

Getting Higher Value in Health Care

**La gestione *value-based*
del paziente con Atrofia
Muscolare Spinale:
il *disease burden* in Italia**

Con il supporto non condizionato di **Roche**



Organigramma

Autori

Giovanna Elisa Calabrò - VIHTALI - Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation Spin-Off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, - Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Giorgia Coratti - Unità Operativa Neuropsichiatria infantile, Dipartimento Scienze della salute della donna, del bambino e di sanità pubblica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Maria Carmela Pera - Unità Operativa Neuropsichiatria infantile, Dipartimento Scienze della salute della donna, del bambino e di sanità pubblica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Filippo Rumi - Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS), Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scientific Supervision

Americo Cicchetti - Direttore Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS), Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Eugenio Maria Mercuri - Direttore Unità Operativa Neuropsichiatria infantile, Dipartimento Scienze della salute della donna, del bambino e di sanità pubblica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Walter Ricciardi - Presidente World Federation of Public Health Association (WFPHA)

Progetto grafico, impaginazione & editing

Tiziana Sabetta - Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica-Sezione di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Ringraziamenti

Si ringraziano la **Dr.ssa Valentini Baldini** (ASAMSI), il **Dr. Jacopo Casiraghi** e la **Dr.ssa Daniela Lauro** (Famiglie SMA), il **Dr. Jacopo Lenkowicz** e il **Dr. Stefano Patarnello** (Gemelli Generator, Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli" IRCCS, Roma), per il loro supporto in questa progettualità.

Un ringraziamento particolare a tutti i pazienti SMA e ai loro caregiver per il tempo che ci hanno dedicato partecipando alla nostra *survey*.



INDICE

Introduzione	4
<i>Le malattie rare: una sfida di Sistema</i>	4
<i>Atrofia Muscolare Spinale: esempio della complessità delle malattie rare e sfida per l'innovazione</i>	8
<i>Una nuova e promettente "era terapeutica" per l'Atrofia Muscolare Spinale</i>	10
<i>Il significato e l'importanza del "valore" per il nostro Servizio Sanitario Nazionale</i>	12
Capitolo 1 - Indagine conoscitiva presso un centro clinico di riferimento italiano	13
Capitolo 2 - Atrofia Muscolare Spinale - <i>Cost of Illness</i> in Italia.....	18
Conclusioni	34
Riferimenti bibliografici	37



Introduzione

Le malattie rare: una sfida di Sistema

Oggi la principale sfida del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è rispondere efficacemente al crescente bisogno di salute della popolazione attraverso l'allocazione efficiente di risorse sanitarie sempre più limitate e la creazione di valore sia per il singolo sia per la comunità. Questa sfida si manifesta in molteplici scenari, ivi compreso quello delle **Malattie Rare (MR)**, patologie eterogenee, accomunate da problematiche assistenziali simili, che necessitano di essere affrontate globalmente e che richiedono una particolare e specifica tutela, per le difficoltà diagnostiche, la gravità clinica, il decorso cronico, gli esiti invalidanti e l'onerosità del trattamento.

Secondo quanto riportato nell'ultimo Rapporto MonitoRare 2021 (1), in Italia il numero complessivo delle persone con MR esente, viventi, residenti nella stessa regione ed inseriti nei rispettivi Registri Regionali delle MR (RRMR), sono, al 31 dicembre 2020, pari ad oltre 377 mila, con un incremento di oltre 70.000 casi (+23%) rispetto al 2019. Verosimilmente, è un numero sottostimato in quanto i dati presentati nel Rapporto si riferiscono alle sole persone con MR di cui all'Allegato 7 del DPCM 12 gennaio 2017, inserite nei RRMR che hanno inviato i dati (tutte tranne Calabria e Marche). Rimangono, quindi, escluse dai conteggi tutte le persone con MR ancora non inserite nell'Allegato 7 e quelle che, pur avendo una patologia rara inclusa nell'elenco, non sono in possesso del codice di esenzione specifico per MR e di conseguenza non sono inserite nei Registri. Sempre dai dati riportati nel Rapporto (1), si evince che, a fronte di una prevalenza media nazionale pari allo 0,67% (in crescita di circa il 10% rispetto a quella del 2019), continuano a persistere grosse differenze tra Regioni/PPAA: il campo di variazione va dal minimo di prevalenza pari allo 0,21% dell'Abruzzo al massimo dell'area vasta Piemonte e Valle d'Aosta che registra una prevalenza pari a 0,94%. Alla luce di queste persistenti diversità regionali non è ancora possibile affermare, purtroppo, che le 377.360 persone con MR registrate corrispondano a tutte quelle realmente presenti in Italia, se non altro perché mancano completamente i dati di due regioni e perché non è contemplato nel calcolo il fenomeno della mobilità sanitaria. Secondo quanto pubblicato sull'*European Journal of Human Genetics* nel 2019 (2), la prevalenza delle MR sarebbe compresa tra il 3,5% e il 5,9% della popolazione a livello mondiale: applicando queste percentuali alla popolazione italiana, il numero complessivo di persone con MR in Italia sarebbe compreso fra i 2,1 e i 3,5 milioni di persone, un dato di gran lunga superiore a quello delle sole persone con MR esenti.

Sempre nell'ultimo Rapporto MonitoRare sopra citato (1), si stima, che il numero minimo di persone con MR esente in Italia si attesta intorno alle 480 mila unità con un numero massimo che si assesta di poco sotto alle 613 mila unità. Si stima, inoltre, che sia pari a circa il 43% la percentuale di persone con MR non ancora inserita nei RRMR (circa 104.707 persone "missing"). È, quindi, evidente la necessità di promuovere ulteriori sforzi affinché nessuna persona con MR rimanga esclusa dal sistema di sorveglianza sulle MR.

Un altro dato importante che emerge dal Rapporto (1) è relativo alla stratificazione per età dei pazienti con MR. Il numero di pazienti viventi con meno di 18 anni inseriti nei RRMR di residenza al 31 dicembre 2020, è pari a 71.151 contro i 65.562 del 2019 con un incremento di circa l'8,5%. Dalle stime proposte all'interno del Report si evince che il numero complessivo di minori con MR di cui all'Allegato 7 del DPCM 12 gennaio 2017 in Italia al 31 dicembre 2020 vada da un minimo di 75.405 ad un massimo di 105.366 pazienti.

Un'altra informazione raccolta attraverso le schede di rilevazione compilate dalle Regioni/PPAA permette di scomporre l'aggregato delle persone con MR inserite nei RRMR per gruppi di patologie ed età (**Figura 1, Figura 2**) (1).

Figura 1 - Distribuzione per gruppi di patologia - persone con Malattia Rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12 gennaio 2017 in Italia, confronto 31 dicembre 2020, 31 dicembre 2019 e 31 dicembre 2018 (1)

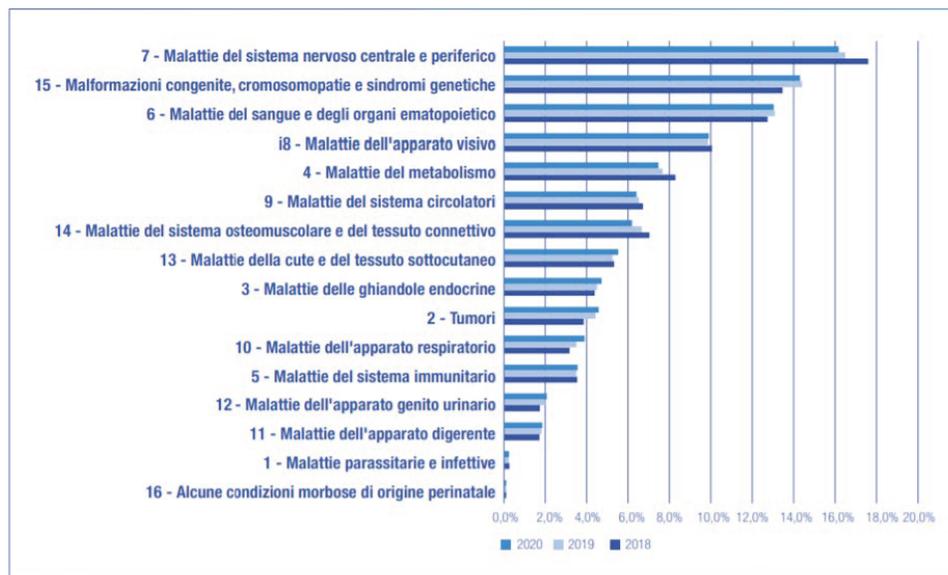
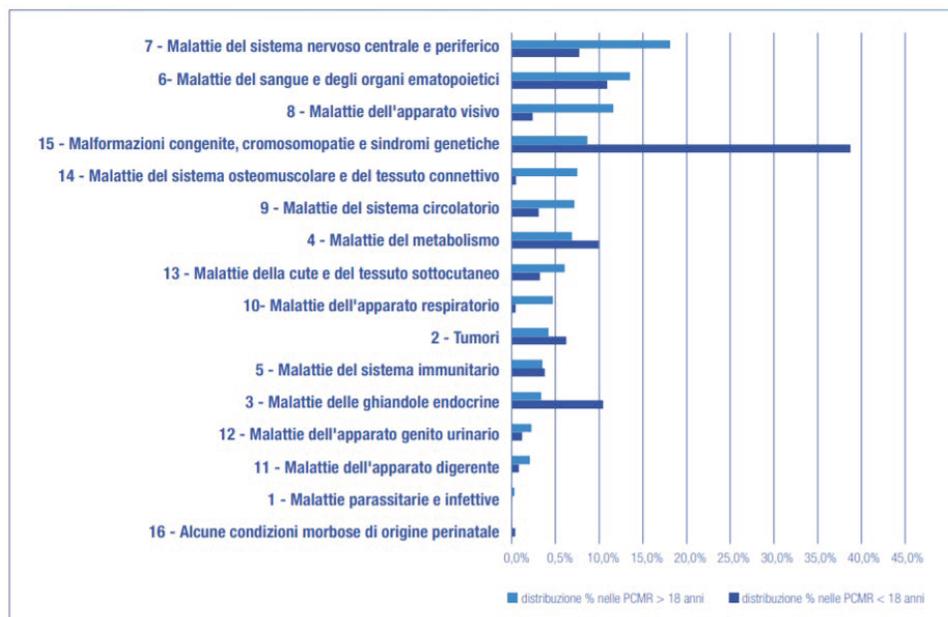


Figura 2 - Distribuzione per gruppi di patologia ed età delle persone con Malattia Rara di cui all'Allegato 7 del DPCM 12 gennaio 2017 in Italia al 31 dicembre 2020 (1)



Nel caso dei minori il gruppo di patologie più presente è quello delle “Malformazioni congenite, cromosopatie e sindromi genetiche” che pesa complessivamente oltre il 38% nei minori di 18 anni e meno del 9% negli adulti. Si tratta di patologie a insorgenza pediatrica che, purtroppo, hanno spesso esiti infausti e, quindi, associate a bassa speranza di vita alla nascita. Nelle persone adulte, invece, il gruppo di patologie con peso più elevato è quello relativo alle “Malattie del sistema nervoso centrale e periferico” che raccoglie il 18% delle persone con MR maggiorenni contro il 7,7% tra i minorenni (1).

Molteplici sono già stati i successi che hanno costituito snodi fondamentali per una efficace politica delle MR in Italia e in Europa; tuttavia, secondo quanto riportato nel Rapporto MonitoRare 2021 (1), **si consolidano i punti di forza mentre persistono le criticità**, così come mostrato nelle **Tabella 1** e **Tabella 2** di seguito riportate.

Tabella 1 - Punti di forza per le Malattie Rare in Italia (1)

Accessibilità del farmaco	<p>-Il numero di farmaci orfani complessivamente disponibili in Italia a fine 2020 è pari a 75 (erano 71 a fine 2019);</p> <p>-nel 2019 sono state erogate 9,7 milioni di dosi di farmaci orfani (0,04% del consumo farmaceutico totale);</p> <p>-la spesa per i farmaci orfani nel 2019 è stata pari a 1.547 milioni di € con un'incidenza del 6,6% sul totale della spesa farmaceutica;</p> <p>-il numero di farmaci per le MR compresi nell'elenco della Legge n. 648/1996 è cresciuto dai 27 del 2012 ai 35 del 2020;</p> <p>-il numero di persone con MR che hanno usufruito del fondo AIFA (di cui alla Legge 326/2003, Art. 48) aumenta in maniera esponenziale passando dalle 20 persone del 2016 alle 1.361 del 2020 (il numero di beneficiari sale a 2.298 includendo anche i tumori rari) con un tasso di approvazione delle richieste che sale dal 26,7% del 2016 all'82,9% del 2020.</p>
Accesso alle informazioni	<p>-16 Regioni/PPAA hanno un sistema istituzionale di informazione specificatamente dedicato alle MR;</p> <p>-ad inizio 2020 è stato lanciato il nuovo portale interistituzionale www.malattierare.gov.it.</p>
Formazione	<p>-A fronte della diminuzione complessiva del numero di percorsi formativi dedicati alle MR - il numero di corsi ECM dedicati alle MR si riduce dai 63 del 2019 ai 45 del 2020 - si registra positivamente un significativo aumento di eventi formativi ECM realizzati in modalità a distanza (in totale 30 rispetto ai 6 del 2019) che ha parzialmente compensato l'impossibilità di realizzare attività formative in presenza a causa della pandemia da COVID-19.</p>
Screening neonatale e laboratori clinici	<p>-A fine 2020 il programma screening neonatale esteso è in via di finalizzazione anche nell'ultima Regione che non lo aveva ancora attivato. Si registra anche una crescente omogeneizzazione del numero di patologie inserite nei pannelli di screening a livello regionale;</p> <p>-il DPCM 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza" all'art. 38 garantisce a tutti i neonati le prestazioni necessarie alla diagnosi precoce della sordità congenita e della cataratta congenita. A fine 2020 lo screening audiologico neonatale è attivo in tutto il territorio nazionale con la sola eccezione di una Regione dove risulta in via di attuazione. Analogamente, lo screening oftalmologico neonatale è attivo in tutto il Paese con la sola eccezione di 1 Regione dove non è ancora attivo e di altre due Regioni dove è in via di attuazione;</p> <p>-costante crescita nell'ultimo quinquennio del numero di MR testate nei laboratori clinici italiani considerati nel <i>database</i> di Orphanet che, a fronte della sostanziale stabilità del numero di laboratori, aumentano di quasi 1.000 unità: da 1.497 nel 2016 a 2.593 nel 2020.</p>
Qualità e copertura dei Sistemi di Sorveglianza	<p>-Aumenta la copertura dei RRMR: la prevalenza stimata sulla popolazione delle persone inserite nei RRMR al 31 dicembre 2020 sale a 0,67% (0,80% nei minori di 18 anni) dallo 0,30% di MonitoRare 2015;</p> <p>-i dati contenuti nei RRMR sono relativi a tutte le MR di cui all'Allegato 7 del DPCM 12 gennaio 2017: sulla base delle oltre 377 mila persone con MR registrate nei RRMR a fine 2020 il gruppo più presente è quello delle malattie del sistema nervoso centrale e periferico (16,2%), a seguire il gruppo delle malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche (14,3%), quindi le malattie del sangue e degli organi ematopoietici (13%); tutti gli altri gruppi di patologie fanno registrare un peso percentuale sul totale minore del 10%;</p> <p>-1 persona con MR su 5 di quelle inserite nei RRMR ha meno di 18 anni;</p> <p>-sulla base dei dati attualmente inseriti nei RRMR il numero di persone con MR esenti nel nostro Paese dovrebbe arrivare a superare le 600 mila unità con una prevalenza stimata dell'1,03% sulla popolazione;</p> <p>-secondo gli studi più recenti, la prevalenza delle MR sarebbe compresa tra il 3,5% e il 5,9% della popolazione a livello mondiale: il numero complessivo di persone con MR in Italia sarebbe di conseguenza compreso fra i 2,1 e i 3,5 milioni di persone, un dato di gran lunga superiore a quello delle sole persone con MR esenti.</p>

Tabella 1 - (segue) *Punti di forza per le Malattie Rare in Italia (1)*

Ricerca	<p>-Stabile il peso degli studi clinici autorizzati sulle MR sul totale delle sperimentazioni cliniche: dal 24,8% del 2016 al 28,5% del 2020. In lieve calo il numero degli studi clinici autorizzati (195 nel 2020 a fronte dei 216 del 2019);</p> <p>-meno della metà delle sperimentazioni cliniche relative alle MR (43,6% nel 2020 sono relative a studi di Fase I o II (58,3% nel 2019), un segnale di potenziale criticità;</p> <p>-diminuisce leggermente il peso dei principi attivi di natura biologica/bio-tecnologica che rappresentano il 28,7% del totale delle sperimentazioni cliniche sulle MR nel 2020 (rispetto al 31,5% del 2019), mentre i principi attivi di natura chimica aumentano leggermente al 63,6% (rispetto al 59,2% del 2019);</p> <p>-prosegue il trend di riduzione della presenza dei gruppi di ricerca italiani nei progetti relativi alle MR inseriti nella piattaforma Orphanet: 12,8% nel 2020 (a fronte del 20,6% del 2016);</p> <p>-419 i progetti di ricerca corrente sulle MR condotti dagli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) nel 2020 (11,5% del totale, in crescita rispetto all'anno precedente) per un valore di quasi 14 milioni di euro (10,5% del totale, in diminuzione rispetto all'anno precedente ma in linea con i dati 2017-2018);</p> <p>-11 milioni di euro (19,4% del totale) le risorse della ricerca sanitaria finalizzata investite dagli IRCCS su progetti per le MR (in netto aumento rispetto all'anno precedente);</p> <p>-aumentano il numero di centri partecipanti, il numero di persone coinvolte e il numero di diagnosi perfezionate dai vari programmi implementati per le MR senza diagnosi.</p>
Qualità dei Centri di Competenza	<p>-Sono 218 i centri di riferimento per le MR identificati da Regioni/PPAA (3,7 per 1 milione di abitanti);</p> <p>-l'Italia è al primo posto per numero di <i>Health Care Providers</i> (HCPs) membri dell'<i>European Reference Networks</i> (ERNs): 188 sui 889 totali (21,1%) e gli HCPs italiani sono presenti in tutte le ERNs eccetto una (solo Francia, Olanda e Belgio sono presenti in tutte e 24 le ERNs). Mediamente vi sono 6 HCPs italiani per ciascuna ERN;</p> <p>-per quanto attiene all'assistenza sanitaria transfrontaliera, l'Italia si caratterizza per un livello decisamente più elevato di mobilità attiva (pazienti in entrata, circa 7.470 all'anno nel periodo 2015-2019) rispetto alla mobilità passiva (pazienti in uscita, circa 180 all'anno nel periodo considerato);</p> <p>-nel corso del 2020 sono stati approvati 47 Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) da parte di Regioni/PA portando il numero complessivo a oltre 260 PDTA definiti a fine 2020.</p>
Partecipazione attività delle persone con Malattia Rara e delle Associazioni pazienti	<p>-Sale a 650 il numero di associazioni italiane di persone con MR;</p> <p>-17 le Regioni/PPAA che prevedono la presenza dei rappresentanti delle associazioni pazienti negli organismi di partecipazione a livello regionale sulle MR;</p> <p>-3 rappresentanti delle persone con MR sono componenti del "Centro di coordinamento sugli screening neonatali" previsto dall'art. 3 della Legge n. 167 del 19 agosto 2016 "Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie";</p> <p>-un rappresentante delle persone con MR è componente del centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali previsto dalla Legge 11 gennaio 2018, n. 3 "Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della Salute";</p> <p>-nel 2020 un rappresentante delle persone con MR è stato individuato fra i componenti del Gruppo di Lavoro Screening Neonatale Esteso.</p>
Programmazione sanitaria	<p>-A fine 2020, sono 15 le Regioni/PPAA che hanno inserito il tema delle MR nell'ambito degli strumenti generali di programmazione sanitaria (vigenti o in via di approvazione nel 2020) o che hanno definito un Piano Regionale Malattie Rare (PNMR).</p>

Tabella 2 - Principali Criticità per le Malattie Rare in Italia (1)

Disomogeneità territoriali nell'accesso ai servizi sanitari, socio-sanitari e sociali	<p>-Disequità nella distribuzione geografica degli ospedali italiani che partecipano alle ERNs: 8 Regioni /PPAA non hanno alcun centro partecipante alle ERN e 2/3 degli ospedali che partecipano ad almeno una ERN si trova nelle regioni settentrionali;</p> <p>-ancora incompleta attivazione dello screening neonatale esteso di cui alla Legge n. 167/2016 a cui si aggiunge, a livello nazionale, il mancato aggiornamento del pannello delle patologie da includere;</p> <p>-mancata definizione dei PDTA delle persone con MR in alcuni territori e la diversità dei modelli adottati per la definizione;</p> <p>-ancora parziale copertura di alcuni dei RRM del'intera popolazione delle persone con MR.</p>
Piano Nazionale delle Malattie Rare	<p>-Solo circa 2 anni addietro è stato attivato il Gruppo di Lavoro per l'aggiornamento del PNMR 2013-2016 nel quale è stata prevista anche la rappresentanza della comunità delle persone con MR (UNIAMO). La data di pubblicazione del nuovo PNMR non è ancora nota.</p>

Le MR rappresentano un onere importante per l'assistenza sanitaria e sono associate ad un elevato *burden of disease* legato, da un lato, al costo per le terapie farmacologiche e, dall'altro, ai costi diretti e indiretti che vengono generati dalla gestione delle patologie stesse. Oggi risulta fondamentale e necessario migliorare la diagnosi e il trattamento dei pazienti affetti da MR, ottimizzarne l'assistenza sanitaria e valutare pienamente l'impatto e il beneficio dei diversi approcci di gestione, in rapporto alla severità del quadro clinico presentato nonché del reale bisogno di salute del paziente che ne è affetto.

Atrofia Muscolare Spinale: esempio della complessità delle Malattie Rare e sfida per l'innovazione

Le **Atrofie Muscolari Spinali (SMA)** sono un gruppo di malattie neuromuscolari accomunate da problematiche assistenziali importanti, che necessitano di essere affrontate globalmente e che richiedono una particolare e specifica tutela alla luce della loro gravità clinica, dell'onerosità dei trattamenti e della presa in carico nonché per l'elevato *burden* sociale ad esse correlato.

Le SMA sono malattie genetiche rare caratterizzate da debolezza muscolare progressiva dovuta alla degenerazione e alla perdita dei motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale e dei nuclei del tronco encefalo (3).

La prevalenza è stimata in circa 1/30.000. L'incidenza è di circa 1 paziente su 10.000 nati vivi (4). In base all'età d'esordio e alla gravità della malattia, **sono stati definiti cinque sottotipi: tipo 0 (SMA0), con esordio prenatale** e significativo distress respiratorio alla nascita (5), **tipo I (SMA1), la forma più grave**, con esordio prima dei 6 mesi di vita; **tipo II (SMA2)**, con esordio tra i 6 e i 18 mesi di vita; **tipo III (SMA3)**, con esordio tra l'infanzia e l'adolescenza; **tipo IV (SMA4), la forma meno grave**, con esordio nell'età adulta. Tutti i tipi sono caratterizzati da debolezza muscolare e atrofia di grado variabile, che interessa particolarmente gli arti inferiori e i muscoli respiratori. La debolezza è quasi sempre simmetrica e progressiva. Possono essere presenti scoliosi, retrazioni muscolari e contratture articolari. Sono comuni il reflusso gastroesofageo e la stitichezza (4).

Il 95% circa delle SMA è causato da delezioni omozigoti (sia dell'esone 7, che degli esoni 7 e 8) nel gene SMN1 (5q12.2-q13.3), che codifica per la proteina SMN (*Survival Motor Neuron*). È stato, inoltre, identificato un secondo gene (SMN2; 5q13.2) che contribuisce a produrre solo il 10% della proteina SMN a lunghezza completa. Pur con alcune eccezioni, studi di prevalenza hanno dimostrato come la gravità della SMA correla inversamente con il numero delle copie del gene SMN2: i pazienti con 3 o 4 copie di solito sviluppano le SMA3/4, piuttosto che la SMA1 (4). Sono state identificate anche delezioni del gene NAIP (5q13.1) che possono modificare la gravità della malattia (6). La trasmissione delle delezioni di SMN1 e NAIP è autosomica recessiva. Circa il 2% dei casi è dovuto a mutazioni *de novo* (4).

La diagnosi si basa sui dati anamnestici e sull'esame clinico e può essere confermata dall'analisi genetica (7). Sebbene ad oggi meno usati, grazie all'avanzamento tecnologico in campo genetico, esami come l'elettromiografia e la biopsia muscolare possono rivelarsi talvolta utili come supporto diagnostico della SMA (4). La diagnosi differenziale si pone con la sclerosi laterale amiotrofica, le distrofie muscolari congenite, le miopatie congenite, la sclerosi laterale primitiva, la miastenia gravis e le malattie del metabolismo dei carboidrati (3, 4).

Fino a qualche anno fa, il trattamento della SMA era esclusivamente sintomatico, basato su approcci multidisciplinari e finalizzato a migliorare la qualità di vita dei pazienti. Oggi, invece, sono disponibili, anche in Italia, diversi trattamenti specifici per questa malattia, come il farmaco Nusinersen (nome commerciale Spinraza), che

rappresenta il primo farmaco con indicazione specifica per SMA, approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel 2017 (8-12) e la terapia genica onasemnogene abeparvovec (nome commerciale Zolgensma), approvata da AIFA a marzo 2021 (13-15). Inoltre, è oggi disponibile anche la prima terapia orale per la SMA, Risdiplam (nome commerciale Evrysdi), (16) che ha recentemente ricevuto l'opinione positiva del CHMP dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) (17) e che è già disponibile in Italia dal 2020, per i pazienti con SMA di tipo 1 e di tipo 2 impossibilitati ad accedere ad altre opzioni terapeutiche, grazie al programma di uso compassionevole.

Nonostante l'innovazione terapeutica dirompente, degli ultimi anni, i bisogni assistenziali dei pazienti affetti da SMA rimangono ancora elevati e necessitano di risposte adeguate da parte del nostro Servizio Sanitario Nazionale (SSN). I pazienti SMA necessitano, ancora oggi, di riabilitazione motoria, psicomotoria, occupazionale, logopedica e respiratoria, includendo anche specifici strumenti per il mantenimento della condizione, come ausili, ortesi, ventilazione non invasiva. Infatti, tra le principali complicanze di questa patologia vi sono i problemi respiratori (colpo di tosse inefficace con conseguente difficoltà di espettorazione ed eliminazione delle secrezioni delle basse vie respiratorie, immaturità polmonare, ipoventilazione notturna, infezioni ricorrenti). **Le complicanze respiratorie sono la principale causa di morbilità e mortalità nelle SMA di tipo 1 e 2** e possono presentarsi in una minoranza dei casi di SMA 3. L'interessamento respiratorio ed i sintomi ad esso correlati tendono a progredire nel tempo. Inizialmente si possono manifestare infezioni ricorrenti ed episodi di desaturazione notturna, fino a determinare persistente ipoventilazione notturna con ipercapnia diurna. La pervietà delle vie aeree è fondamentale nella gestione in acuto e a lungo termine dei pazienti affetti da SMA (18, 19).

Ancora, **i pazienti affetti da SMA presentano importanti complicanze nutrizionali e gastrointestinali** (19) quali: difficoltà di nutrizione e di deglutizione (la disfunzione bulbare e dell'apparato orofaringeo è comune nei pazienti affetti da SMA e severa compromissione muscolare. Tale disfunzione può causare polmoniti ab ingestis, che rappresentano la principale causa di morte in questi pazienti); disfunzione dell'apparato gastrointestinale (i pazienti affetti da SMA spesso presentano un'alterata motilità gastro-intestinale, che può causare costipazione, stitichezza, ritardo nello svuotamento gastrico e reflusso gastroesofageo); crescita e problemi nutrizionali (in assenza di opportune misure di supporto, i pazienti affetti da SMA di tipo I - non in grado di mantenere la posizione seduta - presentano un ritardo di crescita con scarso incremento ponderale conseguente a iponutrizione. I pazienti che acquisiscono la posizione seduta e i pazienti deambulanti, tendono al contrario, a sviluppare sovrappeso o obesità come conseguenza della scarsa mobilità) (18-20).

I pazienti con SMA possono, inoltre, presentare importanti complicanze ortopediche: l'atrofia muscolare da non uso, la debolezza e l'immobilità possono portare allo sviluppo di retrazioni tendinee e deformità della colonna vertebrale, che aumentano il rischio di sintomatologia dolorosa, articolare e muscolare, osteopenia e conseguenti fratture. La scoliosi e i sintomi articolari possono anche richiedere la correzione chirurgica e, nei casi più gravi, i pazienti possono necessitare della sedia a rotelle o di corsetti di sostegno (18, 19).

La prognosi, quindi, dipende dalla gravità della malattia, che correla di solito con l'età d'esordio: le forme a esordio più precoce si associano per lo più a una prognosi peggiore, mentre l'aspettativa di vita si avvicina alla norma nelle forme a esordio più tardivo. La morte può sopraggiungere, principalmente, a causa dell'insufficienza respiratoria e/o delle infezioni (21).

Da quanto descritto si evince l'importante *burden* clinico e socio-economico della SMA. I pazienti con SMA, infatti, hanno un alto grado di morbilità, in particolare quelli diagnosticati durante l'infanzia. **Notevoli sono i costi sostenuti dalle famiglie dei pazienti nonché quelli del SSN, dato l'elevato ricorso ai servizi socio-sanitari da parte di questi pazienti "speciali"**. Secondo quanto pubblicato da uno studio tedesco su *Orphanet Journal of Rare Diseases* (22), il costo medio della malattia, ammonterebbe a 70.566€ l'anno per paziente. In questo studio trasversale è stato analizzato il costo della malattia e i fattori che influenzano i costi diretti e indiretti per i pazienti affetti e per le loro famiglie. Sono stati arruolati 189 pazienti affetti da SMA di tipo I, II e III di età compresa fra 0 e 73 anni. Il costo più alto è risultato legato alla SMA di tipo I, con costi notevolmente inferiori per i fenotipi più lievi.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi studi orientati alla valutazione del *burden* economico della patologia ed alcune analisi economiche sono state condotte alla luce delle recenti ed innovative opportunità terapeutiche per questa patologia (22-31). Recentemente, è stata pubblicata anche una revisione sistematica (32) sul *burden* economico della SMA e sulle analisi di costo-efficacia dei nuovi trattamenti per questa patologia. La revisione ha analizzato gli studi pubblicati fino al 15 settembre 2020, di cui nessuno italiano. Sono stati identificati nove studi che riportavano il costo annuo delle cure dei pazienti con SMA e sei valutazioni di costo-efficacia (su nusinersen e onasemnogene abeparvovec). Il costo medio annuo della SMA1 variava da 75.047\$ a 196.429\$ all'anno. I costi annuali per le forme di SMA ad esordio tardivo (SMA2, SMA3 e SMA4) erano più variabili, con un *range* da 27.157\$ a 82.474\$. Dalle analisi di costo-efficacia incluse nella revisione sistematica è emerso che il Rapporto Incrementale di Costo-Efficacia (ICER) di nusinersen rispetto allo *standard of care* nel-

la SMA1 variava da 210.095\$ a 1.150.455\$ per *Quality Adjusted Life Years* guadagnato e quello per onasemnogene abeparvovec variava da 32.464\$ a 251.403\$. Per i pazienti pre-sintomatici, l'ICER variava da 206.409\$ a 735.519\$. Gli ICER per le forme di SMA a esordio tardivo (SMA2, SMA3 e SMA4) erano più diversificati e andavano da 275.943\$ a 8.438.049\$. Pertanto, questa revisione ha confermato il notevole onere dei costi dello *standard of care* per i pazienti con SMA e gli elevati rapporti di costo-efficacia delle nuove terapie approvate per questa patologia, quando “offerti” in pazienti post-sintomatici. Ad oggi, tuttavia, sono ancora pochi gli studi farmaco-economici condotti e ne saranno necessari altri, volti a valutare l'impatto dei nuovi trattamenti in pazienti pre e post-sintomatici.

Per quanto concerne il *setting* italiano, in atto esistono poco dati disponibili sui costi legati alla SMA. Abbiamo i dati preliminari di uno studio del 2018, che mira a valutare i soli costi sanitari diretti legati alla SMA (33) e che dimostrano che l'insufficienza respiratoria nei pazienti con SMA1 e la gestione delle complicanze ortopediche nei pazienti con SMA2 e SMA3 comportano costi considerevoli per il nostro SSN. Inoltre, nel 2019 è stata pubblicata un'analisi di *cost of illness* della SMA in Italia (25) che ha considerato sia i costi sanitari diretti che quelli indiretti associati alla malattia. Il modello economico ha stimato un costo medio annuo per paziente con SMA di 15.371,41€ (17.683,85€ per SMA1, 15.974,78€ per SMA2 e 12.523,52€ per SMA3). Di questi costi, circa il 52% era attribuibile a costi indiretti associati ai *caregiver*, il 15% a costi indiretti associati al paziente e il 4% a costi previdenziali. Un totale del 17% è risultato attribuibile ai costi sanitari diretti sostenuti dal paziente e il 12% ai costi diretti sostenuti dal SSN. Questo studio sottolinea, quindi, la necessità di politiche sanitarie specifiche a sostegno dei pazienti e delle loro famiglie che devono convivere con la malattia, alla luce dell'elevato impatto socio-economico della stessa.

Pertanto, considerando gli eccellenti traguardi terapeutici raggiunti e da raggiungere per questa patologia e che suggeriscono un potenziale notevole per una riduzione complessiva del costo della malattia e un miglioramento nella qualità di vita, sarà fondamentale fornire ai decisori strumenti e dati, anche economici, utili, al fine di valutare al meglio l'offerta assistenziale e terapeutica, anche nel nostro Paese, per i pazienti affetti da SMA.

La complessità dei bisogni dei pazienti affetti da SMA e delle loro famiglie necessita, ancora oggi, di risposte adeguate e di percorsi assistenziali maggiormente integrati su tutto il territorio nazionale.

Ad oggi, sono diversi i Poli Italiani di Riferimento per le malattie neuromuscolari, ovvero i Centri NeMO (Trento, Brescia, Milano, Arezano, Roma, Napoli, Ancona, Messina, il Gaslini di Genova e il Bambino Gesù di Roma) e molti sono i centri distribuiti su tutto il territorio nazionale, in grado di prendere in carico i pazienti con SMA, tuttavia, **la priorità deve essere quella di creare una rete solida che non lasci “sole” le famiglie.**

Per assicurare una corretta presa in carico globale del paziente con SMA, a partire da una appropriata ricostruzione dei bisogni in relazione alla fase di malattia e di disabilità, occorre non soltanto effettuare una ricognizione dell'attuale rete di offerta, ma bensì riprogrammare, sulla base dei reali bisogni di salute dei pazienti, un'offerta sanitaria in grado di dare risposte adeguate alla domanda di salute, lavorando prima di tutto su una marcata integrazione e interazione tra ospedale e territorio che preveda *in continuum*, il passaggio da un *setting* all'altro (territorio - ospedale - territorio) e la messa a sistema di funzioni, operatori, flussi informativi, linguaggi e culture. Il tutto al fine di **dare centralità al paziente ed implementare e diffondere buone pratiche nel sistema assistenziale dando evidenza al contributo di tutti gli attori coinvolti.**

Una nuova e promettente “era terapeutica” per l'Atrofia Muscolare Spinale

Gli ultimi anni hanno visto l'attuarsi di notevoli progressi in campo terapeutico per quanto riguarda la SMA. Fino a qualche anno fa, il trattamento di questa malattia era esclusivamente sintomatico, oggi, invece, sono disponibili anche in Italia tre trattamenti per questa patologia.

Nel 2017 è stato approvato in AIFA (8) il primo farmaco con indicazione specifica per SMA: nusinersen (Spinraza).

Nusinersen (34) è un oligonucleotide antisense (ASO) sintetico che si lega a uno specifico RNA bersaglio per indurre il gene SMN2 a produrre il “fattore di sopravvivenza dei motoneuroni” funzionante, a lunghezza completa. Questo sostituisce la proteina non prodotta da SMN1, alleviando così i sintomi della SMA. Il farmaco è iniettato per via intratecale mediante puntura lombare in modo che si diffonda direttamente nel liquor e raggiunga i motoneuroni degenerati.

Recentemente, a marzo 2021, è stata approvata in AIFA (13) anche la terapia genica onasemnogene abeparvovec (Zolgensma).

Onasemnogene abeparvovec (35) è una terapia genica progettata per introdurre una copia funzionale del gene di sopravvivenza dei motoneuroni (SMN1) nelle cellule trasdotte al fine di intervenire sulla causa mono-

genica all'origine della malattia. Fornendo una fonte alternativa di espressione della proteina SMN nei motoneuroni, si prevede che promuova la sopravvivenza e la funzionalità dei motoneuroni trasdotti. Onasemnogene abeparvovec è un vettore AAV (Virus Adeno-Associato) ricombinante, non replicante che usa un capsido AAV9 (AAV di sierotipo 9) per veicolare un transgene SMN umano stabile, pienamente funzionante. Il capsido di AAV9 ha dimostrato la capacità di attraversare la barriera ematoencefalica e di trasdurre i motoneuroni. Il gene SMN1 presente in onasemnogene abeparvovec è progettato per risiedere, sotto forma di DNA episomiale, nel nucleo delle cellule trasdotte e si prevede una sua espressione stabile per un periodo di tempo esteso nelle cellule postmitotiche. Il virus AAV9 non è noto per causare malattie nell'uomo. Il transgene viene introdotto nelle cellule bersaglio come molecola a doppio filamento, autocomplementare. L'espressione del transgene è indotta da un promotore costitutivo (ibrido β -actina di pollo potenziata da citomegalovirus), che determina l'espressione continua e sostenuta delle proteine SMN (35).

Infine, è oggi disponibile anche la prima terapia orale per la SMA, risdiplam (Evrysdi) che ha recentemente ricevuto l'opinione positiva del CHMP dell'EMA (17) e che è già disponibile in Italia dal 2020, per i pazienti con SMA di tipo 1 e di tipo 2 impossibilitati ad accedere ad altre opzioni terapeutiche, grazie al programma di uso compassionevole.

Risdiplam (36) è una molecola che interviene sullo *splicing* del gene SMN2 (*Survival Motor Neuron 2*, fattore di sopravvivenza del motoneurone 2), il quale, in condizioni normali, permette la sintesi di una piccola quantità della proteina SMN. Grazie al suo meccanismo d'azione, il farmaco è progettato per incrementare e sostenere la produzione di SMN ed è indicato per il trattamento della SMA 5q, la forma più comune della malattia, che rappresenta il 95% circa di tutti i casi di SMA. Risdiplam è concepito in forma liquida e viene somministrato quotidianamente, a domicilio, per via orale o tramite sondino nasogastrico.

L'approvazione del farmaco da parte della Commissione Europea si basa sui dati raccolti in due studi clinici, progettati per dare rappresentatività ad un ampio spettro di pazienti che convivono con la SMA: lo studio FIREFISH (37-39), che ha valutato il trattamento con risdiplam nei bambini sintomatici con SMA di tipo 1 e un'età compresa tra i 2-7 mesi, e lo studio SUNFISH (40), che ha coinvolto una popolazione di bambini, adolescenti e adulti sintomatici con SMA di tipo 2 o 3 e un'età compresa tra i 2-25 anni. In entrambe le sperimentazioni, risdiplam ha dimostrato di poter indurre significativi benefici in relazione alla funzionalità motoria dei pazienti, con un favorevole profilo di sicurezza.

Inoltre, sono in corso ulteriori studi quali JEWELFISH (41) (sperimentazione esplorativa in aperto su soggetti con SMA di qualsiasi tipo e di età compresa tra 6 mesi e 60 anni precedentemente trattati con terapia mirata all'SMN od olesoxime) e RAINBOWFISH (42) (nuova sperimentazione sulla SMA pre-sintomatica avviata a marzo 2019).

I risultati relativi a risdiplam sono estremamente incoraggianti e riducono le distanze alla possibilità di mettere a disposizione della comunità SMA la prima opzione terapeutica orale che può essere somministrata a domicilio, colmando, quindi, importanti *gap* dell'attuale offerta sanitaria quali, anche grazie ad una via di somministrazione non invasiva, la riduzione del carico ospedaliero, l'accessibilità ad un numero maggiore di pazienti ed una maggiore *compliance* da parte dei pazienti e dei loro *caregiver*.

Il panorama clinico della SMA, quindi, si è modificato notevolmente in funzione di questa nuova era terapeutica in continua evoluzione e caratterizzata da una innovazione farmacologica dirompente che, inevitabilmente, deve essere analizzata e valutata in tutte le sue dimensioni del "valore": deve tener conto del valore personale che ogni singolo nuovo trattamento offre al paziente; deve considerare il valore tecnico e il valore allocativo delle nuove tecnologie in rapporto alla sostenibilità del sistema e allo stesso tempo alla capacità di dare risposte adeguate ai bisogni di salute dei pazienti; ma deve tener conto anche del valore sociale che i diversi trattamenti possono garantire.

Se fino a 4 anni fa non c'era possibilità di contrastare la patologia, oggi le opzioni terapeutiche disponibili per la SMA in Italia arrivano ufficialmente a tre: nusinersen è somministrato per via intratecale - modalità invasiva erogata in *setting* ospedaliero - ed è attualmente disponibile per i pazienti di tutte le età; risdiplam è un farmaco che si assume per via orale e che può essere somministrato a domicilio, e, ad oggi, è indicato per i pazienti SMA1 e SMA2 dai 2 mesi di età ed, infine, onasemnogene abeparvovec che prevede una singola infusione endovenosa ("one shot"), erogata in *setting* ospedaliero, autorizzato per i pazienti SMA1 fino ai 13,5 kg di peso.

Diverse opportunità terapeutiche, quindi, che danno, anche se con modalità diverse, risposte di "valore" ai nostri pazienti SMA.

Il significato e l'importanza del "valore" per il nostro Servizio Sanitario Nazionale

Per affrontare le sfide attuali del nostro Servizio Sanitario Nazionale (SSN), occorre riorganizzare il sistema tenendo in considerazione le esigenze di tutti gli stakeholder e ponendo al centro il "valore". Il concetto di valore non deve riferirsi solo agli esiti di salute (*outcome*) relativi ai costi (43, 44), ma deve tener conto di quanto bene le risorse siano distribuite a differenti gruppi di popolazione (**valore allocativo**), di quanto queste risorse siano appropriatamente usate per raggiungere risultati di salute, relativamente ad individui con specifici bisogni, presenti nella popolazione (**valore tecnico**) e di quanto questi risultati di salute siano allineati al sistema valoriale di ciascun individuo e alle sue preferenze (**valore personale**) (45-47).

Nel 2019 l'*Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health* (EXPH) istituito dalla Commissione Europea, ha pubblicato un importante documento dal titolo *Opinion on Defining value in "value-based healthcare* (48). Il gruppo di esperti propone il modello di **"quadruple value", aggiungendo una quarta dimensione del valore: il valore sociale** o *societal value*.

L'EXPH propone, quindi, l'assistenza sanitaria basata sul valore come un concetto completo fondato su **quattro value-pillars**: un'assistenza adeguata per raggiungere gli obiettivi personali dei pazienti (**valore personale**), il conseguimento di migliori risultati possibili con le risorse disponibili (**valore tecnico**), un'equa distribuzione delle risorse tra tutti i gruppi di pazienti (**valore allocativo**) e il contributo dell'assistenza sanitaria alla partecipazione e alla connessione sociale (**valore sociale**).

Queste quattro dimensioni del "valore" assicurano i pilastri fondamentali dei sistemi sanitari basati sulla solidarietà: il principio di equità può essere assicurato da un'equa allocazione delle risorse, un'equa distribuzione può essere assicurata dal contributo dell'assistenza sanitaria alla coesione sociale, l'efficienza può essere garantita da un'ottimale allocazione delle risorse, la centralità del paziente e la qualità dell'assistenza possono essere garantite da un'interazione, mirata su benefici e danni per la salute, tra medici e pazienti (48).

Sulla base di quanto descritto, risulta evidente l'esigenza di prendere in esame e mettere a fuoco **un Sistema Value-Based di assistenza dedicato alle persone con SMA** con l'obiettivo di mettere concretamente il paziente al centro. Questa esigenza è strettamente collegata all'evidente impatto sociale di questa malattia e alle difficoltà crescenti di un SSN che, seppur attraversato da profonde trasformazioni organizzative e stretto nella morsa di una crescita esponenziale dei bisogni di salute, è chiamato ad assicurare una gestione unitaria e integrata di una patologia ad alta complessità come la SMA.

Capitolo 1 - Indagine conoscitiva presso un centro clinico di riferimento italiano

Elemento fondamentale per una corretta ed appropriata programmazione sanitaria è la conoscenza del *burden* epidemiologico, oltre che clinico, delle diverse patologie/bisogni di salute, alle/ai quali il nostro SSN è chiamato a rispondere attraverso l'erogazione di prestazioni sanitarie e servizi assistenziali.

Il momento conoscitivo, che si avvale dell'epidemiologia e, quindi, dei dati disponibili, è parte integrante della metodologia a supporto della Sanità Pubblica. Il valore dei dati risulta essere ancor più necessario se oggetto della programmazione è una patologia rara ad elevato impatto socio-economico come la SMA, in tutte le sue forme cliniche, e, ancor di più, in un contesto, come quello attuale, in cui sono diverse ed innovative le terapie disponibili per la gestione della malattia.

Ad oggi, tuttavia, non abbiamo dati pubblicati sul numero reale dei pazienti italiani con SMA.

In un articolo del 2018, pubblicato su *Orphanet Journal of Rare Diseases* (49), veniva riportato il numero di pazienti SMA (560 pazienti) afferenti ad un Registro Nazionale di patologia. I dati sul *burden* epidemiologico della SMA, pubblicati in letteratura, sono ad oggi eterogenei e, comunque, riferibili a studi diversi per popolazione *target* e disegno dello studio. Nell'articolo del 2019 di Marcellusi et al (25), ad esempio, viene riportata in Italia una prevalenza al 2018 di circa 850 pazienti con SMA. Considerando che l'incidenza della malattia è di circa 1 paziente su 10.000 nati vivi (4), in Italia si stima che ogni anno nascano circa 40/50 bambini con SMA e, pertanto, ad oggi, sarebbero circa 1.000 i pazienti italiani affetti da questa patologia.

Alla luce della indisponibilità, ad oggi, di un Registro Nazionale di patologia e al fine di valutare l'attuale *burden* epidemiologico della SMA in Italia e stratificarne la popolazione, in rapporto alle sue diverse forme e bisogni di salute, è stata condotta un'indagine conoscitiva in collaborazione con esperti clinici afferenti al Centro Nemo del Policlinico Universitario "Agostino Gemelli" - IRCCS di Roma.

Per la realizzazione di questa specifica attività è stato elaborato un questionario *ad hoc* da sottoporre ai clinici coinvolti nel progetto e finalizzato alla realizzazione di una *survey* per la rilevazione di dati epidemiologici sulla patologia oggetto di approfondimento.

La coorte selezionata per la rilevazione dei dati epidemiologici è quella di ISMAC Italia, consorzio a cui afferiscono 5 dei principali centri di riferimento italiani (Unit of Neuromuscular and Neurodegenerative Disorders, IRCCS Bambino Gesù Children's Hospital, Rome; Neurorehabilitation Unit, Neuromuscular Omnicentre Clinical Center, Niguarda Hospital, Milan; Department of Clinical and Experimental Medicine, A.O.U. Policlinico "G. Martino", University of Messina, Messina; Center of Experimental and Translational Myology, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa and Centro Clinico Nemo, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Rome) per la gestione dei pazienti con SMA (quindi circa l'80% del totale dei casi italiani).

Dai dati raccolti nel registro (**Tabella 1**) si evince, a novembre 2020, una popolazione di pazienti SMA geneticamente confermata pari a **519 pazienti, di cui 128 con SMA1, 217 con SMA2 e 174 con SMA3**. Volendo includere anche le forme di SMA0, SMA4 e i pazienti presintomatici si arriva ad un totale di 534 pazienti. Si precisa, però, che oggetto del presente studio saranno, su indicazione del *panel* di esperti coinvolti, solo le forme di SMA1, 2 e 3.

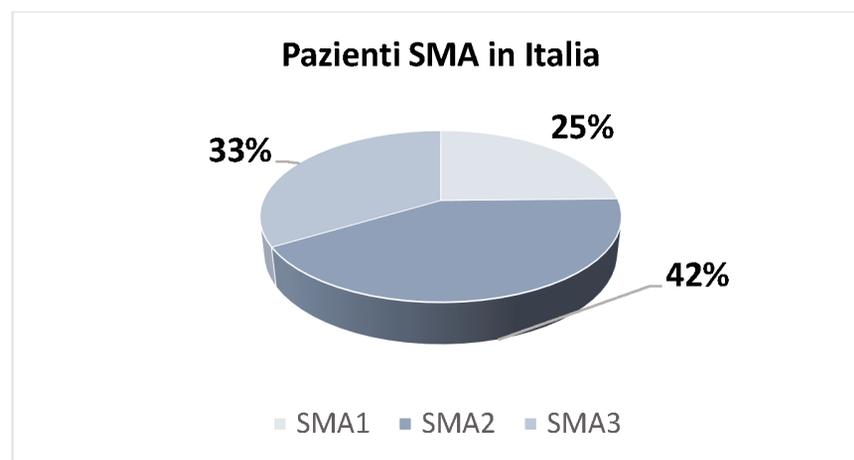
La principale forma di SMA, nella popolazione italiana considerata, risulta essere la SMA2 che rappresenta il 42% del totale (Figura 1).

Tabella 1 - Numero di Pazienti con Atrofia Muscolare Spinale geneticamente confermata attualmente afferenti ad ISMAC Italia

Numero di pazienti con SMA geneticamente confermata afferenti ad ISMAC Italia al 27.11.2020	SMA1	SMA2	SMA3
N totale: 519 (N pazienti:534 se incluse anche SMA 0, IV, presintomatici)	128	217	174

Nella coorte considerata non è stata evidenziata alcuna differenza significativa rispetto alla variabile "genere" (**Tabella 2**).

Figura 1 - Percentuale delle principali forme di Atrofia Muscolare Spinale in Italia (fonte Registro ISMAC Italia, al 27 novembre 2020)

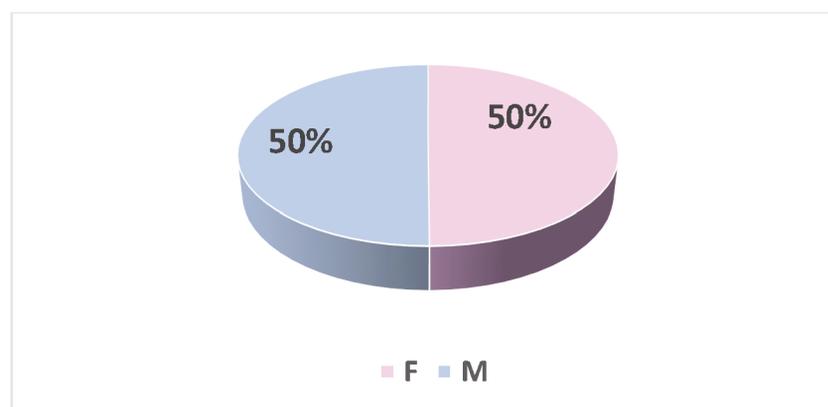


Infatti, la popolazione italiana di pazienti SMA si distribuisce equamente tra i due generi, maschile e femminile (**Figura 2**).

Tabella 2 - Distribuzione della popolazione con Atrofia Muscolare Spinale geneticamente confermata in studio, in rapporto al genere e stratificata per tipo di Atrofia Muscolare Spinale

Genere	SMA1 (N 128)	SMA2 (N 217)	SMA3 (N 174)
Femmine	69	100	90
Maschi	59	117	84

Figura 2 - Distribuzione in percentuale della popolazione con Atrofia Muscolare Spinale in studio in rapporto al genere



La **Tabella 3** e la **Tabella 4** riportano, rispettivamente, l'età media e l'età mediana alla diagnosi clinica dei pazienti con SMA geneticamente confermata, afferenti al Registro ISMAC Italia, al 27 novembre 2020. I valori riportati sono stratificati per tipologia di SMA.

Tabella 3 - Età media alla diagnosi clinica dei pazienti con Atrofia Muscolare Spinale geneticamente confermata (fonte: ISMAC Italia)

SMA1 (N 128)	SMA2 (N 216)	SMA3 (N 172)
0,51	1,56	8,12

Tabella 4 - Età mediana alla diagnosi clinica dei pazienti con Atrofia Muscolare Spinale geneticamente confermata (fonte: ISMAC Italia)

SMA1 (N 128)	SMA2 (N 216)	SMA3 (N 172)
0,50	1,28	3,66

Al fine di ottenere dati reali di incidenza è stato richiesto il numero di nuovi pazienti SMA (stratificati per tipologia di malattia) per anno ed è stato considerato l'intervallo temporale 2015-2020.

Come si evince dalla **Tabella 5**, al 2014 erano 323 i pazienti con SMA in Italia (limitati sempre alla coorte ISMAC Italia) (**Figura 3**). Di questi 37 con SMA1, 158 con SMA2 e 128 con SMA3.

Dalla **Figura 4** si evince come dal 2014 al 2020 sia aumentato il numero dei pazienti SMA seguiti presso i Centri afferenti ad ISMAC Italia, anche con un incremento del numero dei casi di SMA1, verosimilmente legato ad una maggiore sopravvivenza dovuta ad una adeguata presa in carico dei pazienti affetti dalla forma grave di malattia e dalla disponibilità di nuovi trattamenti.

Dal 2015 ad oggi, l'incidenza della malattia, in tutti i suoi sottotipi, è variabile con un picco di nuovi casi registrati, soprattutto per la SMA1, nel 2018 (**Figura 5**).

Tabella 5 - Numero di nuovi pazienti per anno (anni 2015-2020)

Anno	SMA1 (N 128)	SMA2 (N 217)	SMA3 (N 174)
Al 2014	37	158	128
2015	10	11	7
2016	18	16	8
2017	14	7	7
2018	29	16	13
2019	13	7	7
2020	7	2	4

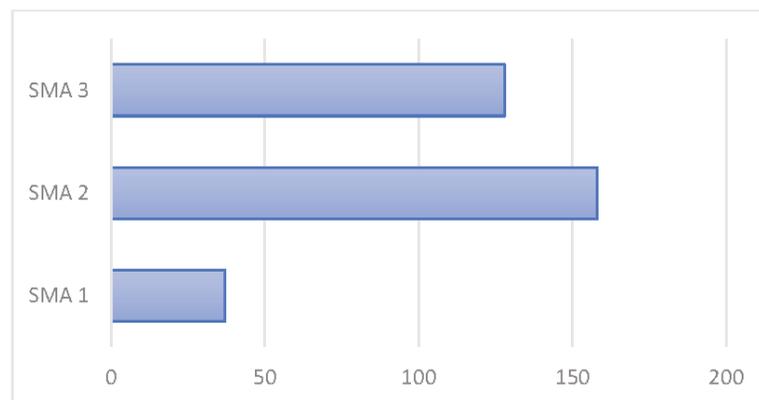
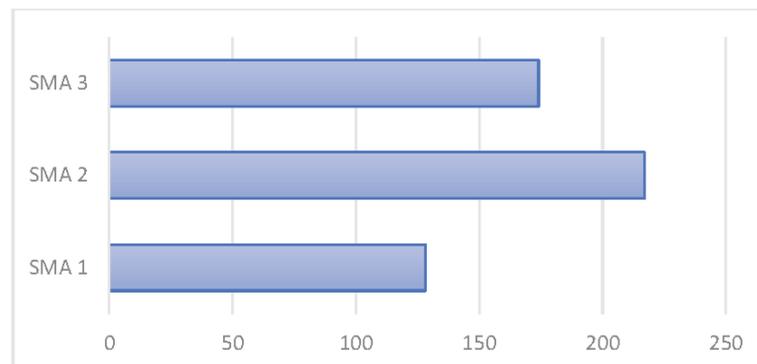
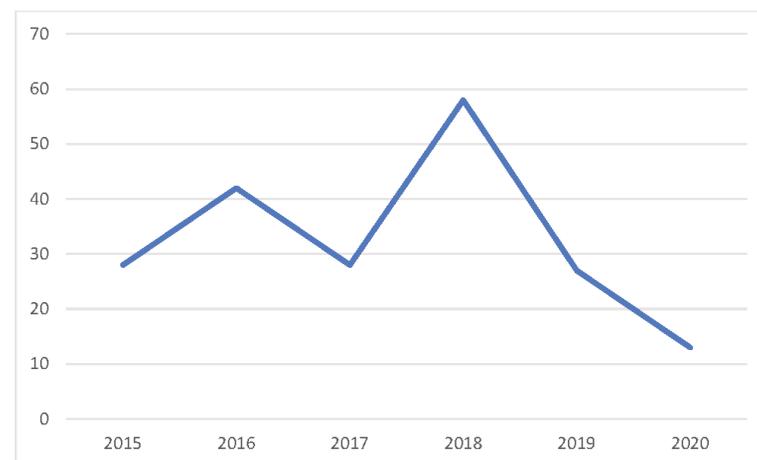
Figura 3 - Pazienti con Atrofia Muscolare Spinale afferenti ad ISMAC Italia al 2014

Figura 4 - Pazienti con Atrofia Muscolare Spinale afferenti ad ISMAC Italia al 2020**Figura 5** - Trend dei casi con Atrofia Muscolare Spinale incidenti (afferenti ad ISMAC Italia) per anno (anni 2015-2020)

Un altro dato rilevante ottenuto dalla nostra indagine è relativo alla distribuzione dei trattamenti ad oggi effettuati nella coorte in studio. **Circa il 53% dei pazienti italiani affetti da SMA è in trattamento con nusinersen e circa il 20% con altre terapie sperimentali (Figura 6).**

La **Tabella 6** riporta nel dettaglio la distribuzione dei trattamenti nella popolazione in studio, stratificata per tipologia di SMA.

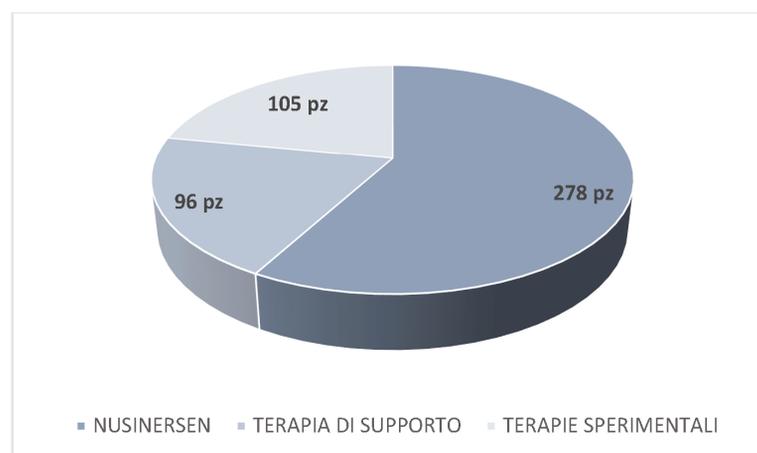
Figura 6 - Coorte di pazienti con Atrofia Muscolare Spinale in studio - distribuzione per trattamento

Tabella 6 - Trattamenti effettuati nella coorte di pazienti con Atrofia Muscolare Spinale geneticamente confermata SMA italiana (N 519) afferenti ad ISMAC Italia

Trattamento	SMA1 (N 128)	SMA2 (N 217)	SMA3 (N 174)
In trattamento con Nusinersen (ad ultima visita)	78	91	109
In terapia di supporto (ad ultima visita)	6	52	38
Altre terapie (sperimentali) (ad ultima visita)	24	65	16

Capitolo 2 - Atrofia Muscolare Spinale - *Cost of Illness* in Italia

Introduzione

L'Atrofia Muscolare Spinale (*Spinal Muscular Atrophy*, SMA), è una malattia genetica neuromuscolare rara del sistema nervoso che si manifesta quando il soggetto eredita da entrambi i genitori mutazioni nel gene responsabile della patologia. I pazienti affetti da SMA vanno, dunque, incontro ad un progressivo peggioramento della propria qualità di vita, che oltre a comportare l'impossibilità di svolgere un'attività lavorativa o di svolgere un'attività lavorativa al 100% della propria capacità produttiva, in alcuni casi comporta anche l'impossibilità di svolgere le semplici attività quotidiane (25). Per questo motivo, la maggior parte dei pazienti ha bisogno di assistenza da parte dei propri *caregivers*, i quali potrebbero incorrere nell'impossibilità di svolgere, totalmente o parzialmente, la propria attività lavorativa.

La patologia in oggetto è ancora oggi incurabile, ma sono attualmente disponibili nuove terapie innovative in grado di ridurre la progressione della malattia e migliorare la qualità di vita dei pazienti (e conseguentemente dei *caregivers*).

Ovviamente, alla scoperta di cure innovative, soprattutto nel caso di patologie rare, si affiancano necessità di carattere economico e di investimento per l'acquisto di tali terapie da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). In questo contesto, emerge il bisogno di analisi economiche dettagliate che permettano di comprendere la reale portata della malattia in oggetto, poiché ad un basso livello di qualità di vita e ad una bassa aspettativa di vita risultano associati ingenti costi per il SSN, per le famiglie e per la società.

Ad oggi, soprattutto a livello nazionale, le informazioni economiche sui costi generati dalla malattia sono scarsi (25). Da quanto descritto in letteratura si evince l'importante *burden* clinico ed economico della SMA (32). I pazienti con SMA, infatti, hanno un alto grado di morbilità, in particolare quelli diagnosticati durante l'infanzia. Notevoli sono i costi sostenuti dalle famiglie dei pazienti nonché quelli del SSN. Infatti, secondo quanto pubblicato sull'*Orphanet Journal of Rare Diseases* da uno studio tedesco (22), il costo medio della malattia, è di 70.566€ l'anno per paziente.

Obiettivo

L'obiettivo del presente lavoro è stato quello di stimare, attraverso un questionario somministrato alle Associazioni dei pazienti (FamiglieSMA e ASAMSI), il peso economico e sociale di questa malattia genetica in Italia, sviluppando un modello statistico-economico in grado di calcolare i costi diretti ed indiretti riconducibili alla SMA nel nostro contesto.

Nello specifico i costi presi in considerazione sono:

- *costi diretti*, associati alla patologia in termini di diagnosi, trattamento e gestione della malattia e possono risultare a carico del SSN o a carico del paziente (al netto del rimborso statale);
- *costi indiretti*, associati alla riduzione o alla totale perdita di produttività sul lavoro del paziente e dei suoi *caregivers* e calcolati in termini di giorni di lavoro perso a causa della patologia utilizzando il metodo del capitale umano;
- *spese out-of-pocket* sostenute dai pazienti e dalle loro famiglie.

Metodi

Il modello di *Cost-Of-Illness* (COI) rappresenta un'analisi dei costi sostenuti dalla società (costi indiretti), oltre che dal SSN (costi sanitari diretti), a causa di una specifica malattia. Per quanto concerne la metodologia di calcolo, l'approccio più comunemente utilizzato nella stima dei costi indiretti è quello del Capitale Umano (*Human Capital Approach*) (50). In base a tale metodo, la perdita di produttività è calcolata per il periodo che intercorre fra il momento dell'evento patologico e il ritorno all'attività lavorativa (o, nel caso delle malattie croniche, il raggiungimento dell'età pensionabile), mentre il parametro di monetizzazione ottimale è rappresentato dal reddito percepito dal paziente prima dell'insorgere della malattia. Nelle valutazioni economiche di questo tipo, sempre più di frequente vengono inclusi i costi indiretti in quanto essi rappresentano, spesso, una percentuale significativa del peso complessivo di una patologia e la loro esclusione potrebbe portare a sottostimare il *burden* economico complessivo della malattia. Lo studio di COI rappresenta uno strumento molto utile al fine di ottenere

un miglioramento qualitativo delle decisioni in sanità, soprattutto se affrontati da una prospettiva sociale. Gli studi di COI mettono in evidenza tutti quei costi che spesso vengono trascurati e che sono rappresentati dai costi a carico dei pazienti e dai costi a carico della società. Per la stima dei costi previdenziali, l'analisi ha preso in considerazione la Legge n. 289/1990 e la Legge n. 104/1992; in particolare con riferimento alla prima, relativa all'indennità di frequenza e che prevede che venga corrisposto un contributo economico mensile pari a 279,47€ (per l'anno 2017) agli invalidi civili minori d'età, si è assunta una fruizione minima del contributo (pari a 9 mesi) per i pazienti minorenni il cui *caregiver* ne avesse dichiarato la fruizione. Relativamente alle Legge n. 104/1992 la quale prevede che il *caregiver* del paziente la cui invalidità sia stata accertata usufruisca di tre giorni al mese di permesso retribuito per l'assistenza fornita al proprio familiare, la quantificazione della perdita di produttività è stata effettuata considerando il reddito giornaliero del rispondente.

Per la costruzione di questo modello economico è stato sviluppato e somministrato un questionario a clinici esperti afferenti alla Fondazione Policlinico "A.Gemelli" (FPG), IRCCS di Roma e alle Associazioni dei pazienti SMA al fine di identificare l'assorbimento di risorse direttamente imputabili al SSN, i costi indiretti (espressi in perdite - in termini di perdite di produttività - per il paziente e per il *caregiver*), e le spese *out-of-pocket* dei pazienti e delle loro famiglie.

Il questionario prevedeva diverse sezioni, elencate di seguito:

Sezione 1: Dati anagrafici

- Età
- Sesso
- Peso
- Stato civile
- Istruzione del *caregiver*
- Professione
- Regione di residenza

Sezione 2: Patologia dell'assistito affetto da Atrofia Muscolare Spinale

- Nutrizione, ventilazione ed interventi
- Trattamenti (inclusi trattamenti sperimentali)
- Esami di laboratorio nell'ultimo anno
- Scoliosi
- Altri esami strumentali
- Fisioterapia, terapia occupazionale e riabilitazione
- Ospedalizzazioni
- Dispositivi medici

Sezione 3: Costi diretti non sanitari

- Professionisti sanitari coinvolti nel processo di cura
- Altre forme di supporto sociale

Inoltre, per integrare le informazioni reperite tramite le Associazioni dei pazienti, alcune informazioni relative ai costi sanitari diretti, sono state completate o adattate utilizzando il questionario somministrato ai Clinici della FPG e relativi all'indagine conoscitiva sul *burden* epidemiologico della SMA descritta nel Capitolo 1 del presente Report.

Caratteristiche del campione

Alla fine dell'indagine, sono stati raccolti dati su 73 rispondenti (**Tabella 1**). Il 53,42% di questi era rappresentato da *caregiver* di pazienti con SMA, mentre il 46,58% dei rispondenti erano pazienti. Sul numero totale di pazienti che hanno partecipato alla *survey*, direttamente o mediante compilazione del questionario da parte dei *caregiver*, il 68% era costituito da pazienti di età >18 anni (49 pazienti) ed il 23% da pazienti di età <18 anni (23 pazienti). L'età media del nostro campione risulta essere pari a 30,28 anni, mentre il peso medio dei pazienti era 39,42 kg. Relativamente alla severità della condizione il 13,70% ha dichiarato di essere affetto da SMA1, il 49,32% da SMA2, il 32,88% da SMA3 e l'1,37% da SMA4 e SMA0. Per quanto concerne le caratteristiche cliniche del campione, nessun rispondente ha dichiarato di essere affetto da malformazioni cardiache congenite o da difetti del seno ventricolare. Un solo paziente ha dichiarato di avere un difetto del setto atriale, mentre il 34,25% ha dichiarato

di avere un'insufficienza respiratoria. Il 71,23% del campione presenta una forma di scoliosi e il 17,81% ha dichiarato di avere una forma di osteoporosi o di aver avuto fratture secondarie a traumi anche di lieve entità. Per quanto riguarda la funzionalità motoria e di movimento dei pazienti, circa il 70% dei rispondenti ha dichiarato di riuscire a stare seduto, il 13,70% di non riuscire a stare seduto e il 15,07% ha dichiarato di essere in grado di deambulare. Infine, per quanto riguarda il livello di istruzione dei pazienti e dei *caregiver* riportiamo i seguenti risultati: il 37% circa del campione analizzato ha conseguito una laurea (52,63% tra i *caregiver* e 20,59% tra i pazienti) e l'8% circa ha conseguito una formazione *post-laurea*. Il 53,42% del campione ha dichiarato di essere occupato.

Tabella 1 - Caratteristiche dei pazienti

Numero rispondenti analizzati	73
Pazienti	34
<i>Caregiver</i>	39
Maschi	39
Femmine	34
Età campione	30,28
Peso in Kg campione	39,42
Istruzione del <i>caregiver</i> e del paziente	
Laurea	27
Diploma di scuola superiore	29
Formazione <i>post-laurea</i>	6
Elementare e/o media	9
Occupati	39
Non occupati	34
Stratificazione del campione per tipo di Atrofia Muscolare Spinale*	
SMA1	10
SMA2	36
SMA3	24
SMA4	1
SMA0	1
Terapie specifiche per Atrofia Muscolare Spinale	
Pazienti in trattamento	50
Nusinersen	36 (49,22%)
Risdiplam	13 (17,81%)
Terapia genica	1 (1,37%)

*Un rispondente non ha indicato la tipologia di SMA da cui è affetto.

Valorizzazione dei driver di costo

I costi diretti sono stati valorizzati utilizzando tariffari nazionali e fonti in letteratura scientifica che riportassero costi inerenti al contesto sanitario italiano. Nello specifico: per la terapia farmacologica sono state utilizzate le liste di trasparenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per individuare i prezzi delle terapie utilizzate dai pazienti e i riassunti delle caratteristiche dei prodotti (RCP) per individuare una posologia media. Per quanto riguarda gli esami ematochimici, gli esami radiologici e le visite ambulatoriali o specialistiche è stato utilizzato il tariffario delle prestazioni ambulatoriali specialistiche (51). Per le ortesi e gli ausili si è fatto riferimento al nomenclatore tariffario delle protesi. Inoltre, per le ospedalizzazioni è stata utilizzata la lista dei *Diagnosis Related Groups* (DRG), individuando per ciascun ricovero, che veniva riportato all'interno del questionario, la tariffa appropriata. Infine, per quanto riguarda la fisioterapia, la neuropsicomotricità, la logopedia, la terapia occupazionale e altre attività quali l'ippoterapia o simili attività complementari, è stato sviluppato un modello di *activity-based costing* per quantificare il tempo dedicato da ciascun professionista sanitario coinvolto nel processo di cura, identificando il costo al minuto per ciascuno, con l'utilizzo del Contratto Collettivo Nazionale del Lavoro (CCNL). Di seguito vengono riportati i principali *driver* di costi medi (**Tabella 2**, **Tabella 3**, **Tabella 4**, **Tabella 5**) utilizzati nel modello per stimare il *burden* della SMA in Italia.

Tabella 2 - Vaccini ed esami ematochimici

Antibiotici nell'ultimo anno	14,33€
Effettuato vaccino antinfluenzale nell'ultimo anno?	16,00€
Effettuato vaccino pneumococcico nell'ultimo anno?	16,23€
Effettuato vaccino RSV (Virus Respiratorio Sinciziale) nell'ultimo anno?	15,00€
Acido valproico	10,45€
Sideremia	7,85€
Azotemia	4,20€
Transferrina	3,62€
Creatininemia	1,13€
Esame urine con proteinuria	2,17€
Transaminasi	2,40€
Sodio	1,02€
Ferritina	6,36€
Potassio	1,02€
Calcio	1,13€
Glicemia	1,35€
Vitamina D	15,86€
Emocromo	3,17€

Tabella 3 - Esami radiografici ed ospedalizzazioni

TAC	89,99€
RM	161,90€
Rx	30,54€
Ecografia	34,83€
Dexa Scan	161,90€
Vitamina D	15,86€
Calcio	1,13€
Fisioterapia/Neuropsicomotricità	20,66€
Inquadramento diagnostico	427,77€
Ricovero di controllo	427,77€*
Ricovero per esecuzione trattamento	1.470,00€
Ricovero chirurgico	427,77€
Ricovero per gestione complicanze	427,77€
Chirurgia specifica per la SMA	4.150,00€
Chirurgia del tendine	3.500,00€
Chirurgia della scoliosi	4.800,00€
Posizionamento PEG	738,55€
Tracheostomia	652,00€
Riduzione fratture ossee	258,00€
Altre procedure	549,52€

*Nel costo del ricovero di controllo è compresa anche l'iniezione intratecale. Le tariffe associate a tale procedura, a detta di esperti clinici del settore, non è abbastanza capiente per coprire il costo della procedura stessa. Per tale motivo sulla base di un *activity-based costing* condotto durante il progetto di ricerca, l'iniezione intratecale è stata valorizzata in un costo pari a 1.470,00€.

I costi per gli esami radiografici sono stati stimati utilizzando una media tra le prestazioni riportate nella Tabella 4.

Tabella 4 - Esami radiografici ed ospedalizzazioni

Costo medio TAC	
Tomografia computerizzata (tc) del capo	74,88€
Tomografia computerizzata (tc) del capo, senza e con contrasto	120,42€
Tomografia computerizzata (tc) del massiccio facciale	80,46€
Tomografia computerizzata (tc) del massiccio facciale, senza e con contrasto	127,80€
Tomografia computerizzata (tc) delle arcate dentarie [dentalscan]	92,97€
Tomografia computerizzata (tc) dell'orecchio	74,88€
Tomografia computerizzata (tc) dell'orecchio, senza e con contrasto	120,42€
Tomografia computerizzata (tc) del collo	74,88€
Tomografia computerizzata (tc) del collo, senza e con contrasto	120,42€

Tabella 4 - (segue) Esami radiografici ed ospedalizzazioni

Tomografia computerizzata (tc) delle ghiandole salivari	74,88€
Tomografia [stratigrafia] della laringe	27,90€
Costo medio risonanza	
Risonanza magnetica nucleare (rm) del cuore	120,08€
Risonanza magnetica nucleare (rm) del cuore, senza e con contrasto	187,13€
Risonanza magnetica nucleare (cine-rm) del cuore	232,80€
Risonanza magnetica nucleare (rm) della mammella	111,15€
Risonanza magnetica nucleare (rm) della mammella, senza e con contrasto	175,50€
Risonanza magnetica nucleare (rm) della mammella	120,08€
Risonanza magnetica nucleare (rm) della mammella, senza e con contrasto	187,13€
Risonanza magnetica nucleare (rm) della colonna	115,80€
Risonanza magnetica nucleare (rm) della colonna, senza e con contrasto	181,28€
Risonanza magnetica nucleare (rm) muscoloscheletrica	133,28€
Risonanza magnetica nucleare (rm) muscoloscheletrica, senza e con contrasto	204,15€
Angio-rm dell'arto superiore o inferiore	184,80€
Risonanza magnetica nucleare (rm) dell'addome superiore	120,08€
Risonanza magnetica nucleare (rm) dell'addome superiore, senza e con contrasto	187,13€
Angio rm dell'addome superiore	184,80€
Risonanza magnetica nucleare (rm) dell'addome inferiore e scavo pelvico	120,08€
Risonanza magnetica nucleare (rm) dell'addome inferiore e scavo pelvico, senza e con contrasto	187,13€
Costo medio radiografia	
Radiografia con contrasto delle ghiandole salivari	54,74€
Radiografia dei tessuti molli della faccia, del capo e del collo	15,24€
Radiografia del tratto faringo-crico-esofageo-cardiale	66,62€
Radiografia di arcata dentaria	10,33€
Radiografia con occlusale di arcata dentaria	9,30€
Radiografia del cranio e dei seni paranasali	22,21€
Radiografia della sella turcica	15,24€
Radiografia della colonna cervicale	18,08€
Radiografia della colonna toracica (dorsale)	17,30€
Radiografia della colonna lombosacrale	17,30€
Radiografia completa della colonna	34,60€
Radiografia del torace di routine, nas	15,49€
Radiografia della trachea	14,98€
Radiografia completa del tubo digerente	70,50€
Radiografia del tratto gastrointestinale superiore	50,10€
Radiografia dell'esofago con contrasto	37,44€
Radiografia dell'esofago con doppio contrasto	47,26€
Radiografia dello stomaco e del duodeno con doppio contrasto	59,39€
Radiografia del tratto gastrointestinale inferiore	29,95€
Radiografia del pancreas con contrasto	59,65€
Radiografia dell'apparato urinario	19,37€
Radiografia dell'addome	19,37€
Radiografia della spalla e dell'arto superiore	17,82€
Radiografia del gomito e dell'avambraccio	14,98€
Radiografia del polso e della mano	14,20€
Radiografia di pelvi e anca	17,56€
Radiografia del femore, ginocchio e gamba	21,17€
Radiografia del piede e della caviglia	17,82€
Radiografia completa degli arti inferiori e del bacino sotto carico	30,21€
Radiografia assiale della rotula	26,34€
Radiografia dello scheletro <i>in toto</i>	90,38€
Radiografia completa del lattante	22,47€
Costo medio ecografia	
Ecografia addome completo	60,43€
Ecografia di grossi vasi addominali	32,02€
Ecografia degli arti superiori o inferiori o distrettuale, arteriosa	24,79€
Eco(color)dopplergrafia degli arti superiori o inferiori o distrettuale	43,90€
(Laser)dopplergrafia degli arti superiori o inferiori	23,24€
Ecografia ostetrica	30,99€
Ecografia ovarica	22,98€
Ecografia ginecologica	30,99€
Ecografia della cute e del tessuto sottocutaneo	28,41€
Ecografia osteoarticolare	32,54€
Ecografia muscolotendinea	28,41€
Ecografia transesofagea del torace	50,61€

Tabella 4 - (segue) *Esami radiografici ed ospedalizzazioni*

Ecografia del pene	30,99€
Ecografia dei testicoli	30,99€
Ecografia transvaginale	43,38€
Ecografia transrettale	43,38€
Ecografia cardiaca	51,65€
Ecografia della mammella	35,89€
Ecografia della mammella	21,17€
Ecografia polmonare	35,89€
Ecografia dell'addome superiore	43,90€
Ecografia dell'addome inferiore	32,02€
Ecografia addome completo	60,43€
Ecografia di grossi vasi addominali	32,02€
Ecografia degli arti superiori o inferiori o distrettuale, arteriosa	24,79€
Ecografia ostetrica	30,99€
Ecografia ovarica	22,98€
Ecografia ginecologica	30,99€
Ecografia della cute e del tessuto sottocutaneo	28,41€
Ecografia osteoarticolare	32,54€
Ecografia muscolotendinea	28,41€
Ecografia transesofagea del torace	50,61€
Ecografia del pene	30,99€
Ecografia dei testicoli	30,99€
Ecografia transvaginale	43,38€
Ecografia transrettale	43,38€
Ecografia oculare	19,37€

Nella Tabella 5 vengono riportati i costi delle visite in regime ambulatoriale, tariffati secondo il nomenclatore delle prestazioni ambulatoriali specialistiche. Nella **Tabella 6**, invece, vengono riportati i costi associati agli ausili/ortesi, ai dispositivi quali tavolo di statica, dispositivi di posizionamento, carrozzina manuale/elettronica e *scooter*. Vengono altresì riportati i costi annuali correlati alla fisioterapia, la neuropsicomotricità e l'ippoterapia (**Tabella 7**). Tali costi sono stati stimati utilizzando il metodo dell'*activity-based costing* (52) (come nel caso dell'iniezione intratecale). Tale strumento è utile per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno degli interventi oggetto dell'analisi e si compone di tre fasi:

1. identificazione delle risorse, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività;
2. misurazione dei costi, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è effettuata la misurazione in termini di costo facendo riferimento a fonti quali: Tariffario DRG, Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, letteratura scientifica;
3. valorizzazione dei risultati: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi *driver* di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso.

Nello specifico, il costo al minuto dei professionisti sanitari è stato stimato tramite il CCNL e per quanto riguarda la fisioterapia e la neuropsicomotricità si sono assunte quattro sedute settimanali; relativamente all'ippoterapia si sono assunte due sedute settimanali e per quanto riguarda la terapia occupazionale e la logopedia si sono assunte tre sedute settimanali. Sulla base di queste informazioni sono stati stimati i costi annuali derivanti dalle terapie appena descritte.

Tabella 5 - *Costo visite effettuate in regime ambulatoriale*

Pediatra	20,66€
Ortopedico specialista	20,66€
Cardiologo	20,66€
Pneumologo	20,66€
Genetista	20,66€
Fisioterapista	20,66€
Logopedista	20,66€
Terapista occupazionale	20,66€
Terapista della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva	20,66€
Fisiatra	20,66€
Otorinolaringoiatra	20,66€
Psicologo/Psicoterapeuta	20,66€

Tabella 6 - Ausili e Ortési

AFO/tutore gamba-piede	135,29€
Tutori ad estensione progressiva per ginocchio	311,98€
Tutori caviglia-piede	144,59€
Ortesi/Plantari per scarpe	91,62€
KAFO	225,02€
Palmarì	43,55€
Tavolo di statica/altro dispositivo per la statica eretta	349,64€
Dispositivi di posizionamento (es. passeggino posturale, seduta posturale)	375,26€
Carrozzina manuale	817,40€
Carrozzina elettronica	1.475,05€
Scooter	2.608,73€

Tabella 7 - Fisioterapia, neuropsicomotricità, stretching, ippoterapia, logopedia e terapia occupazionale

Fisioterapia/Neuropsicomotricità	3.062,28€*
Stretching (ROM)	2.080,00€*
ippoterapia (ore mensili)	1.531,14€*
Terapia occupazionale	2.296,71€*
Logopedia	2.296,71€*

*Calcolate tramite *activity-based costing*.

Infine, nella **Tabella 8** vengono riportati i costi relativi al trattamento farmacologico con farmaci specifici per la SMA. In tale contesto, si tiene conto dell'incidenza con la quale i pazienti assumono i farmaci ipotizzando un costo totale annuo per ciascuna terapia e valorizzando il totale con una media pesata. Tale media risulta essere pari a 61.521,75€ a paziente.

Tabella 8 - Terapia farmacologica SMA

Tipo di terapia	%	Costo annuale terapie	Costo medio/paziente
Nusinersen*	49,22	315.000,00€	155.043,00€
Risdiplam	17,81	NA	NA
Terapia genica	1,37	2.155.124,65€	29.522,26€

*420.000,00€ primo anno, 210.000,00€ secondo anno.

Risultati

Nella presente Sezione vengono riportati i risultati dell'analisi di *cost-of-illness* derivanti dall'analisi dei dati ottenuti dalla *survey* condotta. Il presente paragrafo verrà suddiviso nelle seguenti sezioni: costi diretti, costi indiretti, e spese *out-of-pocket*.

Costi diretti

Nel seguente paragrafo vengono riportati i costi diretti sanitari identificati attraverso la *survey* condotta in collaborazione con le Associazioni dei pazienti SMA e i Clinici della FPG. Nello specifico vengono riportate tabelle riassuntive inerenti alle terapie utilizzate dai pazienti nell'orizzonte temporale di 1 anno, agli esami ematologici e radiografici a cui vengono sottoposti, alle sedute riabilitative e alle ospedalizzazioni e alle visite ambulatoriali specialistiche. Inoltre, vengono riportati i costi associati ad ausili e ortesi necessarie per la condizione oggetto di quest'analisi. Ogni tabella riporta il numero di pazienti che viene sottoposto alla terapia/procedura o usufruisce di ausili/ortesi, in modo tale da calcolare il costo totale ed il costo medio associato al singolo paziente. Si precisa che i costi derivanti da ausili e ortesi sono stati pesati per la percentuale effettiva di utilizzo da parte dei pazienti affetti da SMA. Nella Sezione conclusiva del presente Report verranno riportati i risultati stratificati per tipologia di SMA (SMA1, SMA2 e SMA3).

Dalla **Tabella 9**, il costo medio delle terapie prescritte ai pazienti SMA in 1 anno risulta essere pari a circa 146,05€, considerando, antibiotici, vaccini e integratori.

Tabella 9 - Terapia farmacologica

Terapia farmacologica	Si	No	Costo totale	Costo medio
Antibiotici nell'ultimo anno	22	51	315,26€	4,32€
Effettuato vaccino antinfluenzale nell'ultimo anno?	43	30	688,00€	9,42€
Effettuato vaccino pneumococcico nell'ultimo anno?	11	62	178,53€	2,45€
Effettuato vaccino RSV (Virus Respiratorio Sinciziale) nell'ultimo anno?	2	71	30,00€	0,41€
Salbutamolo/Albuterolo	27	46	9.450,00€	129,45€
Acido valproico	0	73		-€

Nella **Tabella 10** vengono riportati gli esami ematochimici. Anche in questo caso viene riportato il numero di esami effettuati dai pazienti nell'orizzonte temporale di 1 anno, al fine di stimare un costo medio per tale *driver*. Gli esami che vengono effettuati più spesso sono l'emocromo e la conta della Vitamina D, del potassio e del calcio. Il costo medio associato agli esami ematochimici nel paziente affetto da SMA, sulla base della nostra analisi risulta essere pari a 22,11€. I costi sono stati valorizzati utilizzando, anche in questo caso, il nomenclatore delle prestazioni ambulatoriali specialistiche.

Tabella 10 - Esami ematochimici

Esami ematochimici	N	Costo totale	Costo medio
Emocromo	67	212,39€	2,91€
Azotemia	22	92,40€	1,27€
Creatininemia	31	35,03€	0,48€
Transaminasi	35	84,00€	1,15€
Glicemia	46	62,10€	0,85€
Sideremia	19	7,85€	0,11€
Transferrina	26	94,12€	1,29€
Ferritina	36	130,32€	1,79€
Vitamina D	47	745,42€	10,21€
Sodio	35	35,70€	0,49€
Potassio	41	41,82€	0,57€
Calcio	42	47,46€	0,65€
Esame urine con proteinuria	32	69,44€	0,95€

Nella **Tabella 11**, seguendo la stessa metodologia delle tabelle precedenti, sono stati calcolati i costi relativi agli esami radiografici e all'utilizzo del busto ortopedico. In tale contesto, non essendo le informazioni raccolte specifiche per la tipologia di esame condotto, è stata utilizzata una media per i costi relativi a TAC, RM, RX, ecografia e dexta scan. Le tariffe utilizzate alla definizione del costo medio di tali procedure sono riportate nella Tabella 4. Il costo medio associato al singolo paziente per questa tipologia di esami risulta essere pari a 143,09€.

Tabella 11 - Esami radiografici e busto ortopedico

Esami radiografici e busto ortopedico	N	Costo totale	Costo medio
Busto ortopedico	26	3.822,00€	52,36€
TAC	11	989,91€	13,56€
RM	12	1.942,84€	26,61€
Rx	34	1.038,50€	14,23€
Ecografia	24	836,01€	11,45€
Dexta Scan	5	809,51€	11,09€

Per quanto riguarda la riabilitazione, i risultati sono riportati in **Tabella 12**. In questo caso il costo totale per le terapie indicate risulta essere 186.799,32€ per tutto il campione, con un valore medio a paziente che risulta essere pari a 2.558,89€.

Tabella 12 - Riabilitazione (Servizio Sanitario Nazionale)

Riabilitazione	N	Costo totale	Costo medio
Fisioterapia/Neuropsicomotricità	61		
Stretching (ROM)	48		
Esercizi di promozione delle funzioni	36		
Esercizi di rafforzamento	41	186.799,32€	2.558,89€
Eseguito dal fisioterapista	56		
Terapia occupazionale	10		
Logopedia	12		

Nella **Tabella 13** sono riportati i risultati relativi alle ospedalizzazioni. In tale contesto si è fatto riferimento alla lista dei DRG riportata nella Tabella 3. I risultati sono pesati considerando i pazienti che sono stati ospedalizzati nell'ultimo anno; a seconda della procedura alla quale venivano sottoposti è stato individuato il DRG di riferimento. Il costo medio risultante dai ricoveri nel campione analizzato risulta essere pari a 1.653,94€.

Tabella 13 - Ospedalizzazioni

Ospedalizzazioni	N	Costo totale	Costo medio
Il paziente è stato ospedalizzato nell'ultimo anno?	25	1.581,94€	541,76€
Inquadramento diagnostico	2	855,54€	11,72€
Ricovero di controllo	42	17.966,34€	246,11€
Ricovero per esecuzione trattamento	12	17.640,00€	241,64€
Ricovero chirurgico	3	1.283,31€	17,58€
Ricovero per gestione complicanze	6	2.566,62€	35,16€
Altro	3	1.648,55€	22,58€
Quanti ricoveri sono stati effettuati durante l'ultimo anno?	2,36		
Ventilazione polmonare	13		
Chirurgia specifica per la SMA	5	20.750,00€	284,25€
Chirurgia del tendine	0	- €	- €
Chirurgia della scoliosi	2	9.600,00€	131,51€
Posizionamento PEG	2	1.477,10€	20,23€
Tracheostomia	0	- €	- €
Riduzione fratture ossee	1	258,00€	3,53€
Altre procedure	13	7.143,72€	97,86€

Relativamente ad ausili e ortesi i risultati dell'analisi di *cost-of-illness* sono riportati in **Tabella 14**. Anche in questo caso, vengono riportati i dati di costo totale e costo medio. Nello specifico, il costo associato ad ausili e ortesi per il paziente affetto da SMA risulta essere pari a 2.717,35€ (spesa SSN).

Tabella 14 - Ausili e ortesi

Ausili e ortesi	N	Costo totale	Costo medio
Ortesi	21		
AFO/tutore gamba-piede	9	1.217,58€	16,68€
Tutori ad estensione progressiva per ginocchio	3	935,94€	12,82€
Tutori caviglia-piede	12	1.735,02€	23,77€
Ortesi/Plantari per scarpe,	6	549,72€	7,53€
KAFO	5		- €
Palmarì	3	217,74€	2,98€
Tavolo di statica/Salera/altro dispositivo per la statica eretta	16	1.048,92€	14,37€
Dispositivi di posizionamento (es. passeggino posturale, seduta posturale)	17	6.004,16€	82,25€
Carrozzina manuale	34	13.895,80€	190,35€
Carrozzina elettronica	47	50.151,70€	687,01€
Scooter	3	122.610,31€	1.679,59€
Altro	13		

Infine, vengono riportati i costi relativi alle visite ambulatoriali e specialistiche. In questo caso, una stratificazione specifica tra le visite effettuate tramite ricetta medica e in regime privato è stata condotta al fine di stimare il *burden* sui costi diretti sanitari e contestualmente eventuali spese *out of pocket*. Le spese sostenute dai pazienti e dalle loro famiglie saranno riportati in un paragrafo a parte, successivamente alla discussione inerente ai costi indiretti.

In **Tabella 15** vengono riportati i costi relativi alle visite che risultano in un costo medio per paziente, dalla prospettiva SSN e da quella di spesa *out of pocket* pari, rispettivamente, a 279,05€ e 914,38€. In tale contesto, si assume un costo medio per una visita privata specialistica pari a 150,00€.

Tabella 15 - Visite ambulatoriali o in regime privato

Visite ambulatoriali o in regime privato	N	Costo totale	Costo medio
Pediatra	24	495,84€	6,79€
Numero di visite nell'ultimo anno (tramite ricetta medica)	66	1.363,56€	18,68€
Numero di visite nell'ultimo anno (regime privato)	33	4.950,00€	67,81€
Ortopedico specialista	18		
Numero di visite nell'ultimo anno (tramite ricetta medica)	57	1.177,62€	16,13€
Numero di visite nell'ultimo anno (regime privato)	27	4.050,00€	55,48€
Cardiologo	15		
Numero di visite nell'ultimo anno (tramite ricetta medica)	43	888,38€	12,17€
Numero di visite nell'ultimo anno (regime privato)	11	1.650,00€	22,60€
Pneumologo	35		
Numero di visite nell'ultimo anno (tramite ricetta medica)	54	1.115,64€	15,28€
Numero di visite nell'ultimo anno (regime privato)	11	1.650,00€	22,60€
Genetista	7		
Numero di visite nell'ultimo anno (tramite ricetta medica)	14	289,24€	3,96€
Numero di visite nell'ultimo anno (regime privato)	0	- €	- €
Fisioterapista	52		
Numero di visite nell'ultimo anno (tramite ricetta medica)	433	8.945,78€	122,54€
Numero di visite nell'ultimo anno (regime privato)	229	34.350,00€	470,55€
Logopedista	9		
Numero di visite nell'ultimo anno (tramite ricetta medica)	49	1.012,34€	13,87€
Numero di visite nell'ultimo anno (regime privato)	5	750,00€	10,27€
Terapista occupazionale	9		
Numero di visite nell'ultimo anno (tramite ricetta medica)	7	144,62€	1,98€
Numero di visite nell'ultimo anno (regime privato)	18	2.700,00€	36,99€
Terapista della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva	17		
Numero di visite nell'ultimo anno (tramite ricetta medica)	125	2.582,50€	35,38€
Numero di visite nell'ultimo anno (regime privato)	9	1.350,00€	18,49€
Fisiatra	32		
Numero di visite nell'ultimo anno (tramite ricetta medica)	75	1.549,50€	21,23€
Numero di visite nell'ultimo anno (regime privato)	21	3.150,00€	43,15€
Otorinolaringoiatra	11		
Numero di visite nell'ultimo anno (tramite ricetta medica)	12	247,92€	3,40€
Numero di visite nell'ultimo anno (regime privato)	10	1.500,00€	20,55€
Psicologo/Psicoterapeuta	12		
Numero di visite nell'ultimo anno (tramite ricetta medica)	51	1.053,66€	14,43€
Numero di visite nell'ultimo anno (regime privato)	71	10.650,00€	145,89€

Costi indiretti

Come riportato nel paragrafo introduttivo, la seguente analisi ha una duplice prospettiva: quella del SSN e quella sociale. Utilizzando l'approccio del "capitale umano", ovvero andando a considerare le perdite di produttività del paziente e/o del *caregiver*, espresse in termini di giornate di lavoro perse a causa della condizione, è stato stimato il *burden* sociale della condizione oggetto dell'analisi. Anche in questo caso sono stati utilizzati i risultati del questionario (Sezione 1 e 3). Nell'analisi dei costi indiretti vengono considerate un numero di ore lavorative annuali pari a 2.080. Dall'analisi del questionario è emerso che il 60,53% dei *caregiver* ed il 44,12% dei pazienti sono lavoratori dipendenti. All'interno del questionario è stato richiesto, inoltre, se i rispondenti fossero beneficiari della legge n. 104/1992 per fare opportuni aggiustamenti alle giornate di lavoro perse e contestualmente alla stima dell'impatto sociale della SMA. Attraverso le professioni indicate, sono state stimate quattro classi lavorative con differenti retribuzioni salariali. Le classi considerate sono le seguenti: dirigenti (salario annuale pari a 113.790€; incidenza 1,03%), *middle management* (55.836€; incidenza: 3,90%), impiegati (30.140€; incidenza: 38,80%) e liberi professionisti (25.842€; incidenza: 56,28%). La media di giornate di lavoro perse durante un

mese risulta essere 2,3 per i pazienti e 2,9 per i *caregiver*. Nella **Tabella 16** vengono riportati i risultati dell'analisi dei costi indiretti per i pazienti affetti da SMA.

Tabella 16 - Costi indiretti (paziente)

Numero di pazienti rispondenti	34				
% occupati	44,12				
Classi lavorative	%	Salario medio	Salario orario		
<i>Senior executives</i>	1,03	113.790,00€	54,71€		
<i>Middle management</i>	3,90	55.836,00€	26,84€		
Impiegati	38,80	30.140,00€	14,49€		
Liberi professionisti, artigiani, professioni non qualificate	56,28	25.842,00€	12,42€		
	Si	No			
Beneficiari della legge n. 104/1992	30	8			
	78,95%	21,05%			
Beneficiari della legge n. 289/1990	15	54			
	21,74%	78,26%			
	Giornate/mese	Ore/mese			
Media giorni di lavoro perso	2,3	18,7			
Perdita di produttività (non beneficiari della Legge n. 104/1992)	% di pazienti in ciascuna classe lavorativa	N di pazienti in ciascuna classe lavorativa	Totale ore perse in 1 mese	Totale perdita di produttività in base alla retribuzione oraria	Costo annuo della perdita di produttività
<i>Senior executives</i>	1,03	0,4	6,53	357,45€	3.932,00€
<i>Middle management</i>	3,90	1,3	24,735	664,02€	7.304,19€
Impiegati	38,80	13,2	246,22	3.567,91€	39.246,98€
Liberi professionisti, artigiani, professioni non qualificate	56,28	19,1	357,17	4.437,50€	48.812,55€
Totale					99.295,72€

Sulla base dei risultati riportati nella Tabella 16, risulta esserci una perdita di produttività solo tra coloro che non sono beneficiari della Legge n. 104/1992. La perdita media di produttività tra i pazienti affetti da SMA lavoratori risulta essere pari a 2.305,63€ l'anno. Nell'analisi sono stati considerati anche i costi previdenziali derivanti dall'essere beneficiari della legge n. 289/1990. Il costo previdenziale medio associato ai pazienti affetti da SMA risulta essere pari a 729,05€ l'anno (valore pesato per coloro che beneficiano di tale legge). Nella **Tabella 17**, riportiamo i risultati relativi alle perdite di produttività dei *caregiver*; anche in questo caso si stimano perdite di produttività apprezzabili solo nel gruppo non beneficiario della Legge n. 104/1992. La perdita di produttività per i *caregiver* è leggermente superiore e risulta essere pari a 3.507,85€, mentre i costi previdenziali derivanti dalla Legge n. 289/1990 risultano essere pari in media a 706,03€.

Tabella 17 - Costi indiretti (caregiver)

Numero di caregiver rispondenti	38				
% occupati	60,53				
Classi lavorative	%	Salario medio	Salario orario		
Senior executives	1,03	113.790,00€	54,71€		
Middle management	3,90	55.836,00€	26,84€		
Impiegati	38,80	30.140,00€	14,49€		
Liberi professionisti, artigiani, professioni non qualificate	56,28	25.842,00€	12,42€		
	Si	No			
Beneficiari della legge 104/1992	36	2			
	94,74%	5,26%			
Beneficiari della legge 289/1990	8	30			
	21,05%	78,95%			
	Giornate/mese	Ore/mese			
Media giorni di lavoro perso	2,96	23,7			
Perdita di produttività (non beneficiari della Legge n. 104/1992)	% di pazienti in ciascuna classe lavorativa	N di pazienti in ciascuna classe lavorativa	Totale ore perse in 1 mese	Totale perdita di produttività in base alla retribuzione oraria	Costo annuo della perdita di produttività
Senior executives	1,03	0,4	9,258815702	506,52€	5.571,71€
Middle management	3,90	1,5	35,05123087	940,92€	10.350,16€
Impiegati	38,80	14,7	348,9061876	5.055,78€	55.613,63€
Liberi professionisti, artigiani, professioni non qualificate	56,28	21,4	506,1170991	6.288,02€	69.168,20€
Totale					140.703,71€

Spese out of pocket

In questo paragrafo vengono riportate le spese sostenute dai pazienti e dalle famiglie per il trattamento della condizione oggetto dell'analisi. Nello specifico dalle risultanze del questionario sono stati stimati i costi diretti non sanitari relativi alle insegnanti di sostegno, la presenza di una *baby-sitter*, i costi di trasporto ed i giorni di pernottamento in una struttura privata. In tale contesto sono state anche valorizzate le visite effettuate in regime privato nell'ultimo anno. Per la stima delle spese *out-of-pocket* alcune assunzioni sono state fatte consultando fonti di letteratura grigia o siti *internet* per individuare le tariffe medie inerenti al costo medio di una camera d'albergo/struttura privata, il costo medio di un biglietto di viaggio con il treno o con l'aereo ed il costo medio di un viaggio in automobile (considerando carburante e eventuale casello autostradale). Nella tabella sottostante (**Tabella 18**) vengono riportati i costi medi, pesati per la quantità di rispondenti che usufruivano dei servizi elencati o che si spostavano per raggiungere il centro di cura dalla regione di provenienza. I *driver* associati ad una maggior spesa per il paziente e per i loro *caregiver*, secondo la nostra analisi, sono quelli relativi all'insegnante di sostegno e alle visite effettuate in regime privato che costano, rispettivamente, in media 805,00€ e 609,59€. Le spese relative al tutore e alla *baby-sitter* risultano essere pari 349,04€ e 249,32€. Oltre ciò, i costi medi legati ai trasporti con automobile, treno, aereo o altro, risultano essere in media pari a, rispettivamente, 25,89€, 4,93€, 8,22€ e 2,74€ (spese stimate considerando il rapporto di pazienti che si sposta dalla regione di provenienza rispetto a coloro i quali vengono curati in un centro vicino al proprio domicilio). Infine, il costo medio sostenuto dalle famiglie o dal paziente SMA per il pernottamento in una struttura privata (dato riferito ad un orizzonte temporale di 3 mesi) risulta pari a 127,59€.

Tabella 18 - *Spese out of pocket*

Insegnante di sostegno	805,00€
Baby-sitter	249,32€
Tutore (diverso da caregiver)	349,04€
Automobile	25,89€
Treno	4,93€
Aereo	8,22€
Altro	2,74€
Giorni di pernottamento in struttura privata negli ultimi 3 mesi a causa della condizione	127,59€
Numero visite effettuate in regime privato nell'ultimo anno	609,59€

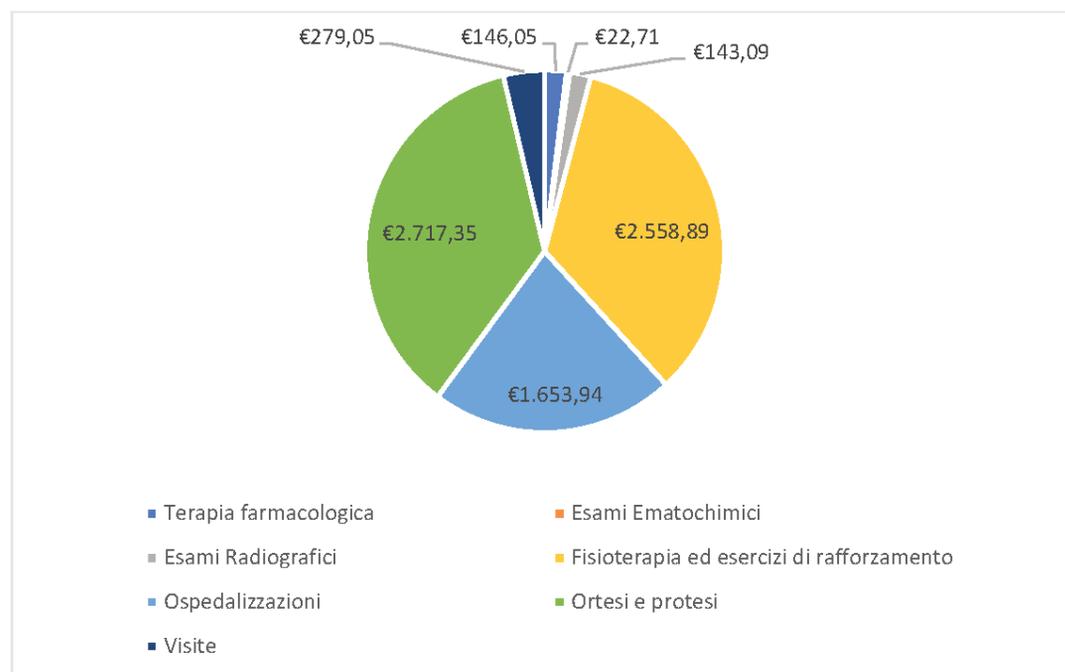
Si precisa, inoltre, che per le spese *out of pocket*, non sono state rilevate quantitativamente, nella nostra *survey*, informazioni sul numero di ausili/ortesi acquistati direttamente dai pazienti/caregiver - e, quindi, non erogati dal SSN per indisponibilità di fondi da parte delle Aziende Sanitarie Locali - o sul materiale per la riabilitazione domiciliare che non viene fornito dal centro riabilitativo.

Risultati

Tenuto conto delle stime riportate nei paragrafi precedenti, in questa Sezione vengono presentati i risultati totali della nostra analisi. **Il costo totale di un paziente SMA risulta essere pari a 19.884,47€** considerando i costi diretti sanitari (7.521,10€) che rappresentano il 37,82% della spesa totale, i costi indiretti (10.207,25€) che rappresentano il 51% della spesa ed, infine, le spese *out-of-pocket* che rappresentano il 10,84% della spesa essendo valorizzate in 2.156,10€ (Tabella 19). Per quanto riguarda i costi diretti nella Figura 1 si evince come l'assorbimento di risorse più ingente per il SSN risulta essere associato agli ausili e alle ortesi, alla fisioterapia e agli esercizi di rafforzamento e alle ospedalizzazioni/interventi chirurgici. Gli esami ematochimici, radiografici e le visite rappresentano una piccola parte dell'assorbimento di risorse legato al *burden* della SMA.

Tabella 19 - *Risultati cost-of-illness (totale campione)*

Costi diretti	
Terapia farmacologica	146,05€
Esami ematochimici	22,71€
Esami radiografici	143,09€
Fisioterapia ed esercizi di rafforzamento	2.558,89€
Ospedalizzazioni	1.653,94€
Ortesi e ausili	2.717,35€
Visite	279,05€
Totale costi diretti	7.521,10€
Costi indiretti (totali campione) e costi sociali	
Costi indiretti	8.389,48€
Costi sociali	1.817,79€
Totale costi indiretti	10.207,28€
Spese OOP	
Totale OOP	2.156,10€

Figura 1 - Costi diretti sanitari

L'analisi non tiene conto dei farmaci specifici per la SMA. Secondo le nostre stime il costo medio per un paziente SMA in termini di terapia farmacologica specifica risulta essere pari a 61.521,75€. Alcune delle terapie elencate non erano e non sono ancora disponibili nel nostro contesto, al momento dell'analisi, e, pertanto, sono state fatte delle assunzioni relativamente al prezzo dei farmaci (**Tabella 20**).

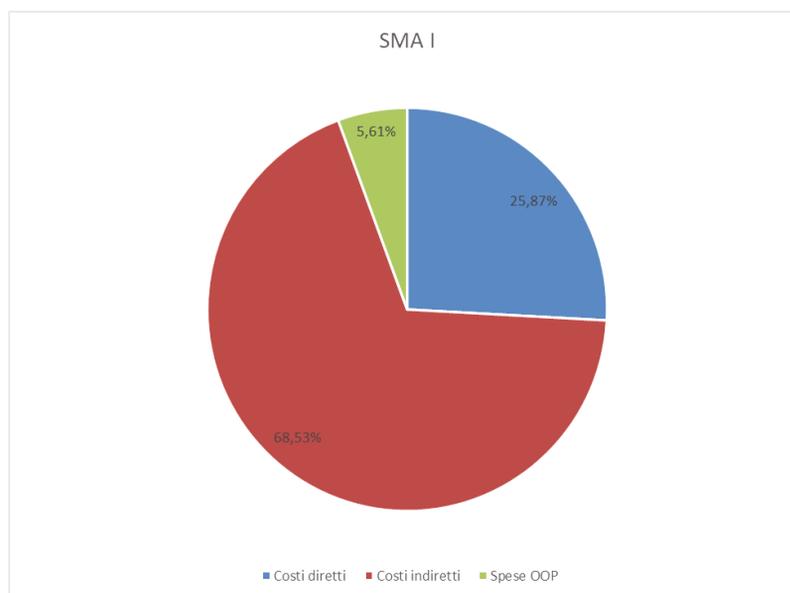
Tabella 20 - Terapie dell'Atrofia Muscolare Spinale

Classi lavorative	%	Salario medio	Salario orario
Nusinersen	49,22	315.000,00€	155.043,00€
Risdiplam	17,81	- €	- €
Terapia genica	1,37	2.155.124,65€	29.522,26€
Terapia farmacologica SMA			61.521,75€

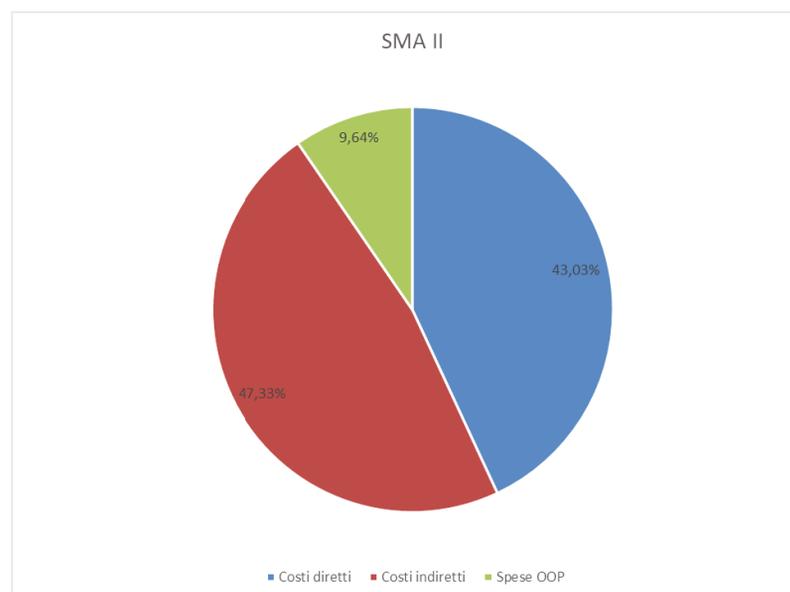
In conclusione, riportiamo i risultati della nostra analisi stratificati per tipologia di SMA escludendo i costi della terapia farmacologica specifica riportati nella Tabella 20.

Risultati: Atrofia Muscolare Spinale di tipo 1

Isolando i pazienti con SMA1, i dati della nostra *survey* producono i seguenti risultati: i costi diretti risultano essere pari a 9.518,99€; i costi indiretti risultano essere pari a 25.219,41€ ed i costi OOP pari a 2.064,00€. Come si evince dalla **Figura 2**, i costi indiretti raggiungono il 68,53% del totale del burden nei pazienti affetti da SMA1, per un totale di 36.802,40€.

Figura 2 - Risultati Atrofia Muscolare Spinale 1**Risultati: Atrofia Muscolare Spinale di tipo 2**

Isolando i pazienti con SMA2, i dati della nostra *survey* producono i seguenti risultati: i costi diretti risultano essere pari a 7.650,64€; i costi indiretti risultano essere pari a 26.111,11€ ed i costi OOP pari a 1.713,89€. Come si evince dalla **Figura 3**, i costi indiretti raggiungono il 47,33% del totale del *burden* nei pazienti affetti da SMA2 per un totale di 17.779,29€.

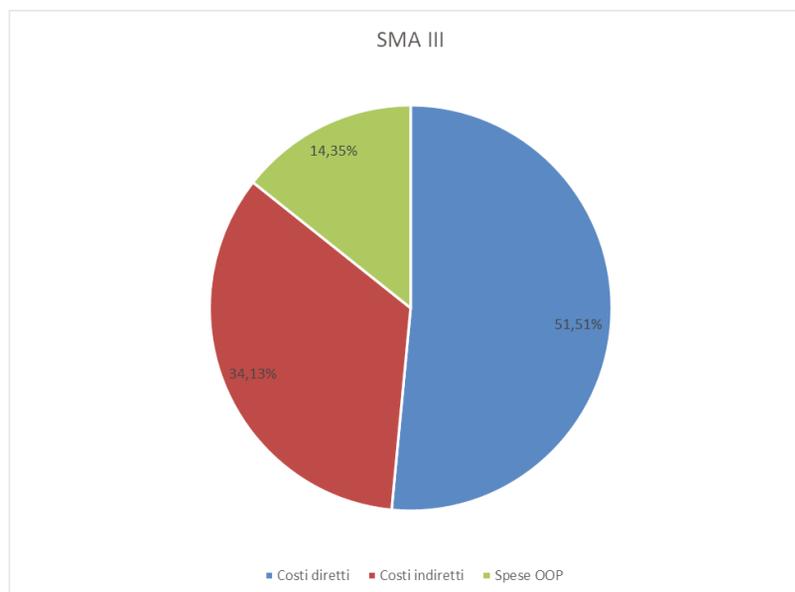
Figura 3 - Risultati Atrofia Muscolare Spinale 2

Risultati: Atrofia Muscolare Spinale di tipo 3

Infine, isolando i pazienti con SMA3, i risultati della nostra *survey* producono i seguenti risultati: i costi diretti risultano essere pari a 6.418,36€; i costi indiretti risultano essere pari a 4.252,98€ ed i costi OOP pari a 1.788,33€. Come si evince dalla **Figura 4**, i costi indiretti raggiungono il 34,13% del totale del *burden* nei pazienti affetti da SMA3, per un totale di 12.459,67€

Ricordiamo che nelle analisi soprariportate, stratificate per tipologia di SMA, non si tiene conto della terapia farmacologica specifica per la malattia.

Figura 4 - Risultati Atrofia Muscolare Spinale 3



Conclusioni

Lo studio ha evidenziato un costo medio annuo per un paziente affetto da SMA in Italia pari a 19.884,47€ (a esclusione dei costi della terapia farmacologica specifica per la SMA). In conclusione, la SMA produce in Italia notevoli costi non facilmente visibili in quanto costituiti per la maggior parte da costi a carico del paziente e da costi indiretti valutati in termini di perdita di produttività sul lavoro. L'obiettivo di questo lavoro è stato proprio quello di fornire una misura di tali costi che andasse a colmare una lacuna dovuta alla scarsità di studi effettuati sulla patologia a livello internazionale, e una parziale assenza degli stessi a livello nazionale. Difatti, a nostra conoscenza l'unico studio pubblicato sul tema è quello di Marcellusi et al. del 2019 (25). Questo studio si propone di arricchire lo studio condotto in precedenza nel nostro contesto, costituendo un valido supporto per i decisori e per la valutazione economica di nuovi ipotetici trattamenti, i quali, molto spesso, non vengono valutati nel caso di malattie rare a causa della bassa incidenza di queste ultime.

Conclusioni

In un'epoca contrassegnata da pressioni economiche crescenti, i sistemi sanitari di tutto il mondo devono fare fronte ad una serie di sfide legate all'aumento dei costi e alla conseguente necessità di perseguire maggiore efficienza e, allo stesso tempo, all'esigenza di garantire a tutti i cittadini l'accesso ad un'assistenza sanitaria di qualità (43). La dicotomia tra il vincolo delle risorse da un lato e, dall'altro, l'aumento incontrollato della domanda di servizi sanitari e l'avvento di tecnologie sempre più innovative e costose mina fortemente la tutela del *welfare* pubblico (53). La sostenibilità economico-finanziaria dei sistemi sanitari e l'ottimale allocazione delle risorse sono divenute, pertanto, questioni sempre più centrali nell'esercizio della tutela della salute (54, 55). L'incremento della spesa sanitaria ha, infatti, determinato una sempre maggiore attenzione a questioni di efficienza economica anche nei sistemi sanitari basati su principi universalistici (56). Una delle aree di maggior interesse è l'accesso ai farmaci e quindi ai trattamenti, dato che la spesa per le nuove molecole ha superato, come noto, la crescita del Prodotto Interno Lordo o di altri ambiti di spesa sanitaria, sia per il maggior numero di nuovi farmaci disponibili che per l'aumento dei prezzi rispetto alle precedenti alternative terapeutiche (57).

Se in passato la decisione di introdurre una nuova tecnologia poneva all'attenzione soprattutto questioni di efficacia, oggi non è possibile prescindere da concomitanti valutazioni di sostenibilità all'interno del sistema (56). Pertanto, obiettivo comune a tutti gli *Stakeholder* deve essere quello di fornire un'assistenza sanitaria di elevato valore, da cui Pazienti, *Payer*, *Provider* e Fornitori possano trarre vantaggio, con conseguente incremento della sostenibilità economica. Ciò richiede il perseguimento di un sistema *patient-centered* e un processo di convergenza delle organizzazioni sanitarie verso un'assistenza *value-based*. L'attuazione di tale passaggio è possibile spostando l'attenzione dal volume e dalla redditività delle singole prestazioni fornite al miglioramento continuo degli *outcome*, conseguiti sia per il singolo paziente sia per la popolazione servita. Ciò è attuabile superando l'attuale frammentazione dell'offerta dei servizi sanitari, operando per la programmazione a livello nazionale di un *set* per patologia in cui le prestazioni siano inserite in percorsi definiti e concentrati nelle sedi di erogazione più adeguate a fornire un'assistenza sanitaria di alto valore. Questa trasformazione è realizzabile non attraverso singoli passaggi, ma tramite l'attuazione di una strategia globale, definita "value agenda" (58, 59) che tenga conto, nel caso dell'Italia così come di altri Paesi europei, delle peculiarità del modello del *Welfare State*. In questa prospettiva, il valore consiste nei risultati clinici ottenuti sul Paziente in rapporto ai costi sostenuti per raggiungerli e migliorare il valore richiede di migliorare uno o più *outcome* senza aumentare i costi e/o ridurre i costi senza compromettere gli *outcome*. Il concetto di valore abbraccia e supera quindi quello di efficienza, tenendo nella giusta considerazione tanto i costi quanto i risultati clinici (52).

L'evoluzione verso un'assistenza sanitaria *high-value* deve provenire dall'interno dei sistemi sanitari e deve prevedere il coinvolgimento di tutti gli *Stakeholder* - Governi, Industrie, Pazienti e *Provider* - ciascuno dei quali ha un ruolo chiave da svolgere per accelerare il processo di trasformazione e migliorare il valore dell'assistenza, con ricadute positive per l'intera collettività (59).

Inoltre, una solida conoscenza dei punti di forza e di debolezza degli attuali modelli organizzativi, unita alla capacità di trasformare dati rilevanti in informazioni pertinenti, consentiranno ai *manager* dei sistemi sanitari di prendere decisioni appropriate, basate su prove di efficacia concrete, garantendo ai cittadini un accesso equo e tempestivo a trattamenti innovativi (60). In tale contesto, al fine di coniugare sostenibilità e accesso all'innovazione secondo la prospettiva della *Value Based Health Care* (VBHC), appare indispensabile introdurre, diffondere ed implementare strumenti *evidence-based*, orientati alla razionalizzazione delle risorse disponibili, secondo logiche di equità sociale e, soprattutto, di efficienza allocativa (61). Da qui il crescente interesse da parte di *policy* e *decision maker* nei confronti di approcci volti ad ottimizzare l'utilizzo delle risorse e a perseguire la sostenibilità economico-finanziaria dei sistemi sanitari (54).

Secondo quanto recentemente proposto dall'*Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health* (EXPH) della Commissione Europea (48), un'assistenza sanitaria basata sul valore (VBHC) deve essere considerata come un concetto globale basato su quattro *value-pillars*: valore personale, valore tecnico, valore allocativo e valore sociale.

Inoltre, l'EXPH identifica alcune iniziative necessarie per aumentare il "valore" (e ridurre gli sprechi), quali:

1. implementare iniziative centrate sul paziente, favorendo processi decisionali condivisi;
2. riallocare le risorse da un'assistenza sanitaria di basso valore ad una di alto valore: disinvestire per reinvestire;
3. lavorare su inappropriata e variazioni ingiustificate;

4. lottare contro corruzione, frode e uso improprio delle risorse;
5. aumentare il valore pubblico nella ricerca biomedica e sanitaria;
6. creare politiche regolatorie per un accesso equo a farmaci di alto valore (ma costosi);
7. incentivare una più equa distribuzione e un uso più ottimale delle risorse.

Sulla base di quanto descritto e dalle analisi riportate nei precedenti Capitoli del presente Report risulta evidente come anche per la SMA sia necessaria una strategia a lungo termine, promossa da un solido sistema di *Governance*, al fine di realizzare un cambiamento culturale che consenta di investire risorse in un'assistenza sanitaria di alto valore. La SMA è caratterizzata da un onere importante per l'assistenza sanitaria ed è associata, in tutte le sue forme, ad un elevato *burden of disease* legato, da un lato, al costo per le terapie farmacologiche e, dall'altro, ai costi diretti e indiretti che vengono generati dalla gestione della patologia. Il nostro studio ha evidenziato un costo medio annuo per un paziente affetto da SMA in Italia pari a 19.884,47€ (a esclusione dei costi della terapia farmacologica specifica per la SMA). Isolando i pazienti con SMA1, i nostri dati, evidenziano che i costi diretti risultano essere pari a 9.518,99€; i costi indiretti risultano essere pari a 25.219,41€ ed i costi OOP pari a 2.064,00€. I costi indiretti raggiungono il 68,53% del totale del *burden* nei pazienti affetti da SMA1, per un totale di 36.802,40€.

Isolando, invece, i pazienti con SMA2, la nostra analisi evidenzia che i costi diretti risultano essere pari a 7.650,64€; i costi indiretti risultano essere pari a 26.111,11€ ed i costi OOP pari a 1.713,89€. Per la SMA di tipo 2 i costi indiretti raggiungono il 47,33% del totale del *burden of disease*, per un totale di 17.779,29€. Infine, isolando i pazienti con SMA3, la nostra analisi evidenzia che i costi diretti risultano essere pari a 6.418,36€; i costi indiretti risultano essere pari a 4.252,98€ ed i costi OOP pari a 1.788,33€. Per la SMA3 i costi indiretti raggiungono il 34,13% del totale del *burden* di malattia, per un totale di 12.459,67€.

Ricordiamo che nelle analisi condotte non si tiene conto dei farmaci specifici per la SMA oggi disponibili, il cui costo medio per paziente, secondo le nostre stime, risulta essere pari a 61.521,75€.

Anche sulla base delle analisi condotte, risulta fondamentale e prioritario un sistema di gestione *value-based* della SMA che sia in grado di migliorare e garantire la diagnosi precoce di malattia mediante, ad esempio, implementazione dello screening neonatale; il trattamento adeguato dei pazienti e l'ottimizzazione dell'assistenza sanitaria; e che sia in grado di valutare pienamente l'impatto e il beneficio delle diverse opportunità terapeutiche in rapporto al reale bisogno di salute del paziente che ne è affetto.

È fondamentale, dunque, anche in funzione dell'innovazione dirompente che ha caratterizzato questi ultimi anni la gestione della patologia (abbiamo ad oggi tre terapie per la SMA) considerare nei processi decisionali e, in generale, nella gestione della malattia, il valore complessivo delle tecnologie sanitarie disponibili e di quelle future (Figura 5).

Figura 5 - La gestione value-based dei pazienti con Atrofia Muscolare Spinale



Per garantire un accesso tempestivo, anche in contesti di incertezza sull'effettivo valore aggiunto delle innovazioni tecnologiche, è indispensabile lo sviluppo di una collaborazione e compartecipazione di tutti gli *stakeholder* pubblici e privati per lo sviluppo di politiche di finanziamento innovative e la raccolta di dati basati su "real world evidence", sul valore potenziale ed effettivo delle innovazioni e sui costi diretti ed indiretti evitati nel medio-lungo periodo.

Assieme all'integrazione dei processi di innovazione tecnologica e trasformazione digitale lungo tutte le fasi della presa in carico del paziente, è altrettanto fondamentale ripensare l'organizzazione e la *governance* del sistema, favorire le competenze e le motivazioni del personale e rivedere la relazione fra operatori e pazienti, tra *stakeholder* pubblici e privati, facendo convergere tutti gli attori dell'ecosistema sanità verso lo sviluppo di un SSN sostenibile, con la persona al centro dei processi di prevenzione e cura.

È solo tramite questo cambio culturale, strategico, procedurale e tecnologico integrato che si può sviluppare una sanità basata sul valore, dove si pratici una medicina personalizzata, predittiva, preventiva e partecipativa, che sia accessibile e sostenibile, e per questo capace di generare valore e mantenere la salute ed il benessere degli individui, delle comunità e della società nel suo insieme.

Riferimenti bibliografici

1. UNIAMO. Federazione Italiana Malattie Rare. Rapporto MonitoRare 2021. Settimo rapporto sulla condizione delle persone con Malattia Rara in Italia. Disponibile sul sito: https://uniamo.org/wp-content/uploads/2021/07/UNIAMO_2021_07_05_OK.pdf.
2. Stéphanie Nguengang Wakap, Deborah M. Lambert, Annie Olry, Charlotte Rodwell, Charlotte Gueydan, Valérie Lanneau, Daniel Murphy, Yann Le Cam, Ana Rath “Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database”, *European Journal of Human Genetics*, 16 September 2019.
3. D’Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Nov 2; 6: 71.
4. Orphanet Italia. Atrofia Muscolare Spinale prossimale. Disponibile sul sito: www.orpha.net/ (ultimo accesso 23 luglio 2021).
5. MacLeod MJ, Taylor JE, Lunt PW, Mathew CG, Robb SA. Prenatal onset spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 1999; 3 (2): 65-72.
6. Renske I Wadman, Marc D Jansen, Marloes Stam, Camiel A Wijngaarde, Chantall A D Curial, Jelena Medic et al. Intragenic and structural variation in the SMN locus and clinical variability in spinal muscular atrophy. *Brain Commun*. 2020 Jun 8; 2 (2): fcaa075.
7. Rouzier C, Chaussonot A, Paquis-Flucklinger V. Molecular diagnosis and genetic counseling for spinal muscular atrophy (SMA). *Arch Pediatr*. 2020 Dec; 27 (7S): 7S9-7S14.
8. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Spinraza». (Determina n. 1611/2017). (17A06571). GU Serie Generale n.226 del 27 settembre 2017.
9. Pane M, Palermo C, Messina S et al. Italian EAP working group. Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function. *Neuromuscul Disord*. 2018 Jul; 28 (7): 582-585.
10. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. CHERISH Study Group. Nusinersen versus ShamControl in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018 Feb 15; 378 (7): 625-635.
11. Messina S, Pane M, Sansone V, et al. Italian EAP working Group. Expanded access program with Nusinersen in SMA type I in Italy: Strengths and pitfalls of a successful experience. *Neuromuscul Disord*. 2017 Dec; 27 (12): 1.084-1.086.
12. Sansone VA, Albamonte E, Salmin F et al. Italian EAP working group. Intrathecal nusinersen treatment for SMA in a dedicated neuromuscular clinic: an example of multidisciplinary and integrated care. *Neurol Sci*. 2019 Feb; 40 (2): 327-332.
13. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Zolgensma». (Determina n. DG/277/2021). (21A01554). GU Serie Generale n.62 del 13 marzo 2021.
14. K Talbot and EF Tizzano. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene Therapy* (2017) 24, 529-533.
15. Janbernd Kirschner, Nina Butoianu, Nathalie Goemans, Jana Haberlova, Anna Kostera-Pruszczyk, Eugenio Mercuri et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Sep; 28:38-43.
16. Sohita Dhillon. Risdiplam: First Approval. *Drugs*. 2020 Nov; 80 (17): 1.853-1.858.
17. EMA. First oral treatment for spinal muscular atrophy (SMA) recommended for approval. Febbraio 2021. Disponibile sul sito: www.ema.europa.eu/en/news/first-oral-treatment-spinal-muscular-atrophy-sma-recommended-approval.
18. Treat-NMD. Neuromuscular Network. Linee diagnostiche e terapeutiche per i pazienti affetti da atrofia muscolare spinale (spinal muscular atrophy, SMA). Disponibile sul sito: https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2016/09/Italian-sma_soc_it-145.pdf.
19. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, et al. SMA Care group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord*. 2018 Mar; 28 (3): 197-207.
20. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018 Feb; 28 (2): 103-115.
21. Josep Darbà. Management and current status of spinal muscular atrophy: a retrospective multicentre claims database analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2020) 15: 8.
22. Constanze Klug, Olivia Schreiber-Katz, Simone Thiele, Elisabeth Schorling, Janet Zowe, Peter Reilich et al. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2016) 11: 58.
23. Jessica Cardenas, Melissa Menier, Marjet D. Heitzer, Douglas M. Sproule. High Healthcare Resource Use in Hospitalized Patients with a Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Type 1 (SMA1): Retrospective Analysis of the Kids’ Inpatient Database (KID). *PharmacoEconomics - Open* (2019) 3: 205-213.
24. Julio López-Bastida, Luz María Peña-Longobardo, Isaac Aranda-Reneo, Eduardo Tizzano, Mark Sefton and Juan Oliva-Moreno. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017) 12: 141.
25. Andrea Marcellusi, Chiara Bini, Jacopo Casiraghi, Francesco D’Ambrosio, Maria A. Rotundo, Anita Pallara and Francesco S. Mennini, on behalf of Famiglie SMA Onlus (Parents for Research on Spinal Muscular Atrophy, Nonprofit Organization), Italy. Cost of illness of spinal muscular atrophy (SMA) in Italy. *Global & Regional Health Technology Assessment Volume 2019: 1-12*.
26. Santiago Zuluaga-Sanchez, Megan Teynor, Christopher Knight, Robin Thompson, Thomas Lundqvist, Mats Ekelund et al.

- Cost Effectiveness of Nusinersen in the Treatment of Patients with Infantile-Onset and Later-Onset Spinal Muscular Atrophy in Sweden. *Pharmacoeconomics* (2019) 37: 845-865.
27. Daniel C. Malone, Rebecca Dean, Ramesh Arjunji, Ivar Jensen, Phil Cyr, Beckley Miller et al. Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. *Journal of Market Access & Health Policy* 2019, Vol. 7, 1601484.
28. Tamara Dangouloff, Camille Botty, Charlotte Beaudart, Laurent Servais, Mickaël Hiligsmann. Systematic literature review of the economic burden of spinal muscular atrophy and economic evaluations of treatments. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Jan 23; 16 (1): 47.
29. Tan H, Gu T, Chen E, Punekar R, Shieh PB. Healthcare Utilization, Costs of Care, and Mortality Among Patients With Spinal Muscular Atrophy. *J Health Econ Outcomes Res.* 2019 Dec 2; 6 (3): 185-195.
30. Belter L, Cruz R, Kulas S, McGinnis E, Dabbous O, Jarecki J. Economic burden of spinal muscular atrophy: an analysis of claims data. *J Market Access Health Policy.* 2020 Nov 8; 8 (1): 1843277.
31. Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Oliva-Moreno J, Litzkendorf S, Durand-Zaleski I, Tizzano E, López-Bastida J. The Economic Impact and Health-Related Quality of Life of Spinal Muscular Atrophy. An Analysis across Europe. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Aug 5; 17 (16): 5640.
32. Tamara Dangouloff, Camille Botty, Charlotte Beaudart, Laurent Servais and Mickaël Hiligsmann. Systematic literature review of the economic burden of spinal muscular atrophy and economic evaluations of treatments. *Orphanet J Rare Dis* (2021) 16: 47.
33. Lucia S D'Angiolella, Andrea Belisari, Lorenzo G Mantovani, Valeria Sansone, Giuseppe Vita, Marika Pane. Healthcare costs of patients with spinal muscular atrophy (abstract). *ISPOR 2018 in Value in Health*, Vol 21, Supplement 3, S336, October 01, 2018.
34. AIFA. SPINRAZA. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile sul sito: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004885_045426_RCP.pdf&sys=m0b113.
35. AIFA. Report Tecnico Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec). Luglio 2021. Disponibile sul sito: www.aifa.gov.it/documents/20142/1028586/Zolgensma_Report_Tecnico_12.07.2021.pdf.
36. EMA. Evrysdi: Summary of product characteristics. 2021. Disponibile sul sito: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_en.pdf.
37. ClinicalTrials.gov. NCT02913482. A study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of risdiplam (RO7034067) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH). Disponibile sul sito: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913482?term=riskioplam&draw=2&rank=6>.
38. Giovanni Baranello, Basil T Darras, John W Day Nicolas Deconinck, Andrea Klein, Riccardo Masson, Eugenio Mercuri, Kristy Rose, Muna El-Khairi, Marianne Gerber, Ksenija Gorni, Omar Khwaja, Heidemarie Kletzl, Renata S Scalco, Timothy Seabrook, Paulo Fontoura, Laurent Servais, FIREFISH Working Group. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2021 Mar 11; 384 (10): 915-923.
39. Basil T Darras, Riccardo Masson, Maria Mazurkiewicz-Beldzińska, Kristy Rose, Hui Xiong, Edmar Zanoteli, Giovanni Baranello, Claudio Bruno, Dmitry Vlodavets, Yi Wang, Muna El-Khairi, Marianne Gerber, Ksenija Gorni, Omar Khwaja, Heidemarie Kletzl, Renata S Scalco, Paulo Fontoura, Laurent Servais, FIREFISH Working Group. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *N Engl J Med.* 2021 Jul 29; 385 (5): 427-435.
40. ClinicalTrials.gov. NCT02908685. A study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of risdiplam (RO7034067) in Type 2 and 3 spinal muscular atrophy participants (SUNFISH). Disponibile sul sito: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908685?term=riskioplam&draw=2&rank=7>.
41. ClinicalTrials.gov. NCT03032172. A study of risdiplam (RO7034067) in adult and pediatric participants with spinal muscular atrophy (JEWELFISH). Disponibile sul sito: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03032172?term=riskioplam&draw=2&rank=2>.
42. ClinicalTrials.gov. NCT03779334. A study of risdiplam (RO7034067) in infants with genetically diagnosed and presymptomatic spinal muscular atrophy (RAINBOWFISH). Disponibile sul sito: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03779334?term=riskioplam&draw=2&rank=4>.
43. Porter ME. What Is Value in Health Care?. *N Engl J Med*, 2010; 363 (26): 2477-81.
44. Kaplan RS, Porter ME. How to solve the cost crisis in health care. *Harv Bus Rev.* 2011, 89 (9), 46-52, 54, 56-61.
45. Gray JA. The shift to personalised and population medicine. *Lancet.* 2013; 382 (9888): 200-1.
46. Gray JAM. *How to Build Healthcare Systems.* Oxford: Oxford Press, 2011.
47. Jones S, Barlow D, Smith D, Jani A, Gray M. Personalised and population healthcare for higher value. *J R Soc Med.* 2018; 0 (0):1-4.
48. Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health (EXPH). Opinion on Defining value in "value-based healthcare". 2019. Disponibile sul sito: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/expert_panel/docs/024_defining-value-vbhc_en.pdf.
49. Anna Ambrosini, Daniela Calabrese, Francesco Maria Avato, Felice Catania, Guido Cavaletti, Maria Carmela Pera, Antonio Toscano, Giuseppe Vita, Lucia Monaco and Davide Pareyson. The Italian neuromuscular registry: a coordinated platform where patient organizations and clinicians collaborate for data collection and multiple usage. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13:176.
50. Barber J and Thompson S. Multiple regression of cost data: use of generalised linear models. *J Health Serv Res Policy.* 2004; 9 (4): 197-204.



51. Decreto del Ministero della Salute dell'18 ottobre 2012. Nomenclatore tariffario dell'assistenza specialistica ambulatoriale. Disponibile sul sito: www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1767&area=programmazioneSanitariaLea&menu=lea.
52. Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L., & Torrance, G. W. (2015). *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford university press.
53. Saltman RB. The impact of slow economic growth on health sector reform: a cross-national perspective. *Health Econ Policy Law.*, 2018; 24: 1-24.
54. Donaldson C, Bate A, Mitton C, Dionne F. and Ruta D. Rational disinvestment. *QJM*, 2010; 103 (10): 801-07.
55. Henshall C, Schuller T, Mardhani-Bayne L. Using health technology assessment to support optimal use of technologies in current practice: the challenge of "disinvestment". *Int J Technol Assess Health Care*, 2012; 28 (03): 203-10.
56. Elshaug A, Hiller J, Moss J. Exploring policy-makers' perspectives on disinvestment from ineffective healthcare practices. *Int J Technol Assess Health Care*, 2008; 24 (01): 1-9.
57. Expert Panel on effective ways of investing in Health (EXPH). *Opinion on Innovative payment models for high-cost innovative medicines*. European Commission, 2018.
58. Porter ME, Teisberg E. *Redefining health care: Creating value-based competition on results*. Boston (Mass.): Harvard Business School Press; 2006.
59. Porter ME, Lee TH. *The Strategy That Will Fix Health Care*. *Harv Bus Rev*, Oct 2013.
60. Kruse CS, Goswamy R, Raval Y, Marawi S. Challenges and Opportunities of Big Data in Health Care: A Systematic Review. *JMIR Med Inform.* 2016; 4 (4): e38.
61. Prasad V, Cifu A, Ioannidis J. Reversals of Established Medical Practices. *JAMA*, 2012; 307 (1): 37.

