

Rapporto rischio-beneficio del trattamento dell'ipertensione nei pazienti anziani

Mukhtar O, Jackson SH

Risk: benefit of treating high blood pressure in older adults
Br J Clin Pharmacol 2013; 75: 36-44

RIASSUNTO

Introduzione

Gli anziani (soggetti con 65 anni o più) comprendono oltre il 15% della popolazione del Regno Unito e rappresentano una coorte sempre crescente. Dato l'aumento della prevalenza di ipertensione con l'avanzare dell'età, in questi soggetti è maggiore il conseguente rischio di danno d'organo e malattia cardiovascolare clinicamente significativa. Negli ultimi anni una serie di trial e di sotto-studi si sono concentrati sugli effetti del trattamento dell'ipertensione in particolare negli anziani e questa review degli studi più significativi si propone di analizzare i rischi e i benefici di tale approccio.

La patofisiologia dell'ipertensione nel paziente anziano

L'evidente aumento della pressione arteriosa (sistolica) osservata con l'invecchiamento si ritiene essere d'origine multifattoriale. Si pensa che le alterazioni fisiopatologiche nella parete media arteriosa possano rendere i vasi di grandi e medie dimensioni, in particolare l'aorta, meno dilatabili. A sua volta, l'aumentata rigidità arteriosa causa l'incremento della pressione arteriosa (PA) sistolica, l'aumento della domanda di ossigeno da parte del miocardio e una ridotta perfusione degli organi. L'avanzare dell'età è anche associato a una diminuzione dell'attività di renina e aldosterone plasmatici, probabilmente correlata alla nefrosclerosi nell'apparato juxtaglomerulare dipendente dall'età, con conseguente riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR), che potrebbe potenzialmente spiegare l'aumento del rischio di iperkaliemia in questo gruppo. Inoltre, si ipotizza che l'ipertensione osservata tra i più anziani possa essere in parte una conseguenza di un'alterata omeostasi renale. Con il calo della massa renale, in particolare a livello del-

Tabella 1 Trial pre-HYVET

Trial Anno di pubblicazione	Numero di soggetti Età minima (anni) range (anni)	PAS/PAD (mmHg) come da criteri di inclusione	Intervento	Risultati
Veteran's Association (VA); 1967	143 uomini Età media: 51 Range: 30-73	NA/115-129	Idroclorotiazide + reserpina e idralazina vs. placebo	27 casi di complicanze derivate da ipertensione grave e 4 decessi nel gruppo placebo vs. 2 complicanze e nessun decesso nel gruppo attivo
Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP); 1979	10 940 uomini e donne Età media: 50,8 Range: 30-69	NA/>90	Diverse fasi di trattamento (trattamento in centri specialistici, terapia progressiva per raggiungere e mantenere gli obiettivi pressori) vs. trattamento standard	Riduzione del 17% della mortalità a 5 anni tra i due gruppi a favore della terapia progressiva (6,4 vs. 7,7%; p<0,01)
European Working Party on Hypertension in the Elderly (EWPHE); 1985	840 uomini e donne Età media: 72 Range: 60-97	150-239/90-119	25 mg idroclorotiazide e 50 mg triamterene (raddoppiando la dose, se necessario) vs. placebo	Riduzione significativa (-38%; p=0,036) nella mortalità cardiaca e riduzione non significativa nella mortalità cerebrovascolare (-32%; p=0,16) associati alla terapia attiva
Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP); 1991	4736 uomini e donne Età media: 71,6 Range: 60-	>160 /<90	12,5 mg clortalidone + atenololo 25 mg o reserpina 0,05 mg vs. placebo	36% (p=0,0003) riduzione dell'ictus (non fatale o fatale) tra i soggetti con terapia attiva
Medical Research Council (MRC) trial of treatment of hypertension in older adults; 1992	4396 uomini e donne Età media: 70,3 Range: 65-74	160-209/<115	Idroclorotiazide + amiloride vs. atenololo vs. placebo	L'uso dei diuretici era associato a una riduzione significativa del rischio di ictus (RR 0,31; IC 95% 0,03-0,51; p=0,04), eventi coronarici (RR 0,44; 0,21-0,60; p=0,0009) e tutti gli eventi cardiovascolari (RR 0,35; 0,17-0,49; p=0,0005) se confrontato a placebo. Tuttavia, atenololo non ha mostrato riduzioni significative degli end point nel confronto con placebo.
Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur); 1997	4695 uomini e donne Età media: 70,2 Range: 60-96	160-219/<95	Nitrendipina+ enalapril + idroclorotiazide vs. placebo	Riduzione del 42% (p=0,003) dell'ictus (non fatale o fatale) tra i soggetti con terapia attiva.

la corteccia renale, si osserva una riduzione del 20-25% del GFR dai 30 agli 85 anni.

I benefici del trattamento antipertensivo nell'anziano

Anche se a maggior rischio di ipertensione arteriosa sistemica, del conseguente danno d'organo e di malattia cardiovascolare clinicamente significativa, le persone anziane sono state inizialmente trascurate negli studi clinici e quindi non vengono adeguatamente trattate, data la mancanza di evidenze su cui basare le ipotesi di terapia. Tuttavia dal 1960, con la pubblicazione dei primi importanti trial sull'ipertensione diastolica grave, vi è stato un progressivo tentativo di comprendere la fisiopatologia dell'ipertensione e di ampliare la base di conoscenze per il trattamento nei più anziani (**Tabella 1**).

HYVET

Data la mancanza di dati per il trattamento dell'ipertensione tra i soggetti ottuagenari, nel 1994 è stato commissionato l'*HYpertension in the Very Elderly Trial* (HYVET). Uno studio pilota iniziale in aperto aveva reclutato 1283 pazienti di almeno 80 anni e provenienti da 10 diversi Paesi europei. Al contrario, lo studio HYVET era in doppio cieco, controllato con placebo, effettuato in 195 centri in 13 Paesi. Tutti i pazienti avevano una pressione sistolica costantemente nel range di 160-210 mmHg, non in trattamento, per un periodo di 2 mesi. Un emendamento al protocollo ha successivamente ampliato il range di pressione diastolica da 90 a <110 mmHg, permettendo così l'inserimento delle persone con ipertensione sistolica isolata. I soggetti sono stati assegnati a indapamide, un diuretico sulfonammidico non-tiazidico (rilascio prolungato, 1,5 mg) o a placebo. Se necessario, i ricercatori potevano aggiungere perindopril (2 mg o 4 mg) o placebo per raggiungere i target di pressione sistolica <150 mmHg e di pressione diastolica <80 mmHg. Dopo la seconda analisi *ad interim*, lo studio è stato interrotto precocemente. Il trattamento attivo riduceva la PA rispetto al placebo (-15 mmHg/-6 mmHg) e questo era associato ad una riduzione non significativa nell'end point primario, l'ictus (*hazard ratio* [HR] aggiustato 0,70; IC 95% 0,49-1,01; $p=0,06$). Anche morbilità e mortalità cardiovascolare risultavano non significativamente ridotte (HR non aggiustato 0,77; 0,60-1,01; $p=0,06$), mentre è stata osservata una riduzione statisticamente significativa nell'insufficienza cardiaca congestizia (HR non aggiustato 0,36; 0,22-0,58; $p<0,001$). Tuttavia, parte integrante della decisione di interrompere in anticipo è stata determinata da una riduzione significativa inattesa osservata nell'incidenza di mortalità per qualsiasi causa (HR non aggiustato 0,79; 0,65-0,95; $p=0,02$), con una buona tollerabilità del trattamento attivo. Infatti, l'eccesso di effetti avversi riportati con la terapia antipertensiva nei trial VA, SHEP, MRC e EWHPE contrasta con i dati del gruppo di lavoro HYVET. In questo caso è stato riscontrato un numero di eventi avversi gravi pari a 448 nel gruppo placebo e 358 nel gruppo di trattamento attivo ($p=0,001$).

Questi risultati forniscono la prova definitiva che la terapia antipertensiva in soggetti con ipertensione grave ed età superiore agli 80 anni (l'età media dei partecipanti era 83 anni) è associata a beneficio, con riduzione della mortalità.

Tuttavia, non devono essere trascurati i limiti di questo trial. HYVET era basato su pazienti provenienti da Europa dell'Est e Cina, con meccanismi fisiopatologici responsabili dell'ipertensione potenzialmente diversi in queste popolazioni rispetto a quelle dell'Europa occidentale. Lo studio si è inoltre concentrato su soggetti in condizioni fisiche e mentali relativamente buone, nel tentativo di limitare il *drop-out*, rendendo il campione meno rappresentativo del contesto di vita reale. Inoltre, la maggior parte dei pazienti inclusi nello studio avevano ipertensione sistolica/diastolica (67,5%), rispetto all'ipertensione sistolica isolata (32,5%), suggerendo che i benefici osservati possano essere funzione di un particolare sottotipo di ipertensione. In aggiunta a questo, l'evidenza iniziale di un beneficio sulla mortalità ha portato a un follow-up di durata relativamente breve (mediana 1,8 anni). Perciò non è chiaro se tali benefici persistano o diminuiscano in un tempo più lungo.

Conclusioni

Le evidenze per il trattamento dell'ipertensione tra i soggetti più anziani suggerisce chiaramente che i benefici superano i rischi. Tuttavia, la conoscenza degli effetti avversi associati all'uso della terapia antipertensiva negli anziani resta limitata. Inoltre, quando si inizia la terapia farmacologica, i medici devono tenere presente che le eventuali comorbilità, in particolare quelle che richiedono trattamento farmacologico, che potrebbero rappresentare determinanti o controindicazioni a particolari farmaci antipertensivi.

Dato che il numero degli anziani continua a crescere, dovrebbero essere intraprese ulteriori ricerche al fine di definire soglie di trattamento e obiettivi appropriati, confrontare l'efficacia di diversi regimi terapeutici per il raggiungimento di tali obiettivi e determinare l'efficacia relativa di tali regimi nel prevenire la mortalità e morbilità.

Interazioni tra farmaci e prodotti erboristici o supplementi dietetici

Tsai HH, Lin HW, Simon Pickard A, et al.
Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review
Int J Clin Pract 2012; 66:1056-78

RIASSUNTO

Contesto e scopo

Il mercato dei prodotti erboristici e integratori alimentari (*herbs and dietary supplements*, HDS) e i consumatori sono aumentati drammaticamente negli Stati Uniti nel corso degli ultimi decenni. Si stima che più del 50% dei pazienti affetti da malattie croniche o tumori usi sempre tali prodotti, e quasi un quinto dei pazienti assume prodotti HDS in concomitanza con farmaci di prescrizione. Nonostante questo ampio utilizzo, i rischi potenziali associati agli HDS in combinazione con altri farmaci sono scarsamente percepiti dagli utilizzatori. Poiché la maggior parte dei pazienti spesso non riporta al medico e allo specialista di aver assunto prodotti HDS, risulta necessaria una migliore comunicazione riguardante i rischi e i benefici di HDS al paziente e agli operatori sanitari.

Metodi e risultati

È stata condotta una revisione strutturata della letteratura su PubMed, EMBASE, Cochrane Library, letteratura terziaria e Internet. Sono stati analizzati 85 articoli di letteratura primaria, sei libri e due siti web per un totale di 1.491 coppie di interazioni HDS - farmaco, con il

coinvolgimento di 213 prodotti HDS e 509 farmaci. I prodotti HDS sono stati raggruppati in tre categorie: prodotti erboristici/botanici, vitamine/minerali/amminoacidi (VMA) e altri.

Tra tutte le interazioni considerate tra HDS e singoli farmaci, 166 differenti prodotti erboristici/botanici, 28 VMA e 19 altri integratori erano rispettivamente presenti in 890 coppie (59,7%), 529 coppie (35,5%) e 72 coppie (4,8%) delle interazioni documentate (**Figura 1**). La maggior parte di questi prodotti (n=100) è stata classificata come trattamento per il sistema nervoso centrale (SNC), seguita da quelli che influenzano il sistema cardiovascolare (n=90) e quindi da anti-infettivi sistemici (n=75). I farmaci che più hanno contribuito alle interazioni documentate con HDS erano warfarin, insulina, aspirina, ticlopidina e digossina. Non sorprende che warfarin fosse coinvolto in interazioni con più di 100 prodotti HDS.

Tra le 882 coppie di interazioni con meccanismi identificati, a 373 (42,3%) coppie sono stati attribuiti meccanismi farmacocinetici, che interessano le fasi di assorbimento, distribuzione, metabolismo o escrezione di HDS/farmaci. All'incirca il 40,1% di tutte le coppie di interazioni vedevano il coinvolgimento di meccanismi farmacodinamici e nell'8,5% delle coppie venivano chiamati in causa entrambi i meccanismi. Nessun meccanismo era identificabile per il rimanente 9,1% delle coppie.

Tra le 373 interazioni farmacocinetiche con HDS, 87 coppie erano associate a iperico (23,3%), mentre i supplementi di calcio sono stati coinvolti in 47 coppie (12,6%) e ferro in 42 coppie (11,3%). L'iperico si è dimostrato in grado di ridurre l'efficacia di alprazolam, amitriptilina, imatinib, midazolam, nifedipina e verapa-

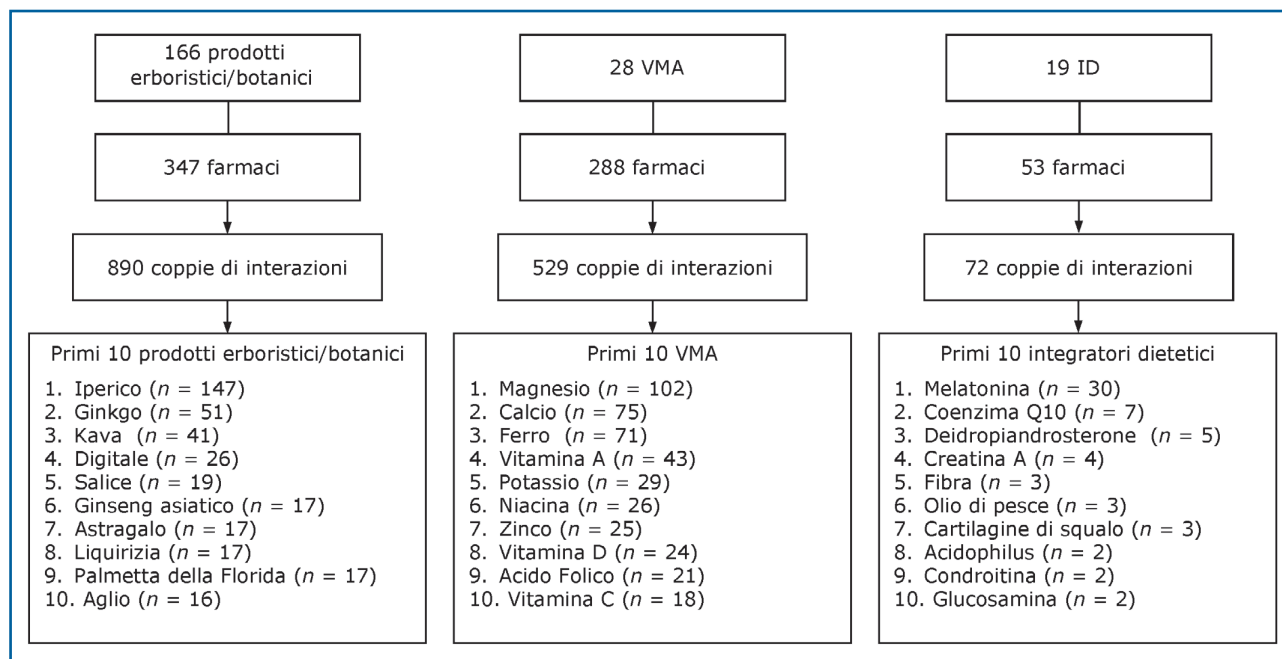


Figura 1 I prodotti erboristici e integratori hanno interazioni documentate con farmaci in ogni categoria. VMA, vitamine/minerali/aminoacidi; ID, integratori dietetici

mil attraverso il sistema del CYP (Citocromo P450) 3A4, e di abbassare i livelli plasmatici di fexofenadina e digossina attraverso il sistema della glicoproteina P (PgP). È stata dimostrata l'interazione tra alcuni farmaci (ad es. atorvastatina, ciclosporina, indinavir, nevirapina e simvastatina) e iperico mediata da entrambi i due suddetti meccanismi.

Tra le 354 interazioni farmacodinamiche, il 4,8% (17 coppie) coinvolgeva il kava. L'erba di S. Giovanni e il ginkgo erano entrambi coinvolti in 15 coppie (4,2%). Il rischio di effetti serotoninergici additivi era aumentato quando l'iperico veniva utilizzato in concomitanza con inibitori delle monoamine ossidasi (MAOI), inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) o farmaci a base di triptamina, causando sintomi quali ansia, vertigini, irrequietezza, nausea e vomito. Come risultato della loro attività farmacologica sul recettore GABA, l'assunzione concomitante di barbiturici o benzodiazepine e kava potrebbe produrre una sinergia nel causare eventi avversi sul SNC. Inoltre, kava potrebbe peggiorare gli effetti extrapiramidali associati all'utilizzo di droperidolo, aloperidolo, metoclopramide o risperidone a causa di un effetto sul sistema dopaminergico.

Tra le 507 coppie di interazioni identificate, il 69,4% è stato categorizzato come interazione moderata (secondo il livello di rilevanza clinica di MicroMedex®), il 17,2% come interazione maggiore, il 10,3% come interazione minore e il 3,1% era attribuibile a una controindicazione. Utilizzando il criterio di gravità NMCD® le interazioni sono state categorizzate come moderate (69,2%), maggiori (26,5%) e minori (4,3%). Circa 240 interazioni farmaco-HDS erano codificate molto gravi con ambedue i criteri. Su 390 coppie con classificazione di gravità in entrambi i database, nel 41,3% dei casi i risultati erano incompatibili. Ad esempio, la combinazione alfa-alfa (*Medicago sativa*) e warfarin era considerata come interazione minore in MicroMedex®, ma come interazione maggiore in NMCD®; la combinazione di iperico con quetiapina, quinidina, risperidone o sildenafil era riportata come maggiore in NMCD® mentre non era riportata in MicroMedex®.

Cinquantanove HDS su 152 report erano controindicati per l'uso in pazienti con specifici stati patologici. I report sono stati classificati in 19 stati patologici, includendo malattie gastrointestinali, disordini neurologici, patologie renali o genitourinarie, malattie neoplastiche, malattie al fegato/cistifellea/vie biliari e patologie cardiovascolari. I semi di lino (*Linum usitatissimum*), l'echinacea (*Echinacea purpurea*) e lo yohimbe (*Pausinystalia yohimbe*) presentavano il maggior numero di controindicazioni documentate. Per esempio, i semi di lino sono controindicati in presenza di disordini gastrointestinali come diarrea acuta o cronica, stenosi esofagea, malattia infiammatoria intestinale, ipertrigliceridemia e cancro prostatico. Echinacea è controindicata all'uso in pazienti con artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, leucosi, sclerosi multipla, tubercolosi e infezione da HIV. Yohimbe è controindicata in pazienti con ansia, bipolari-

simo, depressione, mania e schizofrenia così come ipertrofia prostatica benigna e patologie renali.

Conclusioni

Sebbene le interazioni tra prodotti HDS e farmaci e le controindicazioni riguardavano principalmente un sottoinsieme relativamente piccolo di farmaci comunemente usati e di prodotti HDS, questa recensione fornisce evidenze preliminari per identificare pazienti, prodotti HDS e farmaci che sono più suscettibili alle interazioni HDS-farmaci. I risultati potrebbero favorire la comunicazione tra operatori sanitari e pazienti, prevenendo eventi avversi gravi e migliorando gli esiti delle terapie in relazione agli obiettivi.

Diffusione e uso dell'HTA nelle politiche sanitarie

Ciani O, Tarricone R, Torbica A

Diffusion and use of health technology assessment in policy making: what lessons for decentralised healthcare systems?

Health Policy 2012; 108:194-202

RIASSUNTO

Introduzione

Il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano è uno dei sistemi più decentrati, a partire dalla *devolution reform* approvata nel 2001. L'HTA si sta diffondendo come un importante strumento per i processi decisionali, sia a livello centrale che locale. Questo articolo ha voluto esaminare lo stato dei programmi di *Health Technology Assessment* (HTA) in Italia, con un focus sulle iniziative regionali e centrali, e discutere le conseguenze di una struttura multi-livello delle agenzie di HTA nei sistemi sanitari fortemente regionalizzati.

Storia dell'HTA in Italia

L'HTA è nata in Italia nel 1980, presso l'Istituto Superiore di Sanità, con la finalità di assicurare un utilizzo razionale delle tecnologie ad alto costo, tenendo in conto i problemi di sicurezza. Negli anni 1990, le attività di HTA si sono ampliate in maniera scoordinata, spesso senza una chiara fase di definizione delle priorità. Dal 2002, il Dipartimento della Sanità Pubblica ha dedicato sovvenzioni alle iniziative di HTA e alla promozione della multi-disciplinarietà nella valutazione delle tecnologie, ma è solo nel 2006 che il Piano Sanitario Nazionale ha definito l'HTA come una priorità necessaria per il Paese. A seguito di questo primo riconoscimento istituzionale, la Conferenza Permanente tra Stato e Regioni nel 2007 ha formalmente attribuito all'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Agenas) un ruolo specifico nella valutazione, adozione e gestione delle tecnologie. Più in dettaglio, ad Agenas è stato richiesto di sostenere, d'intesa con il Dipartimento della Sanità, le Regioni e le Province Autonome nella progettazione e nello sviluppo di iniziative di HTA a livello regionale e locale e di diffondere i risultati prodotti dall'HTA a livello centrale, al fine di incoraggiare le Regioni e le ASL ad adottare comportamenti coerenti. Il corpo centrale dovrebbe quindi essere un organismo di valutazione, produzione e diffusione di rapporti di HTA in tutto il Paese, ma anche un ufficio di coordinamento, per facilitare e collegare le Regioni nella creazione dei propri programmi di HTA.

Agenas ha finora prodotto e diffuso sei rapporti di HTA sui dispositivi impiantabili (ad es. protesi di anca e ginocchio), esami di *imaging* diagnostico (ad es. capsula *wireless* per endoscopia) e di laboratorio (ad es. test rapido per l'influenza), come pure su trattamenti alternativi per il cancro alla prostata (ad es. terapia ad ultrasuoni focalizzati ad alta intensità, o HIFU). Per stabilire, in collaborazione con il Dipartimento della Salute, le priorità

tra le lacune di valutazione individuate sono stati adottati criteri basati su epidemiologia, economia, disponibilità delle evidenze e bisogni delle parti interessate. Il documento che ha investito Agenas di nuova responsabilità sull'HTA ha suggerito di spingere il ruolo di coordinamento fino alla creazione di comitati permanenti e commissioni composte dei membri delle autorità sanitarie nazionale, regionali e locali. Di conseguenza, è stata lanciata nel 2010 una piattaforma istituzionale, chiamata RIHTA (ovvero Rete Italiana di HTA), composta da rappresentanti delle Regioni e delle Province autonome e dell'Agenzia stessa, che condividono *know-how*, esperienza e dati, nonché esigenze di valutazione e questioni politiche, al fine di produrre sistematicamente report di HTA.

Infine, dal 2009, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha iniziato a svolgere attività di HTA, come la valutazione di efficacia clinica, di costo-efficacia e analisi di impatto sul budget, di supporto alle decisioni di rimborso e all'elaborazione dei flussi di dati sul consumo di farmaci territoriale e ospedaliero. AIFA è anche membro di un'iniziativa congiunta della *European Commission on HTA and Relative effectiveness of drugs* (EUnetHTA JA).

Programmi regionali di HTA in Italia

Sono state selezionate le seguenti Regioni italiane: Calabria, Campania, Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Liguria, Lombardia, Puglia, Sicilia, Veneto. Le esperienze regionali di HTA includono programmi a medio termine, iniziati nel 2000, o iniziative più recenti, ancora in fase preliminare. Emilia Romagna, Veneto, Friuli Venezia Giulia appartengono al primo gruppo, in cui l'HTA ha già iniziato a informare o integrare le decisioni di politica sanitaria, il secondo gruppo comprende la Campania, la cui proposta di programma regionale HTA è stata rallentata da una situazione di instabilità finanziaria, e la Lombardia, che ha lanciato un nuovo programma di HTA all'inizio del 2010. In Sicilia, Calabria, Puglia e Liguria sono appena stati istituiti gli organismi che progettano la struttura e l'organizzazione dei programmi di HTA.

Per quanto riguarda le tecnologie da valutare, tutte le Regioni hanno concentrato la loro attenzione sulle nuove tecnologie, in quanto sono generalmente più costose e richiedono una risoluzione politica immediata. La volontà di adottare la definizione ampia di tecnologie sanitarie da sottoporre ad HTA (farmaci, dispositivi, procedure, percorsi clinici) è espressa dal programma VTS-HTA in Lombardia e dal cosiddetto "progetto Robinson" in Campania. In Emilia Romagna vi è una tradizione di valutazione delle tecnologie sanitarie diversa, con una maggiore attenzione sui dispositivi e sulle procedure. Date le competenze disponibili in Friuli Venezia Giulia, la REGIONE ha invece concentrato la propria attività su apparecchiature elettromedicali e sistemi informatici per la gestione dei dati sanitari. L'architettura organizzativa del programma di HTA in Veneto riflette ciò che è oggetto della HTA: farmaci, dispositivi medici, tecnologie ad alto costo sono valutati da commissioni diverse, che adottano differenti modalità operative, con diverse for-

me di applicazione dei risultati dell'HTA. Le Regioni con le esperienze più immature dichiarano una tendenza a promuovere la valutazione delle tecnologie che portano a "investimenti superiori a 250.000 €", o delle tecnologie più costose, in altre parole grandi apparecchiature di diagnostica medica (Calabria, Sicilia, Puglia). In Liguria, poche valutazioni di dispositivi medici sono state spontaneamente condotte in passato a livello locale o in ospedale, ma ora la tendenza è quella di valutare non solo le tecnologie più costose, ma anche quelle "rilevanti per il contesto regionale in termini di modificazione dei percorsi clinici dei pazienti".

In Veneto, Lombardia e Campania esistono principi formali per la definizione delle priorità per l'HTA. In Lombardia, ad esempio, è stato stabilito un organismo specifico (NVPCI) che si occupa di dare le priorità ai progetti futuri di HTA in considerazione di una serie di criteri tra cui: impatto della malattia, entità delle risorse, probabilità di ricadute positive con l'introduzione di linee guida, mancanza di prove o nuove prove che richiedano una revisione delle raccomandazioni precedenti, presenza di inappropriately nella pratica sanitaria. In Campania, i criteri espliciti comprendono, in aggiunta a quello finanziario, il potenziale miglioramento della qualità e dell'appropriatezza della prestazione dei servizi sanitari, il possesso del marchio CE per i dispositivi o la fase del processo di sviluppo delle tecnologie. In tutti gli altri casi, i criteri per la selezione dei candidati all'HTA sono essenzialmente la rilevanza finanziaria ed epidemiologica nel contesto regionale. Sono tuttavia impliciti, nonostante il fatto che una espressione chiara e completa delle norme adottate per identificare quali tecnologie valutare costituisca un elemento chiave per garantire la trasparenza di tutto il processo.

La comunicazione dei risultati di HTA e delle raccomandazioni deve essere appropriata per i diversi *stakeholder*. Per questo scopo, le Regioni italiane adottano soprattutto i loro siti web istituzionali. La Campania ha proposto di creare un gruppo dedicato alla diffusione dei risultati. La Regione Lombardia ha istituito un comitato tecnico per l'appropriatezza in medicina (TTAM) volto a sostenere la pubblica amministrazione regionale nell'attuazione delle raccomandazioni per l'uso di tecnologie costo-efficaci, ma anche per valutare criticamente quanto elaborato dagli esperti secondo la visione del sistema sanitario regionale.

Le parti interessate coinvolte nei programmi di HTA possono essere classificate come personale SSN, che lavora presso le sedi centrali (Agenas, AIFA, Direzione Generale del Ministero della salute, Commissione sui dispositivi medici) o personale regionale (Direzione Generale Regionale della Sanità) o entità esterne: rappresentanti del settore, università, gruppi di pazienti o società scientifiche. In Emilia Romagna, Veneto e Sicilia, ad esempio, alcuni progetti sono stati realizzati in collaborazione con associazioni od organizzazioni internazionali, come ad esempio EUnetHTA. I soggetti coinvolti nei programmi di HTA sono molto simili tra le Regioni. Tuttavia, il tipo

di impegno varia: ad esempio, l'Università è responsabile per la valutazione (in Campania) o la formazione (in Veneto); le aziende private possono fornire dati o informazioni, essere coinvolti in collaborazione pubblico-privato per condurre studi scientifici o progetti di ricerca (in Emilia Romagna, Veneto), discutere report di HTA e chiedere eventuali rivalutazioni (in Lombardia). Anche se l'intero processo trarrebbe beneficio se inglobasse la partecipazione della popolazione come parte fondamentale del processo di HTA, il coinvolgimento del pubblico e dei pazienti è ancora limitato, ad eccezione della Regione Lombardia.

Uso dell'HTA nelle decisioni politiche

Il legame tra la valutazione e il processo decisionale dovrebbe essere trasparente e ben definito. Da questo punto di vista, le esperienze sviluppate nelle nove Regioni italiane sono incomplete, o stanno ancora cercando di stabilire un solido legame tra il livello tecnico e quello politico. In Campania, ad esempio, il programma di HTA non include un chiaro collegamento tra le valutazioni e le decisioni dei politici. In Friuli Venezia Giulia, la decisione di acquisto nel settore sanitario è centralizzata a livello regionale e preceduta da una valutazione informale con il coinvolgimento di medici e rappresentanti delle aziende. Questa esperienza può essere solo parzialmente assimilata a un consolidato e chiaramente definito programma regionale di HTA.

Se il legame esiste, i risultati di HTA consistono prevalentemente nell'informare il processo decisionale per il finanziamento e l'acquisto di nuove tecnologie. In Emilia Romagna, può essere identificato un collegamento informale tra l'attività della Agenzia Sanitaria Regionale e la definizione delle politiche sanitarie. Questo è coerente con l'obiettivo di fornire supporto tecnico alle questioni rilevanti in discussione all'interno del sistema sanitario regionale. Con l'introduzione delle Commissioni HTA regionale e ospedaliera, il Veneto prevede di introdurre collegamenti diretti e sistematico tra i risultati delle valutazioni e (i) le gare di appalto per gli ospedali, (ii) il governo clinico, (iii) l'inclusione delle tecnologie in formulari locali. Il programma HTA della Lombardia prevede un ruolo di supporto e consulenza a favore di politiche di acquisto e di rimborso. Il decisore sarà supportato dal comitato tecnico TTAM, chiamato a esprimere suggerimenti o consigli mirati a influenzare fortemente le decisioni di allocazione. Infine, prima di stabilire qualsiasi legame trasparente con il processo decisionale, la Sicilia, la Puglia e la Calabria richiedono una forte azione di approvazione e diffusione della "consapevolezza HTA" tra il personale SSN. Questo è impegnativo e fondamentale per assicurare che l'HTA sia percepito come un'attività in grado di perseguire un reale beneficio per il servizio sanitario pubblico.

Attività di HTA nazionali e regionali: lezioni da un sistema decentralizzato

Dai risultati di questa analisi è evidente che in Italia

il più grande sforzo volto a sviluppare e attuare l'HTA come strumento decisionale di allocazione delle risorse è sempre arrivato e sta arrivando dalle iniziative regionali e locali. Quasi tutte le Regioni hanno istituito un processo di HTA più o meno formale, e quelle che non l'hanno ancora sono in procinto di definirlo. Tuttavia ci sono ancora enormi differenze nella sede istituzionale, nei metodi, nell'uso e nella diffusione dei risultati e nella partecipazione delle parti interessate. Il ruolo svolto da Agenas può contribuire all'armonizzazione dei metodi e alla riduzione delle differenze attuali. Il reale problema non è però come, se e quando queste differenze saranno minimizzate, ma piuttosto se queste differenze possano portare a differenze di accesso dei pazienti alle innovazioni tecnologiche e quanto di questa disuguaglianza può essere sostenuta in nome dell'autonomia locale. È evidente che i principali criteri per definire le priorità delle tecnologie da valutare sono gli effetti finanziari sui bilanci regionali e quelli epidemiologici sulle popolazioni. Se questo è accettabile, in linea di principio, ci si chiede cosa accadrebbe se, ad esempio, una volta compiuta la valutazione e rilasciate raccomandazioni positive su dati economici e clinici, i risultati portassero all'accettazione in alcune Regioni e al rifiuto in altre, in base alle limitazioni di tipo finanziario.

Conclusioni

Da questi risultati emerge che l'HTA si sta diffondendo piuttosto rapidamente in tutte le Regioni e che l'ente centrale (cioè Agenas) ha certamente contribuito a tale diffusione attraverso il suo supporto e le attività di formazione. È prevedibile che nei prossimi anni tutte le Regioni completeranno la creazione di programmi di HTA. La recente crisi economica ha portato il governo centrale a imporre misure di contenimento dei costi in termini di tagli a Regioni, ospedali, personale, prodotti farmaceutici e dispositivi, la cosiddetta *spending review*. Le Regioni con il peggiore equilibrio finanziario sono quelle in cui la percentuale più elevata di pazienti lascia la Regione per cercare servizi più avanzati e di maggior qualità di norma forniti dalle Regioni con le migliori performance finanziarie. Questo provoca un deterioramento del clima sociale attuale. È probabile che questo comporterà un'ulteriormente esacerbazione delle disuguaglianze di accesso ai servizi e alle tecnologie.

Si consiglia di sfruttare in modo efficiente le conoscenze attuali e di concentrare gli sforzi futuri per portare lo svolgimento di HTA ad un livello superiore a quello regionale, attraverso un ruolo più incisivo svolto dalla Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali o attraverso la distribuzione del lavoro tra le poche Regioni con la più lunga tradizione di HTA. Ciò lascerebbe alle altre Regioni l'analisi dell'impatto sul budget, liberando in tal modo risorse che potranno essere meglio destinate a finanziare tecnologie costo-efficaci.