su un diario.

Lo strumento risulta essere essenziale per comprendere l'efficacia della terapia topica e dell'educazione sanitaria fornita, aiutando la donna a essere partecipe e responsabile nel processo di cura.

Nel periodo di tre mesi le lesioni agli arti inferiori, dopo una terapia con antibiotici, si riducono notevolmente, i dolori sono controllati, i valori glicemici sono nella norma, l'indice di coagulazione nel range è adeguato e il peso, finalmente, è in calo (da 97 kg a 91 kg).

Tiziana, incoraggiata dalla nostra presenza e dalla nostra disponibilità, continua le medicazioni con una frequenza minore (due volte a settimana) e prosegue nel suo resoconto giornaliero con il diario di vita e di salute. La scrittura diventa terapeutica e di ricostruzione della propria vita.

Nel mese di settembre, finalmente la guarigione è completa, gli arti inferiori non presentano più lesioni e Tiziana porta con piacere le calze elasto-compressive per prevenire la comparsa di recidive. Si è riappropriata della sua vita con una consapevolezza che prima non aveva e questo risulta evidente anche dalla valutazione finale del livello di engagement, innalzatosi a 3.

### Discussione

Dai quattro casi clinici narrati emergono diverse considerazioni di ordine clinico e organizzativo. L'organizzazione dei servizi territoriali che utilizza il modello della Presa in Carico, consente oltre alla promozione del benessere e della salute, il

raggiungimento degli obiettivi definiti nel piano assistenziale individuale in quanto, nel lavoro d'equipe i diversi saperi del team dei professionisti interagiscono tra loro e mettono in campo un potenziale terapeutico che garantisce l'unitarietà de messaggi e delle risposte.

Dal punto di vista clinico, i risultati ottenuti in termini di esiti di salute sono importanti: la guarigione delle lesioni agli arti inferiori nel caso di Tiziana, il miglioramento dei parametri vitali nel caso di Anna, il mantenimento di valori glicemici stabili nel caso di Gabriele e una diminuzione del dolore, con una gestione ottimale dei farmaci da parte di Luisa. Inoltre, tutte le persone prese in carico hanno messo in atto cambiamenti dello stile di vita adeguati alla patologia cronica e non hanno avuto necessità di ulteriori ricoveri ospedalieri. Tutto questo è stato possibile grazie all'elaborazione del vissuto di malattia e al raggiungimento della consapevolezza che, anche nei momenti di crisi che si presentano nel corso della vita, si possono individuare opportunità di miglioramento identificando risorse interne idonee a gestire i problemi di salute. La capacità di relazionarsi in modo adeguato con le strutture sanitarie di appartenenza ha permesso di avere un ruolo attivo e di definire meglio il percorso di cura ai protagonisti dei casi clinici analizzati. L'operato svolto dallo staff sanitario ha permesso di valorizzare e rinforzare le competenze di queste persone nell'assumere un ruolo proattivo verso la propria salute, consentendo loro di avere una buona qualità di vita e di prevenire eventuali ricadute.

Dal punto di vista organizzativo, l'esperienza maturata nel campo dell'engagement dal team assistenziale in particolare con queste persone ha portato a una crescita culturale dei professionisti e all'introduzione sistematica dello strumento di valutazione dell'engagement PHE-S® nel setting domiciliare, al rafforzamento delle competenze di natura relazionale e all'avvio di un processo di miglioramento continuo, con interventi di formazione specifica per la promozione dell'engagement.

## Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.  
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

---

## Bibliografia

1. Mislej M. Nursing Abilitante, l'arte del comprometersi con la presa in carico, Roma Carocci Faber. 2006;88:91.
2. Conferenza di consenso 2017. Raccomandazioni per la promozione del Patient Engagement in ambito clinico assistenziale per le malattie croniche.
3. Graffigna G, Barelli S, Bonanomi A, et al. Measuring patient engagement: development and psychometric properties of the Patient Health Engagement (PHE) scale. *Front Psychol.* 2015;6:274.

# L'engagement nel contesto territoriale: il coinvolgimento attivo della persona affetta da patologie di lunga durata

Bianca Lenardoni, Ernesto Natale

Distretto n. 2, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Trieste - Italy

## Engagement in the local context: the active involvement of the person suffering from long-term pathologies

**Introduction:** In 2017 the nursing staff of Health Local District no. 2 of Trieste followed 67 patients in charge at both the home and the outpatient services for long-term pathologies starting from the hospitalization.

**Case description:** The Service administered the PHE-S® scale to these 67 patients, in the light of a strategical consideration of the importance of monitoring the levels of patients' engagement and of personalizing dedicated initiatives to promote the active involvement of the patients, also thanks to the improvement of the clinical relationship. The level of engagement was measured at zero, one and four months after hospitalization.

In the four months after discharge, the nursing staff applied specific strategies to promote engagement.

**Conclusions:** This study shows that engagement of patients with long-term illnesses is strategically important to improve care and quality of life.

**Keywords:** Assessment, Longitudinal study, Long-term pathologies, Monitoring, Patient engagement

La letteratura scientifica è concorde nel ritenere che, qualora le persone affette da patologie croniche riuscissero a gestire in maniera funzionale le emozioni legate alla malattia e a sviluppare conoscenze sulla stessa oltre che un buon rapporto con il sistema di cura, migliorerebbero sensibilmente il decorso della malattia e il livello di qualità di vita.

Infatti, se, da un lato, c'è l'ineludibile oggettività della malattia, dall'altro c'è il vissuto soggettivo di questa. Valutare questo vissuto favorisce l'ottimizzazione e la personalizzazione delle cure e, nel contempo, l'identificazione dei profili più a rischio. La *Patient Health Engagement Scale* (PHE-S®) (1) è uno strumento, un breve questionario autosomministrato, che permette di valutare il livello di coinvolgimento attivo (engagement) della persona sia nella gestione della sua patologia sia nelle capacità di dialogo e collaborazione con i sistemi sanitari che attuano la presa in carico.

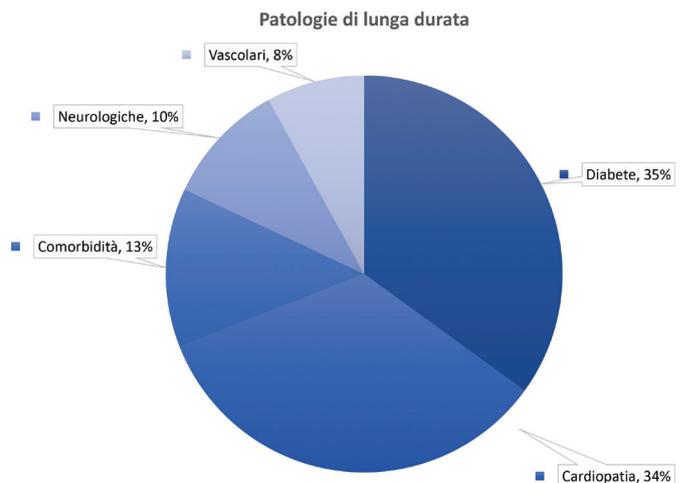
Nel 2017, il personale infermieristico del Distretto Sanitario n. 2 di Trieste ha seguito 67 pazienti presi in carico dai servizi domiciliari o ambulatoriali per patologie di lunga durata a partire dalle pratiche di continuità assistenziale svolte durante il ricovero ospedaliero.

Ritenendo strategico, per la sostenibilità dei servizi sanitari territoriali, sviluppare pratiche per il coinvolgimento attivo delle persone assistite, dando particolare attenzione alla

personalizzazione delle cure e al potenziamento degli aspetti relazionali, emotivi e motivazionali con gli assistiti, il Servizio Infermieristico ambulatoriale e domiciliare del Distretto Sanitario n. 2 di Trieste ha somministrato la scala PHE-S® a questi 67 pazienti. Il livello di engagement è stato rilevato con tre somministrazioni a zero, uno e quattro mesi post-ricovero della PHE-S®. Questo gruppo di assistiti avevano un'età compresa tra i 50 e i 75 anni e capacità cognitive intatte.

Delle 67 persone valutate, 52 erano seguite dai servizi territoriali ambulatoriali e 15 dal servizio infermieristico domiciliare. Nel corso della sperimentazione si sono verificati 12 drop-out causati da rifiuti, ulteriori ricoveri successivi e trasferimenti di residenza.

Le patologie del campione sono riassunte nella Figura 1.



**Fig. 1** - Tipologia delle patologie di lunga durata del gruppo di persone sottoposte alla scala PHE-S®.

Received: April 13, 2020

Accepted: April 23, 2020

Published online: August 31, 2020

### Corresponding author

Bianca Lenardoni  
Via Giovanni Sai, 7  
34128 Trieste (TS) - Italy  
Tel + 040 399 1111  
bianca.lenardoni@asugi.sanita.fvg.it

Le persone, conosciute e valutate in prima istanza durante il ricovero ospedaliero da parte degli infermieri territoriali incaricati della continuità assistenziale, dopo le dimissioni sono state prese in carico dai servizi territoriali domiciliari o ambulatoriali, che hanno provveduto a svolgere la seconda e la terza somministrazione della scala (a un mese dal ricovero e a quattro mesi dalle dimissioni ospedaliere).

Nei quattro mesi post-dimissioni, il personale infermieristico ha utilizzato strumenti e pratiche per favorire l'engagement, come, per esempio, il colloquio motivazionale e la personalizzazione della tipologia dei processi assistenziali (ad esempio, un'attenta programmazione degli accessi domiciliari o degli appuntamenti nel caso dei pazienti ambulatoriali). L'applicazione di pratiche di cura personalizzate è stata particolarmente attenta nelle persone che, nella prima valutazione PHE-S<sup>®</sup>, presentavano valori uguali o inferiori a 3. Trenta assistiti hanno migliorato il loro livello di *engagement* durante il percorso; 15 sono rimasti con il profilo rilevato dalla scala PHE-S<sup>®</sup> invariato, mentre 12 hanno rilevato un peggioramento rispetto ai profili precedenti.

Dal presente studio emerge come l'engagement dei pazienti con patologie di lunga durata sia strategicamente importante per migliorare le cure e la qualità di vita degli assistiti. Il fulcro delle buone pratiche di engagement poggia sulla relazione umana, a cui deve essere sempre data grande attenzione, tecnica ed empatica, da parte dei curanti.

## Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

---

## Bibliografia

1. Graffigna G, Barelli S, Bonanomi A, et al. Measuring patient engagements: development and psychometric properties of the Patient Health Engagement (PHE) scale. *Front Psychol.* 2015;6:274.

# Engagement in degenza cardiologica: primi passi insieme alla persona diabetica affetta da cardiopatia

Ana Karina Hinojosa<sup>1</sup>, Claudia Bamonte<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tutor Didattico, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Trieste, Trieste - Italia

<sup>2</sup>Infermiera Struttura Complessa Cardiologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Trieste - Italia

## Engagement in cardiological hospitalization: first steps with diabetic patients suffering from heart disease

**Introduction:** A lot has been done at the Trieste hospital to promote engagement among patients suffering from heart disease and diabetes mellitus. Among the different initiatives we can find the PHEinAction<sup>®</sup> protocol.

**Case description:** Patients recruited for the PHEinAction<sup>®</sup> protocol included: diabetic and cardiopathic patients, resident in Trieste, <70 years old, having signed informed consent. Patients with cognitive impairment were excluded. The article reports the experience of two clinical cases in the cardiology department of the Trieste Hospital that took part in the PHEinAction<sup>®</sup> protocol. In one case there were clinical improvements, but the other developed a complication (TIA).

**Conclusions:** Despite the different results, both patients showed a good adherence to the proposed program, maintaining the PHE-S<sup>®</sup> scores and a high level of project approval.

**Keywords:** Diabetes, Heart disease, Motivational counselling, Patient engagement, PHEinAction<sup>®</sup>, Protocol

La cardiopatia ischemica (CI) è la più diffusa malattia cardiovascolare. La comorbidità tra CI e patologia diabetica è molto alta: per il 65% dei diabetici di tipo II, infatti, la CI risulta essere la principale causa di morte.

Per un trattamento efficace e una gestione sostenibile delle malattie croniche è necessario concepire la persona come la prima risorsa essenziale per il proprio percorso di guarigione. In questo senso, la valutazione e la promozione dell'engagement sono elementi fondamentali da prevedere nella gestione del percorso di cura (1). All'interno della Cardiologia ASUGI sono stati intrapresi i primi passi per la promozione dell'engagement, rivolto ai malati di CI e di diabete mellito. Ad alcuni dei pazienti affetti da queste malattie presi in carico presso la nostra struttura è stato proposto di partecipare al protocollo PHEinAction (2). Il PHEinAction è un programma di intervento basato sul PHE Model<sup>®</sup>. Consiste in 2 sessioni mensili face-to-face di 1 ora, tenute da un facilitatore addestrato, e in una breve consultazione telefonica, con la finalità di promuovere una serie di cambiamenti finalizzati ad

umentare l'engagement del paziente (per esempio, la motivazione al cambiamento, la ricerca e l'uso corretto di informazioni sulla salute, l'aggiustamento emotivo).

I pazienti reclutati per il protocollo PHEinAction includevano: pazienti diabetici e cardiopatici, residenti a Trieste, <70 anni e con il consenso informato firmato. I pazienti con deficit cognitivo sono stati esclusi.

Dopo aver illustrato il percorso (Fig. 1) e aver ottenuto il consenso informato, si è proceduto con la raccolta di dati di rilevanza cardiologica, psicologica e sociale, con questionari e scale.

Sono stati intrapresi interventi educativi sia durante il ricovero che durante la dimissione e due incontri di follow-up, mirando alla contestualizzazione dei problemi di salute con le persone assistite, nonché alla pianificazione di percorsi e obiettivi realizzabili.

I colloqui sono stati calibrati valutando le capacità di comprensione della persona e monitorando indicatori clinici e punteggio della scala PHE-S<sup>®</sup> (3), più nello specifico:

- Patient Health Engagement: aumento del livello di engagement
- Valore emoglobina glicata: riduzione a 3 mesi e mantenimento dei valori intorno al 6,5%
- Body Mass Index: riduzione del peso corporeo, in particolare quando BMI >25
- Compliance alla terapia: assunzione puntuale dei farmaci, misurazione di pressione arteriosa, frequenza cardiaca e glicemia
- Pratica di attività fisica compatibilmente con le condizioni cliniche
- Disassuefazione dal fumo: utilizzo dei questionari Fagerstrom e Richmond

**Received:** April 13, 2020

**Accepted:** April 23, 2020

**Published online:** August 31, 2020

### Corresponding author

Ana Karina Hinojosa  
Tutor Didattico- CdL in Infermieristica  
Dipartimento Universitario Clinico di Scienze Mediche  
Chirurgiche e della Salute  
Università degli Studi di Trieste-Italia  
Strada di Fiume 447  
34149 Trieste - Italy  
ahinojosa@units.it

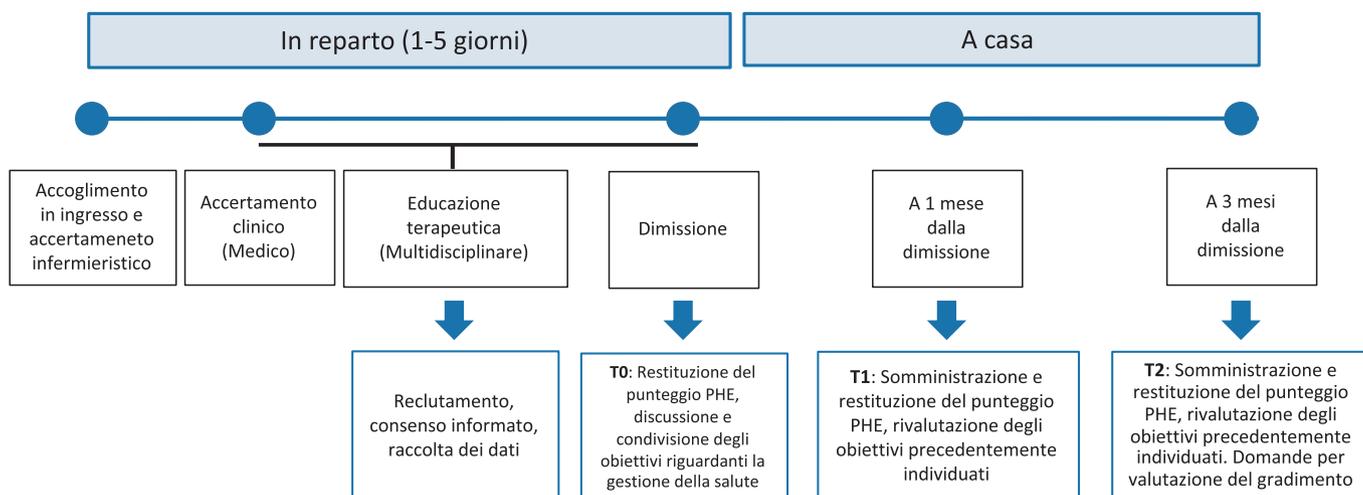


Fig. 1 - Il percorso dell'intervento.

Sulla base delle criticità riscontrate e delle raccomandazioni derivanti dalle Linee Guida specifiche per diabete mellito e cardiopatie ischemiche (4), si è tentato di individuare degli obiettivi condivisi, personalizzati e realisticamente raggiungibili.

Tali obiettivi sono discussi ed eventualmente modificati ad ogni incontro.

Una delle peculiarità del nostro lavoro risiede nel tentativo di affiancare alla somministrazione della PHE-S® (5, 6) la rilevazione e la valutazione di dati clinici specialistici, per far sì che anch'essi possano contribuire alla definizione dell'evoluzione della condizione della persona e fungere da ulteriore spinta motivazionale (7).

Sono state, inoltre, svolte attività educative durante il ricovero in ospedale e per due incontri di follow-up dopo la dimissione del paziente.

Sono state raccolte le esperienze di due pazienti donne. Una ha ottenuto miglioramenti clinici, mentre l'altra ha sviluppato una complicanza (TIA). Nonostante i diversi risultati, entrambe le donne hanno mostrato una buona aderenza al programma proposto, mantenendo i punteggi della PHE-S® e un alto livello di approvazione del progetto.

La prima paziente ha 62 anni, pensionata con diploma di scuola superiore, vive con il marito e ha una figlia che si prende molta cura di lei. Ha una diagnosi di cardiopatia ischemica multivasale non trattabile chirurgicamente, un diabete di recente diagnosi e non è una fumatrice. Durante il ricovero ha manifestato ansia, ma anche un'alta attenzione alle raccomandazioni fornite da medici e infermieri. Il suo punteggio PHE-S® è sempre rimasto pari a 2, ma ha ottenuto miglioramenti dal punto di vista della perdita di peso con riduzione del BMI da 29 a 27, valori di emoglobina glicata al 6,7% in ingresso stabile, assunzione puntuale della terapia, registrazione quotidiana dei valori della pressione arteriosa e ripresa dello svolgimento di attività fisica per almeno un'ora e mezza a settimana.

L'altra esperienza riguarda una signora di 67 anni, laureata, in pensione, sposata e con due figlie, che non abitano più con lei. Ricoverata con diagnosi di sindrome di Tako-Tsubo,

diabetica di tipo I dall'età di 27 anni e non fumatrice. Nonostante abbia sviluppato un attacco ischemico transitorio nei due mesi dopo la dimissione, dichiara di aver mantenuto un alto livello di consapevolezza della propria condizione di salute e il suo livello di PHE-S® si è mantenuto 3. Ha iniziato a frequentare il centro diabetologico del suo distretto, gli episodi di ipoglicemia, prima ricorrenti, sono diminuiti e il suo peso corporeo si è mantenuto stabile (BMI 23). Sostiene di voler preservare le modifiche apportate sia nel regime dietetico sia nell'attività fisica (segue un corso di tai-chi).

Entrambe le pazienti hanno dimostrato una buona compliance e un alto gradimento del progetto.

In conclusione, promuovere l'engagement favorisce l'instaurarsi di un rapporto di fiducia tra assistito e operatore, che potenzia il processo di alfabetizzazione sanitaria della persona e gratifica il professionista, prevenendo il burnout.

## Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Bibliografia

1. Graffigna G, Barelo S. Engagement: un nuovo modello di partecipazione in sanità. Rome: Pensiero Scientifico Editore. 2018.
2. Menichetti J, Graffigna G. "PHE in action": Development and modeling of an intervention to improve patient engagement among older adults. *Front Psychol.* 2016;7:1405.
3. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004;141:421-31.
4. Brocco S, Visentin C, Fedeli U, et al. Monitoring the occurrence of diabetes mellitus and its major complications: the combined use of different administrative databases. *Cardiovasc Diabetol.* 2007;6:5.

5. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care*. 2018;41:S144-S151.
6. Graffigna G, Barelo S, Bonanomi A, et al. Measuring patient engagement: development and psychometric properties of the Patient Health Engagement (PHE) scale. *Front Psychol*. 2015;6:274.
7. Graffigna G, Barelo S. Spotlight on the Patient Health Engagement model (PHE model): a psychosocial theory to understand people's meaningful engagement in their own health care. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1261-71.

# Valutazione economica delle citochine a basso dosaggio nel trattamento di mantenimento in pazienti con artrite reumatoide a bassa attività di malattia o in remissione

Alberto Migliore<sup>1</sup>, Roberto Ravasio<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Operative Unit of Rheumatology “S. Pietro Fatebenefratelli” Hospital, Roma - Italia

<sup>2</sup>Health Publishing & Services S.r.l., Milano - Italia

## Economic evaluation of low-dose SKA cytokines in patients with rheumatoid arthritis in maintaining low disease activity or remission

**Introduction:** The administration of low-dose SKA (Sequential Kinetic Activation technology) cytokines allows to maintain remission or low disease activity in patients with rheumatoid arthritis. This analysis aims to estimate the maintenance treatment cost of low-dose SKA cytokines *versus* DMARDs in patients with rheumatoid arthritis.

**Methods and Results:** Rather than evaluating the cost-effectiveness of individual therapeutic agents, it becomes recommendable for decision-makers to identify an optimal sequencing of such agents. A one-year cost-consequence analysis (CCA) was conducted, comparing two alternative strategies to maintain remission or low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: i) first line with low-dose SKA cytokines and second line with anti tumor necrosis factor- $\alpha$  (anti-TNF- $\alpha$ ), ii) first line with DMARDs and second line with anti-TNF- $\alpha$ . The CCA was conducted from the perspective of the Italian National Health Service (iNHS). Only direct medical costs (drugs cost) were considered. We performed a sensitivity analysis to test the robustness of the results. The sequence using cytokines in first line showed the lower mean annual cost of treatment: the mean annual cost per patient was €1,280.96 with cytokines and €1,987.21 with DMARDs. Sensitivity analyses confirmed the base case result.

**Conclusion:** From the iNHS's perspective, low-dose SKA cytokines as first line treatment appears a cost-saving strategy to maintain remission or low disease activity in patients with rheumatoid arthritis.

**Keywords:** Cost, Italian NHS, Low-dose SKA cytokines, Maintenance, Rheumatoid arthritis

## Introduzione

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica di origine autoimmune caratterizzata da una sinovite persistente che determina progressivamente la distruzione della cartilagine e l'erosione dell'osso, con conseguenti deformazioni articolari e disabilità (1,2). In Italia si stima che circa lo 0,5% della popolazione adulta soffra di AR (3).

La terapia standard è costituita dai farmaci antireumatici convenzionali modificanti la malattia (*conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*, csDMARDs), ad esempio metotrexato, leflunomide o ciclosporina. Con l'obiettivo di avere una risposta clinica più efficace e di ridurre la disabilità nel lungo periodo, in questi anni l'approccio terapeutico è stato indirizzato verso l'utilizzo dei farmaci

antireumatici biologici modificanti la malattia (*biological disease-modifying antirheumatic drugs*, bDMARDs) (4-8), quali, ad esempio, i farmaci anti *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (anti-TNF- $\alpha$ ) o gli inibitori selettivi degli enzimi JAK1/JAK2. I bDMARDs costituiscono una valida alternativa, raccomandata soprattutto nei pazienti con risposta inadeguata o intolleranti ai csDMARDs o per i quali sia inappropriato continuare un trattamento con csDMARDs (9,10). Sono, tuttavia, emerse alcune prime evidenze circa una possibile perdita di efficacia nel tempo dei bDMARDs (11).

Un quesito clinico, a cui non è stata data ancora una risposta, è sapere per quanto tempo il paziente debba assumere i bDMARDs e soprattutto se, nelle prime fasi della malattia, una volta ottenuta la remissione o una bassa attività della malattia (*low disease activity*, LDA), sia corretto sospendere la somministrazione.

In tale contesto, diventa fondamentale identificare corrette strategie terapeutiche che possano mantenere nel tempo la remissione o una LDA dell'AR.

Oltre alla terapia convenzionale (csDMARDs) o biologica (bDMARDs), le citochine antinfiammatorie a basso dosaggio (10 fg/mL), somministrate per via orale, prodotte con tecnologia *Sequential Kinetic Activation* (SKA), rappresentano un'ulteriore opzione nel trattamento di mantenimento in pazienti con AR a bassa attività di malattia o in remissione (12,13). A differenza dei bDMARDs, per i quali non sarebbe praticabile l'uso

Received: May 26, 2020

Accepted: July 1, 2020

Published online: September 1, 2020

### Corresponding author

Roberto Ravasio  
Health Publishing & Services S.r.l.  
Piazza Duca d'Aosta, 12  
20124 Milano - Italia  
rravasio@aboutpharma.com

contemporaneo di più di un farmaco biologico a dosaggio standard a causa di gravi effetti collaterali, più citochine a basso dosaggio possono essere invece somministrate allo stesso tempo senza causare effetti collaterali tali da interrompere la terapia (14). Seguendo questo approccio, lo studio condotto da Martin-Martin e colleghi ha valutato, rispetto alla terapia con csDMARDs, la combinazione di tre citochine a basso dosaggio nel trattamento di mantenimento di pazienti con AR con LDA o in remissione dopo 6-8 mesi di trattamento con terapia biologica o convenzionale (15). A 12 mesi di osservazione, il 66,7% dei pazienti trattati con la combinazione di citochine ha mantenuto una LDA, mentre tale percentuale è scesa al 42,1% nei pazienti trattati con csDMARDs (15). Lo studio ha evidenziato inoltre un buon profilo di tollerabilità per entrambi i gruppi, senza riportare gravi effetti collaterali (15).

## Obiettivo

Poiché nei pazienti con AR con LDA o in remissione e in trattamento con csDMARDs la progressione della malattia è un evento probabile (16), è altrettanto possibile che gli stessi pazienti possano essere sottoposti a una successiva terapia biologica. In termini di sostenibilità economica, diventa quindi rilevante ottimizzare il percorso terapeutico per questi pazienti, definendo quale sequenza di trattamenti possa essere la più efficiente.

Perciò, sulla base dei risultati dello studio condotto da Martin-Martin e colleghi (15), la presente analisi economica ha verificato se l'utilizzo di una sequenza che prevede, nei pazienti con AR con LDA o in remissione, la somministrazione della combinazione di tre citochine (IL-4, IL-10 e anti-IL-1) a basso dosaggio (10 fg/mL) quale prima linea di trattamento, determini un'allocatione più efficiente delle risorse rispetto a una sequenza alternativa che prevede invece, in prima linea, la somministrazione dei csDMARDs. Il focus dell'analisi non è quindi un confronto tra molecole, bensì tra differenti percorsi di trattamento.

## Materiali e metodi

### Tecnica di analisi

Poiché la presente valutazione economica ha come oggetto la stima del costo di due differenti percorsi di trattamento, la tecnica di analisi più appropriata è la *cost-consequence analysis* (CCA). Con essa viene calcolato il semplice impatto economico dei costi e degli effetti di un percorso di trattamento (17). La CCA offre una più completa presentazione delle informazioni riguardanti il *value* di una terapia farmacologica o di un qualsiasi altro intervento sanitario (17).

### Dati clinici

La presente CCA poggia le proprie basi cliniche sui risultati dello studio randomizzato, di fase IV, condotto da Martin-Martin e colleghi (15). Lo studio ha valutato il tasso di mantenimento di LDA dell'AR a 12 mesi (*primary endpoint*) associato alla somministrazione di una combinazione di tre citochine (IL-4, IL-10 e anti-IL-1) a basso dosaggio (10 fg/mL) rispetto alla terapia convenzionale con csDMARDs. Sono stati considerati pazienti con:

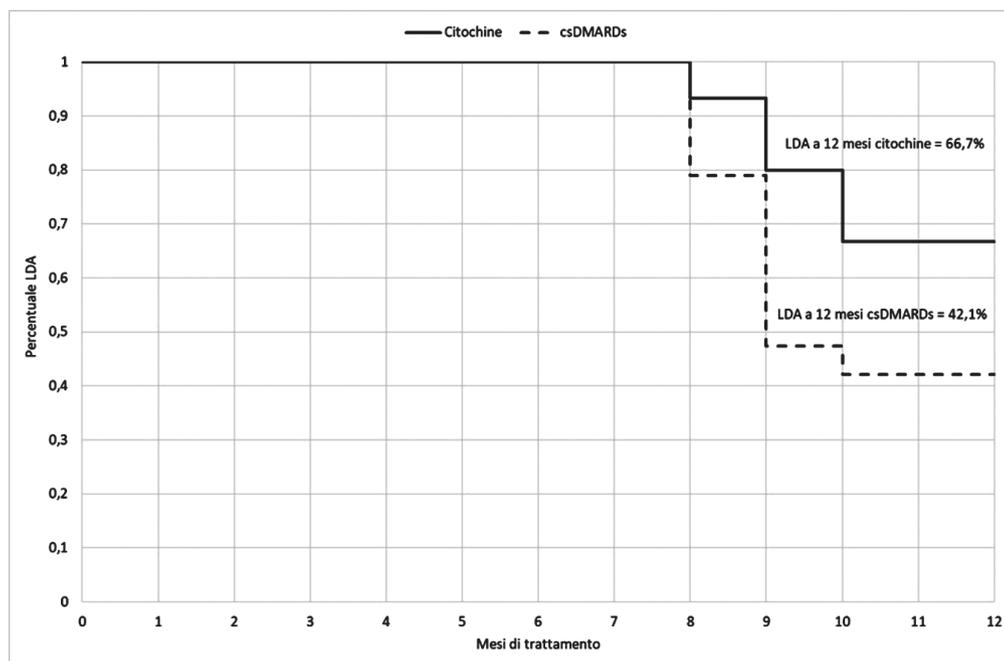
1. diagnosi di AR in accordo ai criteri ACR (*American College of Rheumatology*) (18),
2. età  $\geq 18$  anni,
3. durata della malattia inferiore a 3 anni,
4. punteggio DAS28 (*disease activity score* di 28 articolazioni)  $< 3,2$  dopo terapia con biologico o con csDMARDs,
5. con AR con LDA o in remissione dopo trattamento con biologico e/o csDMARDs,
6. assenza di comorbidità tali da controindicare una terapia con biologici o immunosoppressori.

Tra luglio 2011 e marzo 2014, presso l'Ospedale San Pietro Fatebenefratelli di Roma, sono stati selezionati 52 pazienti, di cui 13 esclusi (rifiuto a partecipare o criteri di inclusione non soddisfatti), per un totale di 39 arruolati. Di questi, 19 sono stati randomizzati a prendere le citochine e 20 i csDMARDs. Ogni paziente, a partire dalla data di arruolamento, è stato visitato ogni 3 mesi lungo un orizzonte temporale di 12 mesi al fine di valutare parametri clinici quali DAS28, CDAI (*clinical disease activity index*), GHA (*global health assessment*) ed effettuare test di laboratorio quali fattore reumatoide e proteina C reattiva. Durante questo arco temporale 5 pazienti (4 nel gruppo citochine e 1 nel gruppo csDMARDs) hanno abbandonato lo studio per interruzione del trattamento. La Tabella I presenta le principali caratteristiche demografiche e cliniche all'arruolamento dei 34 pazienti che hanno concluso

**Tabella I** - Principali caratteristiche demografiche e cliniche all'arruolamento (15)

Parametri	Citochine	csDMARDs
Pazienti (n)	15	19
Età (anni $\pm$ DS)	47,08 $\pm$ 11,11	63,3 $\pm$ 11,48
Femmine (%)	92,85	85,71
Durata della malattia (anni $\pm$ DS)	2,58 $\pm$ 1,62	2,56 $\pm$ 0,82
Precedente terapia con csDMARDs (n - %)	2/15 - 13,3%	3/19 - 15,8%
Precedente terapia con bDMARDs (n - %)	13/15 - 86,7%	16/19 - 84,2%
DAS28	2,62	2,46
CDAI	6,14	2,80
SDAI	4,99	2,23
Swollen joints	0,50	0,14
Tender joints	1,33	1,14
GHA	21,56	16,50
ESR (mm/h)	13,67	14,26
CRP (mg/dL)	0,70	2,18
RF	50,85	83,78
VAS (0-10)	3,38	3,08

DAS = *disease activity score*; CDAI = *clinical disease activity index*; SDAI = *simplified disease activity index*; GHA = *global health assessment*; ESR = *erythrocyte sedimentation rate*; CRP = *C-reactive protein*; RF = *rheumatoid factor*; VAS = *visual analog scale*; DS = deviazione standard.



**Fig. 1** - Bassa attività di malattia (LDA) a 12 mesi: citochine *versus* csDMARDs.

lo studio. A 12 mesi il 66,7% dei pazienti trattati con citochine e il 42,1% di quelli trattati con csDMARDs hanno mantenuto una LDA dell'AR (Figura 1). Nessun evento avverso è stato riportato in entrambi i gruppi.

#### **Popolazione target**

La popolazione considerata nella presente CCA riflette quella arruolata dallo studio clinico condotto da Martin-Martin e colleghi (15); ovvero pazienti con una storia clinica di AR inferiore a 3 anni in remissione o con LDA dopo 8-6 mesi di trattamento con terapia biologica e/o convenzionale.

#### **Orizzonte temporale**

In linea con lo studio clinico di riferimento (15) è stato considerato un orizzonte temporale di 12 mesi. Si ritiene che tale periodo sia sufficiente per identificare eventuali differenze tra le prime linee di trattamento (citochine o csDMARDs), espresse, in caso di fallimento (progressione dell'AR), in termini di tempo all'inizio della successiva (seconda) linea di trattamento con i biologici. Una maggiore permanenza del paziente nella prima linea di trattamento non può che riflettersi positivamente sullo stato di salute del paziente e, conseguentemente, essere correlata a un minore consumo di risorse (trattamento farmacologico).

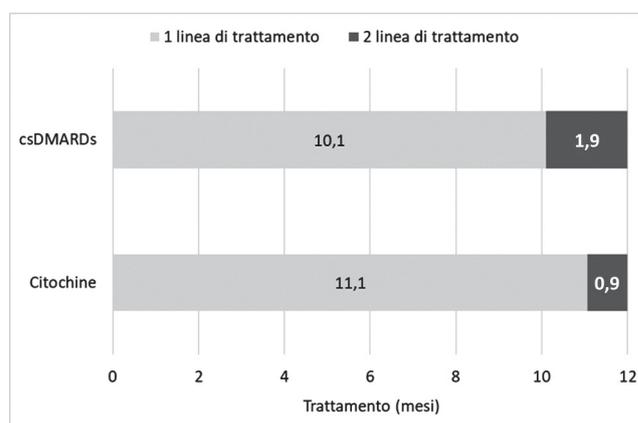
#### **Trattamenti**

In relazione alla popolazione target (15), le due alternative per la prima linea di trattamento sono i csDMARDs o la combinazione di citochine. In caso di fallimento, indipendentemente dal trattamento adottato in prima linea, la sequenza qui ipotizzata prevede la somministrazione di una seconda linea con farmaci biologici. La scelta è ricaduta sugli anti-TNF- $\alpha$  adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol e golimumab, in quanto costituiscono la terapia biologica somministrata

nello studio clinico di riferimento ai pazienti per raggiungere una LDA o la remissione dell'AR (15). È quindi plausibile assumere che, in caso di progressione della malattia, ai pazienti vengano somministrati i farmaci biologici rivelatisi efficaci già in precedenza (15).

#### **Sequenze di trattamento**

L'analisi delle sequenze di trattamento è imperniata sulla *duration of treatment* (DOT), ovvero il tempo medio intercorso tra l'inizio della prima e l'inizio della successiva (seconda) linea di trattamento. La Figura 2, sulla base dei risultati dello studio clinico (15) e dell'orizzonte temporale adottato (12 mesi), mostra per ognuna delle prime linee di trattamento considerate (citochine e csDMARDs) il tempo medio al successivo trattamento e i mesi residuali di esposizione alla seconda linea di trattamento (farmaco biologico).



**Fig. 2** - *Duration of treatment* (DOT) delle sequenze di trattamento: prima e seconda linea.

Se la prima linea di trattamento viene effettuata con citochine, il paziente, sulla base dell'efficacia media attesa (15), ricorre alla seconda linea di trattamento (biologico) dopo 11,1 mesi. Differentemente, se il paziente inizia la terapia con csDMARDs, ricorre alla seconda linea di trattamento (biologico) dopo 10,1 mesi. La DOT della seconda linea va dalla fine della prima linea di trattamento fino alla fine del periodo di osservazione (12 mesi); nello specifico, 0,9 mesi in caso di somministrazione di citochine o 1,9 mesi in caso di somministrazione di csDMARDs. L'osservazione si conclude nei 12 mesi.

### Prospettiva di analisi

La CCA è stata condotta nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) considerando i soli costi diretti sanitari determinati dai regimi somministrati per il trattamento dei pazienti con AR con LDA o in remissione. In particolare, sia per la prima che per la seconda linea di trattamento sono stati considerati i soli costi di acquisto delle terapie farmacologiche, escludendo tutte le altre fonti di costo legate alla somministrazione dei farmaci o alla gestione degli eventi avversi correlati.

### Costi di trattamento

La Tabella II riporta in dettaglio per ognuno dei farmaci considerati il relativo costo per mese di trattamento, calcolato sulla base dei dosaggi di somministrazione indicati nello studio clinico (15) o dei rispettivi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) (19-23) e del relativo costo per unità posologica.

Lo schema posologico adottato per la combinazione delle tre citochine prevede la somministrazione orale di ognuna di esse alla dose di 20 gocce/die per 12 mesi, fatta eccezione per 2 pazienti a cui è stato aggiunto metotrexato (MTX) sottocute (sc) alla dose settimanale di 15 mg (15). Dei 19 pazienti del gruppo csDMARDs, 15 hanno ricevuto la dose settimanale di 15 mg di MTX sc, 2 pazienti, oltre a MTX sc, hanno ricevuto 400 mg/die di idrossiclorochina solfato, 1 paziente in aggiunta a MTX sc ha ricevuto 200 mg/die di ciclosporina e, infine, 1 paziente è stato trattato con il solo leflunomide alla dose di 20 mg/die (15). Per MTX, ciclosporina e leflunomide è stato considerato il prezzo di cessione al SSN così come indicato dalla lista di trasparenza dei farmaci equivalenti (Febbraio 2020) (24). Per l'idrossiclorochina solfato è stato invece considerato il relativo prezzo al pubblico. Poiché a differenza dei csDMARDs qui considerati le citochine non sono attualmente rimborsate dal SSN, si è assunto che l'attuale prezzo al pubblico corrispondesse al prezzo a carico del SSN nel caso in cui tali specialità farmaceutiche fossero rimborsate.

Nel caso base lo schema di somministrazione dei farmaci biologici riflette i rispettivi dosaggi di mantenimento (Tab. II), non considerando che per alcuni di essi (infliximab e certolizumab) l'avvio della terapia è caratterizzato da una dose di carico (19-23). Per ciascuno dei farmaci biologici è stato considerato il rispettivo prezzo ex-factory; in particolare per adalimumab, etanercept e infliximab è stato considerato il prezzo ex-factory del corrispondente biosimilare.

**Tabella II** - Farmaci: costo per mese di trattamento

Specialità	Unità per confezione	Costo per confezione (€)	Posologia	Costo per mese di trattamento (€)*	Prezzo
Citochine					
Interleuchina 4	1 flacone 30 ml	14,90	20 gtt/die	14,90	Prezzo al pubblico
Interleuchina 10	1 flacone 30 ml	14,90	20 gtt/die	14,90	Prezzo al pubblico
Anti-Interleuchina 1	1 flacone 30 ml	14,90	20 gtt/die	13,40	Prezzo al pubblico
csDMARDs					
Metotrexato	4 siringhe 15 mg	40,52	15 mg ogni settimana	43,41	Prezzo cessione SSN**
Ciclosporina	30 cps 100 mg	55,34	200 mg/die	110,68	Prezzo cessione SSN**
Idrossiclorochina solfato	30 cpr 200 mg	6,08	400 mg/die	12,16	Prezzo al pubblico
Leflunomide	30 cpr 20 mg	56,14	20 mg/die	56,14	Prezzo cessione SSN**
bdMARDs					
Adalimumab***	2 penne 40 mg	684,71	40 mg ogni 2 settimane	733,62	Prezzo ex-factory
Etanercept***	4 penne 25 mg	299,34	25 mg 2 volte a settimana	641,44	Prezzo ex-factory
Infliximab***^	1 flacone 100 mg	386,28	3 mg/kg ogni 8 settimane	434,57	Prezzo ex-factory
Certolizumab	2 penne 200 mg	920,55	200 mg ogni 2 settimane	986,30	Prezzo ex-factory
Golimumab	1 penna 50 mg	1.044,19	50 mg 1 volta al mese	1.044,19	Prezzo ex-factory

\*Il costo medio mensile di trattamento è calcolato su 30 giorni.

\*\*Lista di trasparenza farmaci equivalenti Febbraio 2020.

\*\*\*È stato considerato il prezzo ex-factory del biosimilare.

^Per stimare la dose da somministrare al paziente è stato considerato un peso medio corporeo di 70 kg.

### Analisi di scenario

In aggiunta al caso base vengono presentati altri scenari finalizzati a valutare la variabilità dei risultati. In un primo caso è stato valutato l'impatto delle dosi di carico di infliximab e certolizumab sul costo medio di trattamento. In un secondo caso è stato invece ipotizzato che, a fronte del fallimento della prima linea, i pazienti vengano trattati con i soli biosimilari di adalimumab, etanercept o infliximab. Infine nel terzo e ultimo scenario è stato assunto che, dopo fallimento della prima linea, i pazienti vengano trattati con farmaci biologici caratterizzati da un differente meccanismo d'azione rispetto a quello degli anti-TNF- $\alpha$ , quali abatacept o tocilizumab. Sulla base del dosaggio indicato dalla rispettiva RCP (25,26) e del relativo prezzo ex-factory, è stato calcolato un costo medio mensile di trattamento di €1.038,21 per abatacept e di €961,84 per tocilizumab.

## Risultati

### Scenario Base

La Figura 3 illustra i risultati dell'analisi di *cost-consequence* per le citochine o i csDMARDs nel trattamento dei pazienti con AR con LDA o in remissione. A 1 anno, grazie a un maggiore arco temporale che intercorre tra l'inizio della prima e della successiva (seconda) linea di trattamento, la sequenza che inizia con la somministrazione delle citochine determina il minore costo medio di trattamento (€1.280,96) rispetto alla sequenza che inizia con l'uso dei csDMARDs (€1.987,21). La riduzione del costo annuo associata all'utilizzo delle citochine è di €706,25 (-35,5%).

### Analisi di scenario

La Tabella III descrive i risultati delle tre analisi di scenario. Rispetto ai €706,25 del caso base, l'adozione della dose di carico o della terapia biologica con abatacept o tocilizumab determina un incremento del minor costo medio di trattamento della sequenza con citochine a €818,73 e a €929,25, rispettivamente. L'uso dei biosimilari, quale seconda linea di trattamento, determina invece una riduzione del minor costo medio di trattamento della sequenza con citochine pari a €547,80 rispetto ai €706,25 del caso base.

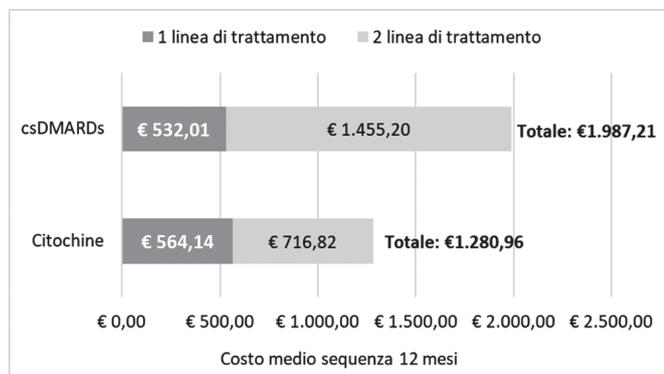


Fig. 3 - Risultati della *cost-consequence analysis* (CCA).

Tabella III - Risultati dell'analisi di scenario

	Costo medio trattamento		
	1 linea	2 linea	Totale
<b>Scenario base</b>			
A) csDMARDs	€ 532,01	€ 1.455,20	€ 1.987,21
B) citochine	€ 564,14	€ 716,82	€ 1.280,96
B-A			-€ 706,25
<b>Scenario dose di carico</b>			
A) csDMARDs	€ 532,01	€ 1.777,19	€ 2.309,20
B) citochine	€ 564,14	€ 926,33	€ 1.490,47
B-A			-€ 818,73
<b>Scenario biosimilari</b>			
A) csDMARDs	€ 532,01	€ 1.142,92	€ 1.674,93
B) citochine	€ 564,14	€ 562,99	€ 1.127,13
B-A			-€ 547,80
<b>Scenario abatacept o tocilizumab</b>			
A) csDMARDs	€ 532,01	€ 1.894,74	€ 2.426,75
B) citochine	€ 564,14	€ 933,36	€ 1.497,50
B-A			-€ 929,25

## Discussione

Nonostante siano orientati al solo costo dei farmaci, i risultati della presente analisi possono offrire ai decisori le basi per una riflessione economico-sanitaria sulla strategia nel trattamento di mantenimento dei pazienti con AR in remissione o con LDA. Di fronte alla possibilità che per questi pazienti l'AR possa peggiorare nel corso del tempo, diventa importante identificare quale sequenza di trattamento sia in grado di conseguire il beneficio clinico maggiore in rapporto al costo sostenuto. Acquista così maggiore importanza l'analisi di una sequenza terapeutica piuttosto che il confronto tra singoli trattamenti. In quest'ottica, la permanenza nella prima linea di trattamento (DOT) acquisisce un ruolo primario, poiché determina le quantità di farmaci somministrate lungo tutto il periodo di osservazione considerato. Tra le due sequenze analizzate, a fronte di un minor ricorso alla terapia biologica, quella con le citochine determina il minore costo medio di trattamento a 12 mesi (citochine: €1.280,96 vs csDMARDs: €1.987,21).

La presente CCA simula, per quanto realistico (poiché poggia le proprie basi sui risultati di uno studio clinico (15)), un ipotetico scenario nel quale dopo il fallimento della prima linea di trattamento con citochine o csDMARDs il paziente riceve un farmaco biologico. Poiché trattasi di una simulazione è opportuno discutere alcune assunzioni qui adottate. Un primo aspetto riguarda la scelta dell'orizzonte temporale di 12 mesi. Tale scelta è obbligata in quanto riflette l'orizzonte temporale adottato dallo studio clinico per valutare l'endpoint primario (percentuale di pazienti con LDA) (15).

L'eventuale estrapolazione dei risultati clinici lungo un orizzonte temporale più ampio (24 o 36 mesi) non sarebbe stata corretta. Ciò avrebbe, infatti, implicato o il mantenimento nei successivi mesi di osservazione dello stesso tasso di interruzione annuo riportato dallo studio clinico (15) o l'adozione di un trend costante di crescita della percentuale dei pazienti che interrompono la prima linea di trattamento, estrapolato dall'endpoint primario dello studio clinico (15). Si ritiene invece che l'orizzonte temporale di un anno sia più che sufficiente per catturare, a seconda della prima linea adottata, il ritardo del passaggio alla seconda linea.

Il tempo al successivo trattamento, calcolato grazie alla percentuale di pazienti che a 12 mesi presentano un basso livello di attività dell'AR (15), rappresenta il parametro chiave della CCA. Purtroppo, ad oggi, non è possibile riscontrare il risultato ottenuto dallo studio condotto da Martin-Martin e colleghi (15) con quello di altre analisi pubblicate in letteratura. In un prossimo futuro, a conferma dei presenti risultati, sarà auspicabile il confronto con altre esperienze.

Differentemente dai csDMARDs, le citochine a basso dosaggio non sono rimborsate dal SSN. Al fine quindi di garantire un confronto omogeneo tra le alternative considerate, è stato assunto che l'attuale prezzo al pubblico delle citochine fosse uguale a quello a carico del SSN in caso di rimborsabilità delle stesse. Senza tale assunzione le citochine, di fatto, non costituirebbero un costo a carico del SSN, rendendo il confronto poco significativo. È però interessante osservare come il minore ricorso nei 12 mesi alla terapia biologica del paziente in trattamento con citochine (−€738,38) coprirebbe ampiamente il costo medio annuo di trattamento associato alle citochine stesse (€564,14). Quindi, anche nell'ipotesi in cui l'ospedale dovesse far fronte all'acquisto delle citochine (poiché non rimborsate), il risparmio associato alla terapia biologica renderebbe tale sequenza economicamente vantaggiosa per l'ospedale.

Come indicato nella sezione Metodi, la scelta della terapia biologica è ricaduta sui farmaci anti-TNF- $\alpha$  indicati dallo studio clinico (15), escludendo di fatto altre terapie biologiche, attualmente disponibili, caratterizzate da differenti meccanismi d'azione. L'analisi di scenario ha cercato, almeno in parte, di porre rimedio a tale lacuna, ipotizzando un ulteriore caso in cui nella seconda linea di trattamento vengono somministrati, ad esempio, abatacept o tocilizumab. Anche considerando questi farmaci, il risultato dell'analisi non cambierebbe, evidenziando sempre un minore costo di trattamento per la sequenza con citochine. Tale risultato è spiegato dal fatto che il principale driver della CCA è costituito dal tempo di permanenza in prima linea e non solo dal costo del trattamento biologico. Anche gli altri due scenari ipotizzati (inclusione delle dosi di carico o adozione di una seconda linea con biosimilare) confermano il risultato del caso base, individuando nella sequenza con citochine l'alternativa *cost-saving*. In questi casi appare evidente come, in riferimento al caso base, aumentando (dosi di carico) o diminuendo (biosimilari) il costo medio mensile del trattamento con biologico, rispettivamente, aumenti o diminuisca il minore costo medio annuo di trattamento delle citochine rispetto ai csDMARDs.

Nella presente analisi, in quanto ritenuti minimi, non sono stati volutamente considerati i costi di somministrazione e di

eventuali eventi avversi associati alla terapia biologica somministrata, oppure, quando presenti, i costi di MTX in associazione alla terapia biologica. Se viceversa ciò fosse stato fatto, tali costi, seppur minimi, avrebbero aumentato il differenziale di costo a favore delle citochine, grazie a una maggiore permanenza di queste ultime nella prima linea di trattamento caratterizzata da minori costi rispetto alla seconda linea con biologico.

## Conclusioni

In conclusione si può affermare, al di là dei limiti sopra esposti, che il ricorso alle citochine costituisca una valida strategia di ottimizzazione dell'impiego delle risorse sanitarie associate al trattamento di mantenimento dei pazienti con artrite reumatoide a bassa attività di malattia o in remissione. Inoltre, nell'ottica di definizione del budget di un reparto, sapere il momento in cui al paziente probabilmente dovrà essere somministrata una seconda linea di trattamento ha un importante significato in termini di programmazione e di sostenibilità della spesa.

## Ringraziamenti

Questa ricerca è stata supportata da un grant educazionale messo a disposizione da Guna S.p.A.

## Disclosures

Conflict of interest: None of the authors has financial interest related to this study to disclose.

Financial support: This research was made possible by an educational grant from Guna S.p.A.

## Bibliografia

- Gibofsky A. Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis: A Synopsis. *Am J Manag Care*. 2014 May;20(7 Suppl):S128-35.
- Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care*. 2012 Dec;18(13 Suppl):S295-302.
- Rossini M, Rossi E, Bernardi D et al. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in Italy. *Rheumatol Int*. 2014;34:659-64. Doi: 10.1007/s00296-014-2974-6.
- Nell VP, Machold KP, Ebrell G et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2004;43:906-14.
- Emery P, Breedveld FC, Dougados M et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence-based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:290-7.
- Kuek A, Hazleman BL, Östor AJK. Immune mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Med J*. 2007;83:251-60.
- Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358:903-11.
- Caporali R, Conti F, Alivernini S et al. Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology I. Efficacy. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(Suppl. 66):S7-S14.

9. Thwaites C, Finney A. Rheumatoid arthritis. 2: Exploring treatment options to achieve early control and remission. *Nurs Times*. 2010;106(10):18-20.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence. Rheumatoid arthritis (CG79): full guideline. London, UK: NICE; 2009. <http://guidance.nice.org.uk/CG79/Guidance>.
11. Strehblow C, Haberhauer G, Fasching P. Comparison of different biologic agents in patients with rheumatoid arthritis after failure of the first biologic therapy. *Wien Med Wochenschr*. 2010;160(9-10):225-9.
12. Burska A, Boissinot M, Ponchel F. Cytokines as biomarkers in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:545493.
13. Venkatesha SH, Dudics S, Acharya B, Moudgil KD. Cytokine-modulating strategies and newer cytokine targets for arthritis therapy. *Int J Mol Sci*. 2015;16(1):887-906.
14. Migliore A, Ballanti E, Laganà B et al. Biologic agents for rheumatoid arthritis: can we hypothesize new strategies of treatment? *Med Hypotheses*. 2014;82(1):117-21.
15. Martin-Martin LS, Giovannangeli F, Bizzi E et al. An open randomized active-controlled clinical trial with low-dose SKA cytokines versus DMARDs evaluating low disease activity maintenance in patients with rheumatoid arthritis. *Drug Design, Development and Therapy*. 2017;11:985-94.
16. Markusse IM, Dirven L, Gerards AH et al. Disease flares in rheumatoid arthritis are associated with joint damage progression and disability: 10-year results from the BeSt study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:232. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0730-2>
17. Russell LB, Gold MR, Siegel JE et al. The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. *JAMA*. 1996;276:1172-7.
18. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1580-8.
19. Adalimumab. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Accesso: Aprile 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_it.pdf)
20. Etanercept. Riassunto delle Caratteristiche del prodotto. Accesso: Aprile 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_it.pdf)
21. Infliximab. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Accesso: Aprile 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_it.pdf)
22. Certolizumab. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Accesso: Aprile 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_it.pdf)
23. Golimumab. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Accesso: Aprile 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_it.pdf)
24. Lista di trasparenza. Accesso: Aprile 2020. <https://www.aifa.gov.it/pt/liste-di-trasparenza>
25. Abatacept. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Accesso: Aprile 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orencia-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orencia-epar-product-information_it.pdf)
26. Tocilizumab. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Accesso: Aprile 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_it.pdf)

# Comedone switch and reverse nella patogenesi e nel trattamento dell'acne. Un ruolo per la silimarina?

Stefano Veraldi, Mauro Barbareschi

Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano - Italy

## Comedone switch and reverse in acne pathogenesis and treatment. A role for silimarin?

Recent developments in the understanding of pathophysiology of acne are creating new opportunities in the treatment of this disease. In this brief review, we illustrate the role of local inflammation, and LRIG1+ cells in the development of comedone switch, and the potential of silimarin to counteract this process and favour comedone reverse. Preliminary data using *Silybum marianum* in different studies have shown promising results. Further data from ongoing studies will clarify its role in the long-term treatment of patients with acne.

**Keywords:** Acne, Comedone switch, *Silybum marianum*

## Introduzione

Recenti scoperte sulla fisiopatologia dell'acne, favorite dai progressi nelle tecniche di indagine, hanno aperto la strada a nuove ed efficaci strategie di trattamento.

L'aumentata conoscenza sul microbioma cutaneo umano e sul ruolo dei principali commensali nello sviluppo dell'acne ha permesso di stabilire che, a differenza di quanto si è a lungo ritenuto, essa non deriva dall'iperproliferazione di *Cutibacterium acnes*, bensì 1) dalla selezione di alcuni ceppi, come il filotipo IA1, probabilmente potenziata dall'iperproduzione di sebo e 2) dalla tendenza di *C. acnes* a formare biofilm insieme ad altri batteri, in particolare *Staphylococcus epidermidis*. Tale aggregazione, nella quale i microrganismi sono protetti da una matrice extracellulare composta soprattutto da esopolisaccaridi, determina, infatti, l'aumento dell'attività infiammatoria locale e, costituendo una barriera contro il passaggio del sebo nell'infundibolo, può portare alla formazione dei comedoni (1-3).

## Meccanismi alla base del comedone switch and reverse

La sequenza degli eventi e dei meccanismi alla base della comedogenesi è stata di recente rivisitata. In particolare,

nelle persone con cute tendente a sviluppare acne, la microscopia confocale ha evidenziato una significativa percentuale di ghiandole sebacee con lesioni subcliniche. Nelle aree interessate da queste lesioni, attraverso l'effetto di fattori comedogenici, il follicolo pilosebaceo naïve può diventare un microcomedone (MC), dando, così, origine a lesioni visibili (processo denominato *comedone switch*) (4,5).

Alla base del *comedone switch* sembra esservi una popolazione cellulare LRIG1+ (*Leucine Rich Repeats And Immunoglobulin Like Domains*), cellule progenitrici della ghiandola sebacea. Queste cellule sono in grado di differenziarsi in cellule di tipo epiteliale o sebaceo e subiscono l'effetto dei fattori comedogenici, rappresentando, quindi, un importante target per la prevenzione della comedogenesi (4).

Come conseguenza delle evidenze fin qui presentate, la strategia ottimale per gestire l'acne deve prevedere il trattamento della cute, sia quella con lesioni sia quella apparentemente sana, con agenti capaci non solo di ridurre i tempi di guarigione delle lesioni evidenti, ma anche di bloccare l'ingresso delle ghiandole sebacee naïve nel ciclo dell'acne, favorendo il ripristino di un microambiente fisiologico all'interno dell'unità pilosebacea (processo definito *comedone reverse*) (3-5).

## Ruolo della silimarina

La silimarina, estratta da frutti e semi di *Silybum marianum* (cardo mariano), oltre a un'azione sistemica principalmente epatoprotettiva, possiede anche un'azione topica antiossidante e anti-infiammatoria, utile in ambito dermatologico (6). Recenti studi *in vitro* con modelli di sebogenesi indotta dall'acido arachidonico e in ghiandole sebacee umane coltivate hanno indicato che questo flavonoide possiede un'azione modulatrice dell'iperseborrea (7).

L'approfondimento dei processi responsabili della comedogenesi attraverso lo screening delle proteine espresse nel MC ha evidenziato la co-localizzazione nei MC di due cheratine infundibolari, K75 e K79, e del marcatore delle cellule

Received: July 23, 2020

Accepted: August 3, 2020

Published online: September 4, 2020

### Corresponding author

Stefano Veraldi

Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti  
Università degli Studi

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico

Via Pace, 9

20122 Milano - Italy

stefano.veraldi@unimi.it

progenitrici dei sebociti LRIG1. Test *in vitro* hanno fornito il razionale dell'utilizzo di questi *biomarker* per valutare le variazioni nel tempo della cute dei pazienti con tendenza all'acne (5).

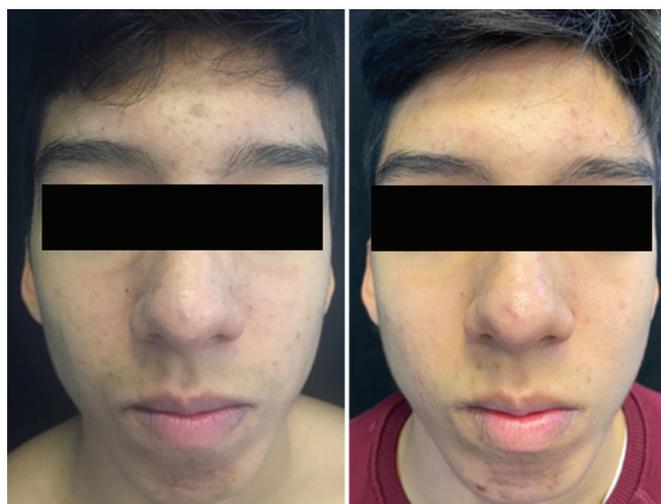
A tal proposito, in un recente studio, 23 pazienti in trattamento a lungo termine con una formulazione contenente l'estratto di *Silybum marianum* sono stati sottoposti a monitoraggio dei MC nella cute priva di lesioni cliniche. Per tutte le 48 settimane di osservazione, non solo l'indice di comedogenesi è rimasto costantemente inferiore rispetto a quello registrato all'inizio, ma è stata dimostrata anche un'elevata correlazione tra la riduzione del livello di biomarcatori e quella della conta delle lesioni cliniche (5).

Uno studio clinico controllato della durata di 8 settimane ha analizzato la risposta a un trattamento con *Silybum marianum* su 36 adulti con predisposizione all'acne (età media 24,2 anni). L'efficacia del prodotto è stata elevata sia dal punto di vista clinico (con valutazioni del grading delle lesioni e dell'*Investigator's/Patient's Global Assessment*) sia dal punto di vista strumentale. Rispetto al gruppo controllo, infatti, sono state osservate una significativa riduzione dei livelli di acidi grassi nel sebo prelevato nella zona frontale e un'altrettanto significativa riduzione del rapporto acidi grassi liberi/trigliceridi sia nel sebo sia nei comedoni isolati sull'ala nasale, un dato, quest'ultimo, che indica lo stato di predisposizione all'acne. La compliance al trattamento è stata molto buona e tutti i partecipanti allo studio hanno manifestato un apprezzamento globale per la crema, caratterizzata anche da una buona tollerabilità locale (8).

Sulla base di queste promettenti osservazioni, abbiamo deciso di organizzare uno studio pilota monocentrico osservazionale, che non ha richiesto un'autorizzazione al comitato etico, essendo il prodotto in studio un cosmetico già in commercio per il trattamento dell'acne. Pazienti caucasici di età superiore ai 18 anni con acne comedonico-papulosa lieve-intermedia (punteggio tra 1 e 2 su scala *Global Acne Severity* [GEA]), naïve al trattamento, hanno applicato sul volto due volte al giorno per 2 mesi una crema contenente Comedoclastin™ (estratto dall'olio di semi di cardo mariano in misura non inferiore al 25%). Tutti i 20 pazienti (7 maschi e 13 femmine, con un'età media di 23,3 anni), hanno utilizzato lo stesso detergente e lo stesso fotoprotettore e nessuno di loro ha impiegato altri prodotti o farmaci per l'intero periodo dello studio.

Tutti i pazienti hanno concluso lo studio. Una riduzione clinicamente significativa del punteggio GEA è stata rilevata in 11 pazienti su 20 (55%) (Fig. 1). L'esperienza ha confermato l'ottimo profilo di tollerabilità del prodotto. Come negli studi precedenti, nessun paziente ha riferito o fatto osservare alcun evento avverso. La totalità dei partecipanti allo studio ha giudicato la crema a base di Comedoclastin™ come buona/ottima dal punto di vista cosmetico (considerando specificamente profumo, consistenza, applicabilità e penetrazione).

Sulla base di questi incoraggianti risultati ottenuti in un campione, limitato ma rappresentativo della popolazione con acne, abbiamo deciso di ampliare lo studio osservazionale. I risultati consentiranno di definire meglio le potenzialità di Comedoclastin™ nella gestione del paziente con tendenza a sviluppare acne.



**Fig. 1** - Esempio di paziente che ha fatto rilevare una riduzione clinicamente significativa sulla *Global Acne Severity Scale* al termine di un trattamento di 2 mesi con una crema contenente Comedoclastin™ (estratto dall'olio di semi di cardo mariano in misura non inferiore al 25%).

## Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.  
Financial support: This study received an unconditional financial support by Pierre Fabre Pharma Srl, Milan (Italy).

## Bibliografia

1. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(Suppl.2):5-14.
2. Linfante A, Allawh R, Allen H. The role of Propionibacterium acnes biofilm in acne vulgaris. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2018; 09:10.
3. Claudel JP, Auffret N, Leccia MT, et al. Staphylococcus epidermidis: A potential new player in the physiopathology of acne? *Dermatology*. 2019;235:287-94.
4. Saurat JH. Strategic targets in acne: the comedone switch in question. *Dermatology*. 2015;231:105-11.
5. Fontao F, von Engelbrechten M, Seilaz C, et al. Microcomedones in non-lesional acne prone skin. New orientations on comedogenesis and its prevention. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:357-64.
6. Dorjay K, Arif T, Adil M. Silymarin. An interesting modality in dermatological therapeutics. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018;84:238-43.
7. Garidou L, Chansard N, Lestienne F, et al. Efficacy of Silybum marianum fruit extract in inhibiting sebogenesis. *J Invest Dermatol*. 2019;139:S118.
8. Josse G, Le Digabel J, Garidou L, et al. Efficacy and tolerability of a new formulation containing Silybum marianum fruit extract in young adults with acne prone skin: a comparative controlled study. <https://www.wcd2019milan-dl.org/abstract-book/documents/abstracts/01-acne-rosacea-related-disorders/efficacy-and-tolerability-of-a-3551.pdf> Accessed July 15, 2020.

# Linee Guida e raccomandazioni per l'emergenza sanitaria da SARS-CoV-2. Organizzazione dell'attività assistenziale oculistica per evitare il contatto tra soggetti sani e soggetti positivi asintomatici contagiosi

Pasquale Troiano<sup>1</sup>, Maurizio Buscemi<sup>2</sup>, Emilio Campos<sup>3</sup>, Luigi Mele<sup>4</sup>, Fabrizio Pregliasco<sup>5</sup>, Carlo Signorelli<sup>6</sup>, Sandro Vergani<sup>7</sup>, Matteo Piovella<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Ophthalmology Unit – Fatebenefratelli “Sacra Famiglia” Hospital, Erba (CO) - Italy

<sup>2</sup>Ophthalmology Unit, Casa di Cura Igea, Milan - Italy

<sup>3</sup>Past Professor and Chief of Ophthalmology, University of Bologna, Deputy Vice-President, Italian Ophthalmological Society (SOI), Bologna - Italy

<sup>4</sup>Ophthalmology Unit – Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”; Ministry of Health USMAF-SASN, Napoli - Italy

<sup>5</sup>IRCCS Orthopedic Institute Galeazzi, Health Management, Milan - Italy

<sup>6</sup>School of Medicine – Vita-Salute San Raffaele University, Milan - Italy

<sup>7</sup>Ophthalmology Unit – Casa di cura Igea, Milan - Italy

<sup>8</sup>President of the Italian Ophthalmological Society (SOI); Treasurer of the Italian Federation of Medical Scientific Societies-FISM; President of the Italian Union Association of Eye Doctors and Orthoptists-ASMOOI; President of the “Together for Sight” Foundation; Medical Director of Piovella Global Center for Ophthalmology, Monza (MB) - Italy

## Guidelines and recommendations for the SARS-CoV-2 health emergency. Organization of ophthalmic consultations to avoid contact between healthy and asymptomatic contagious positive subjects

The Italian Ophthalmological Society (SOI) has developed clinical practice guidelines for the care of ophthalmic patients during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. The aim of this document is to define guidelines that would help ophthalmologists in their clinical activities through the adoption of recommended procedures to avoid common organization and management of positive asymptomatic contagious patients and healthy people. They are based on data available in scientific literature and real clinical experience. The document underlines the unique nature of ophthalmology and its impact on people's health and wellbeing, outlines minimal requirements to be able to perform ophthalmology procedures, discusses the use of disposable devices and materials and outlines the criteria to manage potentially contagious patients and healthy people.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, Italian Society of Ophthalmology, Pandemics, Practice guidelines

## Specificità dell'Oculistica

La Società Oftalmologica Italiana (SOI) ha l'obbligo di evidenziare la perdurante grave criticità in cui versano i pazienti affetti da patologie visive in conseguenza della non effettuazione delle visite oculistiche e delle relative attività

**Received:** October 30, 2020

**Accepted:** November 2, 2020

**Published online:** November 23, 2020

### Corresponding author

Matteo Piovella

Piovella Global Center for Ophthalmology

Via Donizetti 24

20900 Monza (MB) - Italy

piovella@piovella.com

chirurgiche, dovuta all'emergenza da coronavirus e al blocco delle attività non urgenti. L'assistenza oculistica è erroneamente ritenuta attività non urgente ma solo elettiva.

I pazienti non sono in grado di percepire la diversa gravità delle malattie oculari che danneggiano la vista. La maggior parte di questi pazienti, a causa della pandemia, non effettua le visite e gli interventi necessari, anche se programmati. Il tutto è ulteriormente aggravato dal fatto che, per paura del contagio, i pazienti evitano di recarsi in Ospedale o in Pronto Soccorso, dove è più probabile venire a contatto con soggetti positivi al SARS-CoV-2.

Va aggiunto che solo il 30% dei 7000 Medici Oculisti Italiani è dipendente del SSN. In questo contesto è fondamentale il contributo fattivo dei 5000 oculisti che erogano assistenza affiancando il SSN, seguendo le Linee Guida SOI. I 7000 medici oculisti effettuano ogni anno 15 milioni di visite oculistiche e un milione di interventi chirurgici salva-vista.

La maggioranza delle visite oculistiche si svolge al di fuori del SSN, così come il 20% degli interventi chirurgici salva-vista. Ma, anche al di fuori del SSN, le indicazioni contraddittorie e, a volte, inesatte circa la protezione dal contagio hanno, di fatto, bloccato la normale attività oculistica, incluse, in alcuni casi, le urgenze.

---

### **I 7000 Medici Oculisti salvano la vista a un Milione e Trecentomila Persone ogni anno.**

---

Le patologie oculistiche sono trattate unicamente dai Medici Oculisti Specialisti, in quanto gli altri Specialisti o i Medici di Medicina Generale non possiedono una formazione e un'esperienza adeguate in campo oftalmologico. È noto che, oggi, i Pronto Soccorso Ospedalieri, in condizioni normali, svolgono solo una funzione di smistamento diretto dei pazienti con problemi oculari per l'ambulatorio o il reparto di oculistica.

Nei periodi di emergenza sanitaria, i pazienti ritengono che le patologie oculari non possiedano caratteristiche di rilevanza rispetto al rischio di contrarre la COVID-19 e, quindi, non si sottopongono alle visite e agli interventi oculistici programmati, anche secondo il calendario SOI.

Utilizzare in oculistica la dizione Urgenza/Emergenza induce i pazienti in errore, portandoli a sottovalutare le proprie patologie oculari. Per questo motivo, sarebbe preferibile parlare di prestazioni Necessarie e Non Differibili, dizione più comprensibile per tutte le tipologie dei pazienti con malattie oculari a prescindere dalla informazione ricevuta.

Dall'inizio della pandemia è stato fondamentale operare per evitare il diffondersi del contagio. Per operare in sicurezza è stato necessario, fin da subito, evitare la commistione tra soggetti potenzialmente contagiosi e soggetti sani che non hanno contratto l'infezione da SARS-CoV-2.

Inizialmente tutti gli interventi chirurgici e i ricoveri ospedalieri si potevano effettuare solo basandosi sulla negatività di un tampone molecolare "effettuato entro e non oltre le 72 h dall'atto chirurgico", come indicato, per esempio, nel Decreto del Direttore Generale del Welfare della Regione Lombardia n. 9583 del 06/08/2020 (1). Attualmente il metodo più efficace per l'identificazione dei soggetti infetti sono i test antigenici rapidi con prelievo nasofaringeo che hanno una specificità media (capacità d'individuare i soggetti sani) del 99,4% e una sensibilità media (capacità d'individuare i soggetti malati) del 93,3%. Questi test hanno risposta immediata fondamentale sia per un efficace tracciamento, diversamente dalla tardiva risposta dei test molecolari, sia per eliminare il compromesso delle 72 ore.

---

**SOI evidenzia che i test antigenici rapidi con risposta immediata sono fondamentali sia per un efficace tracciamento (diversamente dalla tardiva risposta dei test molecolari), sia per eliminare il compromesso delle 72 ore di validità del test molecolare.**

---

## **Cenni sulla COVID-19**

Il virus SARS-CoV-2, responsabile della COVID-19, si trasmette prevalentemente per via diretta aerea e per via indiretta da contatto con superfici contaminate.

Questo virus è presente in tutti i liquidi e in tutte le secrezioni organiche e, in particolare, nella saliva, nella secrezione nasale e nelle lacrime (2). Viene trasferito dalle mani entrate in contatto con bocca, naso e occhi.

Il contatto delle mani con bocca e naso si evita con l'impiego di idonea mascherina che copra naso e bocca. Il contatto delle mani con gli occhi viene evitato con l'uso di occhiali avvolgenti o di visiera.

Con l'utilizzo di mascherine idonee a impedire il contagio vengono evitate sia l'espulsione che la ricezione delle goccioline di saliva. Conservare il distanziamento di 1 metro da altri individui è un'ulteriore garanzia di protezione, soprattutto per evitare il contatto fisico.

I soggetti positivi asintomatici sono immediatamente identificabili solo con test antigenico rapido e rappresentano la principale fonte di contagio.

## **Requisiti minimi per lo svolgimento di attività oculistica dedicata a pazienti non contagiosi**

La raccomandazione primaria è l'individuazione con conseguente limitazione di accesso dei pazienti potenzialmente contagiosi, soprattutto se asintomatici, in modo da informarli dell'impossibilità d'accesso alla struttura sanitaria oculistica medica o chirurgica. Si tratta di specifiche domande di selezione attuate per telefono o prima dell'accesso diretto del paziente. SOI ha predisposto un questionario dedicato (disponibile [Online](#) e nei materiali supplementari).

Il paziente dev'essere informato di recarsi presso la struttura sanitaria con i dispositivi individuali di protezione (come da questionario dedicato al momento della prenotazione) e di provvedere all'igiene delle mani con soluzione alcolica e al rilevamento della temperatura corporea, prima dell'accesso.

All'atto dell'accettazione, il paziente deve sottoscrivere anche l'autocertificazione SOI (disponibile [Online](#) e nei materiali supplementari) di conformità a quanto dichiarato nel questionario e al rispetto delle norme di distanziamento.

Le visite e gli interventi chirurgici devono essere programmati in modo da favorire situazioni compatibili con il rispetto delle norme di distanziamento e le procedure di sanificazione.

Tra un paziente e il successivo deve essere eseguita la disinfezione delle superfici delle apparecchiature diverte potenziali fonti di contagio a causa del contatto con il paziente.

In tutte le fasi della visita oculistica, che, per la sua specificità, inevitabilmente deve prevedere una distanza tra paziente e operatore inferiore a 1 metro (anche se in presenza di schermi di protezione tra medico e paziente, per esempio lampada a fessura), è consigliabile per il paziente rimanere in silenzio per contenere l'espulsione delle goccioline.

Particolare attenzione va dedicata alla disinfezione dell'aria, per ridurre la presenza del SARS-CoV-2 in sospensione

aerea negli ambienti di visita. Le opzioni prevedono la sanificazione dell'aria utilizzando tecnologia al plasma o radiazioni UV.

## Procedure chirurgiche

Nei pazienti che devono sottoporsi a un intervento chirurgico, incluse le iniezioni intravitreali, è indispensabile l'esecuzione del test antigenico rapido nasofaringeo per individuare la presenza di un'eventuale infezione da SARS-CoV-2, come già precisato in precedenza per ogni singolo accesso alla sala operatoria.

## Utilizzo di prodotti monouso in oftalmologia

Tutte le procedure oculistiche devono essere gestite con formulazioni monouso, se disponibili, per ridurre il rischio di infezioni e intolleranze.

I farmaci monouso sono solo quelli che, indipendentemente dalla dose (1 o più gocce) somministrata, devono essere utilizzati una sola volta come da disposizioni di legge, anche quando residua del prodotto.

Anche i dispositivi che vanno a contatto con l'occhio (per esempio, i conetti dei tonometri o le specifiche protezioni), se possibile, devono essere monouso. Essendo preferibile evitare il più possibile il contatto fisico con l'occhio, anche i coloranti della superficie oculare come la fluoresceina o la riboflavina dovrebbero essere somministrati in collirio invece che in striscia.

Vari studi hanno, infatti, dimostrato un elevato rischio di contaminazione delle soluzioni oftalmiche multiuso utilizzate a scopo diagnostico o terapeutico e dei loro applicatori (3,4).

La percentuale di contaminazione dei flaconi contenenti le soluzioni oftalmiche varia dal 2,3% al 70% e i patogeni più comunemente isolati comprendono: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*, *Bacillus*, *Proteus*, *Haemophilus*, *Enterobacter*, *Serratia* e *Klebsiella* spp (5-10).

Numerose sono in letteratura le segnalazioni di infezioni oculari gravi, provocate da preparazioni oftalmiche contaminate (11,12).

Le formulazioni monouso sono caratterizzate da una maggiore sicurezza e da minori effetti collaterali: al ridotto rischio di trasmissione dell'infezione al paziente successivo (13) si aggiunge, infatti, il vantaggio di evitare reazioni d'intolleranza ai conservanti e agli eccipienti presenti nelle formulazioni multiuso (14-16).

Su questa base, esiste già, in Italia, una normativa che stabilisce l'obbligatorietà dell'utilizzo di formulazioni monouso in sala operatoria, che è, tuttavia, spesso disattesa (17).

Alla luce delle evidenze della letteratura e dell'attuale e ulteriore rischio di trasmissione dell'infezione da SARS-CoV-2, SOI sottolinea la necessità e i vantaggi dell'impiego di formulazioni monouso per tutti i farmaci da utilizzare durante la preparazione del paziente all'intervento chirurgico e in sala operatoria. SOI ritiene che l'utilizzo dei farmaci in formulazione monouso debba essere estesa a tutte le attività in ambito oculistico, quando il farmaco individuato dall'oculista sia disponibile in questa formulazione, in accordo con quanto già in atto da tempo negli Stati Uniti (18,19).

---

**A tutela della sicurezza del paziente, l'uso delle formulazioni monouso è, quindi, fortemente raccomandato per tutte le applicazioni oculistiche (chirurgiche, ambulatoriali e domiciliari).**

---

Dalle ricerche sui pazienti glaucomatosi (20) è stato evidenziato che solo il 20% dei pazienti riesce a instillare un collirio senza toccare il bulbo oculare. Il rischio di contaminazione del contenuto delle formulazioni monouso, prive di batteriostatici, è molto più elevato rispetto alle formulazioni multiuso e il riutilizzo di questi prodotti è da evitare (21,22). Ciò sottolinea l'importanza di utilizzare le formulazioni monouso per un solo paziente e di eliminare il residuo di prodotto monouso dopo la somministrazione.

Al di là del rischio di contaminazione del contenuto, è stato dimostrato che, anche in assenza di contatto diretto con l'occhio del paziente, l'utilizzo dei farmaci e delle soluzioni monouso in più pazienti successivi può favorire la trasmissione da un paziente all'altro di micro-organismi (soprattutto batteri, ma anche virus) (23) che possono passare sul flacone dalle mani del medico o dalle superfici contaminate, nonostante le precauzioni adottate.

A questo proposito, SOI evidenzia che i prodotti monouso con confezioni richiudibili in realtà non appartengono alla classe dei farmaci monouso ma dei farmaci multiuso.

SOI ritiene, inoltre, importante che i pazienti siano adeguatamente istruiti sul corretto utilizzo delle confezioni monouso, con specifiche attività di formazione focalizzate sulle singole tipologie di pazienti (con particolare attenzione alla popolazione anziana).

Un'attività di formazione e informazione dovrebbe essere prevista anche per i medici, finalizzata al trasferimento di informazioni adeguate al paziente.

## Raccomandazioni per l'individuazione e l'esclusione dei soggetti potenzialmente contagiosi

L'obiettivo di queste raccomandazioni è informare il paziente che l'accesso alla struttura sanitaria oculistica è riservato a pazienti non contagiosi poiché i pazienti positivi vengono indirizzati a strutture dedicate e poter garantire a tutti assistenza in massima sicurezza.

Per questo l'accesso di pazienti con sintomi che possano far sospettare un'infezione da SARS-CoV-2 può essere consentita solo dopo l'effettuazione di tampone antigenico rapido con risultato negativo.

Sulla stessa linea si colloca l'esecuzione obbligatoria di tamponi antigenici rapidi anche negli Ospedali nei soggetti da sottoporre a chirurgia oculistica, comprese le iniezioni intravitreali. Tra le varie motivazioni emergono anche gli aspetti medico-legali.

Questo evidenzia la necessità, in caso di non contenimento della pandemia, di sottoporre a tampone un numero sempre maggiore di pazienti con conseguente crescita esponenziale della richiesta. Tuttavia, ancora oggi, risulta problematico per un cittadino potersi sottoporre volontariamente all'effettuazione di test per la ricerca della positività al SARS-CoV-2.

Per questo motivo, SOI chiede la stessa possibilità d'accesso all'esecuzione dei tamponi da parte dei pazienti che si rivolgono agli studi medici e agli ambulatori chirurgici privati e dei pazienti che si rivolgono alle strutture pubbliche.

Inoltre, SOI ritiene indispensabile consolidare la possibilità di sottoporsi su base volontaria a tampone anche in strutture private dietro prescrizione del medico oculista.

SOI certifica che i medici specialisti oculisti abbiano la massima competenza per l'esecuzione e la certificazione dei test per l'individuazione del virus SARS-CoV-2.

SOI ritiene necessaria l'applicazione di queste indicazioni, pur essendo consapevole dell'aumento della complessità organizzativa e dell'inevitabile aumento dei costi.

Le situazioni d'emergenza oculistica su pazienti positivi per SARS-CoV-2 devono essere gestite in strutture sanitarie dedicate alla cura di questi pazienti.

## Acknowledgements

Queste Linee Guida e raccomandazioni sono state realizzate dal Gruppo di Lavoro dedicato, approvate dalla Società Oftalmologica Italiana in data 3 maggio 2020. Un primo aggiornamento è stato effettuato in data 10 maggio 2020 e un secondo e ultimo aggiornamento è stato ultimato in data 25 ottobre 2020.

Responsabile del Gruppo di Lavoro: Matteo Piovella  
 Coordinatore del Gruppo di Lavoro: Pasquale Troiano  
 Partecipanti al Gruppo di Lavoro: Emilio Campos, Luigi Mele, Carlo Signorelli, Maurizio Buscemi, Sandro Vergani, Fabrizio Pregliasco

## Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.  
 Financial support: None declared.

## Bibliografia

- Decreto del Direttore Generale del Welfare della Regione Lombardia n. 9583 del 06/08/2020. [Online](#) (Accessed October 29, 2020).
- Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2020;92(6):589-594. [CrossRef Medline](#)
- Jokl DH, Wormser GP, Nichols NS, Montecalvo MA, Karmen CL. Bacterial contamination of ophthalmic solutions used in an extended care facility. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(10):1308-1310. [CrossRef Medline](#)
- Tsegaw A, Tsegaw A, Abula T, Assefa Y. Bacterial Contamination of Multi-dose Eye Drops at Ophthalmology Department, University of Gondar, Northwest Ethiopia. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2017;24(2):81-86. [CrossRef Medline](#)
- Geyer O, Bottone EJ, Podos SM, Schumer RA, Asbell PA. Microbial contamination of medications used to treat glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1995;79(4):376-379. [CrossRef Medline](#)
- Stevens JD, Matheson MM. Survey of the contamination of eyedrops of hospital inpatients and recommendations for the changing of current practice in eyedrop dispensing. *Br J Ophthalmol.* 1992;76(1):36-38. [CrossRef Medline](#)
- Brudieu E, Duc DL, Masella JJ, et al. [Bacterial contamination of multi-dose ocular solutions. A prospective study at the Grenoble Teaching Hospital]. *Pathol Biol (Paris).* 1999;47(10):1065-1070. [Medline](#)
- Taşlı H, Coşar G. Microbial contamination of eye drops. *Cent Eur J Public Health.* 2001;9(3):162-164. [Medline](#)
- Fegghi M, Mahmoudabadi AZ, Mehdinejad M. Evaluation of fungal and bacterial contaminations of patient-used ocular drops. *Med Mycol.* 2008;46(1):17-21. [CrossRef Medline](#)
- Nentwich MM, Kollmann KH, Meshack J, Ilako DR, Schaller UC. Microbial contamination of multi-use ophthalmic solutions in Kenya. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(10):1265-1268. [CrossRef Medline](#)
- Templeton WC III, Eiferman RA, Snyder JW, Melo JC, Raff MJ. Serratia keratitis transmitted by contaminated eyedroppers. *Am J Ophthalmol.* 1982;93(6):723-726. [CrossRef Medline](#)
- Schein OD, Wasson PJ, Boruchoff SA, Kenyon KR. Microbial keratitis associated with contaminated ocular medications. *Am J Ophthalmol.* 1988;105(4):361-365. [CrossRef Medline](#)
- Lim LW, Yip LW, Tay HW, et al. Sustainable practice of ophthalmology during COVID-19: challenges and solutions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(7):1427-1436. [CrossRef Medline](#)
- Ventura MT, Viola M, Gaeta F, Di Leo E, Buquicchio R, Romano A. Hypersensitivity reactions to ophthalmic products. *Curr Pharm Des.* 2006;12(26):3401-3410. [CrossRef Medline](#)
- Hong J, Bielory L. Allergy to ophthalmic preservatives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(5):447-453. [CrossRef Medline](#)
- Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(4):312-334. [CrossRef Medline](#)
- AIFA. Guida all'uso dei farmaci n. 4, edizione 2007. [Online](#) (Accessed October 29, 2020).
- Institute for Safe Medication Practices. Shared Eye Drop Bottles: The Danger In Making Every Drop Count. November 4, 1998. [Online](#) (Accessed October 29, 2020).
- Institute for Safe Medication Practices. ISMP Quarterly Action Agenda – January – March 2012. April 5, 2012. [Online](#) (Accessed October 29, 2020).
- Stone JL, Robin AL, Novack GD, Covert DW, Cagle GD. An objective evaluation of eyedrop instillation in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(6):732-736. [CrossRef Medline](#)
- Seal DV. Multiple use of single use solutions: a dangerous practice. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(6):783. [CrossRef Medline](#)
- Qureshi MA, Wong R, Robbie SJ, Qureshi KM, Rowe C, Leach J. Contamination of single-use Minims eye drops by multiple use in clinics. *J Hosp Infect.* 2006;62(2):245-247. [CrossRef Medline](#)
- Rautenbach P, Wilson A, Gouws P. The reuse of ophthalmic Minims: an unacceptable cross-infection risk? *Eye (Lond).* 2010;24(1):50-52. [CrossRef Medline](#)

# Socioeconomic impact of migraine in Italy: Results of a national survey

Nica Mihaela<sup>1</sup>, Colombo Delia<sup>1</sup>, Ravasio Roberto<sup>2</sup>, Rognoni Carla<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Novartis Farma S.p.A., Origgio (VA) - Italy

<sup>2</sup>MA Provider, HEOR and RWE department, Milan - Italy

<sup>3</sup>Centre for Research on Health and Social Care Management (CERGAS), SDA Bocconi School of Management, Bocconi University, Milan - Italy

## Abstract

**Background:** Literature data indicate that migraine has a stronger impact on both healthcare consumption and quality of life (QoL) in women.

**Objectives:** The objective of this article is to evaluate out-of-pocket (OoP) costs, productivity losses and cost of informal care of migraine in Italy, with a special focus on the detection of potential differences between male and female subjects.

**Methods:** A cross-sectional study was conducted. Data were collected via a web-based survey platform, which included a socioeconomic questionnaire (five sections: clinical history; occupational status; informal assistance; visits, exams and treatments; and loss of productivity) and two questionnaires on QoL (EuroQoL 5D 5L and Migraine-Specific Questionnaire, MSQ).

**Results:** Six hundred and seven participants took part in the survey (average age of 42 years; female 70%). The duration of the attack (4-72 hours) was significantly much longer in women than in men (71% vs. 49%;  $p < 0.001$ ). Seventy per cent of the sample reported to be employed. Lower income was associated with women ( $p < 0.001$ ). Men received more informal assistance days than women (5.2 vs. 3.9 days;  $p = 0.007$ ). The quarterly cost including OoP costs, informal assistance and lost productivity averaged €1,088 and was higher for men compared to women (€1,515 vs. €908;  $p < 0.001$ ). The MSQ reported a significantly worse QoL for women.

**Conclusion:** The results seemed to prove that migraine is a gender disease. Moreover, a potentially unequal access to informal assistance and healthcare resources not covered by the Italian National Health Service is highlighted for women because of their lower average income and purchasing power compared to men.

**Keywords:** Cost, Gender difference, Migraine, Out-of-pocket costs, Productivity losses, Quality of life

## Background

Migraine is a neurological disabling disease characterized by recurrent headache attacks lasting from 4 to 72 hours (1).

Based on the number of days of headache, migraine is classified as episodic or chronic, with the latter reaching a prevalence rate of 0.28% (2). Migraine is defined as chronic if headache is present on at least 15 days per month and for a minimum of 3 months, during which there must be headache for at least 8 days per month to meet the diagnostic criteria of migraine (3); it is defined as episodic if headache is present on less than 15 days per month (4).

Migraine is one of the main causes of disability (5), especially across the most productive population age group (15-49 years) (6). Severe disability due to migraine is a major cause of reduction in quality of life (QoL), diminished productivity and increased utilization of healthcare resources, translating into higher costs for both the individual and society (7-9). In Europe, migraine is considered as one among the costliest neurological diseases (8, 10).

According to a literature review, the average annual cost for managing an individual with migraine varies from €1,222 (11) to €11,400 (12), depending on the perspective chosen and the costs considered. Although the evidence is limited, the consumption of healthcare services (drugs, complementary medicine, clinical visits) is higher among women than men (13-16). Loss of productivity is similar between genders, with higher costs for chronic migraine (CM) (17). Generally, according to literature, a higher number of paid lost working days is reported for men, while a higher number of unpaid (housework) lost working days is reported for women (17-20). Finally, a more intense impact of migraine on the emotional and physical aspects of QoL is observed among women (21-25).

Overall, literature data seem to indicate that women experience a stronger impact on both consumption of healthcare

**Received:** September 22, 2020

**Accepted:** October 21, 2020

**Published online:** December 10, 2020

## Corresponding author

Roberto Ravasio  
MA Provider  
Via Vincenzo Monti, 3  
20123 Milan - Italy  
ravasio@maprovider.com

resources and QoL due to migraine (21-25). However, existing evidence is limited and relevant results are often heterogeneous (13-25). All this confirms the need of a structured data collection from a large patient population, mostly at national level, in order to evaluate the socioeconomic impact of migraine as well as to detect any difference between genders.

## Objectives

The objective of the present analysis is to evaluate the socioeconomic impact of migraine in Italy, with a special focus on the detection of potential differences between male and female subjects. In particular, direct medical and non-medical costs borne by the patients (i.e. the so-called *Out-of-Pocket* – OoP – costs), as well as social costs due to loss of productivity and informal care will be estimated. Finally, the impact of migraine on QoL will also be assessed.

## Methods

### Study design

The study was conducted using a cross-sectional design. The web survey was administered by a company (Pepe Research, <https://www.peperesearch.it>) which selected respondents from its own database according to the following inclusion criteria:

- age  $\geq$  18 years old;
- confirmed diagnosis of migraine;
- episodic migraine (EM) with at least four attacks monthly or CM.

Data were collected via a web-based platform (pre-arranged in June 2018) which included a socioeconomic questionnaire and two questionnaires on QoL, namely the *EuroQol 5D 5L* (EQ-5D 5L) (26) and *Migraine-Specific Questionnaire* (MSQ v.2.1) (27). The survey was pre-tested online on a sample of 27 respondents, who had the chance to report possible comprehension problems and difficulties in the questionnaire completion. This phase did not identify any issues or difficulties in executing the tasks.

### Socioeconomic questionnaire

The socioeconomic questionnaire was organized in five sections, for a total of 25 questions: (i) clinical history (questions 1-6); (ii) occupational status (questions 7-9); (iii) informal assistance (questions 10-16); (iv) visits, exams and treatments (questions 17-22); (v) loss of productivity (questions 23-25).

All questions in the survey were close-ended, as the answer is selecting one of several options or expressing a numerical quantity (e.g. number of visits) or a specific amount (e.g. cost of caregiver).

### Costs incurred by the patients

Based on the data collected through the questionnaire it has been possible to estimate the quarterly OoP costs sustained by migraine patients in the last 3 months, including visits, exams, drugs which are not reimbursed by the Italian

National Health Service (iNHS) and non-medical treatments. The cost incurred by patients at each visit or exam also included the cost for transport and the cost for out-of-home meal calculated on the basis of the answers to the questionnaire.

### Loss of productivity (human capital approach)

From a societal perspective, it is important to take into account the loss of working productivity due to pain or discomfort or caused by the need for patients to undergo visits, exams or even hospitalizations. Such losses were evaluated on the basis of the average yearly salary, according to the human capital approach (28). Each lost working hour, estimated on a quarterly basis, was evaluated on the average hourly income for the relevant professional category (29). Values were updated to 2018. The national collective agreement for employing housemaids was used as a reference for housewives (30). The average hourly income was €31.2 for a manager, €20.6 for an entrepreneur/freelancer, €14.4 for an office worker, €12.4 for other self-employed professionals, €10.50 for labourers and €6.50 for housewives. Time lost by retirement was not considered in the analysis, as this would not have been consistent with the human capital approach (28). The total productivity loss per single patient was calculated by multiplying the average hourly wage by the number of lost working hours in the last 3 months. Based on the data released by the Ministry of Health, an average headache duration of 5.1 days with a loss of 8 working hours daily was assumed in case of hospitalization (31).

### Informal assistance (replacement value approach)

The questionnaire also investigated the need of ‘informal’ assistance, namely the unpaid assistance delivered by relatives or friends of a sick person who take care of him/her, providing help in performing daily activities and in the management of the disease (exams, medical visits, therapies, etc.) and also offering important emotional support. In case the participants stated that they need help from an informal assistant in their daily life, the calculation of the loss of productivity suffered by the caregivers was done using the replacement value approach according to the specific activities they perform and the gross yearly income for the relating profession. This approach values informal care using the same economic values (e.g. salaries, wages) attributable to those professionals who, in the market, provide similar activities (e.g. nurse) (32). In particular, the collective agreement of annual salary of nurses (€33,064) (33), carers (€12,565) (30), housemaids (€11,870) (34) and psychologists (€58,212) (33) was respectively considered for nursing-like activities, support to movement and personal care, support to usual activities and psychological aid. For each day of informal assistance received by patients, 8 hours of support were counted. The total informal assistance cost per patient was calculated by multiplying the number of hours of received assistance by the relative weight of the activity (from 0% to 100%) and its hourly cost based on the reference salary for the specific activity.

### QoL questionnaires

The EQ-5D 5L is a standardized questionnaire enabling to measure the health status of the interviewed individuals and

their QoL (26). The EQ-5D 5L is based on a simple and short questionnaire aimed to investigate the health status as perceived by the patient with respect to five dimensions: (i) mobility; (ii) self-care; (iii) usual activities; (iv) pain or discomfort; (v) anxiety or depression. The answer to each dimension is given on one of five levels. Eventually, the calculation of the final score (utility coefficient  $u$ ) is enabled by an algorithm, based on the weight attributed to each answer. A higher score corresponds to a better health status, with 0 representing the worst health status and 1 representing the best.

The *MSQ – Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire* (v.2.1) is a 14-item questionnaire that assesses QoL across three dimensions: (i) interruption of daily activities due to migraine (*Role Restrictive – RR*); (ii) limitation of them (*Role Preventive – RP*); (iii) impact on the emotional sphere of the individual (*Emotional Function – EF*) (27). The possible answers are: none of the time (1 point), a little bit of the time (2 points), some of the time (3 points), a good bit of the time (4 points), most of the time (5 points), all of the time (6 points). The sum of the scores of the first seven items corresponds to the raw score of the RR dimension, the sum of the scores of items 8 to 11 corresponds to the raw score of the RP dimension, while the sum of the scores of the last three items corresponds to the raw score of the EF dimension. The raw scores of the three dimensions are then rescaled from a 0 to 100 scale, such that higher scores indicate better QoL.

While the EQ-5D 5L is a non-specific questionnaire, which means it can be used regardless of the investigated disease, the MSQ is specifically designed to assess the QoL of patients with migraine.

### Statistical analysis

The data reported throughout the text and in the tables are presented as average values or percentage values. The significance gender's difference was assessed using Mann-Whitney test for non-normal distributions and chi-square test for proportions. A multivariate regression was also performed in order to investigate the impact of some factors on OoP costs, productivity losses and cost for informal care. Values with  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

## Results

### Socioeconomic questionnaire

#### Sample description

Six hundred and seven participants took part in the survey, with an average age of 42 years (range: 18-77) and a higher proportion of women ( $n = 426$ ; 70%) than men ( $n = 181$ ; 30%). Forty-seven per cent of the sample is located in Northern Italy, 36% in the South and islands, and the remaining 16% in Central Italy. Fifty-four per cent of the interviewed had obtained a high middle school diploma, 32% had an undergraduate or graduate degree, 8% had obtained a lower middle school diploma and 6% had a masters or PhD degree.

The main characteristics of migraine episodes are reported in Table I. Although the average monthly number of migraine episodes is not significantly different between women and men (7.0 vs. 7.6, respectively;  $p = 0.850$ ), the

duration of the attack (4-72 hours) is significantly much longer in women than in men (71% vs. 49%;  $p < 0.001$ ). Yet no between-gender difference is found with regard to symptoms most frequently preceding or accompanying the attack such as photophobia (32%), phonophobia (23%) and scintillating scotoma (19%). The most frequent manifestations associated with migraine are throbbing pain (70%), discomfort to light and/or noise exposure (69%), moderate or severe pain (60%) and unilateral pain (58%). Women were more likely than men to report moderate or severe pain (63% vs. 52%;  $p = 0.012$ ), worsening of symptoms due to physical activity (41% vs. 27%;  $p = 0.001$ ), nausea and/or vomit (56% vs. 29%;  $p < 0.001$ ) and discomfort to light and/or noise exposure (73% vs. 57%;  $p < 0.001$ ). Forty-two per cent of the total sample reported that they suffer from migraine with aura.

Thirty per cent of the sample has no professional occupation (i.e. retired, student, housewife), whereas 70% claimed an occupational status. Of these, 83% are employed (labourer, office worker, manager) and 17% are self-employed (entrepreneur, freelance, other self-employed). In most of the cases (72%), the occupation is full-time. Fifty-one per cent of respondents stated an annual income of at least €20,000. Finally, significant gender differences were found across the groups considered (<€15,000; €15,000 to €19,000; €20,000 to €29,000; ≥€30,000), with a lower income for women ( $p < 0.001$ ).

#### Informal assistance

When they suffer from migraine, 60% of respondents stated that they receive informal assistance from a caregiving relative (spouse, cohabitant, partner, parent or son), whereas 40% of them do not receive any help. The average amount of informal assistance delivered by the caregiving relative is 4 days in a month. Men receive more assisted days than women (5.2 vs. 3.9 days, respectively;  $p = 0.007$ ). Sixty-seven per cent of the caregivers are employed (either employed or self-employed), 76% of whom are full-time. The distribution of the types of assistance delivered to migraine subjects is depicted in Figure 1.

Thirteen per cent of the interviewed (with the same percentage between men and women) reported to have sought paid help in the last 3 months for housekeeping (e.g. baby sitter, housemaid, caregiver), spending an average of €452 (range: €0-€3,000). The average spending per patient, calculated across the whole survey sample, was €59 with no significant difference between men and women.

#### Healthcare consumption

Main healthcare services consumed per patient in the last 3 months are listed in Table II. A higher percentage of men visited a general practitioner (GP) (women: 1.1; men: 1.5;  $p = 0.004$ ) or a specialist (women: 0.38; men: 0.52;  $p = 0.011$ ). With the exception of cranial X-ray (women: 0.11; men: 0.17;  $p = 0.02$ ) and computed tomography (CT) scan (women: 0.03; men: 0.09;  $p = 0.02$ ), no gender difference is seen with regard to the average number of clinical exams performed in the last 3 months.

The time spent by most of the subjects (92%) to access a procedure ranged from 1 to 4 hours including also the total time

TABLE I - Migraine episodes

Parameter	Women (N = 426)	Men (N = 181)	Total population (N = 607)	p-value
<i>Average monthly number of attacks (n)</i>	7.0	7.6	7.2	p = 0.850
<i>Duration of migraine attack (%)</i>				
– few minutes	1% (6)	4% (7)	2% (13)	p = 0.013
– up to 2 or 3 h	28% (118)	47% (85)	33% (203)	p < 0.001
– from 4 to 24 h	43% (184)	40% (73)	42% (257)	p = 0.494
– even 2 or 3 d	28% (118)	9% (16)	22% (134)	p < 0.001
<i>Symptoms preceding or accompanying the attack (%)</i>				
– photopsia (perceived flashes of light)	11% (45)	11% (20)	11% (65)	p = 1.000
– scintillating scotoma	20% (85)	18% (33)	19% (118)	p = 0.569
– distorted perception of objects	4% (19)	5% (9)	5% (28)	p = 0.579
– hemianopsia (loss of vision in half the visual field)	9% (40)	11% (20)	10% (60)	p = 0.444
– paraesthesia (limbs falling asleep)	10% (41)	9% (16)	9% (57)	p = 0.703
– speech disorders	7% (28)	7% (13)	7% (41)	p = 1.000
– vomit	15% (65)	10% (19)	14% (84)	p = 0.100
– phonophobia	25% (108)	19% (34)	23% (142)	p = 0.110
– photophobia	35% (147)	28% (50)	32% (197)	p = 0.094
– other	3% (11)	3% (5)	3% (16)	p = 0.100
<i>Manifestations associated with migraine (%)</i>				
– unilateral pain	59% (253)	54% (98)	58% (351)	p = 0.255
– throbbing pain	69% (296)	70% (126)	70% (422)	p = 0.807
– pain severity, from moderate to severe	63% (270)	52% (95)	60% (365)	p = 0.012
– symptoms worsening due to physical activity	41% (175)	27% (49)	35% (224)	p = 0.001
– nausea and/or vomit	56% (237)	29% (52)	48% (289)	p < 0.001
– discomfort to light/noise exposure	73% (313)	57% (103)	69% (416)	p < 0.001
<i>Subjects with migraine with aura (%)</i>	44% (189)	36% (66)	42% (255)	p = 0.068

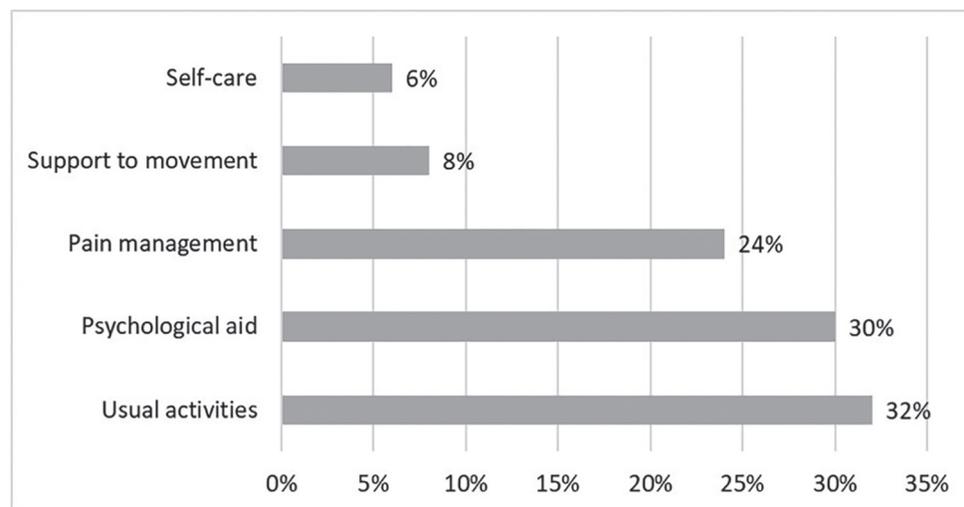


Fig. 1 - Distribution of types of assistance.

**TABLE II** - Healthcare consumption per patient in the last 3 months

Parameter	Women	Men	Total population	p-value
<i>Avg. no. of visits per patient in the last 3 months</i>				
– general practitioner	1.10	1.50	1.20	p = 0.004
– specialist	0.38	0.52	0.40	p = 0.011
– access to emergency	0.19	0.12	0.20	p = 0.11
– hospitalization	0.04	0.03	0.04	p = 0.6
<i>Avg. no. of exams per patient in the last 3 months</i>				
– cranial X-ray	0.11	0.17	0.13	p = 0.02
– electroencephalography	0.12	0.16	0.13	p = 0.06
– CT scan	0.12	0.18	0.14	p = 0.06
– magnetic resonance	0.13	0.16	0.14	p = 0.22
– cardiac CT scan	0.03	0.09	0.05	p = 0.02
– cardiac magnetic resonance	0.04	0.04	0.04	p = 0.40
– lumbar puncture	0.02	0.00	0.01	p = 0.06
<i>Average time spent for a visit or exam</i>				
– approx. 1 h	27%	30%	28%	p = 0.45
– approx. 2 h	37%	32%	35%	p = 0.24
– 2-4 h	28%	32%	29%	p = 0.32
– 4-6 h	7%	5%	6%	p = 0.36
– whole day	2%	2%	2%	p = 1.00
<i>Cost of visits/exams</i>				
– avg. cost of per exam/visit	€58	€80	€66	p = 0.005
– avg. cost of transport	€13	€12	€12	p = 0.71
– avg. cost of out-of-home meal	€7	€10	€8	p = 0.55
<i>Average cost of non-iNHS-reimbursed drugs</i>				
	€45	€61	€50	p = 0.001
<i>Average cost of non-medical treatments</i>				
– acupuncture	€2	€4	€3	p = 0.49
– yoga	€4	€4	€4	p = 0.89
– postural training	€14	€16	€14	p = 0.89
– osteopathy	€9	€13	€10	p = 0.13
– progressive muscle relaxation	€2	€5	€3	p = 0.01
– homeopathic medicine	€9	€11	€10	p = 0.95
– biofeedback	€1	€1	€1	p = 0.34
– stress management	€3	€4	€3	p = 0.58
– neck manipulation techniques	€13	€27	€17	p = 0.08
– cognitive behavioural techniques	€2	€0	€2	p = 0.81

CT = computed tomography, iNHS = Italian National Health Service.

for the transfer; 2% of respondents lost a whole day. No significant differences were detected between men and women.

Based on the cost of the co-pay fee (the so-called 'ticket' for public healthcare visits/exams) or the private fee (for private visits/exams), the average expenditure for visits or exams in the last 3 months was €66 (women: €58; men: €80; p = 0.005). The average costs for transport (e.g. bus, streetcar, underground,

train, taxi, parking, fuel, toll) and an out-of-home meal were €12 and €8 for a single visit or exam, respectively (all calculations included a possible accompanying person).

Because of migraine, men spent more than women to purchase drugs that are not reimbursed by the iNHS (women: €45; men: €61; p = 0.001) and non-medical treatments (women: €59; men: €83; p = 0.001) in the last 3 months (Tab. II).

**Loss of productivity**

Overall, because of migraine, the subjects in the sample lost an average of 3.9 either professional or in-house work days in the last 3 months due to pain or discomfort (women: 4.2; men: 3.4;  $p = 0.51$ ), 6.1 days of activity in their private and social lives (e.g. going out with friends, hobbies, sports, family activity, etc.) (women: 6.6; men: 5.0;  $p = 0.30$ ), and they worked either in or out of home (including housework) for 11.7 days while they were suffering from pain or discomfort (women: 12.9; men: 8.9;  $p = 0.004$ ) (Fig. 2).

**Average cost for the 3-month period**

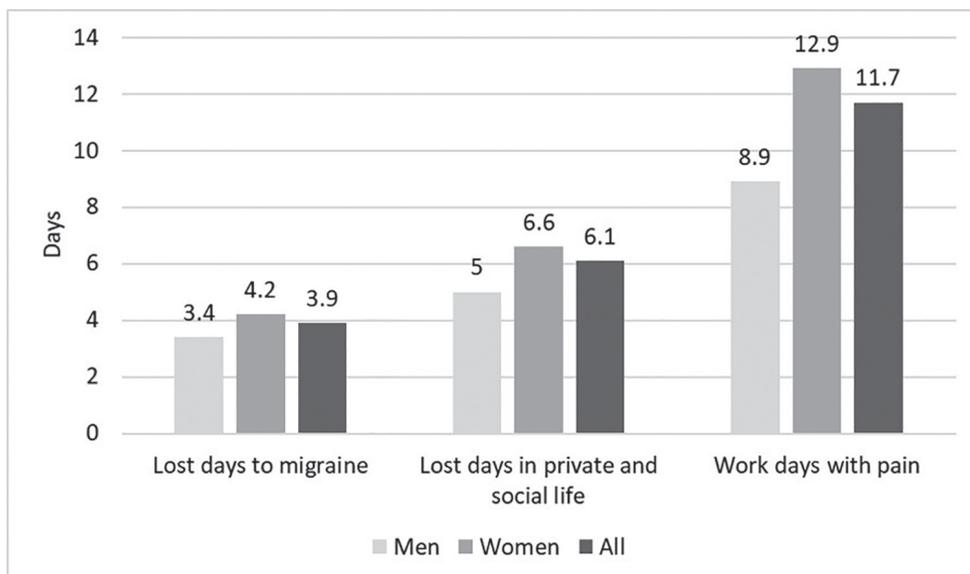
The quarterly cost resulting from the sum of the OoP costs with informal assistance and loss of productivity averaged out at €1,088 and was higher for men than it was for women (€1,515 vs. €908;  $p < 0.001$ ) (Fig. 3).

These three expense categories account for approximately one-third of the total cost each: the average OoP expenditure per patient is €334 (women: €283; men: €456;  $p = 0.003$ ), whereas the average expenditure for informal assistance is €373 (women: €316; men: €507;  $p = 0.0004$ ) and the average loss of productivity equals €381 (women: €309; men: €552;  $p < 0.0001$ ).

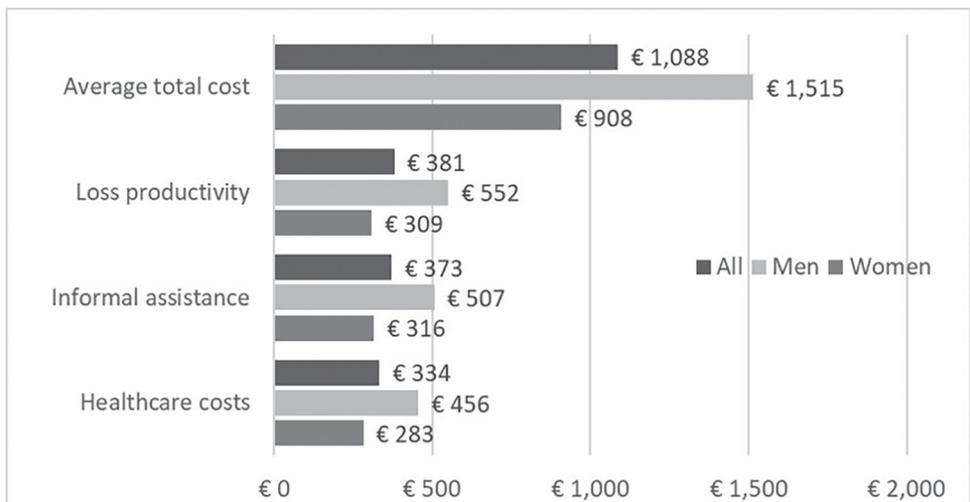
**Quality of life**

The results of the evaluation of QoL in migraine patients through the completion of the EQ-5D 5L and MSQ are summarized in Table III. The average utility coefficient calculated through the EQ-5D 5L is 0.721, with no significant between-gender difference.

In contrast, according to the results of the MSQ, a significantly worse QoL was seen in women in relation to the RR dimension (interruption of daily activities due to migraine)



**Fig. 2** - Loss of productivity in the last 3 months.



**Fig. 3** - Average cost of treatment in the last 3 months.



**TABLE III** - Quality of life

QoL	Women	Men	Total population	p-value
EQ-5D	0.717	0.729	0.721	n.s.
MSQ				
– RR	46.8	53.6	48.8	p < 0.001
– RP	60.2	64.1	61.4	p = 0.024
– EF	59.2	62.9	60.3	n.s.

EF = Emotional Function; EQ-5D = EuroQoL 5D; MSQ = Migraine-Specific Questionnaire; n.s. = non-significant; QoL = quality of life; RP = Role Preventive; RR = Role Restrictive.

and the RP dimension (limitation of daily activities due to migraine) (Tab. III).

### Regression analysis

Regression analyses (Tab. IV) showed that OoP expenses and productivity losses are statistically significantly associated with gender (women incur lower expenses and report lower productivity losses), annual income (the higher the income, the greater the expenses incurred and the loss of productivity), symptoms (subjects with a higher number of attacks per month incur higher expenses) and QoL (the better the QoL, the lower the cost). Moreover, subjects with migraine with aura incur higher OoP expenses.

The cost of informal care, that is, provided in general by relatives who take care of the person suffering from migraine, was significantly associated only with the female gender, with a lower cost than the male gender.

### Discussion

Limited socioeconomic evidence is available in literature regarding gender differences in patients with migraine, especially in the Italian context. Therefore, in order to at least partially fill this gap, a multidimensional survey was conducted

in Italy through the administration of three questionnaires to 607 adult patients suffering from at least four migraine attacks per month. More in detail, direct medical and non-medical OoP costs, informal care and loss of productivity-related costs arising from migraine attacks and the impact of these on patients' QoL have been evaluated, with a focus on potential gender differences.

No gender difference was observed as for the monthly number of migraine episodes, approximately one every 4 days. However, significant differences are there with regard to the duration, as an attack lasting from 2 to 3 days is reported by 28% of women compared to 9% of men. No difference was detected with regard to symptoms, whereas manifestations associated with migraine (pain severity; symptoms worsening due to physical activity, nausea and/or vomit; discomfort to light and/or noise exposure) contribute to a more complex and more serious clinical presentation in women.

Around 90% of men claimed to be workers, compared to only 60% of women, who in their professions are less rewarded than men.

The survey showed that 60% of patients receive informal assistance from their relatives, for an amount of 4 days in a month on average (5.2 vs. 3.9 days for male and female patients, respectively; p = 0.007). Also, 13% of the subjects seek paid help for housekeeping.

In contrast with material previously published (13-16), men generally reported a higher utilization of healthcare resources than women with regard to visits (GP or specialist) and exams (cranial X-ray and CT).

Based on the results of a previous study conducted in Italy (12), one would have expected a higher number of days lost to migraine among men. Yet, this survey shows a higher number of lost working days and lost social activity days among women than men (4.2 and 6.6 days for women, 3.4 and 5.0 for men; p = 0.51 and 0.30, respectively), whereas at the same time women tend to go to work in a condition of illness more frequently than men (women: 12.9 days; male: 8.9 days; p = 0.004). This could be due to longer duration of the attacks and

**TABLE IV** - Regression analysis on OoP costs, productivity losses and cost for informal care

Parameters	Dependent variable = OoP costs*			Dependent variable = productivity loss*			Dependent variable = cost for informal assistance*		
	Regression coefficient	Standard error	p-value	Regression coefficient	Standard error	p-value	Regression coefficient	Standard error	p-value
Gender (Female vs. Male)	-0.184	0.068	0.007	-0.463	0.214	0.031	-0.860	0.265	0.001
Type of migraine (with aura vs. without aura)	0.182	0.063	0.004	0.339	0.196	0.084	0.263	0.243	0.28
Gross annual income*	0.063	0.019	0.001	1.029	0.060	<0.001	-0.047	0.074	0.527
Number of migraine attacks per month	0.021	0.007	0.004	0.066	0.023	0.004	0.015	0.028	0.6
Utility coefficient (EuroQoL-VAS)	-0.004	0.002	0.017	-0.016	0.005	0.003	-0.005	0.007	0.432
Constant	1.873	0.176	–	0.715	0.551	–	4.579	0.682	–

The coefficients indicate the variation of the dependent variable according to the variation of one unit for continuous parameters or towards the other class for binary parameters.

EuroQoL-VAS = Euro Quality of Life Visual Analogue Scale; OoP = out of pocket.

\*Logarithmic transformation

more complex clinical presentation with regard to migraine-associated manifestations in women.

The average treatment cost over the three surveyed months was shown to be higher for men than it was for women in a ratio of 1:1.5 (women: €908; men: €1,515;  $p < 0.001$ ). This finding is also confirmed by another study conducted in Italy (12) in which, despite cost categories not exactly the same used in the present survey, a higher average treatment cost was found for men during the 3 months of observation (women: €2,631 €; men: €3,885), with an identical ratio of 1:1.5 (12).

The individual cost categories of healthcare costs, informal assistance and loss of productivity account for one-third of the total cost each, a proportion which remains unchanged when the results are analysed according to gender. The €173 difference between men and women in healthcare costs can be explained by a higher frequency of visits and exams among men, and the €191 difference for informal assistance is due to the higher number of assisted days required by men than by women (men: 5.2 days; women: 3.9 days;  $p = 0.007$ ). Finally, although a higher number of lost working days is associated with women, the €243 incremental difference associated with men should be read in light of the lesser occupational status (60% of women vs. 90% of men) and lower average income of women (35).

The processing results of the MSQ show a significant reduction of QoL in women compared to men with regard to the evaluation of the emotional and physical domains. In contrast, probably because the domains of a non-MSQ don't have the power to detect possible gender differences, the EQ-5D 5L results have not shown any (women: 0.717; men: 0.729;  $p = 0.92$ ). However, if we compare these results to the Italian general population data (women: 0.906; men: 0.932 in the 46-55 years age group) (36), the negative impact of migraine on QoL of healthy subjects can be noticed. The comparison with other diseases is also meaningful, in that, for example, the 0.72 average utility score associated with migraine is lower than that estimated for subjects with diabetes (0.84-0.89) (37,38) or asthma (0.88) (39).

Finally, regression analyses show that OoP expenses and productivity losses are influenced by gender, income and QoL; in this context women report lower expenses and productivity losses than men due to their lower annual income. A better QoL showed a reduction of expenses and productivity losses.

The main limitation of the present analysis lies in not having considered the costs covered by the iNHS for the management of migraine patients, thus underestimating the actual average cost. Also costs covered by possible social insurance have not been included in the present analysis. Yet, it must be pointed out that the objective of this survey was to evaluate the economic impact of migraine both on society and the patients themselves. Another limitation relates to the selection of the respondents. As they were recruited via an online survey, this population may be biased towards the ability to use a computer or a mobile device with internet access (40).

Furthermore, compared to previous studies conducted nationwide (12,41), a higher number of patients were

included in the present survey and they were recruited according to homogeneity for territories. The potential to gather accurate numerical data and to study a wide population of subjects is important and beneficial for quantitative data collection (42).

## Conclusions

The results of the survey confirm the heavy burden of migraine on society and the patients themselves, in terms of both economic impact and QoL.

These results seem to prove, indeed, that migraine is a gender disease. A potentially unequal access to informal assistance and healthcare resources not covered by the iNHS is highlighted for women because of their lower average income and purchasing power compared to men. Women lose more days of work and social life, go to work with pain or discomfort more often, present worse manifestations of migraine and QoL. Men, on the other hand, experience higher levels of utilization and expenditure for visits and exams and, by virtue of their higher wage levels, suffer higher costs due to loss of productivity.

## Disclosures

Financial support: This research was made possible by an unconditional grant from Novartis Farma.

Conflict of interest: All authors declare that there are no conflicts of interest. MN and DC are full-time employees of Novartis Farma.

## References

1. Dodick DW. Migraine. *Lancet*. 2018;391(10127):1315-1330. [Medline](#)
2. Marconi E, Pecchioli S, Nica M, et al. Epidemiology and determinants of chronic migraine: a real-world cohort study, with nested case-control analysis, in primary care in Italy. *Cephalalgia*. 2020;40(5):461-469. [Medline](#)
3. I.H.S. Classification criteria for migraine. [Cited March 2020]; [Online](#)
4. Lipton RB, Serrano D, Pavlovic JM, et al. Improving the classification of migraine subtypes: an empirical approach based on factor mixture models in the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*. 2014;54(5):830-849. [Medline](#)
5. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211-1259. [Medline](#)
6. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R, Katsarava Z. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain*. 2018;19(1):17. [Medline](#)
7. Roncolato M, Fabbri L, Recchia G, et al. An epidemiological study to assess migraine prevalence in a sample of Italian population presenting to their GPs. *Eur Neurol*. 2000;43(2):102-106. [Medline](#)
8. Stovner Lj, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27(3):193-210. [Medline](#)
9. Berg J. Economic evidence in migraine and other headaches: a review. *Eur J Health Econ*. 2004;5(1)(suppl 1):S43-S54. [Medline](#)

10. Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen HU, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol*. 2005;12(1) (suppl 1):1-27. [Medline](#)
11. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol*. 2017;16(1):76-87. [Medline](#)
12. D'Amico D, Grazi L, Curone M, Leonardi M, Raggi A. Cost of medication overuse headache in Italian patients at the time-point of withdrawal: a retrospective study based on real data. *Neurol Sci*. 2017;38(suppl 1):3-6. [Medline](#)
13. Bezov, D, Buse DC, Stewart WF, et al. Gender differences in headache-related disability and resource utilization in episodic and episodic probable migraine: results from the American migraine prevalence and prevention study (AMPP) Headache 2010. Abstract Conference: 52nd Annual Scientific Meeting of the American-Headache-Society, Volume: 50 [Online](#)
14. Burch RC, Loder S, Loder E, Smitherman TA. The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. *Headache*. 2015;55(1):21-34. [Medline](#)
15. Rhee TG, Harris IM. Gender differences in the use of complementary and alternative medicine and their association with moderate mental distress in U.S. adults with migraines/severe headaches. *Headache*. 2017;57(1):97-108. [Medline](#)
16. Wu J, Noxon V, Lu ZK. Patterns of use and health expenses associated with triptans among adults with migraines. *Clin J Pain*. 2015;31(8):673-679. [CrossRef Medline](#)
17. Manack A, Buse DC, Serrano D, et al. Lost productive time and cost due to headache in chronic (CM) and episodic migraine (EM): results from the AMPP study. *J Headache Pain*. 2010;11(suppl 1):S1-S64. [Online](#)
18. Rastenytė D, Mickevičienė D, Stovner LJ, Thomas H, Andrée C, Steiner TJ. Prevalence and burden of headache disorders in Lithuania and their public-health and policy implications: a population-based study within the Eurolight Project. *J Headache Pain*. 2017;18(1):53. [CrossRef Medline](#)
19. Serrano D, Manack AN, Reed ML, Buse DC, Varon SF, Lipton RB. Cost and predictors of lost productive time in chronic migraine and episodic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Value Health*. 2013;16(1):31-38. [CrossRef Medline](#)
20. Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, et al. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2014;15(1):31. [CrossRef Medline](#)
21. Baladón L, Rubio-Valera M, Serrano-Blanco A, Palao DJ, Fernández A. Gender differences in the impact of mental disorders and chronic physical conditions on health-related quality of life among non-demented primary care elderly patients. *Qual Life Res*. 2016;25(6):1461-1474. [CrossRef Medline](#)
22. Rencz F, Brodsky V, Péntek M, Bereczki D, Gulácsi L. Health state utilities for migraine based on attack frequency: a time trade-off study. *Neurol Sci*. 2015;36(2):197-202. [CrossRef Medline](#)
23. Sharma K, Remanan R, Singh S. Quality of life and psychiatric co-morbidity in Indian migraine patients: a headache clinic sample. *Neurol India*. 2013;61(4):355-359. [CrossRef Medline](#)
24. Talarska D, Zgorzalewicz-Stachowiak M. The influence of selected factors on the quality of life of children with headaches. *Adv Med Sci*. 2007;52(suppl 1):123-125. [Medline](#)
25. Zimmer T, Møller C, Westergaard M, et al. EHMTI-0209. Headache management is more than just managing pain. *J Headache Pain*. 2014;15:C28. [CrossRef](#)
26. EQ-5D-5L. Online: [Online](#) [Cited March 2020].
27. Migraine-specific Quality-of-life questionnaire (MSQ Version 2.1) Online: [Online](#) [Cited March 2020].
28. Tarricone R. Cost-of-illness analysis. What room in health economics? *Health Policy*. 2006;77(1):51-63. [CrossRef Medline](#)
29. Report Banca d'Italia. Online: [Online](#) [Cited March 2020].
30. Contratto Collettivo del Lavoro Domestico. Online: [Online](#) [Cited March 2020].
31. Degenza media per cefalea adulti, dati SDO Ministero 2016 Online: [Online](#)
32. van den Berg B, Brouwer WB, Koopmanschap MA. Economic valuation of informal care. An overview of methods and applications. *Eur J Health Econ*. 2004;5(1):36-45. [CrossRef Medline](#)
33. Conto Annuale del Tesoro. Ministero dell'Economia e delle Finanze. Online: [Online](#) [Cited March 2020].
34. Stipendi minimi. Online: [Online](#) [Cited March 2020].
35. La vita delle donne e degli uomini in Europa. Un ritratto statistico. Online: [Online](#) [Cited March 2020].
36. Scalone L, Cortesi PA, Ciampichini R, et al. Health Related Quality of Life norm data of the general population in Italy: results using the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L instruments. *Epidemiol Biostat Public Health*. 2015;12(3):e11457. [CrossRef](#)
37. Wong ELY, Xu RH, Cheung AWL. Measurement of health-related quality of life in patients with diabetes mellitus using EQ-5D-5L in Hong Kong, China. *Qual Life Res*. 2020;29(7):1913-1921 [CrossRef Medline](#)
38. Abedini MR, Bijari B, Miri Z, Shakhs Emampour F, Abbasi A. The quality of life of the patients with diabetes type 2 using EQ-5D-5L in Birjand. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):18. [CrossRef Medline](#)
39. Hernandez G, Garin O, Dima AL, et al; ASTRO-LAB Group. EuroQol (EQ-5D-5L) validity in assessing the quality of life in adults with asthma: cross-sectional study. *J Med Internet Res*. 2019;21(1):e10178. [CrossRef Medline](#)
40. Bethlehem J. Selection bias in web surveys. *Int Stat Rev*. 2010;78(2):161-188. [CrossRef](#)
41. Berra E, Sances G, De Icco R, et al. Cost of chronic and episodic migraine. A pilot study from a tertiary headache centre in northern Italy. *J Headache Pain*. 2015;16(1):532. [CrossRef Medline](#)
42. Johnson EB, Onwuegbuzie AJ. Mixed methods research: a research paradigm whose time has come. *Educ Res*. 2004;33(7): 14-26. [CrossRef](#)

# Time to reimbursement and negotiation condition in Italy for drugs approved by the European Medicines Agency during the period 2014-2019

Mariangela Prada, Letizia Rossi, Matteo Mantovani

Intexo Società Benefit, Rome - Italy

## ABSTRACT

**Introduction:** The main purpose of this study was comparing median time (TTR, time to reimbursement) between the first Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) pricing and reimbursement (P&R) dossier's evaluation and patient access in Italy and to observe the key P&R negotiation results for all new active substances approved by the European Medicines Agency (EMA)'s Committee for Medicinal Products for Human Use between January 2014 and December 2019. We analysed the different factors influencing TTR.

**Methods:** A panel of medicines for human use approved by the EMA in the period 2014-2019 was considered. All information about authorisation and reimbursement in Italy, including timelines and results from the negotiation, were gathered through EMA and Italian Official Journal databases.

**Results:** Of 213 new active substances approved from January 2014 to December 2019, 137 obtained reimbursement in Italy, with a median TTR of 7.6 months (228 days). Even if orphan designation, oncology indication, application of Managed Entry Agreements (MEAs; both outcome and financial based) or a discount did not show an impact on TTR, recognition of full innovativeness ( $n = 27$ ; 20%) was associated with a reduction of 1 month in median TTR. Interestingly, drugs reimbursed with a lower price/daily defined dose showed a reduced TTR (-22%).

**Conclusions:** Even if the lack of impact of some negotiation conditions was predictable (e.g. oncology indication or orphan status) or the application of a MEA helped to manage possible uncertainties, it did not lead to a quicker completion of the negotiation procedure. Likewise, full innovative drugs showed a shorter TTR underlying the AIFA commitment in recognising, promoting and rewarding innovation.

**Keywords:** Accessibility, Market Access, Regulatory, Reimbursability, Time to market

## Introduction

In order to be marketed and sold, a medicinal product needs to have a marketing authorisation (MA). In Europe, medicinal products can obtain a MA valid in all European Union (EU) member states, as well as in the European Economic Area (EEA) countries, Iceland, Norway and Liechtenstein, through the so-called 'centralised procedure' (CP), which is set out in Regulation (European Commission [EC]) 726/2004 (1). This particular procedure is the most widely used and is

compulsory for all the medicinal products for human use derived from biotechnology and other high-technology processes (2). The European Medicines Agency (EMA) is responsible for the scientific evaluation of applications for centralised MA in the EU. Medicines are evaluated by the EMA's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), composed of members from all EU/EEA states, which performs a scientific assessment, providing an opinion on granting the MA. EMA sends this opinion to the EC, who takes a legally binding decision based on EMA's recommendation, within 67 days of receipt of CHMP opinion (3). EC decisions are published in the Community Register of medicinal products for human use and, within 60 days, in the Official Journal of the European Union (OJEU). Even if the MA obtained through CP is valid in all EU/EEA member states, new medicines are not immediately available for patients in all EU countries.

Once authorised by the EMA, Italy, as a member state of the European Community, automatically accepts drug MA by defining, throughout the Italian Regulatory Authority (Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA), the supply regimen and by assigning a national MA code. All these drugs are automatically placed into a specific class, for drugs not evaluated for

**Received:** September 15, 2020

**Accepted:** November 24, 2020

**Published online:** December 18, 2020

## Corresponding author

Mariangela Prada  
Patient Access Director  
Intexo Società Benefit  
Via del Tritone, 169 - 00187 Rome - Italy  
mariangela.prada@intexo.it

the reimbursement by National Healthcare System (NHS). This new class is named C (nn) class, where C stands for 'not reimbursed' and 'nn' stands for 'not negotiated'. The resolution concerning the MA and the classification is published in the Italian Official Journal (IOJ) within 60 days after the publication of the EC decision in the OJEU, and the medicine can be commercialised (4). This allows new medicines to be potentially quickly available for patients.

The process to obtain the reimbursement of a medicinal product starts with the official request for reclassification and pricing definition, submitted to AIFA by the pharmaceutical company, through a pricing and reimbursement (P&R) dossier. The request can be submitted after the publication of the EC decision in the Community Register of medicinal products for human use. For orphan drugs (ODs) and/or drugs with exceptional therapeutic relevance and/or drugs that can be used only in hospital settings, the request of classification and pricing can be submitted to AIFA immediately after the CHMP positive opinion. Under the Act 98/2013, AIFA has been assigned the task of prioritising ODs and drugs of exceptional therapeutic relevance, with a maximum 100-day evaluation time (so-called fast-track authorisation) (5). After an administrative check and a preliminary assessment conducted by the AIFA's P&R Secretariat of the AIFA Health Technology Assessment (HTA) and Pharmaceutical Economic Division (*Settore HTA ed Economia del Farmaco*), the P&R dossiers are evaluated by the Technical Scientific Commission (CTS) and by the Prices and Reimbursement Committee (CPR). The process is carried out according to transparent methods, timelines and procedures, as established by Law n. 326 of 24 November 2003 and the Interministerial Committee for Economic Planning (*Comitato Interministeriale per la Programmazione Economia – CIPE*) Resolution of 1 February 2001.

The CTS evaluates medicinal products from a clinical point of view, making a binding opinion on the therapeutic value of the medicinal product. In particular, it establishes whether a medicinal product can be reimbursed or not by the NHS and the class of reimbursement (class A or H, essential products or drugs for chronic disease are totally reimbursed by the NHS). Products not reimbursed by the NHS are included in class C. Pharmaceutical companies establish class C pharmaceutical prices, which are then communicated to AIFA without any publication in the Official Journal. Increases in the price of class C medicines are allowed only in the month of January of odd-numbered years (6). The CTS also establishes the place in therapy, identifies the comparators and evaluates, when applicable, if a product is 'innovative'. The score of therapeutic innovation is assessed according to three AIFA criteria. 1) Unmet Therapeutic Need evaluation determines the availability of other therapies; the drug is graded on the basis of five levels, from maximum (no therapeutic alternative) to absent. 2) Therapeutic Added Value evaluation determines the clinical benefit provided by the new drug compared to available alternatives. This value can be from maximum (greater clinical benefit than alternatives) to absent. 3) Quality of Evidence: AIFA uses the GRADE method (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) to determine evidence quality, which ranges from very low to high. The quality of evidence for ODs will have a smaller

impact, because of the difficulty of conducting trials for rare diseases (7). Based on this score, medicines can receive either a full or a conditional innovation status. When a drug is recognised as fully innovative, it has access to economic incentives for 36 months and is not subject to the refund mechanism (Act 222/2007, Article 5). It has also access to a special fund consisting of resources deriving from budget savings (8). Under the Stato-Regioni Agreement, signed on 18 November 2010, enhanced by the Balduzzi Decree (Article 10, comma 2, Act 189/2012), patient access to innovative medicines must be guaranteed immediately after approval across all Italian regions. When a drug is recognised as conditionally innovative, it does not have access to economic benefits, but the immediate availability of the medical products across the Italian region is granted (9).

After the CTS evaluation, the CPR carries out the activity of negotiation with pharmaceutical companies for setting the prices of medicinal products reimbursed by the NHS. The CPR examines the proposals taking into account the assessments made by the CTS with particular reference to the positive cost/benefit ratio and the added value of the new chemical entity. Other criteria considered are the place in therapy of the new product, the treatment cost/day ratio according to the National Health Service compared to other products with same efficacy already available, an estimation of the potential market share acquirable in the next 36 months in the specific market segment and a comparison with the prices and consumption data of other European countries (10). To enable access to health technology subject to certain conditions, AIFA often relies on discount (often 'hidden') and on Managed Entry Agreements (MEAs) (11). MEAs have been introduced to manage the uncertainty when patients' eligibility criteria to treatments are complex and when there is a higher uncertainty on drug's effects in real life (12). These agreements can be divided into two groups: financial based and outcome based. In the first group, both agreements, at the population level (e.g. cost sharing [CS] or price volume [PV]) and at the patient level (e.g. cost capping per patient), allow payers to share with the industry the post-marketing budget impact of new drugs. Outcome-based agreements link payers' commitment to the actual clinical value of the drugs on health. This second category includes payment by result (PbR), risk sharing, success fee and a new agreement, first and only used in 2019, named 'payment at result' (PaR). The management of MEAs is controlled by AIFA through the use of specific monitoring registries. The Registry tracks the eligibility of patients, guarantees the appropriate use of medicines according to their approved indications and evaluates the effectiveness of treatment and its safety profile in clinical practice (13).

After the CPR evaluation, if an agreement is reached, the results of the negotiation are submitted to the AIFA's Board of Directors (BoDs) for a final evaluation.

The CTS and CPR express their decisions within 180 days from the application, and it is published in the Official Journal (*Gazzetta Ufficiale*). In addition, the AIFA approval time for ODs is above the 100-day timespan fixed by the introduced Act 98/2013 for the approval of orphan and innovative drugs in the Italian NHS.

Once the national evaluation is completed, a new drug is usually not immediately available in every hospital or pharmacy, except for innovative drugs, which receive immediate access to regional formularies. Otherwise, the drug's approval process needs to undergo further steps that are different from one region to another. Even within a single region these steps may vary among the different health districts and hospitals. The regional drug access is a fragmented and complex process; both the timing and the number of drugs available for patients are widely different from region to region. Due to these different procedures and to regional decision-making autonomy, discrepancies and inequalities between different regions in the timing of patient access are created.

## Methods

The main purpose of this analysis was to compare the median time between the first AIFA (CTS) P&R evaluation and patient access, measured by the number of days elapsing from the date of first dossier's evaluation by CTS to the day of the final assessment of the AIFA's BoDs (= time to reimbursement; TTR), and to observe the key P&R negotiation results (prices and agreed conditions) for all the new active substances approved by the EMA's CHMP between January 2014 and December 2019.

### Panel selection

The evaluated panel of products has been defined according to the chronological criterion of EMA's centralised licensing procedure. In particular, this analysis includes all new drugs which received a positive CHMP opinion between January 2014 and December 2019, followed by the EC approval. Our panel includes only the first application of new active substances, excluding generics, known active substances and all possible further extensions of therapeutic indications or other different procedures (new pack sizes, new formulations).

### Data source

Data gathering relied on the World Health Organization (WHO) website, the EMA website, the AIFA website, the official administrative acts of MA published on both the Italian and European Official Journal, the reports of the AIFA committee meetings and the public purchases of drugs.

### Data collected

For each medicinal product included in the panel, basic information was collected, such as therapeutic indications

and dates of CHMP positive opinion and EC decision. In addition, the conditions of the evaluation at the European level were included: advanced therapy medicinal products (ATMP) and PRiority MEDicines (PRIME) designation, orphan designation at the time of the approval, conditional MA and approval under exceptional circumstances. After that, the TTR was estimated as the time between the first dossier's evaluation by the CTS and the day of the final assessment of the AIFA's BoDs concerning the price and reimbursement condition (excluding renegotiation), expressed in days. Then, we collected all the negotiation conditions (class of reimbursement, MEAs, capping, discounts). With regard to pricing, for each single drug, we considered the price per DDD (daily defined dose) (14), calculated starting from the ex-manufacturer price, published into the IOJ and we considered the price applied on the public purchases, when available, in order to identify the hidden discount (HD) negotiated.

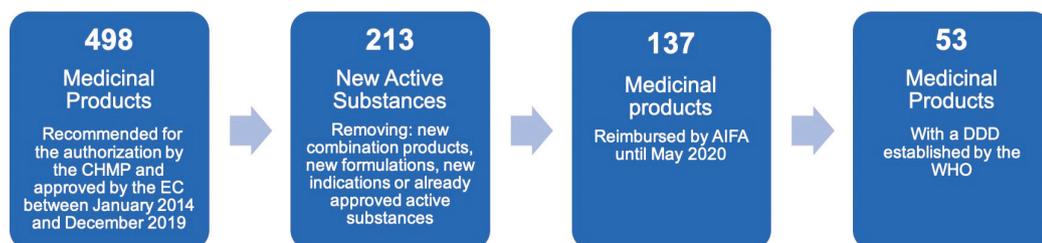
## Results

Between January 2014 and December 2019, 498 medicinal products were recommended for authorisation by the CHMP and approved by the EC, and 213 of them were new active substances (NAS) (Fig. 1).

Out of the 213 NAS, 65 (30%) were ODs at the time of the approval, 10 (5%) were ATMP, and 5 (2%) received the PRIME designation. Twenty-seven (13%) MA procedures were evaluated through an accelerated assessment, 6 (3%) were approved under exceptional circumstances and 24 (11%) were approved with conditional MA; among the last mentioned, 6 (25%) were switched to normal MA in the following years. Among all considered medicinal products, in nine cases the MA application was withdrawn.

In May 2020, reimbursement was granted to 137 (64%) medicinal products. Out of the 76 which were not reimbursed, the majority (65%) received a positive recommendation by the CHMP in 2018 and 2019, so we can suppose that no agreement has been yet reached. A total of 16 of the 76 NAS not reimbursed (21%) were included in class C and 60 (79%) were still in the negotiating phase (in 23/60 [38%] there are evidences of ongoing procedures).

Our analysis highlighted that in the past 6 years, the TTR of NAS reimbursed in Italy does not follow a linear trend (Fig. 2), with a median TTR of 7.6 months (228 days, range 12-870). For NASs which received a CHMP positive opinion in 2014 (n = 33) and 2015 (n = 31), the median TTR was, respectively, 4.7 and 6.7 months (142 and 201 days, average 263 and 219 days, range 20-799 and 34-568). For drugs approved in 2016



**Fig. 1** - Method for product selection. AIFA = Agenzia Italiana del Farmaco; CHMP = Committee for Medicinal Products for Human Use; DDD = daily defined dose; EC = European Commission; WHO = World Health Organization.

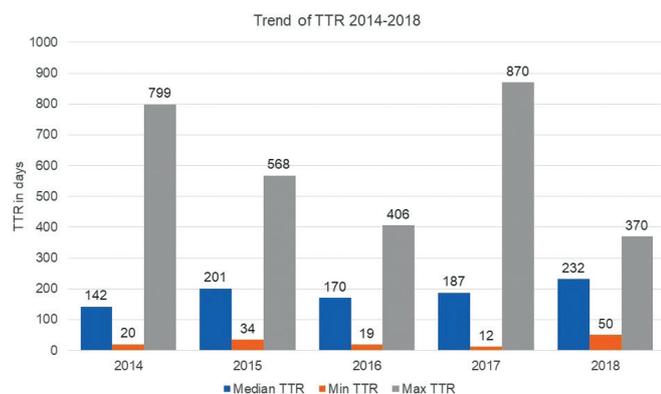


Fig. 2 - Trend of time to reimbursement (TTR) 2014-2018.

(n = 25) and 2017 (n = 25), we observed an initial reduction in TTR (almost 5.7 and 6.2 months: 170 days, average 184 days, range 19-406 and 187 days, average 214 days, range 12-870), with an increase for 2018 approved NASs (n = 22) (7.7 months: 232 days, average 236 days, range 50-370). Only one of the drugs approved in 2019 (3%) is currently reimbursed; therefore, it is impossible to assess the TTR's trend.

Table I shows the different negotiation conditions which affected the median TTR: the orphan designation at the time of the MA (TTR for ODs and non-ODs is quite similar: median 206 days, average 257 days, range 19-870 vs. median 191 days, average 213 days, range 12-693), oncology indication

TABLE I - Negotiation conditions which affected the TTR

	Drugs (N.)	Median TTR (days)	SD	Min TTR (days)	Max TTR (days)	Mean TTR (days)
Orphan drug status						
No	91	191	130	12	693	213
Yes	46	206	196	19	870	257
Oncology drug						
No	94	170	157	12	870	214
Yes	43	232	151	50	799	259
Innovation status						
No	96	194	160	20	799	237
Yes	41	190	147	12	870	208
Full	27	162	169	12	870	197
Conditional	14	218	93	57	379	229
MEAs						
No	97	188	138	20	742	216
Yes	40	203	193	12	870	256
Discount						
No	24	197	204	19	799	248
Yes	113	192	145	12	870	224

MEA = Managed Entry Agreement; Drugs (N.) = number of drugs with MEAs analysed; SD = standard deviation; TTR = time to reimbursement.

(n = 43 [31%] NAS; compared to non-oncology drugs [n = 94; 69%], the TTR is 2 months longer [median 232, average 259 days, range 50-799 vs. median 170 days, average 214 days, range 12-870]). Recognition of innovativeness (n = 41; 30%) was not associated with a reduction in median TTR. On average, the median TTR of these drugs was only few days shorter (190 days, average 208 days, range 12-870) than TTR for non-innovative drugs (194 days, average 237 days, range 20-799). Out of the 41 innovative drugs, 27 (66%) received the full innovation status and the median TTR was 1 month shorter than non-innovative drugs, 6.5 vs. 5.4 months (162 days, average 197 days, range 12-870); the remaining 14 (34%) received a conditional innovation status, and their median TTR was almost 7.3 months (218, average 229 days, range 57-379).

Out of the 137 medical products currently reimbursed in Italy, 113 NAS (83%) were negotiated through a discount, and 40 (29%) were negotiated through a MEA, with a median TTR of 6.4 and 6.8 months (192 and 203 days, range 12-870 and 12-870), respectively.

Financial agreements (79%), mainly ceiling caps and PV, are the preferred approach to make NAS sustainable. Nevertheless, the application of these agreements granted a quicker median TTR (158 and 196 days, respectively), as shown in Table II.

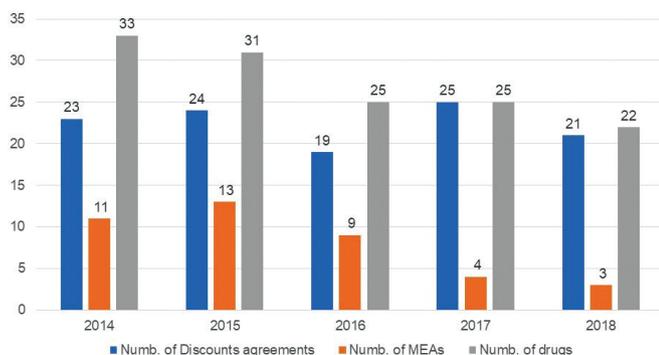
Our data clearly show how in the past 5 years, ahead of an increase in the application of HD (in 2017 and 2018 only one NAS [out of 47] was negotiated without a discount), there was a strong decrease in the application of MEAs (Fig. 3).

Regarding the relation between price/DDD and TTR, we analysed data on 53/137 (38%) NAS, excluding from the analysis drugs for which no DDDs have been established by the WHO, because of highly individualised use and wide dosage ranges. To assess the impact of the price/DDD on the TTR, we split our panel into two clusters: a) drugs with a price/DDD <100 Euro (n = 36) and b) drugs with a price/DDD >100 Euro (n = 17). Interestingly, drugs from cluster a) showed a shorter median TTR than drugs from cluster b) (-22%, 196 [range 20-693] vs. 252 days [range 74-870]). Just 1 (/36) drug from cluster a) vs. 59% from cluster b) had an orphan status and 1 (/36) drug on cluster a) was innovative (vs. 35% on cluster b).

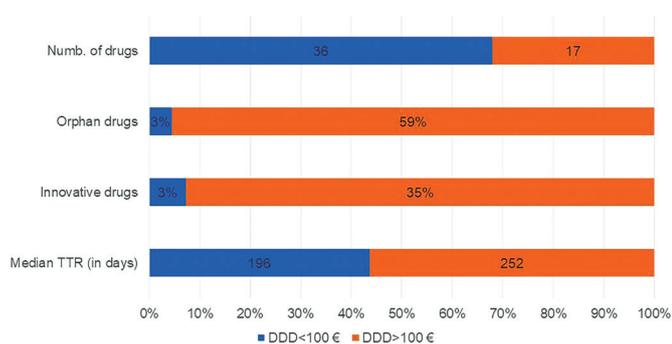
TABLE II - Application and TTR of performance-based risk sharing vs. financial agreements

	Performance-based risk-sharing agreements			Financial-based agreement			
	PaR	PbR	Confidential agreements	CS	Cost flat	Cap	PV
Drugs (N.)	2	5	2	7	1	12	13
Median TTR (days)	289	225	212	258	253	158	196
Min TTR (days)	245	19	102	137	253	12	12
Max TTR (days)	332	577	321	799	253	870	612
Mean TTR (days)	289	261	212	322	253	224	209

CS = cost sharing; PaR = payment at results; PbR = payment by results; PV = price volume; TTR = time to reimbursement.



**Fig. 3** - Annual trend in application of hidden discounts (HDs) and Managed Entry Agreements (MEAs).



**Fig. 4** - Relation between price/daily defined dose (DDD) and time to reimbursement (TTR).

(Fig. 4). Out of 53 drugs with DDDs, 43 (81%) were negotiated through a discount. We analysed the difference between the ex-factory price published on the IOJ and the price applied on the public purchases, when available, in order to identify the HD negotiated. For two drugs it was not possible to find a public tender price and three drugs resulted as not marketed in Italy. Our data show that the average HD is higher for drugs with an official price/DDD >100 Euro (36.2%, range 15.0%-56.7%) than for drugs with a price/DDD <100 Euro (31.6%, range 9.7%-57.7%).

The average HD for all new reimbursed drugs (with a DDD; 43) is 33.4% (30.8% and 34.1% for ODs and non-ODs, respectively; 33.2% and 33.6% for innovative and non-innovative drugs, respectively, and 34.1% for non-innovative drugs and non-ODs).

## Conclusions

This analysis allows us to observe trends and dynamics in the access to NAS in Italy in a consistent timeframe, trying to examine which factor most affects the TTR. Even if our results do not show a clear trend in reduction or increase of TTR, they show that only the full innovation status granted by the AIFA CTS allows drugs to be made available in a shorter time than non-innovative drugs (no differences between non-innovative and 'conditional' innovation status in TTR).

This reduction in TTR underlies the AIFA commitment in recognising, promoting and rewarding innovation.

By contrast, the adoption of an MEA, although it may help to manage possible uncertainties, does not lead to a quicker completion of the negotiation procedure and in the last months, HDs seem to be preferred to these more sophisticated regulatory tools. This may depend on the complexity of their management, which involves a network of 3,500 Italian hospitals, 52 regional managers, 963 health directors, 32,857 doctors and 2,318 pharmacists (13).

Unexpectedly, the drug's orphan status does not seem to have an impact on the TTR, even if the Italian regulation allows the P&R dossier to be submitted immediately after the CHMP positive opinion (instead of waiting for the EC decision, as for the non-ODs). This may be explained by the long negotiation process required for the reimbursement of ODs, due to the potential absence of hard final endpoints and high prices proposed by pharmaceutical companies. Likewise, oncology drugs do not show a quicker TTR compared to non-oncology drugs, but actually the TTR for oncology drugs is 2 months longer. It would be interesting to analyse their clinical data in order to assess their therapeutic added value compared to the standard of care at the time of their launch in terms of survival (improved rate or prolongation of survival) to determine whether this had an impact on the TTR (15).

Interestingly, drugs with a lower price/DDD showed a reduced TTR vs. drugs with a higher price/DDD (-22%). This could highlight the AIFA's accurate commitment to evaluating important drugs for Italian patients. Considering that the majority of the drugs with a price/DDD higher than 100 Euros (59%) were orphan (and therefore with an implicit unmet medical need) and 35% have been recognised by the AIFA CTS as innovative (vs. 1/36 on the other cluster), our data could also suggest the engagement of AIFA in starting the implementation of a value-based pricing system (16). The analysis shows that the HD percentage negotiated is higher for drugs with high cost/DDD and for neither innovative nor ODs. These data are consistent with data recently published by Villa et al. (12), which showed lower HD for ODs. By our analysis, innovative drugs seem not to have an average higher HD than the other molecules. This difference may be influenced by different timeframes and type of drugs included in our analysis (e.g. NAS with no DDDs established by the WHO were excluded). Further studies are needed to better investigate this specific topic.

Our analysis has some limitations. As an example, not all the information is public and available. When we consider the TTR, we do not have any details about the time of the dossier submission by the Marketing Authorization Holder (MAH) (which may lead to a longer TTR, not attributable to the negotiation).

Despite the limitation, our analysis completes and reinforces the currently available data on TTR for drugs in Italy, which are limited to oncology drugs (17-19) or exclusively focused on TTR, without considering the impact of the different negotiation conditions on it (20).

To our knowledge, this is the first analysis able to provide information about drug prices and TTR (higher price – higher TTR). The low TTR for full innovative drugs shows the strong commitment of our Italian Agency in providing innovative

drugs an advantage in terms of approval times in order to offer Italian patients quick access to these important drugs.

## Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

## References

1. EUR-Lex. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. [Online](#) Accessed July 8, 2020.
2. EUR-Lex. Council Regulation (EEC) No 2309/93 of 22 July 1993 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. [Online](#) Accessed July 8, 2020.
3. European Medicines Agency. Obtaining an EU marketing authorisation, step-by-step. [Online](#) Accessed July 8, 2020.
4. AIFA. Comunicato alle aziende farmaceutiche relativo agli adempimenti successivi all'entrata in vigore della legge 8 novembre 2012 n. 189, di conversione del decreto legge n. 158/2012 recante 'disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del paese mediante un piu' alto livello di tutela della salute'. [Online](#) Accessed July 8, 2020.
5. Gazzetta Ufficiale. LEGGE 8 novembre 2012, n. 189. [Online](#) Accessed July 8, 2020.
6. Gazzetta Ufficiale. DECRETO-LEGGE 27 maggio 2005, n. 87. [Online](#) Accessed July 8, 2020.
7. AIFA. Criteri di valutazione dell'innovatività. [Online](#) Accessed July 8, 2020.
8. Gazzetta Ufficiale. Art. 9. Proroghe e disposizioni in materia di farmaci. [Online](#) Accessed July 8, 2020.
9. Gazzetta Ufficiale. Art. 10. Modificazioni al decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, e norme sull'innovatività terapeutica. [Online](#) Accessed July 8, 2020.
10. Gazzetta Ufficiale. DECRETO 2 agosto 2019, n. 185. [Online](#) Accessed July 27, 2020.
11. Villa F, Jommi C, Genazzani A, Antignani S, Montilla S, Melazzini M. Accesso precoce al mercato: dalle approvazioni condizionate di EMA agli accordi negoziali particolari di AIFA. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2018(5);1. [CrossRef](#)
12. Villa F, Tutone M, Altamura G, Antignani S. Determinants of price negotiations for new drugs. The experience of the Italian Medicines Agency. *Health Policy.* 2019;123(6):595-600. [CrossRef Medline](#)
13. AIFA. Registri farmaci sottoposti a monitoraggio. [Online](#) Accessed July 8, 2020.
14. WHO. ATC/DDD Index 2020. [Online](#) Accessed July 8, 2020.
15. Trotta F, Mayer F, Barone-Adesi F, et al. Anticancer drug prices and clinical outcomes: a cross-sectional study in Italy. *BMJ Open.* 2019;9(12):e033728. [CrossRef Medline](#)
16. Jommi C, Armeni P, Costa F, Bertolani A, Otto M. Implementation of value-based pricing for medicines. *Clin Ther.* 2020;42(1):15-24. [CrossRef Medline](#)
17. Russo P, Mennini FS, Siviero PD, Rasi G. Time to market and patient access to new oncology products in Italy: a multistep pathway from European context to regional health care providers. *Ann Oncol.* 2010;21(10):2081-2087. [CrossRef Medline](#)
18. Gori S, Di Maio M, Pinto C, et al.; AIOM Working Group 'Interactions with Regional Sections' (2009-2011). Disparity in the 'time to patient access' to new anti-cancer drugs in Italian regions. Results of a survey conducted by the Italian Society of Medical Oncology (AIOM). *Tumori.* 2011;97(4):442-448. [CrossRef Medline](#)
19. Prada M, Ruggeri M, Sansone C, De Fazio D, Tettamanti A, Mantovani M. Timeline of authorization and reimbursement for oncology drugs in Italy in the last 3 years. *Medicine Access@ Point Care.* 2017;1(1): e29-e36. [CrossRef](#)
20. Lidonnici D, Ronco V, Isernia M, et al. Tempi di accesso ai farmaci in Italia nel periodo 2015-2017: Analisi delle tempistiche di valutazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2018;1(5). [CrossRef](#)

# Modello di stima dei costi sanitari e della capacity delle terapie intensive in Italia nel trattamento di pazienti affetti da COVID-19: valutazione dell'impatto di remdesivir

Matteo Ruggeri<sup>1,2</sup>, Alessandro Signorini<sup>3</sup>, Carlo Drago<sup>4,5</sup>, Francesco Rosiello<sup>6</sup>, Marco Marchetti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Center for HTA, Istituto Superiore di Sanità, Roma - Italy

<sup>2</sup>St. Camillus International University of Health Sciences, School of Medicine (ex art. 53, comma 6 lettera f bis del D.Lgs. n. 165/2001), Roma - Italy

<sup>3</sup>Department of Business Administration, John Cabot University, Roma - Italy

<sup>4</sup>Faculty of Economics, "Niccolò Cusano" University, Roma - Italy

<sup>5</sup>Faculty of Economics, NCI University, London - UK

<sup>6</sup>Department of Public Health and Infectious Diseases and Department of Anatomical and Histological Sciences and Legal Medicine, Sapienza University of Rome, Roma - Italy

## Model for estimating healthcare costs and capacity of intensive care units in the treatment of Italian patients with COVID-19, and relative evaluation of a new therapeutic strategy

**Introduction:** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, which is a human coronavirus responsible for a pandemic. Direct interventions, i.e. physical distancing and use of protective devices, can prevent or limit contagions, however, it is also required to evaluate the optimization of limited resources, such as the Intensive Care Unit (ICU). For this purpose, it is relevant to estimate the impact of the therapeutic solutions that reduce the probability that the patient transits to ICU in symptomatic subjects and in need of hospitalization. The therapeutic solutions allow a more rapid recovery of the patient and save scarce resources that can be used in the treatment of other patients.

**Methods:** A forecasting model is designed to estimate the impact of one therapeutic solution, i.e. the antiretroviral Remdesivir, on both the capacity of intensive care and the healthcare costs for hospitals when managing the current emergency. A base case is presented as well as a best and a worst case scenario deriving from the sensitivity analyses.

**Results:** The introduction of Remdesivir in patients receiving low-flow oxygen therapy with the purpose of reducing ICU accesses and deaths leads to 431 million euros cost savings and avoids 17,150 hospitalizations in intensive care and 6,923 deaths. In the best case, 294 million euros savings are estimated, whilst in the worst case the model estimates a saving of 512 million euros.

**Conclusions:** Remdesivir has the potential to reduce the negative effects of the Coronavirus disease, improving patient conditions and reducing death tolls, and can also save scarce healthcare resources during this pandemic, resulting in a shorter hospital stay and fewer ICU admissions.

**Keywords:** COVID-19, Intensive Care Units, Remdesivir

## Introduzione

La malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) è causata dal coronavirus 2 da sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2), un coronavirus umano che si è diffuso rapidamente in tutto il mondo, portando l'Organizzazione Mondiale della Sanità a dichiarare una pandemia.

Dall'inizio dell'epidemia di COVID-19 in Europa, l'Italia è stata tra i primi paesi colpiti e il numero di casi segnalati è ancora fra i più alti del continente. Nei primi mesi del 2020 l'Italia si è trovata a essere il paese più colpito sia in termini di contagi, che di decessi e di ricoveri. A oggi sono stati identificati oltre 1.600.000 casi dall'inizio della pandemia e, purtroppo, oltre 55.000 decessi (dato aggiornato al 2 dicembre) (1).

Prescindendo dall'inevitabile riflesso che la pandemia ha avuto e sta avendo sulla salute dei cittadini, in particolare gli anziani e i fragili e dall'importante impatto economico, con una contrazione del prodotto interno lordo (PIL) che si stima, a fine anno, intorno al 14,8% (2), l'epidemia ha avuto una ricaduta notevole nel settore acuto del sistema sanitario nazionale (SSN), soprattutto per i reparti di emergenza e per le unità di terapia intensiva (ICU), che hanno sperimentato una pressione crescente.

Le ICU, dedicate a trattare i pazienti più gravi con bisogno di ventilazione automatica, sono, da una parte, tradizionalmente annoverate fra i servizi più complessi e con un numero

**Received:** November 24, 2020

**Accepted:** December 4, 2020

**Published online:** December 17, 2020

### Corresponding author:

Matteo Ruggeri  
National Center for HTA  
Istituto Superiore di Sanità  
Via Giano della Bella 34  
00161 Roma - Italy  
mruggeri76@gmail.com

molto limitato sul territorio italiano e, dall'altra, estremamente costose. Il costo giornaliero di un paziente in ICU si attesta su una media di circa € 1600 (3) ed è molto sensibile ai trattamenti che vengono somministrati.

Per quanto riguarda il burden economico della malattia, tenendo in considerazione in maniera del tutto conservativa soltanto le prestazioni ospedaliere, nel periodo dall'1 marzo al 21 luglio 2020, il costo per il SSN è stato quantificato, a tariffe DRG, in circa 657 milioni di euro e il costo delle giornate di degenza in ICU in oltre 265 milioni di euro (4).

Appare chiaro che, oltre a una serie di interventi a monte e volti essenzialmente a prevenire o, almeno, a limitare i contagi (distanziamento fisico, utilizzo dei dispositivi di protezione), è necessario ragionare in termini di ottimizzazione dell'utilizzo di risorse così limitate come le ICU, soprattutto a causa di una recrudescenza della pandemia che, nel confermare le previsioni che già erano state fatte, sta colpendo il nostro territorio con particolare vigore. Come confermato dall'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS), si stimano, al 13 novembre 2020, 3230 ricoverati in ICU, su un totale di 8423 posti letto (38,3% dei posti letto totali, considerando un sovraccarico per le terapie intensive superata la soglia del 30%, come individuato dal decreto del Ministro della Salute del 30/4/2020) (5).

In questo senso, assume particolare importanza stimare l'impatto di eventuali soluzioni terapeutiche che, nei soggetti sintomatici e con bisogno di essere ospedalizzati, riducano la probabilità che il paziente transiti in ICU, da un lato consentendo un più rapido recupero del paziente e, dall'altro, risparmiando risorse scarse che potrebbero essere impiegate per trattare altri pazienti, non necessariamente affetti da COVID-19.

Remdesivir, primo medicinale approvato in Usa per il trattamento dei pazienti affetti da COVID-19 e, da luglio, 2020 anche nell'Unione Europea per i pazienti adulti e adolescenti (di età pari o superiore ai 12 anni e con un peso pari ad almeno 40 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare, è oggi disponibile in Italia nell'ambito di un accordo europeo congiunto (Joint Procurement Agreement, JPA) con modalità di accesso al farmaco tramite registro dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (6). Il registro consente l'accesso al medicinale solo ai pazienti con condizione clinica corrispondente all'indicazione autorizzata dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e conformi ai criteri definiti dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA, per un ciclo di trattamento pari a 5 giorni (7). Tali criteri sono:

- *diagnosi di polmonite documentata radiologicamente;*
- *esordio dei sintomi da meno di 10 giorni;*
- *in ossigenoterapia;*
- *non in ventilazione meccanica non invasiva, ossigenoterapia ad alto flusso, ventilazione meccanica invasiva o ECMO;*
- *funzionalità renale: stima della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR), da 30 mL/min a 90 mL/min compreso;*
- *funzionalità epatica: alanina aminotransferasi (ALT), normale o inferiore 5 volte al limite superiore della norma al basale.*

Dati clinici da un trial indipendente randomizzato, controllato in doppio cieco verso placebo su oltre 1000 pazienti

ospedalizzati per COVID-19 hanno dimostrato che remdesivir migliora significativamente il tempo di recupero del paziente di 5 giorni (di 7 nei pazienti in ossigenoterapia al basale) e riduce la durata dell'ospedalizzazione di una mediana di 5 giorni (8). Dallo stesso studio clinico è emerso che la terapia con remdesivir riduce la progressione della malattia, misurata come minore incidenza di nuova ventilazione meccanica o di ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) (rispetto al placebo, il 43% in meno di pazienti veniva avviato alla ventilazione meccanica); questo passaggio coincide tipicamente con il ricovero del paziente in un'unità di terapia intensiva ed è quindi di particolare importanza dal punto di vista dell'organizzazione delle strutture ospedaliere. Nella popolazione in ossigenoterapia a basso flusso al basale, remdesivir è, inoltre, in grado di ridurre il rischio di mortalità del 70% rispetto a placebo (8). È, quindi, evidente che la terapia con remdesivir può generare un valore significativo per i pazienti, un risparmio per il SSN e, più in generale, un beneficio per la società nel suo complesso. I benefici clinici di remdesivir, infatti, si traducono in una riduzione del tempo di permanenza del paziente in ospedale e possono tradursi anche in una minore necessità di ricorso alla terapia intensiva.

In questa ottica, è stato costruito un modello previsionale volto a stimare l'impatto di una soluzione terapeutica come remdesivir sulla capacity delle ICU e, in ultima istanza, sui costi sanitari diretti per gli ospedali nella gestione dell'attuale emergenza.

## Metodi

### Struttura del modello

Il modello è strutturato in due fasi (Fig. 1), i cui obiettivi sono:

1. stimare il numero di contagiati totali sulla base della popolazione italiana;
2. stimare i costi sanitari diretti associati al trattamento dei pazienti ospedalizzati e in terapia intensiva sia in assenza di ricorso alla terapia con remdesivir sia laddove venga, invece, impiegato remdesivir nei pazienti in ossigenoterapia a basso flusso.

Nella prima fase di stima, a partire dai dati epidemiologici osservati e relativi alla contagiosità (l'indice Rt) e ai dati aggiornati con cadenza quotidiana rispetto agli ospedalizzati, ai ricoverati in terapia intensiva e ai decessi, è stata simulata, su un orizzonte temporale di 20 settimane, l'evoluzione della pandemia in termini di contagiati, accessi in terapia intensiva e decessi. In considerazione della peculiarità epidemiologica e clinica dell'infezione da coronavirus e dell'incertezza nel poter formulare ipotesi sulla sua evoluzione in termini di contagi e di virulenza nel medio-lungo periodo, si è deciso di limitare l'orizzonte temporale a un'unica ondata pandemica.

La simulazione che porta alla prima fase di stima ha ipotizzato un'evoluzione della contagiosità basata sulle variazioni negli Rt osservati di settimana in settimana nel mese di ottobre. Le diminuzioni di Rt conseguenti a ulteriori provvedimenti restrittivi hanno fatto riferimento al decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) emanato in data 25 ottobre 2020.

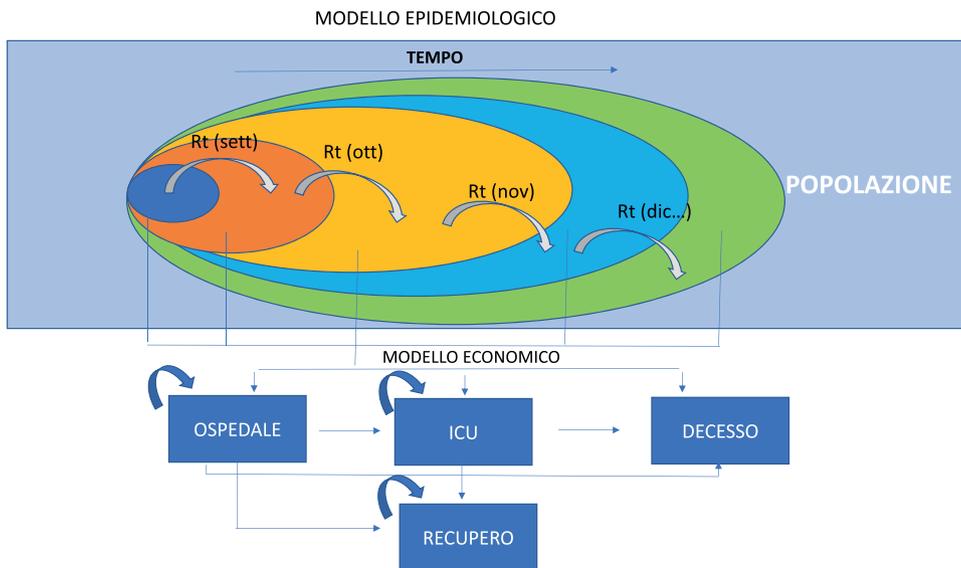


Fig. 1 - Struttura grafica del modello.

Si è ipotizzato che gli effetti di tali provvedimenti sulla contagiosità fossero osservabili a partire dalla terza settimana (ossia settimana 5 del modello) e che avessero un impatto quantificabile in una riduzione dell'indice  $R_t$ , secondo l'andamento descritto nella Tabella I. Ulteriori scenari sono stati simulati successivamente (vedi analisi di scenario qui di seguito).

Questa simulazione è servita ad alimentare la seconda fase di stima costituita da un modello markoviano a coorte aperta che consentisse di ricostruire il percorso del paziente ospedalizzato, considerando, quindi, sia la probabilità di accesso direttamente in terapia intensiva che l'ospedalizzazione e la probabilità di successiva evoluzione in termini di decesso o aumento dell'intensità delle cure necessarie (Fig. 1).

Coerentemente con il modello epidemiologico strutturato nella prima fase di stima, il modello markoviano è costituito da 20 cicli, ciascuno della durata di una settimana.

Ciò ha consentito di stimare i costi ospedalieri valorizzando il numero di giornate di degenza caratterizzato a seconda del livello di intensità di cura.

Stando ai dati attualmente disponibili e pubblicati con cadenza quotidiana, la frequenza dei pazienti ospedalizzati è pari al 6,6% mentre quella dei ricoverati in terapia intensiva è pari allo 0,6% sul totale degli infetti, mentre la letalità si attesta all'interno di un range compreso fra lo 0,6% e il 2,4% (9,10) (Tab. I).

#### Dati di efficacia

Per valutare lo scenario con l'adozione di remdesivir è stato considerato il trial randomizzato controllato e in doppio cieco condotto da Beigel et al. (8), che hanno constatato che l'adozione di remdesivir nei pazienti in ossigenoterapia a basso flusso, vale a dire nei pazienti candidabili al trattamento con remdesivir in Italia, riduce il *time-to-recovery* dei pazienti ospedalizzati (hazard ratio: 1,45; 95% CI, 1,18-1,79) e la mortalità (hazard ratio: 0,3; 95% CI, 0,14-0,64). La riduzione della probabilità di accesso in terapia intensiva a seguito del trattamento è stata estrapolata calcolando la *Relative Risk Reduction* (RRR) risultante dai dati dello studio clinico che riportano

una frequenza di nuova ventilazione meccanica o ECMO più bassa nel gruppo trattato con (13%) vs placebo (23%) (Tab. II).

Si è ipotizzato che una percentuale tra il 50% e il 60% fra tutti gli ospedalizzati per COVID-19 abbia bisogno di ossigenoterapia a basso flusso e sia, quindi, eleggibile al trattamento con remdesivir. L'utilizzo della strategia terapeutica non è stato ipotizzato in pazienti ospedalizzati in terapia intensiva, coerentemente con l'eleggibilità dei pazienti alla terapia secondo i criteri AIFA.

La Tabella I riporta nel dettaglio i dati clinici utilizzati insieme ai valori degli  $R_t$  utilizzati per ogni settimana.

#### Dati economici

Dal momento che la prospettiva di analisi considerata è quella dell'ospedale, il modello considera, quale driver principale della stima dei costi, la durata della degenza. Di conseguenza, sulla base del time to recovery indicato nello studio clinico, è stata stimata la riduzione della degenza ospedaliera a seguito del trattamento con remdesivir, rispetto a una media di 19 giorni di ospedalizzazione, come indicato dai dati del Ministero della Salute.

I dati relativi alla durata delle degenze e dei ricoveri in terapia intensiva, sia per i pazienti guariti che nei pazienti deceduti, sono stati ricavati dallo studio di Grasselli et al. (11) e dagli "Instant report" di analisi dei modelli organizzativi di risposta al COVID-19, pubblicati sul sito di Altems dell'Università Cattolica di Roma (4).

Per quanto riguarda la valorizzazione delle giornate di degenza è stata utilizzata la stima della Ragioneria Generale dello Stato, che riporta un valore medio per giornata di degenza pari a € 674 (12). Per la valorizzazione delle terapie intensive sono stati utilizzati dati ricavati dal progetto Mattoni del Ministero della Salute, che stima una tariffa minima per giornata di degenza in terapia intensiva pari a € 1.654 (13).

Per quanto riguarda la valorizzazione dell'alternativa terapeutica di riferimento, è stato considerato il prezzo, identico in tutti i paesi industrializzati e pari a 390 dollari a fiala. Coerentemente con i criteri AIFA, è stata ipotizzata una durata della terapia di 5 giorni (6 fiale).

**TABELLA I** - Dati clinici utilizzati per popolare il modello

Parametri	Valore	Fonte
Letalità popolazione italiana	0,6%-2,4%	Bassi et al. (9)
Hazard ratio <i>time-to-recovery</i> nei pazienti in ossigenoterapia a basso flusso	1,45	Beigel et al. (8)
Riduzione relativa del rischio a progressione a terapia intensiva con remdesivir	36%	Beigel et al. (8)
Hazard Ratio mortalità nei pazienti in ossigenoterapia a basso flusso	0,3	Beigel et al. (8)
Rt sett 1	1,1	ISS (dato medio nazionale 5-11 ottobre 2020)
Rt sett 2	1,3	ISS (dato medio nazionale 12-18 ottobre 2020)
Rt sett 3	1,7	ISS (dato medio nazionale 19-26 ottobre 2020)
Rt sett 4	1,7	ISS (dato medio nazionale 19-26 ottobre 2020)
Rt sett 5	1,5	
Rt sett 6	1,3	
Rt sett 7	1,2	
Rt sett 8	1,1	Ipotesi su dati
Rt sett 9	1,1	ISS
Rt sett 10	1	
Rt sett 11	0,8	
Rt sett 12	0,8	
Rt sett 13	0,8	
Rt sett 14	0,8	
Rt sett 15	0,8	
Rt sett 16	0,8	
Rt sett 17	0,8	
Rt sett 18-20	0,75	

**TABELLA II** - Dati economici utilizzati per popolare il modello

Parametro	Valore	Fonte
Costo giornata degenza	674,00 €	Rag. Gen. Stato (12)
Durata ospedalizzazione	19 g	Estrapolato da Grasselli et al. (11)
Costo giornata ICU	1.654,00 €	ALTEMS (13)
Durata ricovero in ICU	9 g	Grasselli et al. (11)
Durata degenza (deceduti)	8 g	Grasselli et al. (11)
Durata ospedalizzazione (pazienti RDV)	14 g	Ipotesi da Beigel et al.* (8)
Costo giornata degenza (pazienti RDV)	807,00 €	Ipotesi**
Durata terapia con RDV	5 g	Beigel et al. (8)

ICU: unità di terapia intensiva; RDV: remdesivir.

\*I risultati di Beigel et al. stimano una riduzione del tempo di recupero pari a 5 giorni ( $p < 0,001$ ). È stata, quindi, ipotizzata una riduzione della durata di degenza pari agli stessi giorni, a partire dal valore medio italiano pari a 19 giorni. Nell'analisi di sensibilità si è considerata anche l'ipotesi che la riduzione del tempo di recupero non avesse un impatto sulla durata della degenza totale. \*\*Il costo di una giornata di degenza in pazienti trattati con remdesivir è stato calcolato moltiplicando il prezzo a fiala del farmaco per il numero di fiale (6). Il risultato è stato distribuito sulla durata di degenza ipotizzata (15,58 giorni) e sommato al costo per giornata di degenza senza remdesivir (pari a 674 €).

### Analisi di sensibilità

Al fine di testare la sensibilità del modello alle variazioni dei parametri inclusi sono state condotte delle analisi di sensibilità probabilistiche su tutti i parametri inclusi sia nella prima fase che nella seconda fase di stima previste dal modello.

I valori degli Rt sono stati fatti variare applicando ai valori previsti la stessa variazione osservata dagli intervalli di confidenza degli Rt dei mesi precedenti. A tali valori sono state applicate delle distribuzioni casuali di tipo beta.

I valori relativi alla riduzione della probabilità di accesso in terapia intensiva e alla riduzione della mortalità sono stati

fatti variare coerentemente con una distribuzione beta, ipotizzando una deviazione standard coerente con i dati clinici pubblicati (8). È da notare che la scelta in merito all'utilizzo di tale dato è stata dettata dalla disponibilità limitata di altre informazioni che consentissero di adottare un approccio di tipo probabilistico nell'analisi di sensibilità.

I valori relativi al numero di giornate di degenza in regime ordinario e in terapia intensiva, così come il time to recovery conseguente al trattamento, sono stati fatti variare coerentemente con una distribuzione di tipo gamma, ipotizzando una deviazione standard pari al 20% del valore basale.

### Analisi di scenario

Sono stati, inoltre, ipotizzati due scenari alternativi a quello basale, dipendenti dall'evoluzione della curva epidemologica. Più in dettaglio, sono stati simulati diversi tassi di riduzione degli Rt a seguito di misure più o meno restrittive.

Il primo scenario alternativo, definito "ottimistico", ha ipotizzato una riduzione degli Rt pari a 0,2 punti a settimana a partire dalla quarta settimana, per, poi, attestarsi a 0,9 dall'ottava settimana in poi.

Il secondo scenario alternativo, definito "pessimistico", ha, invece, ipotizzato che il valore degli Rt rimanesse a 1,1 fino alla settimana 12 e che, successivamente, scendesse a 1 dalla settimana 12 alla settimana 20.

### Risultati

La Tabella III riporta i risultati della prima fase di stima. Su un orizzonte temporale di 20 settimane, sono stimati, a fronte di circa 2.750.000 contagiati, oltre 57.000 accessi in

**TABELLA III** - Risultati prima fase di stima

	Trattamento standard	Con remdesivir	
Contagiati	2.748.950	2.748.950	
Accessi in terapia intensiva	57.166	40.016	-17.150
Morti	16.586	9663	-6923

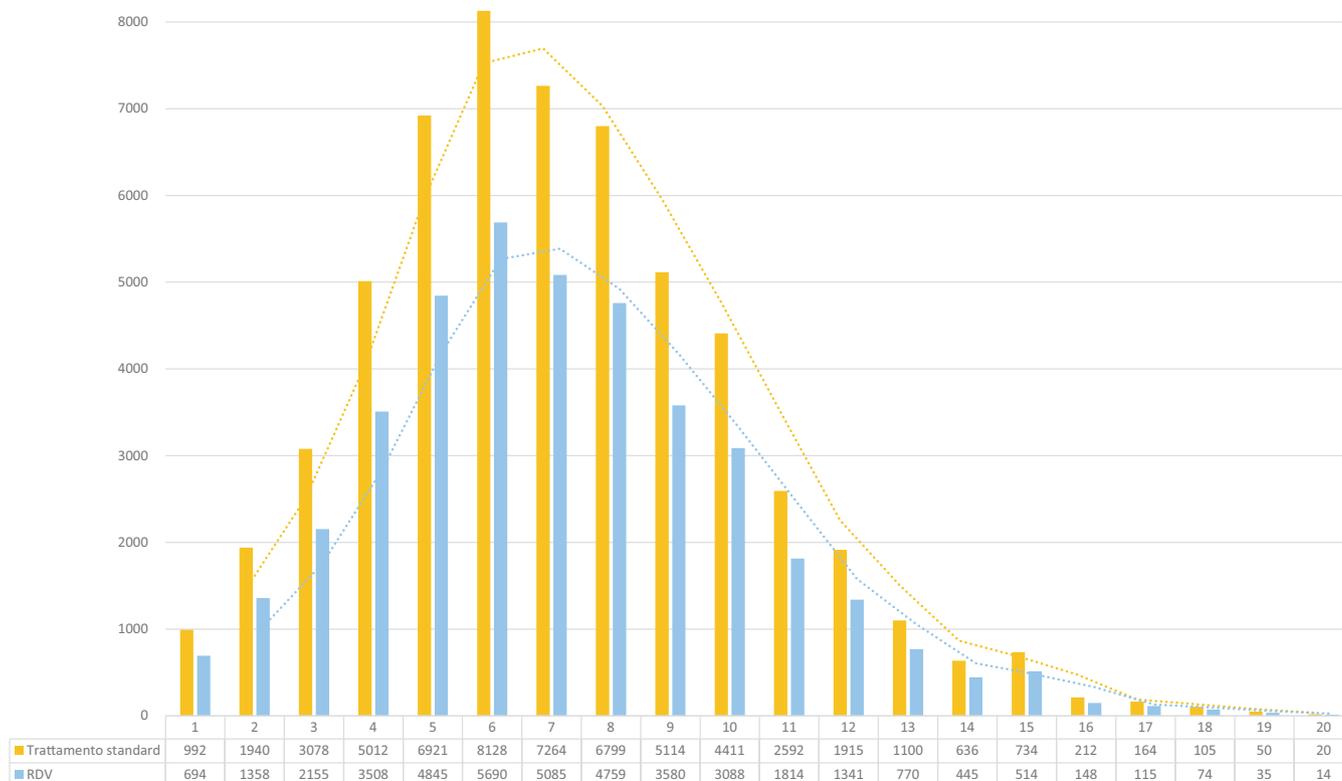
terapia intensiva e 16.586 decessi. L'adozione di remdesivir nei pazienti che necessitano di ossigenoterapia a basso flusso sarebbe in grado di ridurre gli accessi in terapia intensiva di oltre 17.000 unità e di evitare quasi 7000 decessi.

La Figura 2 riporta la distribuzione del numero di accessi in terapia intensiva per settimana senza e con la terapia a base di remdesivir e mette in evidenza come la terapia con remdesivir possa contribuire a ridurre il tasso di saturazione delle unità di terapia intensiva.

La Tabella IV riporta i costi delle due alternative di confronto ripartiti per ospedalizzati, ricoverati in terapia intensiva e deceduti. Dal modello emerge che la terapia con remdesivir può determinare un risparmio per il SSN di oltre 430 milioni di euro, principalmente grazie all'effetto della riduzione del ricorso alle cure in terapia intensiva.

### Analisi di sensibilità

La Tabella V mostra i risultati delle analisi di sensibilità condotte. I parametri ai quali le stime sono maggiormente sensibili risultano essere in ordine:



**Fig. 2** - Distribuzione degli accessi in terapia intensiva nel periodo di osservazione (20 settimane).

**TABELLA IV** - Risultati seconda fase di stima

	Trattamento standard	Con remdesivir	
Costi ospedalizzati	865.641.240 €	733.050.312 €	-132.590.928 €
Costi terapie intensive	915.698.493 €	668.643.983 €	-247.054.509 €
Costi decessi	151.527.522 €	100.323.867 €	-51.203.654 €
Totale costi	1.932.867.255 €	1.502.018.162 €	-430.849.093 €

**TABELLA V** - Risultati dell'analisi di sensibilità

Parametro	Differenza costi		Differenza terapie intensive		Differenza morti	
	25esimo percentile	75esimo percentile	25esimo percentile	75esimo percentile	25esimo percentile	75esimo percentile
Rt	-152.498.724 €	-677.516.201 €	-10.594	-22.358	-965	-12.780
Riduzione accessi in terapia intensiva	-178.264.513 €	-598.415.678 €	-9851	-20.561	-5831	-12.250
Riduzione mortalità	-152.321.489 €	-554.897.632 €	-9542	-21.549	-4247	-12.364
Durata ricoveri	-148.326.124 €	-535.497.801 €	-12.564	-21.006	-4111	-12.201
Numero gg terapia intensiva	-195.231.476 €	-512.990.223 €	-13.428	-22.056	-3964	-12.165
Time to recovery	-192.316.473 €	-539.248.100 €	-13.894	-22.561	-3221	-12.327

- il valore degli Rt;
- il tasso di riduzione degli accessi in terapia intensiva;
- il tasso di riduzione della mortalità;
- la durata dei ricoveri;
- il numero di giornate in terapia intensiva;
- il time to recovery.

L'analisi di sensibilità multivariata mostra che, al variare simultaneo di tutti i parametri del modello, i risultati, ordinati dal venticinquesimo al settantacinquesimo percentile della distribuzione congiunta, restituiscono risultati dominanti con risparmi variabili fra i 251 e i 534 milioni di euro. La riduzione dei ricoveri in terapia intensiva risulta variabile tra 9400 e 24.100, mentre la riduzione dei decessi è variabile tra 4430 e 12.101.

### Analisi di scenario

#### Best case

Lo scenario ottimistico, che ha ipotizzato una riduzione degli Rt pari a 0,2 punti a settimana a partire dalla quinta, stima 1,3 milioni di contagiati, circa 25 mila ricoveri in terapia intensiva e 8670 decessi. In questo scenario, l'introduzione di remdesivir comporterebbe una riduzione di 12.500 ricoveri in terapia intensiva e di 4800 decessi. Dal punto di vista economico, ciò si tradurrebbe in un risparmio di circa 294 milioni di euro.

#### Worst case

Lo scenario pessimistico ipotizza il valore degli indici Rt costante a 1,1 fino alla settimana 12 e, poi, pari a 1 dalla settimana 12 alla settimana 20. Dai risultati emerge una stima di circa 5,4 milioni di contagiati, 62.500 ricoveri totali in terapia intensiva e 27.159 decessi. A fronte di questo, l'introduzione

di remdesivir comporterebbe una riduzione di 25.750 accessi in terapia intensiva e di 15.047 decessi. Dal punto di vista economico, ciò si tradurrebbe in un risparmio di circa 512 milioni di euro.

### Discussione

I risultati di questo studio evidenziano che l'introduzione di remdesivir nei pazienti in ossigenoterapia a basso flusso può comportare, nell'arco di un'ondata pandemica di 20 settimane, un risparmio pari a 431 milioni di euro a fronte di 17.150 ricoveri in ICU e 6923 decessi evitati. In altre parole, il trattamento con remdesivir può non solo ridurre il burden della malattia, migliorando la salute dei pazienti e riducendo i decessi, ma può anche consentire un risparmio delle risorse sanitarie durante questa pandemia, comportando una minore durata della degenza ospedaliera e un minore accesso ai ricoveri in terapia intensiva. Dal punto di vista ospedaliero, l'utilizzo di remdesivir nei pazienti in ossigenoterapia a basso flusso libererebbe, dunque, sia posti letto in ospedale, permettendo, così, la gestione di più pazienti, sia posti letto in terapia intensiva, con relativo risparmio nell'impiego di mezzi respiratori invasivi e ottimizzazione nella gestione delle unità di terapia intensiva, unità che, durante questa pandemia, risultano oltremodo congestionate.

Diversi studi evidenziano, infatti, la preoccupazione crescente relativamente alla capacità del sistema sanitario nazionale italiano di rispondere efficacemente ai bisogni dei pazienti che necessitano di cure intensive per il COVID-19. (11,14) Le misure di razionalizzazione delle risorse ospedaliere devono essere attuate con urgenza, in caso contrario diventerà inevitabile un aumento considerevole di decessi.

Il SSN dovrebbe prepararsi per un massiccio aumento della domanda di terapie intensive durante focolai incontrollati di COVID-19, garantendo un posto letto ad ogni paziente che necessitasse di un ricovero in ICU. Anche lo stesso Comitato Nazionale per la Bioetica si è espresso sulla questione dell'accesso alle cure in condizioni di risorse limitate nel contesto dell'attuale emergenza sanitaria, definendo il criterio clinico come l'unico criterio eticamente accettabile per l'assunzione di decisioni cliniche e affermando che la Costituzione riconosce il diritto di ogni individuo a ricevere tutte le cure sanitarie necessarie.

I dati utilizzati per alimentare il modello del presente articolo derivano dallo studio di Beigel et al. (8), studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, non sponsorizzato e condotto dall'Istituto nazionale per le allergie e le malattie infettive degli Stati Uniti. A oggi, lo studio di Beigel è l'unico che fornisce dati utilizzabili in un modello che stimi gli effetti derivanti dall'impiego di remdesivir nella popolazione oggetto di analisi. I risultati di questo studio dimostrano che l'utilizzo di remdesivir è in grado di ridurre significativamente il tempo del recupero clinico del paziente e la probabilità di progredire a stadi della malattia più gravi, che richiedono cure in unità di terapia intensiva e, in particolare per i pazienti in ossigenoterapia a basso flusso, ossia i pazienti candidabili al trattamento con remdesivir in Italia secondo le indicazioni dell'AIFA, lo studio ha dimostrato che remdesivir è in grado di ridurre il rischio di mortalità del 70%.

Ulteriori studi sono stati condotti su remdesivir con lo scopo di valutare il trattamento sui pazienti con COVID-19 (15-18), tuttavia non si prestano a essere inclusi in questo modello per alcune caratteristiche, come, per esempio, l'interruzione precoce dello studio per difficoltà nell'arruolamento, la scelta di condurre lo studio in aperto e senza avere come confronto lo *standard of care* o placebo, la mancanza di dati specifici a disposizione sui pazienti in ossigenoterapia a basso flusso.

### **Punti di forza e limitazioni dello studio**

Il modello utilizzato presenta dei punti di forza e dei limiti. In generale, il punto di forza è rappresentato dal fatto che, a oggi, questo è l'unico modello, adattabile a scenari diversi, che consenta di collegare l'andamento epidemiologico e l'introduzione di strategie terapeutiche come remdesivir a variabili di tipo organizzativo, come, per esempio, il ricorso alle unità di terapia intensiva che rappresentano il punto più critico associato alla gestione dell'attuale crisi. Per questo, tale strumento potrebbe risultare utile ai decisori che si trovino a gestire anche eventuali altre ondate o, con gli opportuni adattamenti, pandemie derivanti da diversi virus.

Il modello si presta anche ad adattamenti di tipo regionale/locale (per esempio utilizzando i relativi  $R_t$  o, anche, dati real-world sui tempi di recupero provenienti da diverse realtà), permettendo, quindi, di condurre stime che potrebbero essere utili a prendere decisioni a vari livelli.

Il limite principale è costituito dal fatto che la base epidemiologica è rappresentata da dati sugli  $R_t$  osservati fino alla fine del mese di ottobre e, successivamente, ipotizzati tenendo conto anche delle misure restrittive messe in atto

dal Governo a seguito dell'aggravarsi dell'ondata pandemica. Il modello, quindi, potrebbe non essere rappresentativo delle reali condizioni epidemiologiche, anche se poi, nella sua struttura, può essere comunque riadattato e popolato con nuovi dati reali che si rendano disponibili.

Il secondo limite è costituito dal fatto che i dati si basano sui risultati dell'unico studio (8) per il quale è possibile fare questo tipo di analisi e potrebbero cambiare in funzione delle nuove evidenze disponibili dagli studi in corso.

### **Conclusioni**

In conclusione, la nostra analisi mostra che, in aggiunta alle misure volte a ridurre la trasmissione del virus, l'utilizzo di remdesivir nei pazienti ospedalizzati in ossigenoterapia a basso flusso, sulla base dei dati attualmente disponibili, sarebbe in grado di garantire, da un lato, una migliore gestione dell'emergenza e un migliore decorso clinico per i pazienti e, dall'altro, un notevole risparmio per il SSN. La presente analisi può contribuire a supportare le decisioni più opportune da parte dei leader politici e delle autorità sanitarie, per garantire che ci siano risorse sufficienti, inclusi personale, letti ospedalieri e strutture di terapia intensiva, per fronteggiare eventuali ulteriori ondate pandemiche.

### **Acknowledgements**

The authors thank Claudio Ripellino for medical writing assistance on behalf of Health Publishing & Services Srl. The authors would like to extend their gratitude also to Dr. Elisa Martelli (Gilead Sciences) for the precious clarifications concerning the trial design and the population involved.

### **Disclosures**

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

The view expressed by authors does not represent - and has not to be interpreted - as the view of the Institutions they are affiliated to.

### **Bibliografia**

1. Istituto Superiore di Sanità, Epidemia COVID-19, aggiornamento nazionale, 2 dicembre 2020. [Online](#)
2. Istituto Nazionale di Statistica, Conti Economici Trimestrali, 2 ottobre 2020. (Accessed November 2020). [Online](#)
3. Healthcare Datascience Lab, Centro sull'Economia e sul Management nella Sanità e nel Sociale, assorbimento di risorse economiche correlato alla gestione ospedaliera dei pazienti COVID-19 (Accessed November 2020). [Online](#)
4. ALTEMS, Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, COVID-19, Instant REPORT#18: 03 settembre 2020. [Online](#)
5. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS), Rapporto COVID-19 (Accessed November 2020). [Online](#)
6. Summary of product characteristics (SMPC), Remdesivir. (Accessed November 2020). [Online](#)
7. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Emergenza COVID-19, Procedura di richiesta per il farmaco Veklury® (remdesivir). (Accessed November, 2020). [Online](#)

8. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 – Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-1826. [CrossRef Medline](#)
9. Bassi F, Arbia G, Falorsi PD. Observed and estimated prevalence of COVID-19 in Italy: how to estimate the total cases from medical swabs data. *Sci Total Environ.* 2020;142799:142799; Epub ahead of print. [CrossRef Medline](#)
10. ISTAT. Indagine di sieroprevalenza sul SARS-CoV-2. (Accessed November 2020). [Online](#)
11. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted for ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020; 323(16):1574-1581. [CrossRef Medline](#)
12. Ministero dell’Economia e delle Finanze – Commissione Tecnica per la Finanza Pubblica. Libro verde sulla spesa pubblica (2007). [Online](#)
13. ALTEMS, Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, COVID-19, Instant REPORT#28: 12 novembre 2020. [Online](#)
14. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet.* 2020;395(10231):1225-1228. [CrossRef Medline](#)
15. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. [published correction appears in *Lancet.* 2020 May 30;395(10238):1694]. *Lancet.* 2020;395(10236): 1569-1578. [CrossRef Medline](#)
16. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al; GS-US-540-5774 Investigators. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(11):1048-1057. [CrossRef Medline](#)
17. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383: 1827-1837. [CrossRef Medline](#)
18. World Health Organization. “Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments. (Accessed November 2020). [Online](#)

# Analisi di costo-efficacia dei farmaci ad azione antivirale diretta nel trattamento dell'epatite cronica C nella popolazione carceraria italiana

Roberto Ravasio<sup>1</sup>, Luciano Lucania<sup>2</sup>, Roberto Ranieri<sup>3</sup>, Raquel Dominguez<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Health Publishing & Services Srl, Milano - Italy

<sup>2</sup>Presidente Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria

<sup>3</sup>Responsabile UO Sanità Penitenziaria Regione Lombardia, Coordinatore Infettivologia Istituti Penitenziari di Milano - Italy

<sup>4</sup>Health Economics & Outcomes Research Specialist, Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB)

## Cost-effectiveness analysis with direct-acting antivirals in a cohort of HCV-infected inmates in Italy

**Background:** The high prevalence rate of HCV infection in prison suggests the need of tailored interventions on people who are incarcerated. Given their high-risk behavior, inmates represent a reservoir of HCV infection for the community.

**Objective:** To evaluate the cost-effectiveness of a strategy based on direct-acting antivirals (DAAs) versus no drug strategy in HCV-infected inmates, from the perspective of the Italian National Health System (iNHS).

**Methods:** A previous Markov model was adapted to the Italian setting to evaluate the direct medical costs and health outcomes (quality-adjusted life years, QALY) throughout the life of HCV-infected inmates. Epidemiological data, patient characteristics (genotype, METAVIR classification), DAAs sustained virological response (SVR), annual likelihood of transition, treatment costs and utilities were gathered from the literature. The DAAs strategy included the administration of elbasvir/grazoprevir or sofosbuvir/velpatasvir or glecaprevir/pibrentasvir. Direct medical costs and QALYs were discounted at a 3.0% annual rate. Cost-effectiveness was evaluated as incremental cost-effectiveness ratio (€; 2019) per QALY gained. A deterministic sensitivity analysis (DSA) was performed.

**Results:** Over a lifetime horizon, the DAAs strategy showed higher health costs per patient compared to no drugs strategy in the base-case analysis (€ 42,571 vs. € 26,119). However, it was associated with an increase of QALYs gained (21.14 vs. 15.67), showing an incremental cost-effectiveness ratio of € 3,010 per QALY. The sensitivity analysis confirmed the base-case results.

**Conclusions:** Extending the DAAs treatment to HCV-infected inmates was estimated to be cost effective from the perspective of the Italian NHS, regardless genotype and METAVIR classification.

**Keywords:** Cost, Direct-acting antivirals, HCV, HCV-infected inmates, Italian NHS

## Introduzione e obiettivi

L'infezione causata dal virus dell'epatite C (HCV) è caratterizzata dalla difficoltà del sistema immunitario di eliminare il virus nella fase acuta, fase che determina il successivo sviluppo dell'epatite cronica C (CHC) in più del 70% dei pazienti (1). Il danno epatico cronico può determinare lo sviluppo della cirrosi fino nel 25% dei pazienti con CHC (2). Nella maggior parte dei soggetti, la progressione della malattia è lenta

e asintomatica, ma, una volta che la cirrosi si è sviluppata, la probabilità annua che si trasformi in cirrosi scompensata o in carcinoma epatico è, rispettivamente, del 4% e dell'1,5% (3).

Il target clinico nel trattamento dell'HCV è costituito dal raggiungimento della risposta virologica sostenuta (SVR), in grado di prevenire la progressione della malattia, di ridurre la mortalità per malattie del fegato e di aumentare la qualità di vita dei pazienti (4,5).

La terapia dell'HCV è radicalmente cambiata, negli ultimi anni, grazie alla disponibilità dei farmaci ad azione antivirale diretta (DAAs) che hanno permesso di raggiungere una SVR superiore al 95%. Dal momento che, nella maggior parte dei casi, sono regimi liberi da interferone e vengono somministrati oralmente per un breve periodo di tempo (rispetto a quanto avveniva con i precedenti trattamenti), i DAAs consentono al paziente di raggiungere un'elevata aderenza alla terapia e di ridurre al minimo gli eventi avversi (6-8).

Secondo i dati stimati da un modello di simulazione Bayesiano, rispetto all'attuale popolazione italiana, sono circa 467.000 i soggetti con HCV, di cui 330.000 (stadio F0-F3)

Received: October 16, 2020

Accepted: November 19, 2020

Published online: December 23, 2020

### Corresponding author

Roberto Ravasio  
Health Publishing & Services Srl  
Piazza Duca d'Aosta 12  
20124 Milano - Italy  
rravasio@aboutpharma.com

asintomatici e potenzialmente non diagnosticati (9). Considerando una stratificazione per gruppi ad alto rischio di infezione, il modello ha stimato che circa il 52% e circa il 28% dei soggetti asintomatici sia costituito, rispettivamente, da consumatori di droghe iniettive e da persone tatuate. Se così fosse, la presenza di un elevato numero di pazienti asintomatici evidenzerebbe l'inadeguatezza delle attuali strategie di screening adottate per l'HCV, che, di fatto, non includerebbero tali soggetti asintomatici.

Questo *unmet need*, vale a dire l'inadeguatezza delle attuali strategie di screening, trova riscontro anche nelle conclusioni di una recente indagine epidemiologica condotta in Campania, Lazio e Piemonte (10), dove si afferma che, tra i soggetti che necessitano di un trattamento anti HCV, debbano essere contemplati anche i detenuti, individui che, secondo la definizione adottata dal Direttore Generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (2016/2017), rientrano nella categoria delle "persone bisognose" (10,11). A tal proposito, i principi di base delle Nazioni Unite per il trattamento dei detenuti stabiliscono che a questi ultimi "deve essere garantito l'accesso ai servizi sanitari disponibili senza discriminazioni sulla base della loro situazione legale" (12). Inoltre, la Dichiarazione di Dublino su HIV e AIDS afferma che "una buona salute in carcere corrisponde a una buona salute pubblica" (13). Sfortunatamente, questo principio non sempre viene applicato. Infatti, in molti Paesi europei, i detenuti, rispetto ai cittadini liberi, hanno un accesso limitato all'assistenza sanitaria (14). In realtà, questa limitazione è in contrasto con il fatto che la popolazione carceraria sembra essere caratterizzata da una maggiore prevalenza di infezione da HCV rispetto alla popolazione generale (popolazione generale 2,5-3,5%; popolazione carceraria: 22,8-38,0%) (11). All'interno di questo scenario, la Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria (SIMSPE-ONLUS) ha promosso, tramite la costituzione di un panel di esperti, la stesura di raccomandazioni pratiche per la gestione dell'infezione da HCV in ambito penitenziario, soprattutto a fronte della disponibilità dei DAAs (11).

## Obiettivo

Lo scopo della presente analisi economica consiste nel valutare, nella popolazione carceraria HCV RNA positiva, il rapporto incrementale di costo-efficacia della strategia che ne prevede il trattamento con farmaci ad azione antivirale diretta (DAAs), rispetto a una strategia alternativa che, invece, non prevede alcun trattamento.

## Materiali e metodi

### Tipologia di analisi

Con la finalità di confrontare l'efficacia e i costi associati alle due alternative considerate (trattamento con DAAs o nessun trattamento) è stata condotta un'analisi di costo-efficacia (*Cost Effectiveness Analysis*, CEA) incrementale, assumendo, come prospettiva di riferimento, quella del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) (15). Come misura di outcome sono stati considerati gli anni di vita corretti per la qualità (*Quality Adjusted Life Years*, QALY), mentre, come tipologia di costi, sono stati valutati quelli diretti sanitari, la cui stima è riferita al 2019. Sia

i costi che gli outcome che si manifestano oltre l'anno sono stati scontati applicando un tasso annuo del 3,0% (16). Rapportando i dati di outcome (QALY) ai dati di costo (costi diretti sanitari) associati alle due strategie di trattamento, è stato calcolato il rapporto di costo-efficacia incrementale (ICER) per anno di vita corretto per la qualità (QALY) guadagnato.

### Popolazione

L'analisi di costo-efficacia è stata condotta in riferimento a una coorte di 3659 detenuti HCV RNA positivi. La stima del numero dei carcerati potenzialmente trattabili con DAAs è riportata in dettaglio nella Tabella I. In data 30 ottobre 2019, il numero complessivo di detenuti indicato dal Ministero della Giustizia è pari a 60.985 (17). Sulla base dei dati prodotti da recenti pubblicazioni, si stima che il 10% della popolazione carceraria sia portatore di infezione da HCV (18) e che il 60% di questa popolazione sia HCV RNA positiva (19,20). La Tabella I fornisce, inoltre, la stratificazione della coorte per genotipo (21) e grado di fibrosi (22).

### Modello di Markov

L'analisi di costo-efficacia è stata condotta utilizzando un pre-esistente modello di Markov, che ha descritto la progressione della malattia lungo un orizzonte temporale *lifetime* per le due strategie considerate (23). Il modello di simulazione è costituito da 17 stati di salute attraverso i quali il paziente può muoversi in funzione della propria storia di malattia. La simulazione avviene sulla base di cicli annuali. Le probabilità di transizione, associate a ognuno degli stati di salute, sono

**TABELLA I** - Flusso epidemiologico dei carcerati potenzialmente trattabili con DAAs

Parametri	Dato	Fonte
A Numero detenuti (30/10/2019)	60.985	(17)
B % detenuti portatori di infezioni da HCV	10%	(18)
C Numero detenuti con epatiti croniche (F0-F4)	6.099	Calcolato (A*B)
D % detenuti con epatiti croniche HCV RNA positivi	60%	(19,20)
E Numero detenuti con epatiti croniche HCV RNA positivi	3.659	Calcolato (C*D)
F Numero detenuti con epatiti croniche (F0-F2)	2.378	Calcolato da (21)
G Numero detenuti con epatiti croniche (F3-F4)	1.281	Calcolato da (21)
H Numero detenuti con epatiti croniche G1	1.855	Calcolato da (22)
I Numero detenuti con epatiti croniche G2	223	Calcolato da (22)
L Numero detenuti con epatiti croniche G3	1.314	Calcolato da (22)
M Numero detenuti con epatiti croniche G4	267	Calcolato da (22)

riferite a dati di letteratura, il cui dettaglio è riportato nella Tabella II (24-31). I pazienti possono entrare nel modello in funzione di differenti stati di fibrosi (da F0 a F4) (Fig. 1). A differenza di coloro che non ricevono il trattamento, i soggetti trattati con DAAs si possono muovere anche negli stati

di SVR in accordo con i tassi di risposta virologica sostenuta. I pazienti negli stati di salute SVR F0-F2 vengono considerati guariti e rimangono in questa condizione fino al decesso per tutte le cause. I pazienti che raggiungono lo stato di salute SVR F3, sebbene abbiano ottenuto un miglioramento della malattia, sono, comunque, caratterizzati da un rischio di sviluppare il carcinoma epatocellulare (HCC). Nello stato di salute SVR F4, il paziente può sperimentare una stabilizzazione della malattia o una regressione della cirrosi epatica o, al contrario, può sviluppare complicazioni correlate alla cirrosi, come cirrosi scompensata (DC) o carcinoma epatocellulare (HCC). I pazienti che non ottengono una SVR (trattati non responder) possono rimanere nel corrente stato di fibrosi o muoversi verso gli altri stati di salute previsti dal modello, come accade per i pazienti che non ricevono alcun trattamento. Nel caso di cirrosi scompensata o di carcinoma epatocellulare, il modello prevede la possibilità del trapianto di fegato (LT). Nel caso di trapianto, il paziente rimane in tale stato di salute per un solo anno, per poi passare allo stato di salute post trapianto, nel quale rimane fino alla fine del periodo di osservazione. Il tasso di mortalità associato ai pazienti in SVR o in regressione da cirrosi epatica, indipendentemente dal grado di fibrosi, è uguale a quello di mortalità per tutte le cause stratificate per classe di età. Ai pazienti con uno stadio di malattia più avanzato (cirrosi scompensata, carcinoma epatocellulare, trapianto e post trapianto) è stato associato il tasso di mortalità per malattie del fegato (Tab. II).

**TABELLA II** - Probabilità annuali di transizione correlate agli stati di salute

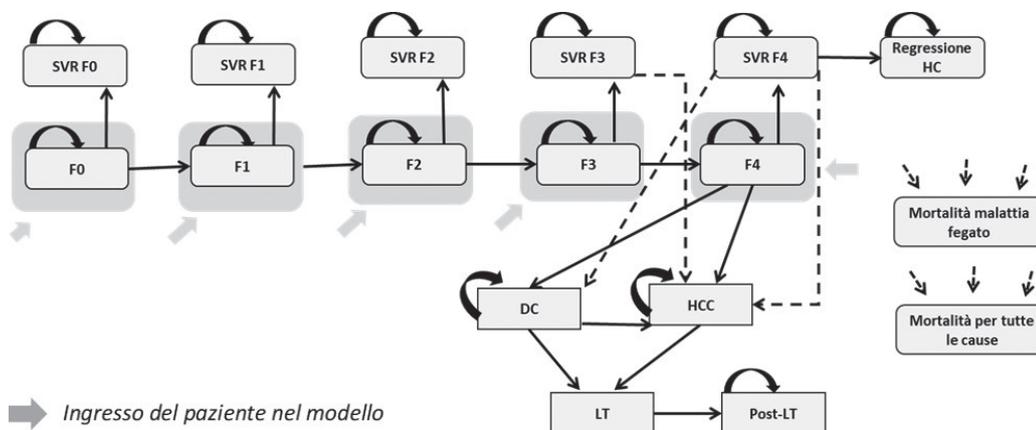
Stati di salute del modello		Dato	Fonte
Da	A		
F0	F1	0,131	(24)
F1	F2	0,080	(24)
F2	F3	0,133	(24)
F3	F4	0,134	(24)
F3	HCC	0,011	(25)
SVR F3	HCC	0,003	(25)
F4	DC	0,040	(26)
F4	HCC	0,015	(27)
F4	DC	0,003	(25)
SVR F4	HCC	0,006	(25)
SVR F4	Regressione dell'HC	0,055	(28)
SVR F4	HCC	0,068	(29)
Cirrosi scompensata	LT	0,023	(30)
Cirrosi scompensata	Mortalità malattie fegato	0,138	(29)
Carcinoma epatocellulare	LT	0,040	(29)
Carcinoma epatocellulare	Mortalità malattie fegato	0,430	(27,31)
Trapianto del fegato	Post LT	1,000	Assunzione
Trapianto del fegato	Mortalità malattie fegato	0,210	(27)
Post trapianto fegato	Mortalità malattie fegato	0,057	(27)

SVR = risposta virologica sostenuta; HCC = carcinoma epatocellulare; DC = cirrosi scompensata; HC = cirrosi epatica; LT = trapianto del fegato.

**Efficacia del trattamento**

Tra le terapie attualmente disponibili in Italia per il trattamento dell'HCV nel presente modello, sono stati valutati i seguenti regimi DAAs, poiché maggiormente utilizzati: elbasvir/grazoprevir, sofosbuvir/velpatasvir e glecaprevir/pibrentasvir.

Invece di inserire nel modello una serie di specifiche strategie di trattamento suddivise per ognuno dei tre regimi DAAs, è stato assunto che ad ogni singolo paziente sia somministrato il miglior regime in funzione del genotipo, del grado di fibrosi, dello stadio della malattia e della storia clinica, determinando, così, i migliori risultati di efficacia (SVR). Sulla base di questa assunzione per i tre DAAs è stato considerato un tasso di SVR del 98%, estrapolato da una recente



**Fig. 1** - Struttura del modello di Markov. SVR = risposta virologica sostenuta; HC = cirrosi epatica; DC = cirrosi scompensata; HCC = carcinoma epatocellulare; LT = trapianto del fegato.



pubblicazione che ha riportato per questi farmaci valori equivalentemente elevati di SVR nei pazienti cirrotici e pre-cirrotici compensati, indipendentemente da genotipo, grado di fibrosi, esperienza di trattamento o età (32).

### Costi di trattamento

Il costo medio per paziente trattato con DAAs pari a € 37.000 è stato calcolato come media semplice dei costi per il

trattamento di ciascuno dei tre regimi antiretrovirali considerati. Nello specifico, tale costo è stato costruito facendo riferimento al relativo prezzo ex-factory al netto delle riduzioni obbligatorie di legge e del relativo schema di somministrazione (33-35). Il costo medio per il monitoraggio riguardante la somministrazione dei DAAs, calcolato sulla base del parere di un panel di esperti, è di € 545,92. La Tabella III mostra il dettaglio delle singole voci di costo considerate (36).

**TABELLA III** - Costo di monitoraggio per i DAAs

<b>Costo medio monitoraggio DAAs</b>			<b>€ 545,92</b>
<b>Esami pretrattamento</b>			<b>€ 307,88</b>
Anticorpi anti HCV	91.19.5	VIRUS EPATITE C [HCV] ANTICORPI	€ 10,01
Anticorpi anti HIV	91.22.4	VIRUS IMMUNODEF. ACQUISITA [HIV 1-2] ANTICORPI	€ 10,90
Anticorpi anti HbsAg	91.18.3	VIRUS EPATITE B [HBV] ANTICORPI HBSAg	€ 10,01
HCV RNA	91.19.3	VIRUS EPATITE C [HCV] ANALISI QUALITATIVA DI HCV RNA	€ 63,01
HCV genotipo	91.20.2	VIRUS EPATITE C [HCV] TIPIZZAZIONE GENOMICA	€ 77,47
Emocromo completo	90.62.2	EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.	€ 3,17
Transaminasi	90.09.2	ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT) [S]	€ 1,04
	90.04.5	ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT) [S/U]	€ 1,00
Bilirubina totale	90.10.4	BILIRUBINA TOTALE	€ 1,13
Gamma GT	90.25.5	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (gamma GT) [S/U]	€ 1,13
Fosfatasi alcalina	90.23.5	FOSFATASI ALCALINA	€ 1,04
Creatinina	90.16.3	CREATININA [S/U/du/La]	€ 1,13
Glicemia	90.26.4	GLUCOSIO (curva da carico 3 determinazioni)	€ 2,38
Ecografia addome	88.76.1	ECOGRAFIA ADDOME COMPLETO	€ 60,43
Fibroscan	88.74.2	ECO(COLOR)DOPPLER DEL FEGATO E DELLE VIE BILIARI	€ 43,38
Visita medica	89.7	VISITA GENERALE	€ 20,66
Visita medica	89.7	VISITA GENERALE	€ 20,66
<b>Esami durante trattamento</b>			<b>€ 55,78</b>
Visita medica	89.7	VISITA GENERALE	€ 20,66
Numero medio visite*			2,70
<b>Esami follow-up termine trattamento</b>			<b>€ 91,13</b>
HCV RNA	91.19.3	VIRUS EPATITE C [HCV] ANALISI QUALITATIVA DI HCV RNA	€ 63,01
Emocromo completo	90.62.2	EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.	€ 3,17
Transaminasi	90.09.2	ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT) [S]	€ 1,04
	90.04.5	ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT) [S/U]	€ 1,00
Bilirubina totale	90.10.4	BILIRUBINA TOTALE	€ 1,13
Creatinina	90.16.3	CREATININA [S/U/du/La]	€ 1,13
Visita medica	89.7	VISITA GENERALE	€ 20,66
<b>Esami follow-up 3 mesi termine trattamento</b>			<b>€ 91,13</b>
HCV RNA	91.19.3	VIRUS EPATITE C [HCV] ANALISI QUALITATIVA DI HCV RNA	€ 63,01
Emocromo completo	90.62.2	EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.	€ 3,17
Transaminasi	90.09.2	ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT) [S]	€ 1,04
	90.04.5	ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT) [S/U]	€ 1,00
Bilirubina totale	90.10.4	BILIRUBINA TOTALE	€ 1,13
Creatinina	90.16.3	CREATININA [S/U/du/La]	€ 1,13
Visita medica	89.7	VISITA GENERALE	€ 20,66

\*Sono state considerate 3 visite per elbasvir/grazoprevir e sofosbuvir/velpatasvir e 2 visite per glecaprevir/pibrentasvir.

**TABELLA IV** - Costo medio annuo per ciascun stato di salute

Stato di salute del modello	Costo	Fonte
F0	€ 175,95	(37)
F1	€ 175,95	(37)
F2	€ 175,95	(37)
F3	€ 941,54	(37)
F4	€ 1354,00	(37)
SVR F0	€ 0,00	(37)
SVR F0 (secondo anno e successivi)	€ 0,00	(37)
SVR F1	€ 0,00	(37)
F1 SVR (secondo anno e successivi)	€ 0,00	(37)
F2 SVR	€ 0,00	(37)
F2 SVR (secondo anno e successivi)	€ 0,00	(37)
F3 SVR	€ 175,95	(37)
F3 SVR (secondo anno e successivi)	€ 175,95	(37)
F4 SVR	€ 1354,00	(37)
F4 SVR (secondo anno e successivi)	€ 1354,00	(37)
Regressione della cirrosi	€ 175,95	Assunzione
Regressione della cirrosi (secondo anno e successivi)	€ 0,00	Assunzione
Cirrosi scompensata	€ 4333,89	(38)
Carcinoma epatocellulare	€ 14.598,48	(38)
Trapianto fegato	€ 63.335,14	(38)
Post trapianto fegato	€ 4729,00	(38)
Post trapianto fegato (anni successivi)	€ 4729,00	(38)

I costi sanitari associati a ciascuno stato di salute previsto dal modello di Markov sono stati estrapolati da differenti studi sull'HCV condotti in ambito nazionale (Tab. IV) (37,38).

### Utilità

L'utilità misura il valore della qualità della vita percepita dal paziente nei differenti stati di salute previsti dal modello. Le utilità, o valori di utilità, associate ad ogni stato di salute sono state estrapolate dalla letteratura e riportate in dettaglio nella Tabella V (24).

### Analisi di sensibilità

Per valutare la solidità del modello in risposta a scostamenti che, nella realtà, potrebbero verificarsi rispetto ai valori di base dei parametri utilizzati, è stata condotta un'analisi deterministica (deterministic sensitivity analysis, DSA). Nello specifico, sono stati fatti variare separatamente (One Way Sensitivity Analysis, OWSA) i seguenti parametri, in base al relativo range di variazione (massimo e minimo) o, in mancanza di tale dato, assumendo una variazione del  $\pm 20\%$  rispetto al valore del caso base:

**TABELLA V** - Valori di utilità

Stato di salute del modello	Utilità			Fonte
	Valore	Min	Max	
F0	0,980	0,920	1,000	(24)
F1	0,980	0,920	1,000	(24)
F2	0,920	0,720	1,000	(24)
F3	0,790	0,770	0,810	(24)
F4	0,760	0,700	0,790	(24)
SVR F0	1,000	0,980	1,000	(24)
SVR F1	1,000	0,980	1,000	(24)
SVR F2	0,933	0,920	1,000	(24)
SVR F3	0,860	0,820	0,900	(24)
SVR F4	0,830	0,790	0,870	(24)
Regressione della cirrosi	0,860	0,820	0,900	(24)
Cirrosi scompensata	0,690	0,440	0,690	(24)
Carcinoma epatocellulare	0,670	0,600	0,720	(24)
Trapianto fegato	0,500	0,400	0,690	(24)
Post trapianto fegato	0,770	0,570	0,770	(24)

- risposta virologica sostenuta ( $-20\%$ )
- valori di utilità (range: minimo-massimo)
- probabilità di transizione ( $\pm 20\%$ )
- altri costi di trattamento ( $\pm 20\%$ )

Dal momento che quello considerato nel caso base non riflette l'attuale prezzo di cessione dei regimi DAAs a carico delle strutture ospedaliere, in quanto vengono praticati degli sconti nascosti finalizzati a ridurre l'impatto economico del trattamento farmacologico a carico del SSN, è stata condotta un'analisi di scenario finalizzata a stimare l'impatto sul risultato del caso base di quattro scaglioni progressivi di sconto applicati al costo medio dei DAAs del 20%, del 40%, del 60% e dell'80%.

## Risultati

### Costo-efficacia incrementale

Considerando un orizzonte *lifetime*, la sopravvivenza media corretta per la qualità associata alla somministrazione di uno dei tre regimi DAAs determina un incremento di 5,47 QALY rispetto al non somministrare alcun trattamento nella popolazione carceraria HCV RNA positiva (Tab. VI). La somministrazione dei DAAs in questo setting di pazienti determinerebbe un incremento dei costi associati al trattamento farmacologico (€ 36.461,17) e al relativo monitoraggio (€ 537,97), costi che, in parte, verrebbero compensati da una significativa riduzione dei costi di gestione dell'HCV ( $-\text{€ } 20.546,96$ ), dovuta alla progressione della malattia epatica. Rapportando i costi incrementali ai QALY incrementali, si otterrebbe un costo incrementale per anno di vita guadagnato di € 3.010,07 (Tab. VI).

TABELLA VI - Risultati analisi di costo-efficacia

	Trattamento DAAs	Nessun trattamento	Differenza
Outcome			
<b>Quality Adjusted Life Years</b>	<b>21,14</b>	<b>15,67</b>	<b>5,47</b>
Costo di trattamento			
<b>Costo totale</b>	<b>€ 42.570,96</b>	<b>€ 26.118,78</b>	<b>€ 16.452,18</b>
DAAs	€ 36.461,17	€ 0,00	€ 36.461,17
Monitoraggio DAAs	€ 537,97	€ 0,00	€ 537,97
Gestione della malattia	€ 5571,82	€ 26.118,78	-€ 20.546,96
ICER x QALY			<b>€ 3010,07</b>

In Italia, non esistono soglie definite di accettabilità a cui poter rapportare l'ICER qui stimato. Tuttavia, le Linee Guida AIES (Associazione Italiana di Economia Sanitaria) riportano come plausibile soglia di accettabilità un valore di € 40.000 per QALY guadagnato (39). Se si confronta, quindi, tale soglia con l'ICER per QALY qui stimato, si può ritenere che la somministrazione dei DAAs nella popolazione carceraria RNA positiva sia un'opzione terapeutica costo-efficace.

#### Analisi di sensibilità

Nella Tabella VII sono riportati i risultati dell'analisi di sensibilità. Nello specifico, la DSA condotta conferma la validità dei risultati del caso base. In tutti i confronti (SVR, Utilità, probabilità di transizione e costi di trattamento), la variabilità

TABELLA VII - Analisi di sensibilità

Parametri	Variazione		ICER
	QALY	Costo	
Caso base	5,47	€ 16.452,18	€ 3.010,07
Analisi di sensibilità			
SVR			
-20%	4,48	€ 20.320,80	€ 4.536,11
Utilità			
max	5,65	€ 16.452,18	€ 2.910,06
min	6,44	€ 16.452,18	€ 2.553,62
Probabilità transizioni			
+20%	6,41	€ 16.137,61	€ 2.518,92
-20%	4,50	€ 17.487,94	€ 3.887,89
Altri costi di trattamento			
+20%	5,47	€ 12.342,79	€ 2.258,22
-20%	5,47	€ 20.561,57	€ 3.761,92

dell'ICER per QALY rispetto al caso base è risultata minima (€ 2.258,22–€ 4.536,11).

La Figura 2 riporta, invece, i risultati dell'analisi di scenario. Con uno sconto del costo medio annuo di trattamento dei DAAs considerato, nel caso base, superiore al 45%, l'opzione che prevede la somministrazione dei DAAs nella popolazione carceraria HCV RNA positiva diviene dominante, ovvero determina maggiori outcome (QALY) e minori costi di trattamento rispetto a non trattare questi soggetti. A fronte di

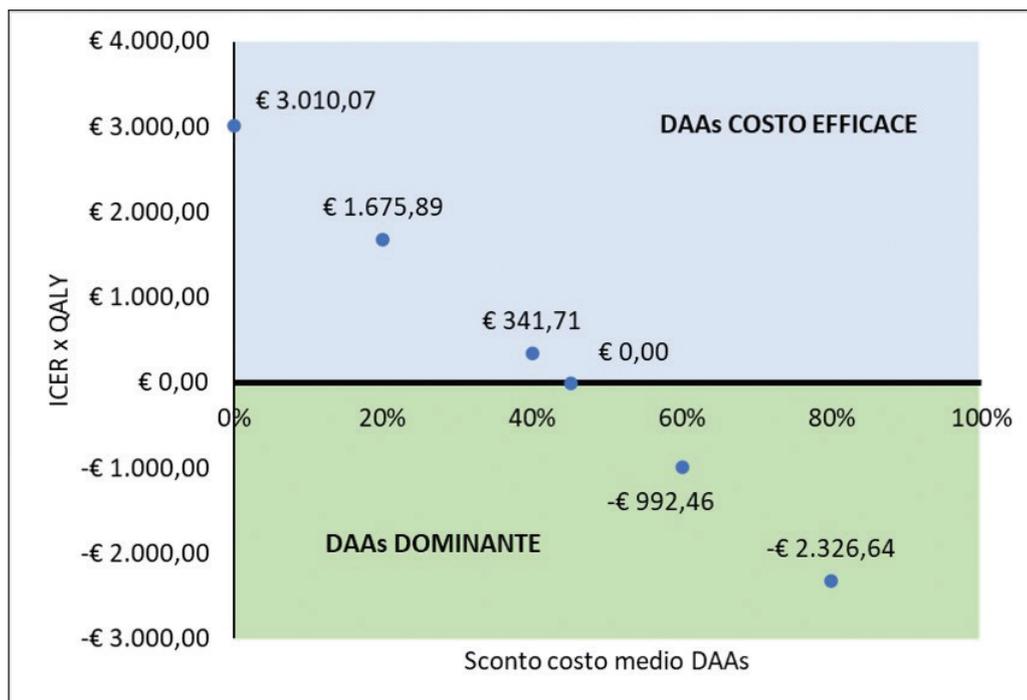


Fig. 2 - Analisi di scenario del costo medio di trattamento con DAAs.

ulteriori incrementi della percentuale di sconto, l'alternativa terapeutica con DAAs diviene sempre più vantaggiosa rispetto al non trattare; per esempio, con uno sconto dell'80%, il costo medio di trattamento con DAAs (terapia farmacologica, monitoraggio e gestione dell'HCV) sarebbe pari a € 13.402,02 (di cui € 7.292,23 per la terapia farmacologica) rispetto agli € 26.118,78 generati dalla sola gestione dell'evoluzione dell'HCV in caso di assenza di trattamento.

## Discussione

La disponibilità dei regimi DAAs, caratterizzati da somministrazione orale e da una breve durata di trattamento rappresenta un'importante opportunità per il trattamento di popolazioni difficili da "raggiungere" come i carcerati, nei quali la prevalenza dell'HCV è molto alta (11).

L'impatto economico dei DAAs nel trattamento della popolazione genarle con HCV è stato analizzato in molteplici analisi e la maggior parte di queste ne ha determinato la costo-efficacia (23,40-46). Al contrario, sono limitate le pubblicazioni che hanno valutato l'utilizzo dei DAAs nella popolazione carceraria e, a oggi, nessuna riferita al contesto italiano. Il presente lavoro costituisce, quindi, un primo esempio di valutazione dell'impatto clinico ed economico dei DAAs nel lungo termine in questo specifico setting di pazienti. Il modello di Markov, attraverso una semplice e trasparente rappresentazione del percorso clinico del paziente con HCV, ha permesso di stimare, lungo un periodo *lifetime*, il rapporto di costo-efficacia della strategia che prevede il trattamento dei carcerati con DAAs rispetto a una strategia alternativa, che, invece, non prevede alcun trattamento. Nel caso base, nella prospettiva del SSN, a fronte di un migliore outcome (QALY) e di un maggior costo di trattamento, la strategia con DAAs è risultata costo-efficace con un ICER per QALY di € 3.010,07, ampiamente al di sotto del valore soglia di € 40.000 comunemente accettato in Italia (39). Tale risultato è determinato dal fatto che i maggiori costi associati alla somministrazione e al monitoraggio dei DAAs sono in parte compensati dai costi associati ai pazienti non trattati per gestire la progressione della malattia epatica. In quest'ottica, l'investimento fatto dal SSN per garantire l'accesso ai DAAs per i detenuti con HCV sarebbe, nel lungo termine, costo-efficace rispetto alla strategia di non trattare.

È importante sottolineare il fatto che, nel caso base, è stato considerato, per i regimi DAAs, un costo medio di trattamento ricavato dalla media dei rispettivi prezzi ex-factory al netto delle sole riduzioni obbligatorie di legge per un importo di € 37.000. In realtà, tale valore non rispecchia l'attuale prezzo di cessione a carico delle strutture ospedaliere/SSN. Per questo motivo, è stata condotta un'analisi di scenario, facendo variare, rispetto al caso base, il costo medio farmacologico dei DAAs rispetto a una serie di scaglioni progressivi di sconto (dal 20% all'80%). Si è visto che, già a fronte di uno sconto del 45%, l'opzione con DAAs diventerebbe dominante, ovvero i costi di trattamento sarebbero inferiori rispetto a quelli che si avrebbero in caso di assenza di trattamento farmacologico. Continuando ad aumentare lo sconto verso uno scenario sempre più realistico, si nota come la somministrazione dei DAAs alla popolazione carceraria HCV RNA positiva

diventerebbe cost-saving, ovvero, a fronte di un migliore outcome (QALY), determinerebbe minori costi di trattamento rispetto all'opzione di non trattare. Tale risultato sottolinea la convenienza economica e clinica della somministrazione dei DAAs nella popolazione carceraria HCV RNA positiva.

I tre regimi DAAs qui considerati sono caratterizzati da un'elevata efficacia e da un'eccellente profilo di sicurezza, che consente a qualsiasi paziente di essere candidato a ricevere il trattamento antivirale per eliminare l'infezione da HCV. Sulla base della letteratura, abbiamo assunto nel modello un tasso di SVR del 98%, indipendentemente dal regime somministrato, dal genotipo e dal grado di fibrosi. Infatti, al posto di considerare nel modello una serie di differenti strategie di trattamento, è stato assunto che, per ogni singolo paziente, venga adottato il miglior regime DAAs in funzione del genotipo, dello stadio della malattia e della storia clinica, determinando, così, i migliori risultati di efficacia (SVR) (21-32). La validità di tale assunzione è stata, poi, testata nell'analisi di sensibilità, ipotizzando una sensibile riduzione della SVR (78%), soprattutto per simulare la criticità dell'assistenza sanitaria alla popolazione carceraria. Anche a fronte di tale variazione, l'utilizzo dei DAAs rimarrebbe sempre dominante.

La disponibilità dei DAAs ha imposto un cambiamento radicale nella gestione dell'HCV, così come ha sollevato problematiche di sostenibilità correlate alla spesa farmaceutica. Per rispondere a tale interrogativo e considerando la lunga durata della storia clinica di questi pazienti, è emersa la necessità di condurre analisi economiche lungo un periodo *lifetime* idoneo a catturarne tutti gli effetti e, soprattutto, tutti i costi. Si giustifica, così, il ricorso a modelli di simulazione in grado di estrapolare sul lungo periodo gli esiti clinici dei trial che spesso sono riferiti a un arco temporale di breve durata.

Un limite nell'utilizzo del presente modello di simulazione potrebbe risiedere nel fatto che i dati di input siano stati ricavati non da un'unica, ma da differenti pubblicazioni. Ciò costituisce, però, una prassi consolidata nelle valutazioni economiche, in quanto è spesso impossibile trovare un'unica fonte che contenga tutti i dati necessari per popolare un modello di simulazione. Si precisa, inoltre, che tutte le variabili considerate si riferiscono a pubblicazioni caratterizzate da un alto livello di evidenza clinica e che, grazie all'analisi di sensibilità (costo di trattamento dei DAAs, SVR, valori di utilità, probabilità di transizione e altri costi di trattamento), si è, poi, proceduto a indagarne l'eventuale incertezza.

A causa della mancanza di dati, è stato assunto nel modello che tutti i pazienti completino il trattamento, escludendo di fatto il ritrattamento in caso di fallimento. In realtà, nella pratica clinica, alcuni di questi pazienti potrebbero non completare la terapia a causa dell'interruzione del trattamento per una scarsa risposta virologica o della comparsa di effetti avversi, anche se questo scenario era tipico del periodo precedente ai DAAs, dove circa il 13-21% dei pazienti trattati non completava la terapia rispetto allo 0-2% con DAAs (23).

I presenti risultati possono, inoltre, essere confrontati con quelli di due recenti studi internazionali condotti negli Stati Uniti (47) e in Spagna (48). Lo studio americano ha stimato, anch'esso lungo un orizzonte temporale *lifetime*, l'efficacia e i costi di trattamento di due strategie di trattamento adottabili nella popolazione carceraria: nessun trattamento rispetto al

trattamento dei soggetti HCV RNA positivi. La somministrazione di una terapia anti HCV determinerebbe un aumento della SVR del 23% e una riduzione del 54% dei casi di cirrosi, a fronte di un costo addizionale per detenuto di USD 1440. Gli autori concludono affermando che il trattamento dei detenuti HCV positivi rappresenta una strategia costo-efficace (47).

Lo studio spagnolo ha valutato la costo-efficacia della terapia con DAAs nella popolazione carceraria (48). Grazie a un modello di Markov sono state confrontate, lungo un orizzonte temporale *lifetime*, due differenti strategie di trattamento nella popolazione carceraria con HCV: la prima prevedeva la somministrazione dei farmaci DAAs, mentre la seconda non prevedeva la somministrazione di alcun trattamento. Il modello è stato popolato sulla base dei dati real-world di efficacia e di consumo di risorse sanitarie raccolti dal piano strategico per affrontare l'epatite C nei penitenzieri predisposto dal sistema sanitario nazionale spagnolo. I risultati dello studio, in accordo con quanto trovato in questa sede, evidenziano la costo-efficacia della somministrazione del trattamento con DAAs rispetto all'assenza di trattamento. Anche in questo caso, i maggiori costi farmacologici vengono compensati dai minori costi per la gestione del corso naturale della patologia (48).

## Conclusioni

A conclusione dei risultati emersi da questo lavoro, è possibile affermare che l'adozione dei DAAs nella popolazione carceraria HCV positiva costituisca una scelta strategica in grado di efficientare l'onere economico della malattia a carico del SSN, in particolare se si considera che il trattamento dell'infezione da HCV nelle carceri è in linea con il concetto di "trattamento come prevenzione", riducendo un potenziale serbatoio dell'infezione e, di conseguenza, la trasmissione della malattia dal sistema carcerario alla comunità.

## Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research was made possible by an educational grant from Gilead.

## Bibliografia

- Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*. 2006;3(2):47-52. [CrossRef Medline](#)
- Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int*. 2009;29(suppl 1):74-81. [CrossRef Medline](#)
- Younossi ZM, Singer ME, Mir HM, Henry L, Hunt S. Impact of interferon free regimens on clinical and cost outcomes for chronic hepatitis C genotype 1 patients. *J Hepatol*. 2014;60(3):530-537. [CrossRef Medline](#)
- Butt AA, Wang X, Moore CG. Effect of hepatitis C virus and its treatment on survival. *Hepatology*. 2009;50(2):387-392. [CrossRef Medline](#)
- van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012;308(24):2584-2593. [CrossRef Medline](#)
- Suwanthawornkul T, Anothaisintawee T, Sobhonslidsuk A, Thakinstian A, Teerawattananon Y. Efficacy of second generation direct-acting antiviral agents for treatment naïve hepatitis C genotype 1: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145953. [CrossRef Medline](#)
- Pérez-Pitarch A, Guglieri-López B, Ferriols-Lisart R, Merino-Sanjuán M. A model-based meta-analysis of sofosbuvir-based treatments in chronic hepatitis C patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47(3):184-194. [CrossRef Medline](#)
- Zhang J, Nguyen D, Hu KQ. Chronic hepatitis C virus infection: a review of current direct-acting antiviral treatment strategies. *N Am J Med Sci (Boston)*. 2016;9(2):47-54. [Medline](#)
- Kondili LA, Andreoni M, Alberti A, et al. Estimated prevalence of undiagnosed Hepatitis C virus infected individuals in Italy: a mathematical model to accurately measure HCV prevalence with a route of transmission granularity. AASLD ABSTRACTS (Poster). *Hepatology*. 2019.
- Gardini I, Bartoli M, Conforti M, Mennini FS, Marcellusi A. Estimation of the number of HCV-positive patients in Italy. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223668. [CrossRef Medline](#)
- Ranieri R, Starnini G, Carbonara S, et al; SIMSPe Group. Management of HCV infection in the penitentiary setting in the direct-acting antivirals era: practical recommendations from an expert panel. *Infection*. 2017;45(2):131-138. [CrossRef Medline](#)
- United Nations. 45/111 Basic principles for the treatment of prisoners, 1990. [Online](#)
- Dublin declaration on HIV/AIDS in prisons in Europe and central Asia, 2004. [Online](#)
- Bretschneider W, Elger BS. Expert perspectives on Western European prison health services: do ageing prisoners receive equivalent care? *J Bioeth Inq*. 2014;11(3):319-332. [CrossRef Medline](#)
- Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford (UK). *Oxford University Press*. 2005.
- Gruppo di lavoro AIES (coordinato da G. Fattore). Proposta di Linee Guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *PharmacoEconomics – Italian Research Articles*. 2009;11(2):83-93.
- Ministero della Giustizia. [Online](#) (Accesso Dicembre 2019).
- Stöver H, Meroueh F, Marco A, et al. Offering HCV treatment to prisoners is an important opportunity: key principles based on policy and practice assessment in Europe. *BMC Public Health*. 2019;19(1):30. [CrossRef Medline](#)
- Babudieri S. Presentazione. Agorà penitenziaria 2019 XIX Congresso Nazionale SIMSPe-ONLUS. 4-5 ottobre 2019 Roma.
- Ranieri R, Giuliani R. Presentazione. Infezione da HCV: l'importanza del test and treat. Agorà penitenziaria 2019 XX Congresso Nazionale SIMSPe-ONLUS. Il carcere è territorio. 3-4 ottobre 2019 Milano.
- Pontali E, Fiore V, Ialungo AM, et al; Gruppo Infettivologi Penitenziari. Treatment with direct-acting antivirals in a multicenter cohort of HCV-infected inmates in Italy. *Int J Drug Policy*. 2018;59:50-53. [CrossRef Medline](#)
- Foschi A, Casana M, Radice A, Ranieri R, d'Arminio Monforte A. Hepatitis C management in prisons: an insight into daily clinical practice in three major Italian correctional houses. *Hepatology*. 2016;64(5):1821-1822. [CrossRef Medline](#)
- Turnes J, Domínguez-Hernández R, Casado MÁ. Cost-effectiveness analysis of two treatment strategies for chronic hepatitis C before and after access to direct-acting antivirals in Spain. *Gastroenterol Hepatol*. 2017 Aug Sep;40(7):433-446. Epub 2017 Jun 21. [CrossRef](#)
- Chahal HS, Marseille EA, Tice JA, et al. Cost-effectiveness of early treatment of hepatitis C virus genotype 1 by stage of liver fibrosis in a US treatment-naïve population. *JAMA Intern Med*. 2016;176(1):65-73. [CrossRef Medline](#)

25. Younossi ZM, Park H, Saab S, Ahmed A, Dieterich D, Gordon SC. Cost-effectiveness of all-oral ledipasvir/sofosbuvir regimens in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(6):544-563. [CrossRef](#) [Medline](#)
26. San Miguel R, Gimeno-Ballester V, Blázquez A, Mar J. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir-based regimens for chronic hepatitis C. *Gut.* 2015;64(8):1277-1288. [CrossRef](#) [Medline](#)
27. Buti M, San Miguel R, Brosa M, et al. Estimating the impact of hepatitis C virus therapy on future liver-related morbidity, mortality and costs related to chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2005;42(5):639-645. [CrossRef](#) [Medline](#)
28. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2008;135(3):821-829. [CrossRef](#) [Medline](#)
29. Saab S, Hunt DR, Stone MA, McClune A, Tong MJ. Timing of hepatitis C antiviral therapy in patients with advanced liver disease: a decision analysis model. *Liver Transpl.* 2010;16(6):748-759. [CrossRef](#) [Medline](#)
30. Ferrante SA, Chhatwal J, Brass CA, et al. Boceprevir for previously untreated patients with chronic hepatitis C Genotype 1 infection: a US-based cost-effectiveness modeling study. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1):190. [CrossRef](#) [Medline](#)
31. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology.* 1997;112(2):463-472. [CrossRef](#) [Medline](#)
32. Heffernan A, Cooke GS, Nayagam S, Thursz M, Hallett TB. Scaling up prevention and treatment towards the elimination of hepatitis C: a global mathematical model. *Lancet.* 2019;393(10178):1319-1329. [CrossRef](#) [Medline](#)
33. Elbasvir/grazoprevir. [Online](#) (Accesso dicembre 2019).
34. Sofosbuvir/velpatasvir. [Online](#) (Accesso dicembre 2019).
35. Glecaprevir/pibrentasvir. [Online](#) (Accesso dicembre 2019).
36. Nomenclatore dell'assistenza specialistica ambulatoriale. 28.01.2013 Supplemento ordinario n. 8 alla Gazzetta Ufficiale. Serie generale n.23. [Online](#)
37. Ruggeri M, Romano F, Basile M, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Early Treatment of Chronic HCV with Sofosbuvir/Velpatasvir in Italy. *Appl Health Econ Health Policy.* 2018;16(5):711-722. [CrossRef](#) [Medline](#)
38. Ruggeri M, Rolli FR, Kondili LA, et al. Cost-effectiveness analysis of Daclatasvir/Sofosbuvir for the treatment of the HCV patients failed after the first line with second generation of DAAs in Italy. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research.* 2019;19(3):363-374.
39. Fattore G. Gruppo di lavoro AIES (coordinato da G. Fattore). Proposta di Linee Guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *PharmacoEconomics-Italian Research Articles.* 2009;11(2):83-93. [CrossRef](#)
40. Puig-Junoy J, Pascual-Argente N, Puig-Codina L, Planellas L, Solozabal M. Cost-utility analysis of second-generation direct-acting antivirals for hepatitis C: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(12):1251-1263. [CrossRef](#) [Medline](#)
41. Souliotis K, Siakavellas S, Golna C, Manesis E, Papatheodoridis G, Hatzakis A. Real-life cost of managing chronic HCV infection in Greece prior to Direct-Acting Antivirals (DAAs): an undeniable truth of spending more for less. *Hippokratia.* 2018;22(3):127-131. [Medline](#)
42. He T, Lopez-Olivo MA, Hur C, Chhatwal J. Systematic review: cost-effectiveness of direct-acting antivirals for treatment of hepatitis C genotypes 2-6. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(8):711-721. [CrossRef](#) [Review](#) [Medline](#)
43. Aggarwal R, Chen Q, Goel A, et al. Cost-effectiveness of hepatitis C treatment using generic direct-acting antivirals available in India. *PLoS One.* 2017;12(5):e0176503. [CrossRef](#) [Medline](#)
44. Li X, Chan NS, Tam AW, Hung IFN, Chan EW. Budget impact and cost-effectiveness analyses of direct-acting antivirals for chronic hepatitis C virus infection in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(10):1801-1809. [CrossRef](#) [Medline](#)
45. Ciaccio A, Cortesi PA, Bellelli G, et al. Direct-acting antivirals combination for elderly patients with chronic hepatitis C: A cost-effectiveness analysis. *Liver Int.* 2017;37(7):982-994. [CrossRef](#) [Medline](#)
46. Chhatwal J, He T, Lopez-Olivo MA. Systematic Review of Modelling Approaches for the Cost Effectiveness of Hepatitis C Treatment with Direct-Acting Antivirals. *Pharmacoeconomics.* 2016;34(6):551-567. [CrossRef](#) [Medline](#)
47. Assoumou SA, Tasillo A, Vellozzi C, et al. Cost-effectiveness and budgetary impact of HCV testing, treatment and linkage to care in U.S. prisons. *Clin Infect Dis.* 2020;70(7):1388-1396. [CrossRef](#) [Medline](#)
48. Marco A, Domínguez-Hernández R, Casado MA. Análisis coste-efectividad del tratamiento de la hepatitis c crónica en población reclusa. Póster N° EI15. XII Congreso Nacional y XX Jornadas de la Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria 2018.

---

# AboutOpen

[www.aboutscience.eu](http://www.aboutscience.eu)

ISSN 2465-2628

