

Il *burden economico* dell'inappropriatezza prescrittiva nella gestione dell'osteoartrite in Italia

Michele Basile^{1,2}, Filippo Rumi^{1,2}, Marco Palmeri^{1,2}, Ivano Mattozzi³, Lamberto Manzoli⁴, Massimo Mammucari⁵, Sergio Gigliotti⁶, Roberto Bernabei⁷, Americo Cicchetti^{1,2}

¹School of Health Economics and Management (ALTEMS), Dipartimento di Economia Sanitaria, Roma - Italy

²Catholic University of Sacred Heart (UCSC), Dipartimento di Economia Sanitaria, Roma - Italy

³Casa della Salute di Bagnoregio, Dipartimento Cure Primarie, ASL Viterbo, Viterbo - Italy

⁴University of Ferrara, Dipartimento di Scienze Mediche, Ferrara - Italy

⁵Primary Care Unit ASL RM 1, Roma - Italy

⁶Primary Care Unit ASL NA1 Centro, Napoli - Italy

⁷Policlinico Universitario A. Gemelli, Catholic University of Sacred Heart, Roma - Italy

Economic burden of prescriptive inadequacy in the management of osteoarthritis in Italy

Introduction: Osteoarthritis (OA) is a common chronic joint disease characterized by pain, deformity, instability, reduction of motion and function. It is one of the main causes of disability in older adults, affecting about 10% of men and 18% of women over the age of sixty. There are several Guidelines that support the general clinical decision-making process. However, it is necessary to define an integrated management model for patients with OA to ensure an appropriate and quality healthcare.

Methods: The objective of the analysis is to determine the economic burden linked to the prevalence and incidence of OA in the acute and chronic phases from the perspective of the National Health Service (NHS) and the entire society. A comparison was made between the management according to the clinical practice and the appropriate management according to National and International Guidelines, determining for each scenario the level of resources absorbed.

Results: Patients who started a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-based therapy in clinical practice resulted in a higher absorption of resources of €363.87 than the same patient managed by referring to National and International Guidelines.

Conclusions: OA is associated with a high economic burden and it is a priority problem for public health internationally. The savings resulting from our research, if generalized to the entire Italian population, would lead to a significant reduction of OA economic burden, thus allowing a reallocation of the available resources to other NHS' sectors.

Keywords: Budget Impact Analysis, disease management, economic evaluation, osteoarthritis, peripheral neuropathic pain

Introduzione

Le artriti, nelle loro diverse declinazioni, sono malattie di altissimo impatto in termini di risorse assorbite da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e colpiscono una larga parte della popolazione soprattutto nei Paesi industrializzati e ad alto tasso di sviluppo, come si evince da studi condotti

tra il 2016 e il 2019 (1,2). L'osteoartrite (OA) è un'alterazione degenerativa cronica della cartilagine articolare caratterizzata da dolore, deformità, instabilità e limitazione funzionale. Generalmente colpisce i pazienti anziani e rappresenta una delle principali cause di disabilità nella popolazione adulta (3). Stime a livello mondiale suggeriscono che oltre 250 milioni di persone risultano affette da una qualche forma di OA (4). Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), al 2019 la prevalenza dell'OA si attesta sul 9,6% degli uomini e il 18,0% delle donne con più di 60 anni (5,6). La prevalenza della patologia, inoltre, è maggiore in Europa e USA rispetto ad altre parti del mondo. Gli uomini sono interessati più frequentemente delle donne nella fascia di età <45 anni mentre le donne lo sono a partire da età >55 anni (6).

Secondo dati Istat del 2017, in Italia il 39,9% della popolazione presenta almeno una malattia cronica e l'artrosi/artrite rappresenta la seconda condizione cronica (16,1%) per frequenza dopo l'ipertensione (7). Secondo i dati proposti dall'Associazione Nazionale Malati Reumatici, in Italia ci sono

Received: April 14, 2020

Accepted: September 23, 2020

Published online: December 10, 2020

Corresponding author:

Marco Palmeri

School of Health Economics and Management (ALTEMS)

Largo Francesco Vito 1

00168 Roma - Italia

marco.palmeri02@gmail.com

oltre 5 milioni di persone affette da questa condizione, circa il 10% della popolazione (8).

La patologia coinvolge principalmente ginocchia, anca, colonna cervicale e lombosacrale, e caviglie. Anche le articolazioni interfalangee distali, prossimali e carpo-metacarpali possono essere colpite. I sintomi includono dolore, innescato o aggravato dall'attività fisica, rigidità al risveglio e dopo inattività e gonfiore articolare (9). Sebbene non ancora completamente chiarita, l'eziologia è considerata multifattoriale con componenti genetici, costituzionali e ambientali (3).

Non esiste una vera e propria cura dell'OA, anche se in proposito sono stati fatti grossi passi in avanti. La terapia tradizionale si basa sul controllo del dolore, in modo da renderla meno problematica e da ritardare il più possibile l'intervento chirurgico di sostituzione protesica. È considerato utile anche il trattamento con acido ialuronico (10).

La comunità scientifica, sia a livello nazionale che internazionale, si è concentrata negli ultimi anni sulla necessità di migliorare la gestione dell'OA in quanto questa patologia cronica, caratterizzata da una prevalenza crescente, rappresenta una delle principali cause di disabilità in tutto il mondo (2). Inoltre, l'OA si associa a un onere economico estremamente elevato ed è considerata un problema prioritario per la salute pubblica a livello internazionale (11). In un recente studio del 2019 (12) realizzato nel setting americano su coorte di studio di 2.030.497 pazienti con OA al ginocchio, di cui 65.144 pazienti (3,2%) sottoposti ad artroplastica del ginocchio, l'assorbimento di risorse del trattamento nel periodo di follow-up di 2 anni è stato stimato in \$4,99 miliardi. La maggior parte dei costi (69%) è stata attribuita ai pazienti sottoposti ad artroplastica. Complessivamente, il 15,9% dei pazienti in trattamento con acido ialuronico intra-articolare ha subito artroplastica entro 2 anni, ma l'acido ialuronico intra-articolare ha contribuito solo per l'1,7% ai costi totali per questi pazienti. Il restante 84,1% dei pazienti gestiti con l'acido ialuronico non è stato sottoposto ad artroplastica, il che ha permesso un risparmio totale stimato di \$1,54 miliardi (in media \$20.740 per paziente). Il *burden* economico è pertanto piuttosto elevato sia in termini di costi diretti che indiretti (ridotta produttività lavorativa e pensionamento precoce).

Ad oggi non sono state definite Linee Guida cliniche specifiche per sito di insorgenza della patologia e quando disponibili non tengono conto delle preferenze dei pazienti, mentre il loro sviluppo dovrebbe tenere conto delle contraddizioni tra le raccomandazioni e adottare criteri che consentano la trasparenza e giovino agli utenti finali fornendo strumenti per la loro implementazione. Un punto attualmente inesplorato è la ricerca di metodiche ulteriori finalizzate ad aumentare il valore della ricerca e a ridurre gli sprechi delle risorse sanitarie (1,2). Dunque, le diverse Linee Guida elaborate da Società scientifiche ineriscono a specifiche condizioni che tuttavia non disegnano un percorso di cura di natura clinico-organizzativa, ma si fermano a delineare un processo decisionale clinico che prevede il ricorso a trattamenti farmacologici e non farmacologici. Si avverte invece, oggi più che mai, il bisogno di giungere a modelli di gestione integrata in cui diversi professionisti e diverse strutture (ospedali, medici di medicina generale, specialisti ambulatoriali, caregiver ecc.) possano contribuire a una gestione efficace e appropriata del paziente

affetto da OA; tale filosofia di azione si riscontra a livello italiano nel Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) della regione Friuli, i cui obiettivi sono incentrati sulla gestione integrata del paziente (13).

Obiettivo

L'analisi qui presentata si pone come obiettivo principale quello di determinare l'impatto economico legato all'inappropriatezza nelle pratiche di gestione dei pazienti con OA, *non evidence-based* e che conducono a un utilizzo sub-ottimale delle risorse disponibili, nella prospettiva del SSN e dell'intera società.

Metodi

Il presente studio si basa su un'analisi condotta al fine di determinare l'impatto economico dell'inappropriatezza associata a pratiche di gestione dei pazienti con OA *non evidence-based* e che potrebbero comportare un utilizzo sub-ottimale delle risorse disponibili.

Nell'analisi sono state applicate le metodiche dell'*Activity Based Costing* (ABC), che permettono di isolare i driver di costo associati ai diversi trattamenti presi in considerazione nello studio. La metodologia dell'ABC permette il calcolo del costo pieno di un prodotto o servizio associando a questo il costo di ciascuna attività/risorsa produttiva a esso collegata. Attraverso la tecnica dell'ABC, dunque, i costi dei centri ausiliari di produzione verranno attribuiti direttamente alle attività che li generano (14).

Revisione di letteratura

Le stringhe di ricerca sono state elaborate al fine di approfondire tre aree di analisi:

- 1) dati epidemiologici;
- 2) management della patologia;
- 3) consumo di risorse associate alla gestione del paziente affetto da OA.

Tali stringhe di ricerca sono state lanciate sul database scientifico Pubmed. Nessun limite temporale è stato imposto e la ricerca delle parole chiave è stata condotta nel titolo e/o nell'abstract. Ulteriori evidenze sono state identificate attraverso la ricerca manuale (Linee Guida nazionali ed internazionali, Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali Regionali).

I seguenti criteri di esclusione sono stati adottati per la selezione dei record:

- non rilevante per la tecnologia in esame;
- non rilevante per la condizione in studio;
- non in lingua inglese o italiana;
- tipo di studio non rilevante (editoriale, studio preclinico);
- informazioni non sufficienti su nessuno degli aspetti in esame.

I risultati dell'analisi bibliografica sono sintetizzati nella Figura A (materiale supplementare).

Impatto economico

Al fine di determinare l'impatto economico dell'inappropriatezza associata a pratiche di gestione dei pazienti con OA *non evidence-based* sono stati confrontati due scenari: uno basato sulla Pratica Clinica italiana, l'altro facendo riferimento a quanto riscontrato nelle Linee Guida.

Al fine della determinazione dello scenario basato sulla *real practice* si è fatto riferimento allo studio di Gore et al. (15), avente lo scopo di esaminare l'uso di antidolorifici nella pratica clinica rispetto alle Linee Guida raccomandate nel contesto del servizio sanitario statunitense. In tale studio sono stati definiti i pattern di gestione farmacologica dei pazienti affetti da OA considerando, nell'arco temporale di analisi, tre possibili eventualità:

- 1) cambio della terapia (*switching*);
- 2) aumento della dose prescritta (*increasing dose*);
- 3) interruzione della terapia (*discontinuation*).

I risultati dello studio di Gore indicano che il cambio o l'interruzione della terapia sono frequenti tra i pazienti con OA che iniziano il trattamento farmacologico con le classi terapeutiche attualmente raccomandate e possono suggerire un sollievo dal dolore sub-ottimale o effetti avversi potenzialmente intollerabili correlati all'assunzione della terapia. Sulla base di tali dati è stato costruito il modello sull'inappropriatezza prescrittiva, validato da un *Advisory Board* composto da un team multidisciplinare di clinici esperti di comprovata esperienza nel settore geriatrico e specializzato nella gestione della OA. Tale panel ha reputato i dati individuati da Gore nel suo studio coerenti con la pratica clinica del SSN Italiano.

Lo scenario *Pratica Clinica* così determinato è stato confrontato con un modello di gestione farmacologica costruito sulla base delle indicazioni contenute nelle Linee Guida nazionali e internazionali (1,10) per la gestione della patologia oggetto della seguente valutazione, assumendo che il differenziale, in termini di risorse sanitarie consumate (costi diretti) tra i suddetti scenari, possa rappresentare una stima dell'inappropriatezza prescrittiva nel contesto del SSN.

La revisione sistematica riguardante i dati epidemiologici della patologia ha permesso di individuare una *target population* che è stata stratificata per sesso e per età: in particolare, nell'analisi vengono presi in considerazione 1.813.204 pazienti maschi e 2.368.793 pazienti femmine, pesando in maniera equa gli indici epidemiologici di prevalenza e incidenza su entrambi i sessi. Il totale dei pazienti affetti da OA in Italia, determinati mediante tale metodologia, risulta essere pari a 4.181.997 (Tabella A del materiale supplementare).

Per ciascuna classe farmacologica considerata (FANS, inibitori della COX-2, paracetamolo, tramadolo, oppioidi leggeri, oppioidi pesanti) sono stati presi in considerazione i prodotti con il tasso di utilizzo maggiore in Italia, individuati mediante la realizzazione di un'indagine di mercato condotta nel contesto sanitario italiano, al fine di stimare una posologia/die media individuata mediante ricorso al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ciascun principio attivo incluso nell'analisi. Si è inoltre fatto riferimento alle Liste di trasparenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) aggiornate al 16-12-2019 per i farmaci di Classe C, per determinare

il costo/mg di ciascuna alternativa farmacologica (Tabella B del materiale supplementare). È stato altresì assunto, ai fini della valorizzazione economica della percentuale di pazienti che vanno incontro a un aumento della dose prescritta, un incremento percentuale della posologia/die media prescritta, costante per ogni classe di farmaco, pari al 50% della posologia in mg/die di inizio terapia, come concordato durante l'*Advisory Board* con i clinici di riferimento.

Scenario Pratica Clinica

Sulla base delle informazioni raccolte dal paper di Gore e dalla stringa epidemiologica, è stato sviluppato lo scenario *Pratica Clinica*. Per ogni orizzonte temporale oggetto dello studio, sono state quantificate le risorse sanitarie assorbite dal SSN rispetto alla terapia farmacologica nel trattamento di pazienti affetti da OA. L'orizzonte temporale dell'analisi è stato posto uguale a uno degli scenari riportati in Gore et al. e pari a 12 mesi. Nella quantificazione monetaria delle terapie farmacologiche non sono state prese in considerazione differenze rispetto alla tipologia di OA contratta dai pazienti, in quanto la stima si basa su un costo medio di gestione del paziente. Per la valorizzazione delle terapie farmacologiche è stato preso come riferimento il costo ex-factory dalla Lista di trasparenza AIFA, dal momento che l'analisi considera la prospettiva del SSN (si escludono i driver relativi alle spese out-of-pocket).

Al fine di semplificare il modello di valutazione economica ed escludere qualsiasi fattore di confondimento, non è stata altresì assunta alcuna incidenza in termini di comorbidità sperimentate dai pazienti, l'inclusione delle quali avrebbe comportato l'introduzione di alternative farmacologiche non di competenza della patologia oggetto di analisi. All'interno del calcolo sono state considerate le sole percentuali di *switching*, *increasing dose* e *discontinuation* per ciascuna terapia (Tabella I), nonché il costo medio associato all'erogazione di un ciclo di terapia farmacologica.

Nella Tabella II sono riportate, per il sottogruppo di pazienti sottoposto a un cambio terapeutico, le percentuali secondo le quali i pazienti si distribuiscono nelle terapie farmacologiche di seconda linea, nonché le probabilità di aumento della dose prescritta della terapia in seconda linea.

Nello scenario *Pratica Clinica*, i pazienti iniziano la cura con una specifica classe farmacologica (FANS, inibitori della COX-2, paracetamolo, tramadolo, oppioidi leggeri e oppioidi pesanti) e successivamente con una certa probabilità cambiano terapia o viene aumentata la dose prescritta (Tabella II) (15). I pattern indicati sono stati utilizzati per quantificare in termini monetari la spesa sostenuta per la gestione farmacologica dei pazienti affetti da OA in Italia.

Scenario Linee Guida

Al fine di ottenere una stima dell'inappropriatezza prescrittiva, è stato costruito uno scenario *Linee Guida* per definire un benchmark di riferimento da confrontare con l'utilizzo dei farmaci determinato nello scenario *Pratica Clinica*. In tale scenario la popolazione target è stata stratificata per sesso e per sito affetto da OA e sottoposto all'attenzione del panel di clinici coinvolti nell'analisi.

TABELLA I - Probabilità di cambiare la terapia iniziale, aumentare la dose prescritta o di interruzione della terapia farmacologica a 2, 6 e 12 mesi dall'inizio della gestione

	FANS	Inibitori COX-2	Paracetamolo	Tramadolo	Oppioidi leggeri	Oppioidi pesanti
Probabilità di cambiare terapia (switching)						
Stima a 2 mesi	17,49%	21,98%	27,64%	30,16%	20,66%	26,80%
Stima a 6 mesi	18,51%	23,16%	24,22%	25,51%	19,87%	24,86%
Stima a 12 mesi	17,32%	20,61%	22,48%	22,90%	19,15%	24,07%
Probabilità di aumentare la posologia (increasing dose)						
Stima a 2 mesi	5,72%	9,13%	3,99%	5,50%	2,90%	2,05%
Stima a 6 mesi	5,66%	8,55%	3,39%	4,77%	2,96%	2,01%
Stima a 12 mesi	5,24%	7,54%	3,17%	4,33%	2,91%	1,95%
Probabilità di interruzione della terapia (discontinuation)						
Stima a 2 mesi	73,68%	60,51%	58,14%	60,20%	74,88%	62,74%
Stima a 6 mesi	74,40%	67,34%	50,38%	52,07%	70,20%	57,76%
Stima a 12 mesi	72,53%	65,63%	48,23%	49,21%	69,13%	56,84%

COX-2 = ciclossigenasi-2; FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei

TABELLA II - Probabilità di *switching* o *increasing* rispetto alla terapia iniziale

	a FANS (%)	a Inibitori COX-2 (%)	a Paracetamolo (%)	a Tramadolo (%)	a Oppioidi leggeri (%)	a Oppioidi pesanti (%)
Cambio della terapia						
da FANS	–	8,80%	1,50%	11,60%	59,10%	19,00%
da Inibitori COX-2	30,30%	–	1,30%	9,20%	42,80%	16,40%
da Paracetamolo	31,60%	5,30%	–	9,20%	41,70%	12,20%
da Tramadolo	33,00%	7,30%	1,30%	–	43,30%	15,10%
da Oppioidi leggeri	53,40%	11,60%	1,00%	6,50%	–	27,50%
da Oppioidi pesanti	25,00%	6,10%	0,90%	3,70%	64,30%	–
Aumento della terapia						
da FANS	–	3,30%	1,20%	16,30%	63,60%	15,60%
da Inibitori COX-2	12,20%	–	1,30%	13,70%	53,50%	19,30%
da Paracetamolo	24,00%	10,40%	–	3,20%	40,80%	21,60%
da Tramadolo	38,70%	9,20%	1,00%	–	38,30%	12,80%
da Oppioidi leggeri	49,20%	11,10%	1,20%	6,30%	–	32,20%
da Oppioidi pesanti	27,20%	6,00%	1,50%	4,50%	60,80%	–

COX-2 = ciclossigenasi-2; FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei

Al panel di clinici è stato somministrato un questionario al fine di raccogliere, per ciascuno dei siti affetti da OA considerati nella presente analisi, dati relativi alla posologia media del farmaco di prima linea utilizzato per la gestione del paziente, la durata media del trattamento previa interruzione per risoluzione o perdita di risposta alla terapia, il farmaco di seconda e terza linea in caso di fallimento o perdita di risposta alle precedenti linee terapeutiche e infine, per

ciascun farmaco, la dose utilizzata in caso di aumento della posologia/die somministrata al paziente nell'eventualità di perdita della risposta previo ricorso ad altro principio attivo. I clinici sono stati chiamati a indicare la gestione appropriata del paziente stratificato per sesso e sito affetto da OA sulla base sia della loro esperienza professionale che delle indicazioni fornite dalle Linee Guide nazionali e internazionali (1,10).

Risultati

Scenario Pratica Clinica

Relativamente allo scenario *Pratica Clinica*, considerando i dati dello studio di Gore è stato possibile determinare la distribuzione iniziale dei pazienti sulla base della terapia farmacologica di partenza (Tabella D del materiale supplementare).

Pesando tale distribuzione iniziale per la probabilità di cambio della terapia, aumento della dose prescritta e interruzione della gestione farmacologica e pesando tali evidenze per il costo associato a ciascuna alternativa, è emerso che un paziente gestito farmacologicamente è associato a un costo medio per farmaci pari a €392,18 nei primi 2 mesi in caso di terapia iniziale con FANS e di €175,00 se inizia la terapia con un inibitore della COX-2 (Tabella III).

Minore è invece il costo medio per quella percentuale di pazienti che iniziano la terapia con paracetamolo o oppioidi leggeri (€55,376 ed €105,56 rispettivamente). Per quanto riguarda gli oppioidi pesanti, invece, il costo medio nei primi 2

mesi di terapia, considerando la probabilità come sopra, l'aumento della posologia e la percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento, è pari a €208,01 (Figura 1).

Per quanto riguarda l'orizzonte temporale a 6 mesi, minore è il costo medio per quella percentuale di pazienti che iniziano la terapia con paracetamolo o oppioidi pesanti (€167,20 e €629,07 rispettivamente). Per quanto riguarda gli oppioidi leggeri, invece, il costo medio nei primi 6 mesi di terapia, considerando la probabilità di cambio della terapia, l'aumento della posologia e la percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento, è pari a €316,82 (Figura 1).

Dall'analisi che considera un orizzonte temporale di 12 mesi dall'inizio della terapia farmacologica emerge come un paziente con OA sia associato a un costo medio pari a €2.310,77 in caso di terapia iniziata con FANS e di €1.006,83 se inizia la terapia con un inibitore della COX-2 (Tabella IV).

Minore è invece il costo medio per quella percentuale di pazienti che iniziano la terapia con paracetamolo o oppioidi pesanti (€339,08 e €1.275,93 rispettivamente). Per quanto riguarda gli oppioidi leggeri, invece, il costo medio nei primi

TABELLA III - Distribuzione dei pazienti tra le eventualità di cambio terapia, aumento della dose e interruzione della terapia a 2 mesi dall'inizio del trattamento e costo totale e medio di gestione del paziente per pattern terapeutico

	2 mesi						Costo gestione OA	Costo per paziente
FANS	21.649						€ 2.341.983,13	€ 108,18
<i>Cambio</i>	121.830	10.721	1.827	14.132	72.002	23.148	€ 7.409.492,09	€ 60,82
<i>Aumento</i>	39.818	354	22	2.304	45.793	3.611	€ 8.806.886,82	€ 169,09
<i>Interruzione</i>	513.211						€ 27.759.969,77	€ 392,18
Inibitori COX-2	59.971						€ 1.781.077,26	€ 29,70
<i>Cambio</i>	47.698	157.418	2.046	14.482	67.375	25.817	€ 6.547.690,58	€ 41,59
<i>Aumento</i>	5.819	65.368	27	1.984	36.046	4.983	€ 4.341.593,25	€ 88,86
<i>Interruzione</i>	433.292						€ 6.434.190,71	€ 175,00

COX-2 = ciclossigenasi-2; FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei; OA = osteoartrite

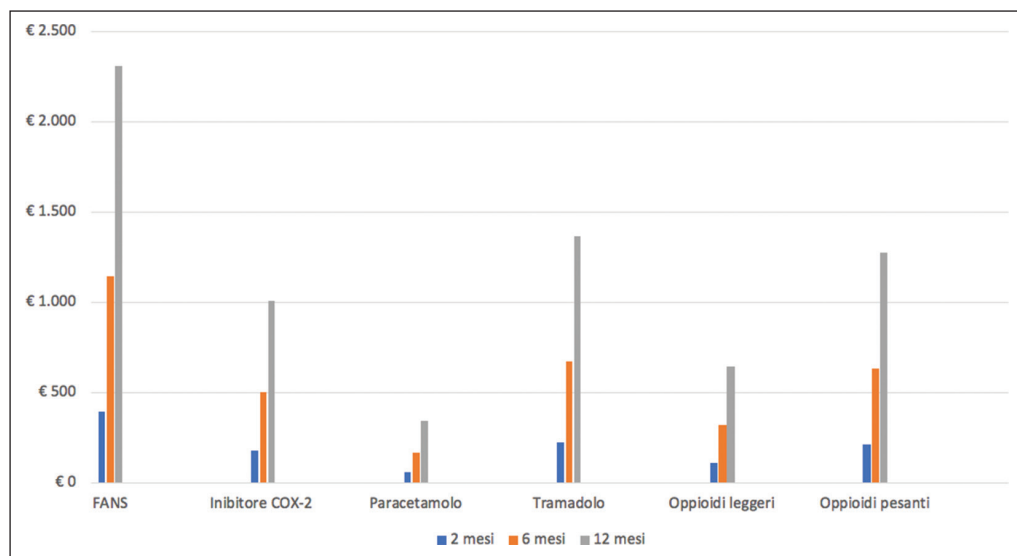


Fig. 1 - Costo medio paziente per approccio terapeutico d'esordio a 2, 6, 12 mesi dall'inizio della gestione farmacologica dell'osteoartrite. COX-2 = ciclossigenasi-2; FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei.



TABELLA IV - Distribuzione dei pazienti tra le eventualità di cambio terapia, aumento della dose e interruzione della terapia a 12 mesi dall'inizio del trattamento e costo totale e medio di gestione del paziente per pattern terapeutico

	12 mesi						Costo gestione OA	Costo per paziente
FANS	34.141						€ 22.468.598,60	€ 658,10
Cambio	120.662	10.618	1.810	13.997	71.311	22.926	€ 44.642.180,79	€ 369,98
Aumento	36.497	350	22	2.281	45.354	3.576	€ 49.192.615,08	€ 953,64
Interruzione	505.208						€ 166.239.657,75	€ 2.310,77
Inibitori COX-2	44.574						€ 8.053.198,77	€ 180,67
Cambio	44.713	147.569	1.918	13.576	63.159	24.201	€ 37.339.538,17	€ 253,03
Aumento	5.455	53.954	25	1.860	33.790	4.671	€ 22.112.619,78	€ 482,80
Interruzione	469.952						€ 42.452.946,03	€ 1.006,83
Paracetamolo	176.914						€ 918.742,19	€ 5,19
Cambio	48.109	8.069	152.244	14.006	63.486	18.574	€ 35.982.352,50	€ 236,35
Aumento	11.546	839	21.456	448	25.902	4.012	€ 4.058.549,39	€ 94,94
Interruzione	326.638						€ 848.142,90	€ 339,08
Tramadololo	167.808						€ 60.351.895,93	€ 359,65
Cambio	53.822	11.906	2.120	163.096	70.621	24.628	€ 46.719.147,72	€ 286,45
Aumento	20.829	1.095	21	30.860	27.048	3.152	€ 28.109.579,75	€ 539,06
Interruzione	350.455						€ 63.020.217,75	€ 1.364,98
Oppioidi leggeri	61.445						€ 360.932,68	€ 5,87
Cambio	71.322	15.493	1.336	8.682	133.562	36.730	€ 53.472.702,96	€ 400,36
Aumento	35.090	1.720	16	547	20.307	11.827	€ 11.482.182,76	€ 233,38
Interruzione	482.206						€ 1.416.266,49	€ 642,55
Oppioidi pesanti	116.969						€ 63.121.792,61	€ 539,64
Cambio	41.061	10.019	1.478	6.077	105.610	164.245	€ 39.257.832,09	€ 239,02
Aumento	11.169	601	22	273	64.211	13.317	€ 17.348.504,93	€ 227,44
Interruzione	387.918						€ 104.668.981,06	€ 1.275,93

COX-2 = ciclossigenasi-2; FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei; OA = osteoartrite

12 mesi di terapia, considerando la probabilità di cambio della terapia, l'aumento della posologia e la percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento, è pari a €642,55 (Figura 1).

Scenario Linee Guida

I dati scaturiti dalla somministrazione al panel di clinici coinvolti del questionario, predisposto per la determinazione della sequenza terapeutica appropriata, hanno portato alla determinazione del numero medio di giornate di assunzione di ciascuna delle alternative farmacologiche oggetto di analisi, così come riportato nella Tabella F (materiale supplementare). Da questa analisi è dunque emerso che un paziente trattato farmacologicamente in maniera appropriata è sottoposto a terapia farmacologica per un periodo medio annuale pari a circa 63 giorni. Tali periodi di assunzione terapeutica, calcolati considerando tutti i siti colpiti da OA e tutta la popolazione oggetto di analisi (sia maschi che femmine), sono stati pesati per il costo/die delle alternative così come indicato nella Tabella B (materiale supplementare), ipotizzando che la

metà dei pazienti considerati sia sottoposta a un incremento della posologia/die iniziale.

Dall'analisi così realizzata emerge come il costo di gestione appropriata di un paziente affetto da OA, indipendentemente dal sito colpito, considerando i costi delle Liste di trasparenza AIFA e delle alternative farmacologiche, le giornate medie di trattamento e le posologie indicate dal panel di clinici esperti sulla base delle Linee Guida nazionali e internazionali (10), risulta essere pari a €77,79. In particolare, il paracetamolo è il farmaco associato al costo di gestione più basso (€0,35), mentre i FANS sono le alternative associate all'assorbimento di risorse maggiore (€28,31).

Confronto tra scenari

Dal confronto degli scenari individuati secondo le metodologie descritte è emerso un significativo assorbimento di risorse associato all'utilizzo delle alternative farmacologiche così come descritto dalla pratica clinica corrente. Tale assorbimento è dovuto sia a un periodo di trattamento più lungo

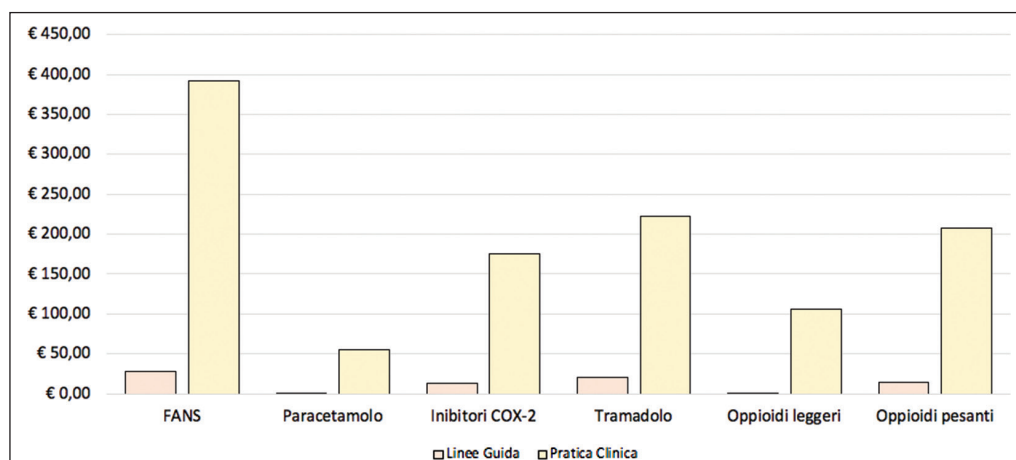


Fig. 2 - Differenziale di risorse assorbite per la gestione di un paziente affetto da osteoartrite su base annuale (Pratica Clinica vs Linee Guida). COX-2 = ciclossigenasi-2; FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei.

rispetto a quello individuato nelle Linee Guida, sia al verificarsi di esigenze che implicano un aumento della posologia prescritta o una modifica della terapia prescritta significativamente maggiori rispetto allo scenario che prevede la gestione del paziente affetto da OA secondo i dettami delle Linee Guida nazionali e internazionali.

La Tabella G (materiale supplementare) riporta, infatti, i differenziali in termini di risorse assorbite determinati dal confronto tra i due scenari di riferimento: come è possibile costatare, i pazienti che iniziano la terapia con FANS nella pratica clinica corrente comportano un assorbimento di risorse pari a €363,87 in più rispetto allo stesso paziente gestito facendo riferimento alle Linee Guida nazionali e internazionali. Tale differenziale di risorse si riscontra anche in tutte le altre categorie farmacologiche qui analizzate, sottolineando un maggiore impatto in termini economici per singolo paziente gestito in caso di mancata adesione ai dettami delle Linee Guida nel setting sanitario italiano pari a €1.080,52.

Come si evince dalla Figura 2, vi sono alcune categorie farmacologiche il cui utilizzo nella pratica clinica corrente comporta un aumento significativo di risorse assorbite rispetto allo scenario determinato considerando le Linee Guida, in particolare modo nel caso del ricorso ai farmaci della categoria FANS e oppioidi pesanti.

Conclusioni

In un contesto, come quello del SSN, caratterizzato da scarsità di risorse disponibili, diventa sempre più rilevante, al fine di informare le scelte di allocazione dei *decision-maker*, la conduzione di analisi economiche che permettano di aiutare le politiche economiche di distribuzione delle risorse mirando all'impiego ottimale delle stesse e alla minimizzazione degli sprechi. In tale scenario, si è assistito negli anni recenti a un trend di uso inappropriato delle risorse che ha interessato anche il settore dell'assistenza sanitaria che riguarda le politiche di gestione dei pazienti affetti da OA. Tale trend, determinato da prescrizioni inappropriate che hanno comportato un allungamento dei tempi di gestione, probabilità di ricadute più alte e necessità di switch terapeutici frequenti, ha determinato un significativo consumo di risorse sanitarie che

avrebbero potuto essere allocate in altri settori dell'assistenza sanitaria, comportando un generale incremento della qualità della vita della popolazione italiana. Nel nostro studio si è confrontato uno scenario basato sull'utilizzo dei farmaci così come descritto dalla pratica clinica italiana con uno scenario basato sull'utilizzo ottimale dei farmaci e determinato dalla migliore interpretazione delle Linee Guida nazionali e internazionali. Dall'analisi condotta è stato determinato un costo di gestione medio annuale di un paziente affetto da OA, a prescindere dal sito colpito e dal sesso, pari a €1.158,31, mentre lo scenario che prevede la gestione farmacologica seguendo i dettami delle principali Linee Guida risulta associato a un costo di erogazione medio della terapia pari a €77,79 con un risparmio medio per paziente trattato di €1.080,52. Il risparmio derivante da quest'analisi può essere interpretato come una stima dell'inappropriatezza prescrittiva relativa alla gestione farmacologica dei pazienti affetti da OA.

Tale risultato, se generalizzato a tutta la popolazione affetta dalla patologia oggetto di analisi in Italia, comporterebbe una significativa riduzione del *burden economico* della OA, permettendo così una riallocazione delle risorse disponibili ad altri settori assistenziali del SSN. Alla luce dei risultati di tale studio, è dunque auspicabile la realizzazione di una politica di sensibilizzazione delle figure professionali che determinano l'erogazione delle terapie farmacologiche dei pazienti affetti da OA che possa contribuire a invertire il trend in crescita delle prescrizioni inappropriate con un conseguente minore impatto sulle risorse disponibili.

Nel nostro studio, basato sull'analisi di Gore et al., sono state individuate forme di risparmio generate dalle infiltrazioni locoregionali (ad esempio mesoterapia) che inducono un effetto *dose sparing* (16,17). Queste ed altre tecniche impiegate nella *real practice* meriterebbero di essere considerate nei percorsi individuali di pazienti che non possono assumere farmaci antidolorifici per via sistemica.

Il presente studio mostra delle limitazioni dovute alla mancanza di evidenze bibliografiche riguardanti l'utilizzo delle alternative farmacologiche oggetto di esame, per cui si è utilizzata come fonte principale per l'analisi lo studio di Gore et al. È dunque auspicabile che ulteriori studi a riguardo siano resi disponibili nel breve periodo al fine di colmare questa

lacuna informativa, in modo da consentire la realizzazione di stime più accurate e che possano informare in maniera più precisa le scelte allocative nell'ambito dell'assistenza sanitaria. Un'ulteriore limitazione della presente analisi si riscontra nell'aver pesato in maniera univoca i valori di prevalenza e incidenza per entrambi i sessi.

Disclosures

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

Financial support: The analysis was developed with the unconditional support of Angelini. The views expressed here are those of the authors and not necessarily those of the funders.

Bibliografia

- Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578-1589. [CrossRef Medline](#)
- Ferreira de Meneses S, Rannou F, Hunter DJ. Osteoarthritis guidelines: barriers to implementation and solutions. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016;59(3):170-173. [CrossRef Medline](#)
- Roseti L, Desando G, Cavallo C, Petretta M, Grigolo B. Articular cartilage regeneration in osteoarthritis. *Cells*. 2019;8(11):1305. [CrossRef Medline](#)
- Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393(10182):1745-1759. [CrossRef Medline](#)
- World Health Organization. Chronic rheumatic conditions. [Online](#) (data ultimo accesso 25/06/2020)
- Anthony D, Woolf BP. Burden of major musculoskeletal conditions. 2003. [Online](#) (data ultimo accesso 25/06/2020)
- Osservatorio Malattie Rare (OMAR). [Online](#) (data ultimo accesso 25/06/2020)
- Epicentro ISS. Artriti. Aspetti epidemiologici. [Online](#) (data ultimo accesso 25/06/2020)
- Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):1697-1707. [CrossRef Medline](#)
- Ariani A, Manara M, Fioravanti A, et al. The Italian Society for Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of knee, hip and hand osteoarthritis. *Reumatismo*. 2019;71(S1):5-21. [CrossRef Medline](#)
- Puig-Junoy J, Ruiz Zamora A. Socio-economic costs of osteoarthritis: a systematic review of cost-of-illness studies. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(5):531-541. [CrossRef Medline](#)
- Ong KL, Runa M, Lau E, Altman RD. Cost-of-illness of knee osteoarthritis: potential cost savings by not undergoing arthroplasty within the first 2 years. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2019;11:245-255. [CrossRef Medline](#)
- PDTA Osteoartrosi-Regione Friuli Venezia Giulia. [Online](#) (data ultimo accesso 25/06/2020)
- Ruggeri M, Basile M, Armuzzi A, Cicchetti A. Analisi organizzativa e di budget dell'introduzione di vedolizumab vs terapie tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn: implicazioni economiche nel confronto con adalimumab, infliximab e golimumab. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2017;4(1):88-99. [CrossRef](#)
- Gore M, Sadosky A, Leslie D, Tai KS, Seleznick M. Patterns of therapy switching, augmentation, and discontinuation after initiation of treatment with select medications in patients with osteoarthritis. *Clin Ther*. 2011;33(12):1914-1931. [CrossRef Medline](#)
- Kocak AO. Intradermal mesotherapy versus systemic therapy in the treatment of musculoskeletal pain: A prospective randomized study. *Am J Emerg Med*. 2019;37(11):2061-2065. [CrossRef Medline](#)
- Mammucari M, Gatti A, Maggiori S, Bartoletti CA, Sabato AF. Mesotherapy, definition, rationale and clinical role: a consensus report from the Italian Society of Mesotherapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15(6):682-694. [Medline](#)