



ISTITUTO DI RICERCHE
FARMACOLOGICHE
MARIO NEGRI · IRCCS

Lo *screening* del portatore di fibrosi cistica: una valutazione di Health Technology Assessment

Rapporto finale

28 Febbraio 2023

Progetto finanziato da

Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica - Onlus

A cura di

**Cinzia Colombo¹, Rita Banzi¹, Chiara Gerardi¹, Eleonora
Allocati¹, Paola Mosconi¹, Emanuela Foglia², Lucrezia
Ferrario², Francesca Romano², Carlo Castellani³**

¹ Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

² Scuola di Ingegneria e HD LAB, Università Carlo Cattaneo – LIUC e LIUC
Business School

³ Centro fibrosi cistica IRCCS Istituto Giannina Gaslini Genova

Ringraziamenti

Gli autori del presente *report* finale di ricerca ringraziano sentitamente ringraziare tutti le persone coinvolte nella valutazione di HTA condotta, la costante e proficua collaborazione, per il prezioso supporto e per l'indispensabile sostegno metodologico e tecnico sempre garantiti.

Tali elementi sono stati assicurati al gruppo di lavoro offrendo con indiscutibile disponibilità parte del loro tempo e delle loro *expertise* contribuendo alla fattiva realizzazione e alla buona riuscita dell'attività di ricerca.

Ringraziamo

I componenti del gruppo multidisciplinare

- Paola Ferlini - Familiare, responsabile delegazione FFC Milano
- Livia Giordano - Responsabile SDD epidemiologia e screening AOU Città della Salute e della Scienza CPO Piemonte Torino
- Federica Natacci Genetista – Dirigente Medico Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena
- Valeria Nicotra Genetista – Genetista, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena
- Dario Paladini Direttore, Unità di Medicina e Chirurgia Fetale, Istituto G. Gaslini, Genova
- Claudia Rinaldi Persona con FC - responsabile delegazione FFC Ferrara
- Donatello Salvatore Dirigente medico - Centro per la cura della Fibrosi Cistica, UOC Pediatria - Azienda Ospedaliera S Carlo Potenza
- Alice Serafini – Medica di medicina generale
- Domenico Tangolo - Direttore Sanitario Ospedale Koelliker
- Marta Tomasi - Esperta di biodiritto e bioetica, ricercatrice - Facoltà di Giurisprudenza- Università di Trento
- Paola Zimmermann - Rappresentante cittadini - ex Referente per le Associazioni dei Pazienti Presso Federazione per il sociale e la sanità- Bolzano

I professionisti sanitari coinvolti nella valutazione

- Lauro Bucchi, IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori, Meldola
- Cinzia Campari, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia
- Clara Ceruti, Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
- Carmela Colangelo, UOSD Centro per la cura della Fibrosi Cistica · Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo, Potenza
- Maria Rotonda D'Alterio, Medica di medicina generale
- Enrico Grosso, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Fabio Majo, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
- Rita Padoan, Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia
- Gabriella Pesolillo, Medica di medicina generale
- Carlo Riccò, Medico di medicina generale
- Cristiana Riso, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Susanna Tammaro, Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
- Manuel Zorzi, Città della Salute e della Scienza, Torino

Ringraziamo **tutte le persone con fibrosi cistica, i familiari e i cittadini che hanno partecipato a questo progetto** rispondendo all'intervista.

Si ringraziano inoltre l'Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e Rapporti con le Regioni e l'Ufficio Valutazioni Economiche e Ufficio Registri di Monitoraggio dell'Agenzia Italiana del Farmaco per i dati relativi ai farmaci modulatori del CFTR.

Sommario

Ringraziamenti	3
Executive summary.....	7
Riassunto divulgativo	12
Glossario	16
1. Introduzione.....	21
2. Obiettivo.....	26
3. Materiali e Metodi	28
4. Risultati: la prioritizzazione delle dimensioni.....	35
5. Risultati: la fase di valutazione delle dimensioni.....	36
5.1 Rilevanza generale della patologia	36
5.1.1 Descrizione della patologia	36
5.1.2 Definizione della popolazione target.....	40
5.2 Rilevanza tecnica delle tecnologie.....	49
5.2.1. Descrizione della tecnologia	49
5.2.2. Analisi e sintesi delle evidenze	56
5.3 Il profilo di sicurezza.....	70
5.3.1 Il controllo di qualità	70
5.3.2 Le evidenze di letteratura	75
5.3.2 Le percezioni dei professionisti coinvolti	76
5.4 Efficacia	79
5.4.1 Le evidenze di letteratura	79
5.4.2 La percezione dei professionisti coinvolti	80
5.5 Impatto economico finanziario	83
5.5.1 Mappatura del percorso attuale: lo Scenario AS IS.....	84
5.5.2 Mappatura del percorso di screening: lo Scenario TO BE.....	87
5.5.3 I dati economici di input.....	89
5.5.4 Valorizzazione economica lifetime.....	100

5.5.5 Analisi di impatto sul budget	115
5.5.6 Analisi di sensibilità per variazione target di popolazione	135
5.5.7 Analisi di sensibilità per variazione percentuale di adesione al test del portatore	147
5.6 Impatto organizzativo	153
5.6.1. Impatto organizzativo quantitativo: il numero di accessi.....	153
5.6.2. Impatto organizzativo quantitativo: la degenza	156
5.6.3 Analisi di sensibilità sull'impatto organizzativo quantitativo per variazione target di popolazione	159
5.6.4 Analisi di sensibilità sull'impatto organizzativo quantitativo per variazione percentuale di adesione al test del portatore	162
5.6.5 Impatto organizzativo qualitativo	166
5.7 Impatto sull'equità	177
5.7.1. Le percezioni dei professionisti coinvolti	177
5.7.2. Le percezioni della popolazione: interviste a persone con FC, familiari e popolazione generale.....	181
5.8 Impatto sociale ed etico	191
5.8.1 Le percezioni dei professionisti coinvolti	191
5.8.2. Le percezioni della popolazione: persone con FC, familiari e popolazione generale	196
5.8.3. Dalla letteratura: aspetti etici e sociali, opinioni e attitudini di persone con FC, familiari e popolazione generale	220
5.8.4. Il valore di mancata produttività.....	226
5.8.5. Analisi di sensibilità sul valore di mancata produttività per variazione target di popolazione.....	230
5.8.6. Analisi di sensibilità sul valore di mancata produttività per variazione percentuale di adesione al test del portatore	231
5.9 Impatto legale	234
6. Conclusioni.....	237
Bibliografia	246

Executive summary

La fibrosi cistica (FC) è una malattia genetica autosomica recessiva con un importante impatto sulla salute, correlata a un significativo impatto economico e sociale. Il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) a oggi offre il *test* per l'identificazione del portatore di varianti del gene CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*) a soggetti considerati ad alto rischio di poter mettere alla luce un bambino affetto da FC. Tale offerta riguarda, ad esempio, persone con parenti affetti da FC oppure coppie che intraprendono percorsi di procreazione medicalmente assistita.

Il *test* del portatore può essere offerto sia in fase pre-concezionale, sia durante la gravidanza, mediante diagnosi prenatale. Da un lato, l'offerta in fase pre-concezionale lascia alla coppia, in caso di esito positivo per entrambi i componenti, la possibilità di orientarsi su scelte differenti, quali adozione o procreazione assistita. Dall'altro, l'offerta in fase prenatale fornisce la possibilità di riflettere sull'opportunità di continuare o interrompere la gravidanza, a seconda dell'esito e delle convinzioni personali.

È all'interno di questo contesto che si inserisce l'attività di ricerca presentata nelle pagine a seguire, avente l'**obiettivo generale di definire i potenziali vantaggi e svantaggi correlati all'introduzione di un programma di *screening* organizzato, in termini di offerta del *test* del portatore di FC, , indipendentemente dal grado di familiarità**. In questo scenario il *test* sarebbe offerto agli individui e alle coppie in età fertile, considerando sia la popolazione pre-concezionale sia quella prenatale.

Nello specifico sono stati comparati vantaggi e svantaggi dettati dalla strutturazione di una campagna di offerta dello *screening* organizzato (Scenario TO BE), rispetto all'attuale situazione (Scenario AS IS).

La domanda di politica sanitaria (*policy question*) a cui questo rapporto vuole rispondere è la seguente: "sussiste un vantaggio, in riferimento ai differenti domini indagati tipicamente nelle valutazioni di *Health Technology Assessment* (HTA), nello svolgimento di attività di *screening* di popolazione per la FC, mediante l'effettuazione del *test* del portatore?".

Vantaggi e svantaggi sono stati valutati non solo a livello di efficacia, scelte riproduttive informate e di sostenibilità economica e, ma anche in termini organizzativi, di sicurezza, di accessibilità alle cure e di impatto sociale

avvicinandosi alla tematica in un'ottica multidimensionale, secondo i dettami tipici dell'HTA.

Alla luce della natura multidimensionale e multidisciplinare dell'HTA, sono state approfondite le seguenti dimensioni: rilevanza generale della patologia, caratteristiche tecniche delle tecnologie oggetto di indagine, sicurezza ed efficacia di un eventuale *screening*, impatto economico-finanziario, impatto sociale ed etico, impatto di equità, impatto legale e impatto organizzativo.

Per la valutazione di tali aspetti sono state utilizzate differenti fonti di dati, che si riconducono a: *i)* evidenze scientifiche derivanti dall'analisi della letteratura, soprattutto per quello che concerne il reperimento di informazioni sul profilo di efficacia e di sicurezza dell'offerta di *screening* del portatore e la definizione della popolazione *target* eleggibile *ii)* strumenti di economia sanitaria per la valorizzazione economica dei processi e per l'analisi di impatto sul *budget*, nonché per la definizione dell'impatto organizzativo in capo alle strutture erogatrici di tali prestazioni; *iii)* approcci qualitativi, mediante questionari compilati da esperti del settore e interviste a persone con FC, familiari, popolazione generale.

In prima istanza, è stata condotta un'analisi sistematica della letteratura così da comprendere lo stato dell'arte circa la tematica in oggetto, focalizzandosi sugli studi sperimentali che valutassero le modalità di condurre uno *screening* organizzato da rivolgere alla popolazione generale. Sono stati analizzati i *record* bibliografici relativi a 3.326 titoli/*abstract*, da cui sono state selezionate 357 pubblicazioni complete, valutate come potenzialmente pertinenti. Di queste sono state incluse 71 pubblicazioni, relative a: 3 revisioni, 11 studi di coorte comparativi, 29 studi di coorte a braccio singolo e 6 studi di simulazione. La revisione ha evidenziato la carenza di studi disegnati in ottica comparativa tra presenza e assenza di un percorso di *screening* strutturato o che confrontassero diverse modalità di invito e offerta del *test*. Questi studi sono stati inoltre pubblicati tra il 1992 e il 2021 (mediana 1998) quindi sono difficilmente generalizzabili all'attuale scenario di diagnosi e presa in carico delle persone con FC., Sebbene indirettamente, gli studi inclusi suggeriscono un atteggiamento positivo nei confronti dello *screening* della FC e una buona adesione da parte della popolazione, soprattutto quando il *test* viene offerto in ambito prenatale con un approccio sequenziale (per approfondimenti si veda il glossario del presente *report*). I dati sulle scelte riproduttive informate, nonché sulla

consapevolezza circa la scelta riproduttiva stessa sono insufficienti. Ciò ha reso necessario utilizzare come parametro indiretto di efficacia per valutare il programma di *screening* la capacità di controllo della patologia, in termini di incidenza della stessa all'interno della popolazione generale. Uno studio di coorte comparativa condotto in Italia suggerisce l'esistenza di un'associazione tra lo *screening* dei portatori e la diminuzione dell'incidenza della patologia (0,007% *versus* 0,026% in caso di assenza del programma di *screening*).

Da un punto di vista esclusivamente economico, si è cercato di valutare se l'investimento in un'attività di salute pubblica, come l'implementazione di un programma di *screening* organizzato mediante effettuazione del *test* del portatore, sia economicamente e organizzativamente sostenibile per il SSN, a fronte di un migliore controllo di patologia che potrebbe generarsi in correlazione con un decremento del numero di nuovi nati con FC. Si è considerata la possibilità di offrire il *test* alla popolazione di sesso femminile di età compresa tra i 18 e i 50 anni di età. In linea generale, si può affermare che l'estensione dei criteri di eleggibilità per l'effettuazione del *test* del portatore impatta notevolmente sui costi sanitari diretti, tanto da evidenziare un incremento considerevole della spesa associata al *test*, al primo anno di analisi. Tale variazione diminuisce nell'orizzonte temporale considerato (pari a 8 anni), sia perché il *trend* demografico mostra una diminuzione della popolazione generale, che è successivamente proiettata sulla popolazione in età fertile, sia perché, trattandosi di un percorso nuovo, al primo anno sarà preso in carico un numero di persone maggiore rispetto agli anni successivi. Un numero maggiore di persone sottoposte al *test* ha due implicazioni principali. La prima è un incremento dell'identificazione dei portatori e quindi un aumento del numero di persone che le strutture ospedaliere, con i propri professionisti, devono prendere in carico (generando un impatto organizzativo considerevole). La seconda implicazione è una maggiore consapevolezza nei riguardi della patologia, elemento che può supportare gli individui nel fare scelte procreative più responsabili e informate.

Questo si traduce, economicamente, in una riduzione generale dei costi associati al trattamento della FC che risulta progressivamente in grado di coprire gli esborsi associati al costo per l'effettuazione del *test* e per la consulenza, evidenziando come, a partire dal sesto anno di analisi, il costo totale dello scenario di *screening* risulti essere più basso di quello dello scenario attuale. Da questo punto di vista, quindi, la sostenibilità economica

correlata all'estensione del *test* di *screening*, considerando sia i costi diretti sanitari sia i costi correlati all'effettuazione della campagna divulgativa di *screening*, viene dimostrata a partire dal sesto anno di riferimento.

Oltre al carico di natura economica, che incide soprattutto nei primi anni di implementazione del programma, è evidente un sovraccarico delle strutture sanitarie in relazione all'attività proposta, che genera un incremento nel numero di accessi del 51% rispetto allo scenario attuale. L'aumento nel numero di accessi è principalmente correlato all'effettuazione del *test* del portatore, che vede pertanto ampliato il relativo bacino di utenza, nonché all'attività di consulenza genetica e psicologica, in caso di esito positivo del *test* stesso. Contrariamente, si presenta una riduzione delle prestazioni associate al trattamento della FC (-32%), in quanto l'attività di offerta del *test* potrà avere una conseguenza diretta sulla riduzione dell'incidenza di individui affetti da questa condizione. Strettamente correlato a quanto appena riportato, l'offerta di un programma di *screening* esteso alla popolazione generale genererebbe una riduzione del numero di ospedalizzazioni, dovuta a una maggiore consapevolezza nei riguardi della FC, che potrebbe comportare una riduzione dell'incidenza della patologia, e un orientamento delle coppie portatrici verso scelte procreative e/o riproduttive alternative. Da un punto di vista quantitativo, si riscontra un abbattimento medio annuo delle giornate di degenza complessivamente destinate alla presa in carico della persona con FC che si assesta tra il 42% e il 43%.

Per quanto concerne, invece, il punto di vista dei professionisti sanitari, l'analisi delle percezioni ha rivelato una grande accettabilità nei confronti dello *screening*, nonostante l'aggravio organizzativo. Infatti, il programma di *screening*, tramite offerta del *test* del portatore di FC, migliorerebbe la capacità di individuare i soggetti portatori di FC, sia nella fase prenatale sia in quella pre-concezionale, ed è considerato avere un impatto positivo sia sul profilo di sicurezza sia su quello di efficacia. L'introduzione di tale programma di *screening* aumenterebbe quindi l'accessibilità complessiva alle cure, limitando l'iniquità dovuta alla disponibilità a pagare da parte della popolazione generale, e limitando quindi l'aggravio economico per i cittadini meno abbienti. Da un punto di vista sociale, il programma di *screening* consentirebbe una maggiore diffusione delle conoscenze sull'importanza dei *test* genetici, migliorando la consapevolezza procreativa consentendo, secondo i professionisti sanitari, una scelta riproduttiva informata. Inoltre, l'estensione dei criteri di eleggibilità per l'effettuazione del *test* del portatore

può generare un impatto positivo sulla spesa sanitaria a carico della famiglia a seguito della nascita di un bambino affetto da FC, in termini di mancata produttività correlata alla gestione della patologia.

Una simile tendenza si riscontra anche prendendo in considerazione il punto di vista delle persone con FC, dei genitori di persone con FC e della popolazione generale, con opinioni favorevoli nei confronti del programma di *screening*. Alcuni hanno sottolineato un importante impatto etico e sociale dello *screening* e un possibile effetto negativo sulle persone con FC, che potrebbero sentirsi escluse dalla società o venire stigmatizzate. Possibili barriere e fattori di disuguaglianza possono essere le differenze regionali, la mancanza di conoscenza della FC, le disuguaglianze sociali, le ragioni culturali.

In conclusione, i risultati della valutazione condotta - che hanno mostrato l'accettabilità generale dell'istituzione di un programma di *screening* costituito dall'offerta del *test* del portatore alla popolazione generale - potrebbero porre le basi per l'effettuazione di uno studio pilota che possa valutare il *setting* organizzativo adeguato per l'erogazione dello *screening* e la possibilità per la popolazione di effettuare delle scelte informate, colmando l'attuale *gap* di letteratura. Tale programma potrebbe ottimizzare il percorso di presa in carico e cura della coppia portatrice che decide di avere un figlio, generando anche la possibilità di estendere tale modello ad altre malattie genetiche.

Riassunto divulgativo

Cosa è la fibrosi cistica

È una malattia genetica causata da mutazioni del gene CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*) che colpisce soprattutto gli apparati respiratorio e digerente, ma può riguardare anche altre parti dell'organismo. È causa di infezioni respiratorie ripetute che possono diventare croniche e impedire al polmone di ossigenare il sangue. Possono essere presenti problemi digestivi e di assorbimento di alimenti, aumento di concentrazione di sale nel sudore, infertilità maschile. In alcune persone può colpire il fegato e associarsi a diabete. Grazie a continui progressi terapeutici e assistenziali più della metà delle persone con fibrosi cistica in Italia, oggi, è costituita da adulti. Nella maggioranza dei casi viene diagnosticata subito dopo la nascita per mezzo dello *screening* neonatale.

Cosa vuol dire "portatore di fibrosi cistica"

Ogni persona possiede due copie dei propri geni, una ereditata dalla madre, l'altra dal padre. Una persona con una copia normale e una copia mutata del gene della fibrosi cistica è detta portatore di fibrosi cistica. Il portatore non è malato e non manifesta alcun sintomo della malattia, ma può trasmettere il gene difettoso ai figli. Non tutti i figli di una coppia di portatori saranno malati di fibrosi cistica. Se in una coppia entrambi sono portatori, per ogni gravidanza, il rischio di avere un figlio con la fibrosi cistica è di 1 su 4 = 25%. Può essere portatore di fibrosi cistica anche chi non ha nessun caso di questa malattia in famiglia.

Il test del portatore di fibrosi cistica

La maggior parte dei portatori si può identificare con un *test* che indaga il DNA (materiale genetico), di solito ottenuto attraverso un prelievo di sangue.

Il *test* non individua il 100% dei portatori, e alcuni soggetti potrebbero risultare negativi al *test* ma essere in realtà portatori di fibrosi cistica. Attualmente in Italia il *test* per il portatore di fibrosi cistica è offerto a:

- persone a rischio: persona con *partner* portatore di fibrosi cistica; persona con una storia familiare di fibrosi cistica; coppia di consanguinei;
- persone che iniziano un percorso di riproduzione assistita;

- persone senza condizioni di rischio su offerta di ginecologi, ospedali, laboratori.

Cosa è lo *screening*

Lo *screening* è diverso da una procedura di *test* e ha queste caratteristiche:

- è un programma organizzato dal servizio sanitario nazionale;
- non si limita né si esaurisce con la procedura di *test*;
- viene effettuato su popolazione non a rischio;
- identifica una popolazione (portatori di fibrosi cistica) a rischio;
- ha l'obiettivo di garantire equità di accesso.

Lo *screening* del portatore di fibrosi cistica ha l'obiettivo di identificare i portatori per permettere loro di fare scelte riproduttive informate. Se offerto in fase pre-concezionale – cioè prima di una eventuale gravidanza – permette alla coppia in cui entrambi i *partner* sono portatori di considerare scelte quali per esempio adozione o procreazione assistita. Se offerto in fase prenatale, cioè quando la donna è in gravidanza, permette alla coppia di considerare l'opportunità di continuare o interrompere la gravidanza.

Cosa è l'*Health Technology Assessment*

È un processo di valutazione di tecnologie sanitarie in cui collaborano persone di diverse discipline. Si pone l'obiettivo di valutare gli impatti economico-organizzativi, sociali, etici, e gli aspetti di sicurezza e di efficacia correlati all'introduzione di una nuova tecnologia sanitaria all'interno di uno specifico contesto di riferimento. Nel caso in esame, per nuova tecnologia sanitaria si intende l'effettuazione di uno *screening* organizzato di offerta del *test* del portatore di fibrosi cistica alla popolazione generale.

Obiettivo dello studio

Il progetto ha l'obiettivo di valutare gli impatti correlati all'introduzione di un programma di *screening* per il portatore di fibrosi cistica rivolto alla popolazione generale. In particolare, il progetto intende valutare se lo *screening* sia vantaggioso o svantaggioso dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale e/o regionale, e a livello individuale.

Cosa è stato fatto

Il progetto ha condotto una valutazione di *Health Technology Assessment*, sulla base di un modello la cui metodologia è consolidata a livello europeo (denominato "Core Model" di EUnetHTA). Sono stati valutati: rilevanza della fibrosi cistica e offerta attuale del *test* del portatore; descrizione delle procedure e delle caratteristiche dei *test* disponibili; efficacia e sicurezza delle possibili modalità di offerta di *screening*; costi, valutazione economica e sostenibilità dell'erogazione per il servizio sanitario; aspetti etici, sociali, legali e di accessibilità per la popolazione; impatto organizzativo. Questi aspetti sono stati analizzati utilizzando differenti approcci:

- una revisione sistematica della letteratura scientifica, cioè una valutazione di tutti gli studi di interesse;
- strumenti di economia sanitaria per la valorizzazione economica dei processi e per l'analisi dell'impatto del *budget*;
- interviste e questionari a professionisti sanitari (genetisti, ginecologi...); persone con fibrosi cistica e familiari; popolazione generale.

Risultati principali

- La revisione della letteratura ha rilevato la mancanza di dati robusti e aggiornati sull'efficacia dello *screening* del portatore di fibrosi cistica, in particolare in termini di scelte riproduttive informate delle persone.
- Da un punto di vista esclusivamente economico, si è cercato di valutare se l'investimento in un programma di *screening* organizzato sia economicamente e organizzativamente sostenibile per il Servizio Sanitario, a fronte di un migliore controllo di malattia che potrebbe generarsi, associato a una diminuzione nel numero di nuovi nati con fibrosi cistica. Dalle analisi condotte, è possibile ottenere un ritorno di investimento a sei anni dall'introduzione dello *screening* del portatore di fibrosi cistica, a fronte della necessità di importanti sforzi economici e organizzativi.
- Professionisti sanitari, persone con fibrosi cistica, familiari e popolazione generale hanno espresso un parere positivo e una generale accettabilità dello *screening*.
- È necessario porre attenzione a possibili ricadute negative sulle persone con fibrosi cistica, che potrebbero sentirsi escluse dalla società o essere stigmatizzate.

Prospettive future

Questo rapporto costituisce uno strumento utile a informare processi decisionali a livello sanitario in ambito locale, regionale e nazionale. La valutazione dello *screening* è complessivamente positiva, ma permangono incertezze in particolare riguardo a come organizzare e proporre un programma di *screening* del portatore di fibrosi cistica. La mancanza di dati e informazioni robusti derivanti dagli studi scientifici hanno limitato la capacità di trarre conclusioni definitive sullo *screening*. Per tutte queste ragioni, sarebbe utile condurre uno studio pilota su un ampio gruppo di popolazione per valutare la modalità organizzativa adeguata a consentire un'adesione informata.

Glossario

1. **SCREENING** (programma di *screening*): Insieme di attività organizzate, finalizzate ad individuare precocemente una malattia non sintomatica o una condizione di rischio nella popolazione generale. Nel presente rapporto di ricerca, con il termine *screening* si intende un programma organizzato che possa offrire il *test* del portatore di fibrosi cistica alla popolazione generale, in età riproduttiva.

2. **TESTING** (*test* di *screening*): esame che permette di identificare i soggetti che hanno maggiori probabilità di soffrire di una malattia o avere una determinata condizione indirizzandoli a specifici esami diagnostici in caso di positività.

3. **PORTATORE** (di fibrosi cistica): è una persona nata con una copia normale e una copia mutata (variante) del gene della fibrosi cistica. Il portatore non ha la fibrosi cistica. Il portatore può trasmettere il gene difettoso ai figli, con una probabilità del 50%. Se entrambi i genitori sono portatori la coppia ha la probabilità del 25% di avere un figlio con la fibrosi cistica.

4. **TEST DEL PORTATORE**: *test* di *screening* utile a identificare i portatori (sani) di malattie genetiche. Il *test* del portatore di fibrosi cistica identifica le varianti del gene CFTR (*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*).

5. **GENE CFTR** (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*): gene che riporta l'informazione genetica per la produzione della proteina CFTR.

6. **PROTEINA CFTR**: proteina localizzata sulle cellule epiteliali in molti organi del nostro corpo; costituisce un canale che favorisce il passaggio di cloro e altri elettroliti dall'interno all'esterno delle cellule, con conseguente secrezione di acqua.

7. **VARIANTE** (anche detta **MUTAZIONE**) del GENE CFTR: presenza di differenze nella sequenza del DNA che compone il gene CFTR rispetto allo *standard* della sequenza. In base al tipo di variante si hanno diversi effetti sulla proteina CFTR, dalla mancata produzione della proteina alla produzione di una proteina poco funzionante o ridotta in quantità.

8.VARIANTE (MUTAZIONE) PATOGENETICA: variante del gene che codifica per una proteina CFTR difettosa e che è associata - in termini di predisposizione ereditaria - a una determinata patologia.

9.PANNELLO VARIANTI (MUTAZIONI) PATOGENETICHE: *test* che ricerca la presenza o assenza di più varianti genetiche responsabili di una determinata patologia.

10.GENOTIPO: insieme di tutti i geni che compongono il DNA di un organismo.

11.FENOTIPO: insieme di tutte le caratteristiche manifestate da un organismo vivente, cioè la sua morfologia, il suo sviluppo, le sue proprietà biochimiche, fisiologiche e ambientali comprensive del comportamento.

12.*INCIDENTAL FINDING* (risultato incidentale): quando viene effettuato un *test* a un paziente per una finalità specifica, è possibile che attraverso questo stesso test vengano identificati dei risultati inaspettati che non sono collegati direttamente al motivo per cui è stato effettuato il *test*.

13.FAMILIARITA': con questo termine si intende la trasmissione di determinate caratteristiche o proprietà tra individui di uno stesso ceppo familiare.

14.DIAGNOSI PRENATALE: insieme di esami e accertamenti che hanno lo scopo di identificare o monitorare alcuni aspetti dello stato di salute del feto durante la gravidanza.

15.POPOLAZIONE PRENATALE: nel contesto di questo documento si intendono coppie o donne in gravidanza.

16.POPOLAZIONE PRECONCEZIONALE: nel contesto di questo documento si intendono singoli individui o coppie in età fertile che non hanno una gravidanza in corso.

17.POPOLAZIONE *TARGET*: insieme di soggetti sui quali viene effettuata una specifica valutazione o interventi specifici. All'interno del presente documento, per popolazione *target* si intende l'insieme di soggetti di sesso femminile aventi una età compresa tra i 18 e i 50 anni di età (comprendente sia la popolazione prenatale sia la popolazione preconcezionale), ai quali si intende offrire il *test* del portatore di fibrosi cistica.

18.SOSTENIBILITA' ECONOMICA: capacità di un sistema economico, di un processo o di un progetto di generare una crescita/non perdita duratura in termini di indicatori economici, risultando accettabile.

19.HTA (*Health Technology Assessment* – valutazione multidimensionale delle tecnologie sanitarie): processo multidisciplinare e multidimensionale che sintetizza le informazioni sulle questioni cliniche, economiche, sociali ed etiche connesse all'uso di una tecnologia sanitaria, in modo sistematico, trasparente, imparziale e solido. Il suo obiettivo è contribuire all'individuazione di politiche sanitarie sicure, efficaci, incentrate sui pazienti e mirate a conseguire il miglior valore.

20.DIMENSIONI (O DOMINI DELL'HTA): aspetti analizzati in sede di valutazione delle tecnologie sanitarie. In accordo con il *Core Model* di EUnetHTA, le dimensioni di indagine presidiate dall'HTA sono nove e risultano essere le seguenti: i) rilevanza generale della patologia; ii) rilevanza tecnica delle tecnologie; iii) aspetti di sicurezza; iv) aspetti di efficacia clinica; v) impatto economico-finanziario; vi) impatto sociale ed etico; vii) impatto sull'equità, in termini di accessibilità alle cure; viii) impatto legale; e ix) impatto organizzativo.

21.PRIORITIZZAZIONE delle dimensioni: processo di classificazione delle dimensioni dell'HTA, effettuato dai principali *stakeholder* che vengono coinvolti nella valutazione stessa, che prevede l'attribuzione di un punteggio variabile da un minimo di 1 (dimensione ritenuta meno importante e rilevante) a un massimo di 9 (dimensione ritenuta più importante e rilevante). La prioritizzazione non deve essere intesa come la maggiore o poca rilevanza di una dimensione, ma rappresenta il peso di valutazione durante la decisione finale nel dover scegliere una tecnologia rispetto a un'altra, a fronte di risultati positivi o negativi per le tecnologie in esame.

22.SCENARIO AS IS: all'interno del presente documento si intende la situazione attuale, ossia quella storica esistente, all'interno della quale il *test* del portatore viene offerto e garantito solo alla popolazione che presenta una storia familiare di fibrosi cistica.

23.SCENARIO TO BE: all'interno del presente documento si intende la situazione nuova, ossia quella che si vuole valutare, di possibile implementazione, che considera l'istituzione di un programma di *screening* organizzato correlato all'offerta del *test* del portatore alla popolazione

generale, in termini sia di popolazione prenatale, sia di popolazione pre-concezionale.

24.LABORATORI DI GENETICA: strutture specializzate competenti nello svolgimento di indagini specifiche (*test* genetici), a elevato contenuto tecnologico e professionale, per l'identificazione delle malattie genetiche. Gli *screening* per patologie genetiche devono essere effettuati da laboratori e strutture cliniche di riferimento.

25.CONSULENZA GENETICA: colloquio della coppia (o del singolo) con il genetista e altre figure professionali mirato alla discussione e comprensione di problemi o rischi sotto il profilo genetico che possono riflettersi sulla salute di un eventuale figlio. Nel caso specifico della fibrosi cistica, la consulenza genetica serve a informare sul *test* e sull'esito del *test*, serve a comprendere la componente genetica della malattia, il rischio di trasmetterla e le opzioni procreative.

26.REVISIONE SISTEMATICA: rassegna esaustiva della letteratura scientifica primaria relativa a un dato argomento e con particolare attenzione alla selezione e valutazione critica delle fonti.

27.STUDI PRIMARI: comprendono studi osservazionali o sperimentali che hanno lo scopo di raccogliere dati sull'effetto di specifiche esposizioni o interventi sanitari.

28.STUDI SECONDARI: comprendono le revisioni narrative e sistematiche di studi primari con l'obiettivo di fornire una visione di insieme dei risultati degli studi primari attraverso la loro ricerca, valutazione critica, selezione e sintesi.

29.TASSO DI INCIDENZA: misura usata in epidemiologia per indicare quanti nuovi casi di una data malattia compaiono in un determinato lasso di tempo all'interno della popolazione.

30.VALORIZZAZIONE (economica): attribuzione di un costo alle risorse impegnate per lo svolgimento di una specifica attività o prestazione.

31.ANALISI DI IMPATTO SUL *BUDGET* (*BUDGET IMPACT ANALYSIS* - BIA-): valutazione economica effettuata nel breve-medio periodo, secondo la prospettiva del terzo pagante (*budget holder*), che si propone di stimare le conseguenze finanziarie correlata all'adozione e diffusione di una nuova tecnologia sanitaria in uno specifico contesto. Il risultato della BIA risulta essere la differenza tra i costi derivanti dallo Scenario TO BE e i costi

generati dallo Scenario AS IS, definendo così costi emergenti (investimenti) o costi cessanti (risparmi). Questa analisi risponde alla domanda più immediata e frequente del decisore di spesa sulla sostenibilità finanziaria nel breve termine, in particolare in fase di programmazione e pianificazione.

32.ANALISI DI SENSIBILITA': metodo per determinare la robustezza di una valutazione esaminando quanta parte dei risultati può essere influenzata da cambiamenti nei metodi, modelli, valori di variabili non misurate o ipotesi, con l'obiettivo di identificare i risultati che dipendono in gran parte da ipotesi discutibili o non supportate.

33.SCELTA RIPRODUTTIVA INFORMATA: si intende una scelta che sia basata su informazioni sufficientemente chiare ed esaustive per poter prendere una decisione coerente con i propri valori. Una scelta riproduttiva informata richiede che la coppia sia a conoscenza (venga informata) dei pro e i contro e le implicazioni delle diverse opzioni. Nel caso della fibrosi cistica, le opzioni disponibili sono diverse. Ad esempio, nel caso in cui entrambi i *partner* risultino portatori di fibrosi cistica potranno decidere se verificare l'eventuale trasmissione al feto della patologia stessa (diagnosi prenatale) se in gravidanza, oppure procedere con tecniche di procreazione assistita in fase pre-concezionale.

1. Introduzione

La fibrosi cistica (FC) è una malattia genetica recessiva, dovuta a mutazioni nel gene *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*); tale gene codifica per la medesima proteina, CFTR, che regola il trasporto attraverso la membrana cellulare di cloro e bicarbonato nelle cellule epiteliali delle ghiandole mucose.

Sono state identificate ad oggi più di 2.000 mutazioni del gene CFTR e la più frequente in Italia (44% dei casi) è una delezione chiamata F508del. Gli effetti sulla proteina CFTR possono variare in funzione del tipo stesso di mutazione.

Alcune di esse fanno sì che la proteina non venga affatto prodotta, altre impattano sulla quantità e sull'efficacia dell'attività che questa dovrà poi andare a svolgere. Il malfunzionamento o addirittura l'assenza della proteina CFTR causano una carenza di cloro e acqua nelle secrezioni, rendendo eccessivamente densa la mucosa.

La FC interessa diversi organi, tra i quali il pancreas, le vie biliari, l'intestino, l'apparato genitale, ma le conseguenze cliniche di maggior portata si registrano a livello dei polmoni. Nei bronchi, il difetto di trasporto provoca una ridotta idratazione della mucosa, e di conseguenza l'instaurarsi di un circolo infiammazione-infezione. Ne conseguono sul lungo termine la destrutturazione del tessuto polmonare e la perdita progressiva della funzione polmonare.

È significativo anche l'impatto a livello del pancreas esocrino. La grande maggioranza delle persone con FC produce una quantità di enzimi pancreatici insufficiente a garantire una corretta digestione e quindi un adeguato assorbimento dei grassi nella dieta. Se non trattata con supplementazioni di enzimi e vitamine liposolubili ad ogni pasto, l'insufficienza pancreatica comporta scarso accrescimento e importante malnutrizione.

L'onere terapeutico associato alla malattia è rilevante e richiede un impegno giornaliero in attività di fisioterapia, terapie nebulizzate, assunzione di antibiotici, vitamine liposolubili ed enzimi pancreatici. Queste terapie, che in un numero notevole di persone con FC occupano molto tempo, non sono

curative, poiché mirano a controllare i sintomi, ma non agiscono sulle cause della malattia (Castellani *et al.*, 2016; Mall *et al.*, 2014).

Negli ultimi anni la ricerca scientifica ha compiuto importanti passi avanti nello sviluppo di terapie specifiche per il trattamento della FC. Da questo punto di vista, i farmaci modulatori del gene CFTR rappresentano la novità farmacologica più rilevante dell'ultimo decennio per la cura della FC, in quanto costituiscono la prima terapia in grado di intervenire sul difetto genetico responsabile della malattia.

L'importanza di questi farmaci è tale per cui alcuni di loro, durante la valutazione dei criteri di innovatività da parte di AIFA, sono stati inseriti nell'elenco dei farmaci innovativi per la loro risposta a un importante bisogno terapeutico e valore terapeutico aggiunto. Queste nuove molecole quindi, nonostante non siano indicate per tutte le classi di mutazioni, rappresentano una terapia di grande rilievo, in grado di modificare sensibilmente la gestione della malattia, rendendola sicuramente più controllabile e portando con sé la prospettiva di un'aspettativa di vita decisamente maggiore.

Queste nuove terapie biologiche ad alto costo sono prescrivibili come da normativa vigente solo dal Centro di riferimento, da cui la persona con FC è stata presa in carico e vengono poi erogate dal Servizio di Distribuzione Diretta dell'ASL/ATS di competenza, in base alla residenza e/o al domicilio della persona trattata.

In linea generale, morbilità e mortalità sono associate a differenti fattori, quali il tipo di mutazioni, la qualità della cura, l'età alla diagnosi, lo stato funzionale del pancreas, lo stato socioeconomico del soggetto, ma si stima che l'aspettativa di vita attesa delle persone con FC sia attualmente intorno ai 42 anni (Castellani *et al.*, 2016; Mall *et al.*, 2014).

Trattandosi di una malattia autosomica recessiva, il soggetto che nasce con FC ha ereditato geni difettosi dai genitori che sono, quasi sempre senza saperlo, portatori del gene CFTR mutato.

In una coppia di portatori, per ogni gravidanza, le probabilità sono:

- 1 su 4 (25%) di avere un figlio affetto da FC;
- 1 su 2 (50%) di avere un figlio portatore, ma non affetto da FC;
- 1 su 4 (25%) di avere un figlio né portatore né malato di FC.

In Italia si stima l'esistenza di un portatore di FC ogni 30 persone; questo si traduce nella presenza di una coppia ogni 900 di portatori. Da ciò, è facilmente intuibile come la frequenza dei casi di malattia dipenda dalla frequenza dei portatori e delle coppie di portatori.

A livello epidemiologico, all'interno del nostro paese, si ipotizza la nascita di un bambino affetto da FC, ogni 3.000 bambini nati; considerando un numero medio di nuovi nati circa di 400.000 all'anno, si stima la possibile nascita di circa 130 bambini con patologia (Fondazione per la ricerca sulla fibrosi cistica, 2022).

Considerata una patologia grave, il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) a oggi predispone un sistema organizzato di *screening* destinato alla coppia, in termini di offerta del *test* del portatore, solo nel caso in cui uno dei componenti sa di essere portatore o malato, oppure nel caso in cui la coppia presenta familiarità con un malato o portatore.

L'offerta del *test* del portatore di cui sopra è proposta sia in fase pre-concezionale, in modo da lasciare alla coppia, in caso di esito positivo per entrambi i componenti, la possibilità di orientarsi su scelte differenti, quali adozione o procreazione assistita, sia durante la gravidanza, mediante diagnosi prenatale, in modo da, a seconda dell'esito e delle convinzioni personali, decidere di continuare o interrompere la gravidanza.

L'attività di *screening* è effettuata mediante un *test* che indaga il DNA ottenuto dalle cellule del sangue, attraverso un prelievo e fornisce informazioni sul rischio di essere portatori.

Oggi esistono vari tipi di *test* genetici per identificare le mutazioni del gene CFTR nel DNA, come si vedrà nel dettaglio nelle pagine a seguire. I *test* più semplici (detti di I livello) identificano le mutazioni più frequenti, i *test* più complessi (di II e III livello) anche quelle più rare. Nessun *test* riesce, tuttavia, a identificare tutte le possibili mutazioni e vi è sempre la possibilità di incorrere in un falso negativo (1/500). Da questo punto di vista, quindi, i *test* molecolari di I livello indagano pannelli di varianti patogenetiche più frequenti del gene CFTR e utilizzano tecniche semplici e rapide

Nella popolazione italiana, un *test* di I livello oggi è in grado di diagnosticare in media circa l'80-85% delle mutazioni del gene CFTR. Quindi, come sopra illustrato, un *test* di I livello può identificare circa l'80-85% dei portatori (la percentuale può variare abbastanza a seconda della Regione e dell'etnia dei soggetti che si sottopongono al *test*, dal momento che la frequenza delle

mutazioni comprese nel *test* varia anche con riferimento alla distribuzione geografica della popolazione).

Il costo del *test* in caso di familiarità per la FC è sostenuto dal SSN e l'interessato paga un *ticket* di compartecipazione alla spesa. Tale modalità di pagamento in alcune regioni viene estesa anche a coppie che non sono imparentate con malati e/o portatori e che chiedono la procreazione assistita presso centri pubblici o convenzionati con il Servizio Sanitario Nazionale. In Regione Veneto tale opzione viene resa disponibile per tutte le coppie che abbiano un desiderio di procreazione.

Molte analisi sono state condotte negli anni con l'obiettivo di valutare l'impatto che genererebbe l'introduzione di un'attività di *screening* - in inglese *career screening* - (inteso come programma organizzato di offerta ed erogazione del *test* del portatore alla popolazione generale), rivolta a tutti i soggetti in età fertile.

A titolo esemplificativo e non esaustivo, a livello italiano è stata condotta diversi anni fa un'esperienza di valutazione di impatti che ha considerato alcuni ambiti di possibili ricadute di un eventuale *screening* (Vukovic V et al.2018).

Nell'ambito di un progetto multidisciplinare, per sottoporre al vaglio di un gruppo di cittadini l'opportunità dello *screening*, sono state organizzate tre giurie di cittadini (Mosconi *et al.*, 2018) a cui è stato sottoposto il quesito sull'opportunità che il Servizio sanitario nazionale organizzi o meno uno *screening* per il portatore di FC, rivolto alla popolazione generale. Il gruppo di cittadini ha ricevuto informazioni su diversi aspetti relativi allo *screening* e ha partecipato a due giorni di incontro e discussioni con esperti di diverse aree. Nella deliberazione finale della giuria, sono state evidenziate quattro aree di impatto e rilevanza per la società e per il sistema, relativamente sia ad aspetti umani e sociali, da intendere in termini di riduzione dell'incidenza della malattia e del carico di sofferenza per le persone con FC e le loro famiglie, sia ad aspetti organizzativi ed economici.

L'estensione dei criteri di eleggibilità al *test* associata all'attività di *screening* potrebbe comportare una riduzione nel tasso di incidenza di nuovi nati con patologia. Da un punto di vista economico, questo è stato considerato dalle giurie un fattore tale da permettere la copertura dei costi aggiuntivi richiesti per l'implementazione del nuovo programma, generando anche una possibilità di finanziare attività di ricerca per la FC (Mosconi *et al.*, 2018).

Alla luce del dibattito in essere sulla tematica, si inserisce l'attività di ricerca proposta nelle pagine che seguono, utile per comprendere i potenziali impatti correlati all'effettuazione di uno *screening* organizzato mediante offerta del test del portatore alla popolazione generale.

L'analisi proposta è volta a generare solide conoscenze scientifiche che possano supportare la strutturazione di un percorso di presa di decisioni, circa lo svolgimento dell'attività di *screening* organizzato, ma anche valutare dati di prassi clinica per proporre interventi in riferimento a una condizione sanitaria che genera un significativo carico personale, con importanti ricadute a livello sociale ed economico.

2. Obiettivo

Alla luce di quanto sopra illustrato, l'obiettivo dell'attività di ricerca è la valutazione di potenziali vantaggi e svantaggi correlati all'introduzione dell'attività di *screening* (in termini di offerta del *test* del portatore) a tutti gli individui e le coppie in età fertile, considerando sia la popolazione prenatale sia la popolazione pre-concezionale, indipendentemente dal grado di familiarità con la FC.

I vantaggi e gli svantaggi sono stati valutati non solo a livello di efficacia e di sostenibilità economica, ma anche in termini organizzativi, di sicurezza, di accessibilità alle cure e di impatto sociale, approcciandosi alla tematica in un'ottica multidimensionale, secondo i dettami tipici dell'*Health Technology Assessment* (HTA).

Nello specifico sono stati comparati vantaggi e svantaggi di una campagna di *screening* organizzato, rispetto all'attuale situazione rappresentata dalla promozione del *test* del portatore a individui che presentano la mutazione genetica o che sono imparentate con soggetti che hanno il gene recessivo CFTR mutato.

Gli scenari che saranno comparati vengono di seguito illustrati.

- Scenario AS IS → situazione attuale all'interno della quale il *test* del portatore viene generalmente offerto e garantito alla popolazione che presenta una storia familiare di FC.
- Scenario TO BE → situazione in studio che prevede l'istituzione di un programma di *screening* organizzato correlato all'offerta del *test* del portatore alla popolazione generale, in termini sia di popolazione prenatale (ossia popolazione che ha intrapreso un percorso di gravidanza), sia di popolazione pre-concezionale (ossia popolazione in età fertile che desidera avere un figlio).

L'analisi considera la prospettiva del SSN, senza tralasciare l'impatto sulla persona con FC e sulla struttura ospedaliera erogatrice del *test* del portatore e di tutte le prestazioni necessarie per la gestione del soggetto con FC, soprattutto da un punto di vista organizzativo.

Per il raggiungimento dell'obiettivo generale sopra illustrato, sono stati declinati gli obiettivi specifici di seguito descritti.

- Inquadramento della patologia e dati epidemiologici, in modo da comprendere non solo l'impatto della FC all'interno del contesto italiano, ma anche la popolazione *target* che potrebbe fruire dell'attività di *screening* sia in fase prenatale sia in fase preconcezionale;
- definizione dei benefici clinici, in termini di scelte riproduttive informate, efficacia e sicurezza, derivati dall'estensione dei criteri di eleggibilità per accedere al *test* associata all'attività di *screening*, in comparazione con la situazione attuale;
- analisi economica e di impatto organizzativo della procedura di *screening*;
- analisi etica e di accessibilità alle cure;
- analisi del punto di vista della persona con FC, dei familiari e della popolazione generale, di cui sono state considerate percezioni e opinioni in riferimento alla possibile istituzione di un programma organizzato di *screening*;
- in riferimento alla gestione della patologia stessa, , è stata quantificata anche la mancata produttività associata alla malattia

Alla luce di quanto sopra illustrato, il presente elaborato prende le mosse dalla seguente domanda di politica sanitaria (*policy question*): **"*sussiste un vantaggio, in riferimento ai differenti domini indagati tipicamente nelle valutazioni HTA, nello svolgimento di attività di screening per la FC, mediante l'effettuazione del test del portatore?*"**.

3. Materiali e Metodi

Per il raggiungimento dell'obiettivo sopra illustrato, è stata condotta una valutazione di HTA, che ha previsto l'utilizzo del *Core Model* di EUnetHTA (EUnetHTA, 2016). In accordo al modello di riferimento, è stata compiuta un'analisi completa dei vantaggi e degli svantaggi di estendere i criteri di eleggibilità per lo svolgimento del *test* del portatore agli individui e alle coppie in età fertile all'interno di un programma di *screening* organizzato.

Si specifica come, all'interno di questo specifico contesto, la valutazione abbia preso in considerazione la sola popolazione femminile, in fase prenatale e in fase pre-concezionale, avente una età compresa tra i 18 e i 50 anni (Honnor *et al.*, 2020).

Nello specifico, essendo l'HTA una valutazione multidimensionale, sono stati approfonditamente indagati i seguenti aspetti (EUnetHTA, 2016): *i)* rilevanza generale della patologia *ii)* rilevanza tecnica delle tecnologie oggetto di indagine; *iii)* sicurezza; *iv)* efficacia; *v)* impatto economico-finanziario; *vi)* impatto sociale ed etico; *vii)* impatto di equità; *viii)* impatto legale e *xi)* impatto organizzativo.

Gli strumenti appositi utilizzati per la valutazione delle dimensioni vengono indicati nella tabella che segue.

Tabella 1 - Le dimensioni di indagine

	Sottodimensione	Metrica utilizzata per la valutazione
Rilevanza generale della patologia	Descrizione della patologia	Descrizione della FC. Reperimento delle informazioni da dati di letteratura e da evidenze scientifiche.
	Identificazione del bacino di utenza, ossia la popolazione <i>target</i> eleggibile oggetto di analisi	Identificazione della popolazione nazionale potenzialmente eleggibile a offerta del <i>test</i> di <i>screening</i> , focalizzando l'attenzione sia sulla popolazione prenatale, sia sulla popolazione pre-concezionale. Reperimento dell'informazione dai tassi di prevalenza e di incidenza disponibili in letteratura.
Rilevanza tecnica delle tecnologie	Descrizione della tecnologia e aree di beneficio	Descrizione sintetica dell'attuale <i>standard of care</i> (offerta del <i>test</i> del portatore, a carico del SSN, per specifiche popolazioni considerate ad alto rischio) e della situazione potenziale di offerta del <i>test</i> del portatore, a carico del SSN, alla popolazione generale potenzialmente eleggibile. Reperimento delle informazioni disponibili dalla letteratura.
	Qualità della letteratura	Valutazione della qualità della letteratura utilizzata attraverso scale di sintesi validate, in base al disegno degli specifici studi inclusi.

Sicurezza	<i>Evidence-based safety</i>	Indicatori di sicurezza comparativa, tra lo scenario AS IS e lo scenario TO BE. Informazione reperita dalla letteratura scientifica disponibile.
	Analisi qualitativa di percezione del profilo di <i>safety</i>	Compilazione di un questionario di natura qualitativa, da parte dei professionisti coinvolti, sulla base di una scala <i>Likert</i> a 7 livelli.
Efficacia	Definizione dei parametri di efficacia	Identificazione del parametro di efficacia, identificando come <i>outcome</i> primario la possibilità di compiere una scelta riproduttiva informata e come <i>outcome</i> secondario l'incidenza di FC nei nuovi nati. Informazione reperita dalla letteratura scientifica disponibile.
	Analisi qualitativa di percezione del profilo di efficacia	Compilazione di un questionario di natura qualitativa, da parte dei professionisti coinvolti, sulla base di una scala <i>Likert</i> a 7 livelli.
Impatto economico finanziario	<i>Activity Based Costing Analysis (ABC)</i>	Valorizzazione economica del costo del percorso delle persone che si sottopongono allo <i>screening</i> , assumendo il punto di vista del SSN e considerando un orizzonte temporale di 12 mesi, sempre in ottica comparativa tra lo scenario AS IS e lo Scenario TO BE.
	Analisi di impatto sul <i>budget</i>	Popolazione <i>target</i> oggetto di indagine (distribuita per procedura) moltiplicata per il costo dello <i>screening</i> , comparando lo Scenario AS IS e lo Scenario TO BE, assumendo sia un orizzonte temporale <i>lifetime</i> sia un orizzonte temporale di otto anni.

Equità	Dato di equità	Compilazione di un questionario di natura qualitativa, da parte dei professionisti coinvolti, sulla base di una scala Likert a 7 livelli. Interviste a persone con FC, familiari, popolazione generale
Impatto sociale ed etico	Aspetti sociali ed etici di percezione	Compilazione di un questionario di natura qualitativa, da parte dei professionisti coinvolti, sulla base di una scala <i>Likert</i> a 7 livelli. Interviste a persone con FC, familiari, popolazione generale.
	Costo sociale	Definizione del valore economico di mancata produttività in capo al soggetto con FC e al relativo <i>care giver</i> , per la gestione della patologia.
Impatto legale	Aspetti legali	Compilazione di un questionario di natura qualitativa, da parte dei professionisti coinvolti, sulla base di una scala <i>Likert</i> a 7 livelli.
Impatto organizzativo	Impatto organizzativo dal punto di vista qualitativo	Compilazione di un questionario di natura qualitativa, da parte dei professionisti coinvolti, sulla base di una scala <i>Likert</i> a 7 livelli.
	Impatto organizzativo dal punto di vista quantitativo	Quantificazione, in termini monetari, di tutti gli investimenti di natura organizzativa che possono generarsi a seguito della modifica dell'attuale assetto organizzativo.

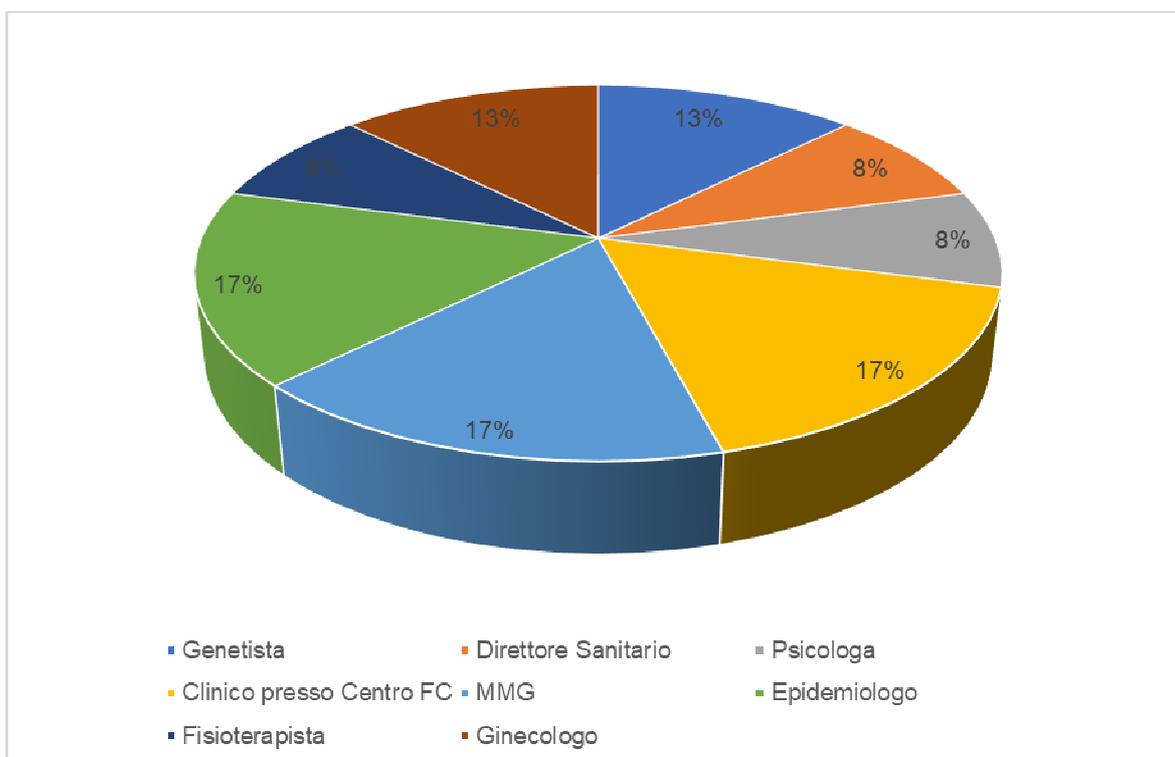
Per la valutazione di tali aspetti sono state utilizzate differenti fonti di dati, che si riconducono a: *i)* evidenze scientifiche derivanti dall'analisi della letteratura, soprattutto per quello che concerne il reperimento di informazioni sui profili di efficacia e di sicurezza dell'offerta di *screening* del

portatore, e per la definizione della popolazione *target* eleggibile a tecnologia; *ii*) strumenti di economia sanitaria per la valorizzazione economica dei processi e per l'analisi di impatto sul *budget*, nonché per la definizione dell'impatto organizzativo in capo alle strutture erogatrici di tali prestazioni; *iii*) approcci qualitativi, mediante predisposizione di questionari compilati da esperti del settore e interviste a persone con FC, familiari, popolazione generale.

In riferimento a questo ultimo punto, si specifica come tali questionari siano stati compilati da 24 professionisti sanitari, di differente estrazione professionale, che, a vario titolo, potrebbero essere coinvolti nell'attività di istituzione di un servizio organizzato di offerta del *test* del portatore.

Come mostra il Grafico di seguito illustrato, la più parte dei professionisti coinvolti risulta essere epidemiologo (17%), Medico di Medicina Generale – MMG (17%) o clinico operante all'interno di Centri di Fibrosi Cistica (17%).

Grafico 1 - Rappresentazione grafica della distribuzione dei professionisti coinvolti nella disamina delle dimensioni qualitative, sulla base del ruolo professionale



Per la valutazione delle dimensioni etica, sociale e di equità sono state inoltre intervistate 9 persone con FC, 6 genitori di persone con FC, 7 persone senza esperienza diretta della malattia (popolazione generale).

Nel seguito vengono illustrate le caratteristiche della popolazione intervistata.

Tabella 2 – Caratteristiche della popolazione intervistata, per i soli aspetti etici, sociali e di equità

	Persone con FC	Genitori	Popolazione generale
numero e genere	5 donne, 4 uomini	3 donne, 3 uomini	5 donne, 2 uomini
età media	37 anni (range 20-60)	49 anni (range 34-68)	36 anni (range 29-46)
residenza	6 Nord 1 Centro 2 Sud	5 Nord 1 Centro	3 Nord 4 Sud
scolarità	4 laurea 4 diploma 1 media inferiore	2 laurea 4 diploma	5 laurea 1 laurea in corso 1 diploma
<i>durata media intervista</i>		<i>42 minuti circa</i>	<i>30 minuti circa</i>

In linea generale, le persone che si sono rese disponibili per le interviste sono state poi contattate via *e-mail* e hanno ricevuto un foglio informativo, un modulo di consenso informato e un modulo di trattamento dati.

Le persone che hanno accettato di partecipare e inviato i moduli firmati sono state ricontattate per organizzare l'intervista, via telefono o piattaforma *MS Teams*.

Le interviste semi-strutturate sono state condotte seguendo una guida con domande predefinite dal gruppo di lavoro.

Nel seguito si mostra una sintesi delle principali fonti di dati utilizzate per presidiare le succitate dimensioni di HTA.

Tabella 3 – Fonti di raccolta dati per dimensione di indagine

	1. Rilevanza condizione, offerta attuale del test del portatore	2. Descrizione procedure e caratteristiche dei test disponibili	3 e 4. Efficacia e sicurezza dello screening del portatore sano	5. Costi e valutazione economica	6. Aspetti etici	7. Aspetti sociali	8. Aspetti legali	9. Impatto organizzativo
Base dati								
Revisione sistematica della letteratura	X	X	X	X	X	X	X	X
Documenti di associazioni di pazienti, enti come fondazioni, società scientifiche, comitato nazionale di bioetica – contesto italiano	X				X	X		
Contatti con laboratori di analisi genetica		X		X				X
Flussi amministrativi da strutture sanitarie e ospedali				X				X
Interviste tramite questionario a operatori sanitari	X			X	X	X	X	X
Interviste semi-strutturate a persone con FC e familiari	X				X	X		
Interviste semi-strutturate a persone o coppie che pianificano di avere un figlio; persone in età riproduttiva					X	X		

La fase di valutazione è stata inoltre integrata con una fase di prioritizzazione delle dimensioni oggetto di valutazione, utile per andare a comprendere quale sia effettivamente il peso percepito e la rilevanza relativa, nel complesso delle dimensioni di indagine prese in considerazione.

Tale prioritizzazione deriva dalla prassi dell'analisi decisionale a criteri multipli e dunque è un primo passaggio utile per fornire ai decisori di spesa che si approcceranno al presente *report*, per fornire una chiave di lettura in merito alla rilevanza relativa di ciascuna dimensione per la valutazione poi delle attività da compiere e per le decisioni da prendere, così come anche suggerito in letteratura (Radaelli *et al.*, 2008, Thokala *et al.*, 2016).

4. Risultati: la prioritizzazione delle dimensioni

In prima istanza, come sopra illustrato, la valutazione ha avuto inizio con una fase di prioritizzazione delle nove dimensioni di indagine, svolta dai 24 esperti coinvolti nel reperimento di risultati sotto un profilo qualitativo.

I risultati della fase di prioritizzazione sono dettagliati all'interno della tabella che segue.

Tabella 4 - Prioritizzazione delle dimensioni

Dimensione	Giudizio di priorità
Rilevanza Generale	9
Impatto etico e sociale	8
Efficacia	7
Sicurezza	6
Rilevanza tecnica	5
Equità di accesso	4
Impatto organizzativo	3
Impatto economico finanziario	2
Impatto legale	1

Le dimensioni ritenute maggiormente importanti e prioritarie risultano essere la rilevanza generale, l'impatto etico e sociale, nonché l'efficacia.

Di residuale importanza risultano essere l'impatto legale e l'impatto economico finanziario, dimostrando quindi la grande rilevanza percepita dagli esperti in riferimento a una potenziale creazione di un programma organizzato di *screening* in termini di offerta del *test* del portatore alla popolazione generale, indipendentemente dall'onere economico, ma anche organizzativo che una attività simile potrebbe generare.

5. Risultati: la fase di valutazione delle dimensioni

Il presente capitolo è integralmente dedicato a fornire i risultati dettagliati emersi dalla valutazione delle dimensioni.

5.1 Rilevanza generale della patologia

5.1.1 Descrizione della patologia

Come precedentemente illustrato sono state descritte oltre 2.000 varianti gene *CFTR*. Tuttavia, molte varianti del gene *CFTR* non sono ancora caratterizzate a livello funzionale. Inoltre, non tutte le varianti comportano un quadro clinico compatibile con la malattia. I difetti patogenetici sono stati classificati in sei classi in base ai meccanismi biomolecolari attraverso i quali causano *deficit* funzionale della proteina: in linea generale, persone con combinazioni nei due alleli di varianti patogenetiche di classe I, II e III manifestano un fenotipo severo della malattia con caratteristiche cliniche comprendenti insufficienza pancreatica, malassorbimento e difetto di crescita, broncopneumopatia e compromissione della funzionalità respiratoria con andamento peggiorativo nel tempo. Varianti patogenetiche di classe IV, V e VI sono in genere associate ad un quadro clinico lieve con sufficienza pancreatica, compromissione polmonare più modesta e migliori aspettative di vita, oppure a cosiddette patologie correlate al CFTR (Bell *et al.*, 2020).

Nel complesso, le disfunzioni del gene *CFTR* provocano uno spettro di manifestazioni con diverso numero di organi coinvolti e gravità della malattia. Inoltre, le manifestazioni fenotipiche variano ampiamente anche tra le persone con disfunzione grave del gene *CFTR* e ciò sottolinea come esistano altri fattori, tra cui alcuni ambientali, che determinano la gravità della malattia (Cutting, 2015).

Come riassunto nella tabella sottostante, dal punto di vista clinico, la FC è generalmente caratterizzata da malattia polmonare (bronchiectasie con persistenti infezioni e stati infiammatori delle vie aeree), insufficienza pancreatica esocrina associata a malassorbimento di nutrienti che

contribuisce a malnutrizione, alterazione della crescita, manifestazioni epatobiliari e infertilità maschile (Ratjen *et al.*, 2015).

Tabella 5 – Caratteristiche cliniche delle fibrosi cistica (Tabella modificata da Bell et al -Lancet commission-)

Caratteristiche cliniche tipiche	Complicanze comuni
Apparato respiratorio <ul style="list-style-type: none"> •Bronchiectasie •Pneumotorace •Emottisi •Insufficienza respiratoria •Rinosinusiti croniche e poliposi nasali 	Disturbi mentali <ul style="list-style-type: none"> ✓Depressione ✓Ansia
Apparato gastrointestinale (luminale) <ul style="list-style-type: none"> ▪Ileo di meconio ▪Reflusso gastroesofageo ▪Sindrome ostruttiva distale ▪Costipazione cronica ▪Prolasso rettale ▪Intussuscezione ▪Neoplasie e polipi del colon ▪Altre neoplasie gastrointestinali 	Complicanze vascolari <ul style="list-style-type: none"> ✓Rischio trombotico in caso di dispositivi per accesso venoso
Apparato gastrointestinale (epatobiliare) <ul style="list-style-type: none"> •Insufficienza pancreatica •Pancreatiti acute ricorrenti •Colelitiasi •Cirrosi biliare 	Complicanze nella terapia farmacologica <ul style="list-style-type: none"> •Reazione di ipersensibilità agli antibiotici •Disturbi vestibolari e uditivi •Malattia renale cronica
Complicanze metaboliche <ul style="list-style-type: none"> ▪Diabete e complicanze microvascolari ▪Osteoporosi e fragilità ossea (aumentato rischio di fratture) ▪Calcoli uretra ▪Oligomenorrea 	Altre complicanze metaboliche <ul style="list-style-type: none"> ✓Aumento di peso e obesità

Infertilità maschile

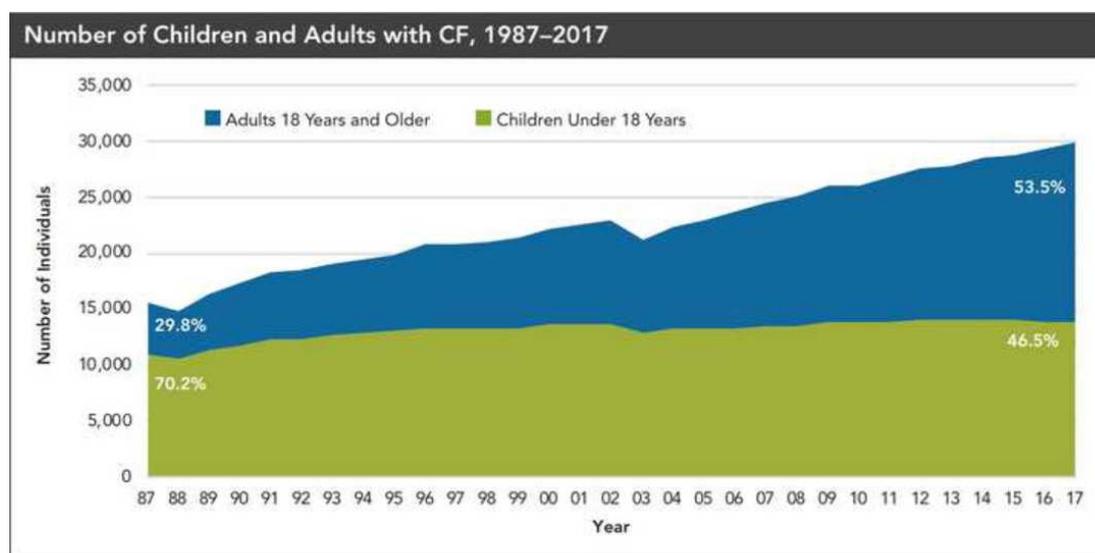
- Agenesia bilaterale dei vasi deferenti

Complicanze post-trapianto

- Malattia renale cronica e insufficienza renale
- Infezioni da batteri multiresistenti che contribuiscono ai sintomi respiratori
- Sviluppo di neoplasie nei lungo sopravvissuti

Dal quadro clinico appare chiaro come la presa in carico e cura delle persone con FC necessiti di *team* multidisciplinari. Il progressivo miglioramento della sopravvivenza da FC negli ultimi cinque decenni (Stephenson *et al.*, 2017) ha portato a un aumento del numero di adulti affetti dalla malattia come illustrato nella figura sottostante. Inoltre, l'aumento della aspettativa di vita ha fatto emergere problematiche legate a complicanze della malattia, comprese diabete, malattie metaboliche delle ossa, neoplasie gastrointestinali e condizioni legati alla sfera mentale (depressione e ansia).

Figura 1 – Popolazione affetta da Fibrosi Cistica



Note: the decrease in the number of individuals in 2003 is due to a delay in obtaining informed consent forms before the close of the calendar year at some CF care centers.

Il Registro fibrosi cistica raccoglie i dati di circa il 95% delle persone affette da FC in Italia. Nel Rapporto per l'anno 2020, l'ultimo disponibile, sono inclusi 5.801 soggetti, un numero in costante crescita rispetto agli anni precedenti (Campagna et al. Registro Italiano Fibrosi Cistica, 2022).

È inoltre evidente l'aumento dell'età mediana delle persone nel Registro, che cresce da 21,2 (dato riportato nel Rapporto del 2018, Campagna et al, 2021) a 22,4 anni nel 2020. La distribuzione delle persone con FC per classi di età rimane sostanzialmente invariata. Tuttavia, si continua a registrare un aumento costante dei soggetti adulti per entrambi i sessi (nel 2020, il 60,5% dei pazienti ha più di 18 anni), sia a causa dell'aumento della

sopravvivenza degli stessi i sia per il miglioramento della sensibilità diagnostica nell'adulto. Nel 2020, l'età mediana al decesso (escluse le persone che hanno avuto un trapianto) è di 39 anni e la mortalità in età pediatrica sta diventando un evento sempre più raro.

La maggior parte delle diagnosi delle persone con FC è effettuata entro i primi 24 mesi di vita come conseguenza dello *screening* neonatale. È infatti importante ricordare che programmi di *screening* neonatale per FC sono attivi ormai in quasi tutte le Regioni italiane, con coperture che arrivano a circa il 96% della popolazione neonatale italiana.

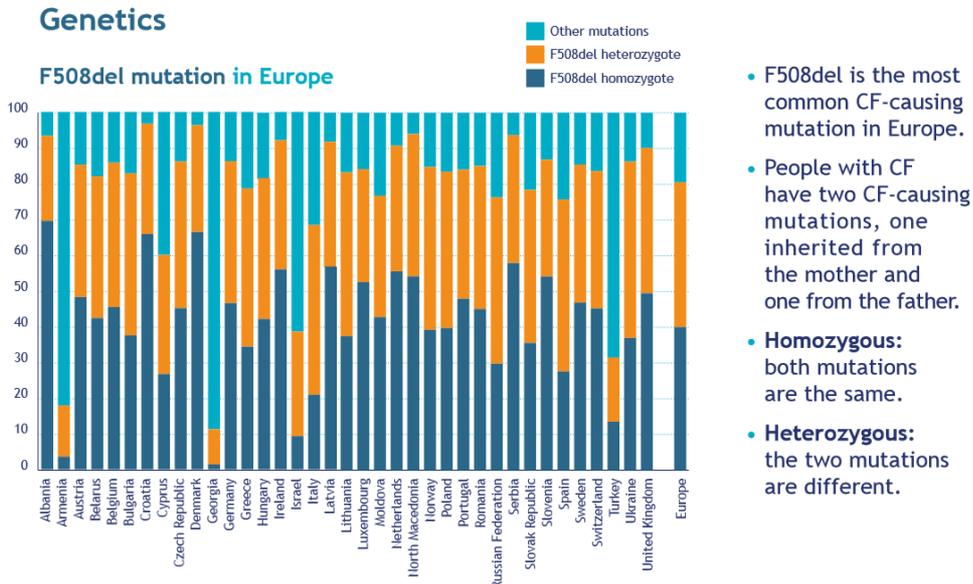
Dal punto di vista clinico, il Rapporto 2019-2020 indica come la funzione polmonare - un importante indicatore clinico della salute delle persone con FC - sia generalmente migliorata rispetto agli anni precedenti in tutte le età. In particolare, si sottolinea che la maggior parte delle persone di età >18 anni ha una FEV1% - misura della funzione polmonare calcolata tramite le equazioni di riferimento della *Global Lung Initiative* - maggiore o uguale a 70, quindi considerata normale. Nel periodo in esame (2019-2020), il 90% dei soggetti di età compresa fra i 6 e i 17 anni ha un valore di FEV1% uguale o superiore al 70%, mentre la percentuale di soggetti con funzione respiratoria gravemente compromessa (FEV1% <40%) è pari allo 0,7% (Campagna et al, 2022).

Il Rapporto analizza inoltre lo stato nutrizionale delle persone affette da FC, riportando una diminuzione della quota di individui a rischio nutrizionale e ribadendo che il rischio di malnutrizione è più marcato nella fascia adolescenziale, soprattutto nei maschi (Campagna et al, 2022).

I dati per l'anno 2020 riportano che la variante patogenetica del gene CFTR più frequente in Italia è la [Δ]F508 (44.3%) (Campagna et al, 2022).

La distribuzione geografica di questa variante patogenetica è in linea con quella europea, che costituisce circa i 2/3 degli alleli del gene CFTR in persone affette da FC, con prevalenza decrescente dal nord-ovest al sud-est europeo. I restanti alleli mutati del gene CFTR sono eterogenei, con poche varianti patogenetiche frequenti e molte rare (Consensus SIFC, 2019).

Figura 2 – Mutazione del gene F508del in Europa (European Cystic Fibrosis Society Patient Registry 2020; Registro Italiano Fibrosi Cistica 2020)



5.1.2 Definizione della popolazione *target*

Come illustrato nella parte introduttiva, l'obiettivo della valutazione è quello di confrontare la possibilità di istituire un programma organizzato di *screening* in termini di offerta del *test* del portatore alla popolazione generale in età fertile (altrimenti detto Scenario TO BE), con la situazione attuale di offerta del *test* del portatore alla popolazione a rischio aumentato di procreare un bambino con FC, poiché popolazione avente familiarità di FC (Scenario AS IS).

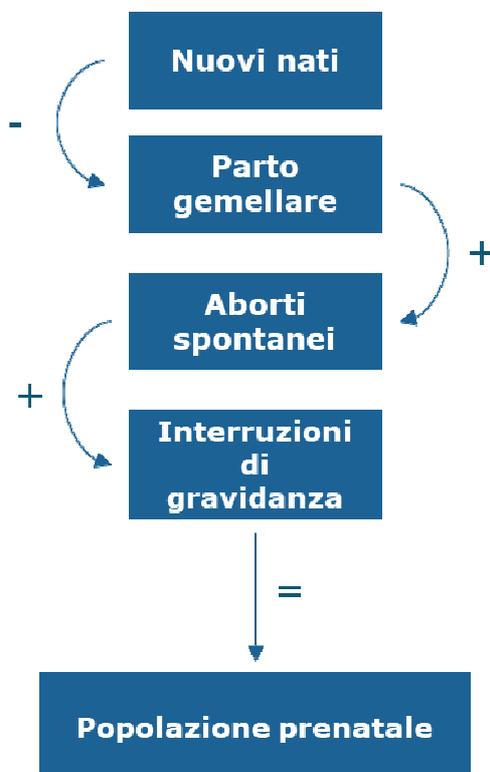
Ipotesi di fondo dello Scenario TO BE risulta essere quella di proporre il *test* del portatore a tutte le donne in età fertile, comprese nel *range* di età tra i 18 e i 50 anni, rispetto allo scenario attuale.

Sulla base di questo disegno di ricerca, la popolazione oggetto di valutazione sarà composta da due categorie: quella con storia familiare di FC, e la popolazione generale, rappresentata da soggetti non aventi familiarità con la patologia, distinti in popolazione prenatale e pre-concezionale, considerando popolazione femminile tra i 18 e i 50 anni di età.

La popolazione eleggibile a tale *test*, nei due scenari di riferimento, è stata calcolata sulla base di un orizzonte temporale di otto anni, in quanto si ritiene necessario mostrare come possa evolvere, da un punto di vista economico e organizzativo, lo scenario di *screening*.

Per la definizione della popolazione *target* si è, pertanto, proceduto al recupero delle informazioni presso la banca dati Istat (www.istat.it, consultata in data 30 giugno 2022), partendo dall'individuazione della popolazione prenatale, calcolata considerando il numero di nuovi nati, di parti gemellari, di aborti spontanei e di interruzioni di gravidanza, come mostrato nella Figura sottostante.

Figura 3 - Modalità di calcolo per la popolazione prenatale



Per il primo anno di analisi sono stati considerati i dati consolidati del 2020, mentre per i restati sono state condotte delle ipotesi di proiezione.

I. Per il numero di nuovi nati si è ipotizzata la possibilità di replicare l'andamento delle nascite del periodo 2015-2020, caratterizzato da un *trend* negativo, motivo per il quale il numero di nati tende a diminuire nel tempo.

II. Per il parto gemellare, gli aborti spontanei e le interruzioni di gravidanza si è proceduto a valutare il peso percentuale sul numero di nuovi nati, risultato rispettivamente del 3%, del 15% e del 16,3% e a replicarlo sui nuovi nati degli anni successivi al primo.

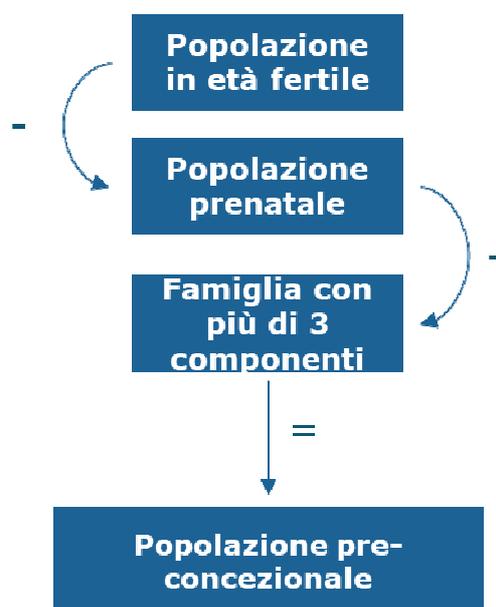
Si propone di seguito l'evoluzione della popolazione prenatale.

Tabella 6 - Popolazione prenatale

	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5	Anno 6	Anno 7	Anno 8
Nuovi nati	403.532	390.054	374.568	359.081	343.594	328.107	312.620	297.133
Parto gemellare (3%)	(12.106)	(11.702)	(11.237)	(10.773)	(10.308)	(9.843)	(9.379)	(8.914)
Aborti spontanei (15%)	41.493	40.107	38.515	36.922	35.330	33.737	32.145	30.553
Interruzioni di gravidanza (16,3%)	65.757	63.561	61.037	58.514	55.990	53.467	50.943	48.420
Popolazione prenatale	498.676	482.020	462.883	443.745	424.606	405.468	386.329	367.192

La definizione della popolazione pre-concezionale, mostrata nella Figura sottostante, prende in considerazione le informazioni inerenti alla popolazione in età fertile (18-50 anni), alla popolazione prenatale e al numero di famiglie con più di tre componenti, specificando che la considerazione di tale voce deriva dall'ipotesi che una famiglia, consapevole della positività al *test*, possa orientarsi, nella possibilità di una nuova gravidanza, verso altre scelte procreative.

Figura 4 - Modalità di calcolo per la popolazione pre-concezionale



Anche per la popolazione pre-concezionale è stato necessario estendere le considerazioni su un orizzonte temporale di otto anni.

Per il primo anno di analisi sono stati considerati i dati consolidati del 2020, mentre per i restanti sono state fatte delle ipotesi che vengono di seguito proposte.

- I. Per la stima delle famiglie con più di tre componenti si è proceduto a identificare il *trend* caratteristico per il periodo 2015-2020 e ad applicare i parametri statistici per calcolare la proiezione negli anni di analisi successivi al primo.
- II. Per la popolazione fertile si è proceduto a un aggiornamento annuale, inserendo nel campione le donne entranti nella maggiore età e sottraendo quelle con età superiore ai 50 anni. Si mostra di seguito un esempio del calcolo.

Figura 5 - Modalità di calcolo per la popolazione in età fertile



È quindi proposta la Tabella riassuntiva utile a determinare la popolazione pre-concezionale.

Tabella 7 - Popolazione pre-concezionale

	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5	Anno 6	Anno 7	Anno 8
Popolazione fertile	11.613.643	11.411.085	11.206.913	11.006.193	10.810.776	10.613.354	10.435.555	10.274.940
Popolazione prenatale	(498.676)	(482.020)	(462.883)	(443.745)	(424.606)	(405.468)	(386.329)	(367.192)
Famiglie con più di tre componenti	(10.097)	(10.018)	(9.918)	(9.830)	(9.741)	(9.652)	(9.564)	(9.475)
Popolazione pre-concezionale	11.104.870	10.919.047	10.734.112	10.552.618	10.376.429	10.198.234	10.039.662	9.898.273

La popolazione pre-concezionale e quella prenatale contribuiscono a determinare la popolazione totale (altrimenti detta popolazione *target*, cioè popolazione alla quale potrebbe essere offerta l'attività di *screening* costituita dalla effettuazione del *test* del portatore), oggetto di indagine nel corso della valutazione di HTA. Nello specifico, tale popolazione *target* sarà distribuita per un 3% nel braccio di individui aventi una storia di familiarità con la FC e per il restante 97% nel braccio di popolazione generale, come da Figura e Tabella di seguito proposte (Picci *et al.*, 2010).

Figura 6 - Modalità di calcolo per la popolazione totale

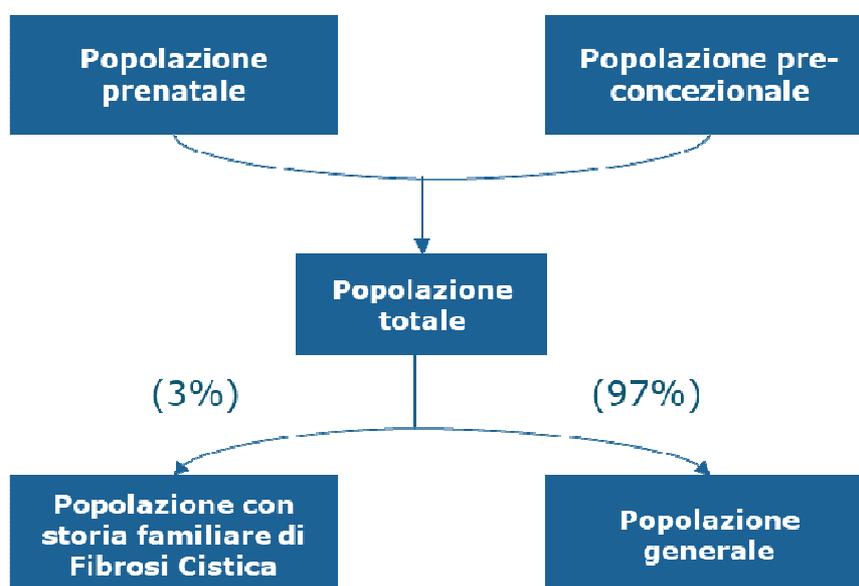


Tabella 8 - Popolazione totale

	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5	Anno 6	Anno 7	Anno 8
Popolazione totale	11.603.546	11.401.067	11.196.995	10.996.363	10.801.035	10.603.702	10.425.991	10.265.465
Popolazione generale (97%)	11.255.440	11.059.035	10.861.086	10.666.473	10.477.004	10.285.591	10.113.212	9.957.502
Popolazione con familiarità di FC (3%)	348.107	342.033	335.910	329.891	324.032	318.112	307.964	307.964

5.2 Rilevanza tecnica delle tecnologie

5.2.1. Descrizione della tecnologia

5.2.1.1. *Il test di screening del portatore (carrier screening)*

Il *carrier screening* è la procedura di ricerca del portatore nella popolazione generale, cioè in individui che non hanno un aumentato rischio *a priori* di essere portatori.

Non vi sono dati ufficiali sulla diffusione del *test* del portatore di FC in Italia. È evidente che le situazioni normative siano fortemente differenziate nelle diverse regioni, con l'eccezione delle situazioni di rischio rappresentate dalla familiarità stretta con un malato, per le quali in tutte le regioni la prestazione è accessibile e a carico del SSN. Nella regione Veneto, tale prestazione viene garantita dal SSN anche in assenza di familiarità per la FC; in altre regioni, la gratuità è estesa alle coppie che richiedono la procreazione medicalmente assistita, indipendentemente dalla causa di infertilità (Assael *et al.*, 2020).

A oggi sono state identificate oltre 2.000 varianti del gene CFTR, la cui distribuzione e frequenza possono variare, anche in modo rilevante, tra i differenti gruppi etnici e aree geografiche (<http://www.genet.sickkids.on.ca/> consultato in data 17 novembre 2022).

Negli Stati Uniti, l'*American College of Medical Genetics* (ACMG) e l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) raccomandano l'estensione del *test* del portatore alle donne incinta o con progetti riproduttivi e la ricerca di un pannello minimo di 23 varianti patogeniche con frequenza superiore allo 0,1% nella popolazione generale statunitense (ACOG Committee Opinion, 2017). Tuttavia, con l'avvento del sequenziamento di nuova generazione (*Next Generation Sequencing* - NGS), è diventato più facile e meno costoso ricercare un numero elevato di varianti patogenetiche, comprese le varianti introniche profonde e altre varianti non codificanti. La raccomandazione ACMG-ACOG lasciava aperta, ma non incoraggiava, la possibilità di utilizzare analisi molecolari più ad ampio spettro (Deignan *et al.*, 2020). In generale, la ricerca non mirata di varianti non è sempre adeguata, in quanto possono insorgere difficoltà interpretative delle effettive conseguenze cliniche derivanti. Come descritto

in seguito, a prescindere dalla frequenza delle varianti patogenetiche, è importante ricercare solo quelle associate a fenotipi di FC.

Le tecniche di analisi genetica molecolare per il *test* di *screening* al portatore di FC utilizzano DNA genomico da campione biologico, prevalentemente sangue periferico, e come tutti i *test* genetici, deve soddisfare criteri di sensibilità, specificità analitica e riproducibilità (cfr. Box 1). È importante sottolineare che i *test* genetici hanno la peculiarità di essere effettuati una volta sola nella vita e fornire un risultato che non si modifica nel tempo. Per questo motivo le caratteristiche tecniche e l'accuratezza nella refertazione dei risultati sono fondamentali per la corretta interpretazione del rischio individuale e per la pianificazione riproduttiva dei singoli e delle coppie.

Box 1 – Definizioni

Box definizioni (Vukovic, 2018; Consensus, 2019)
Sensibilità Proporzione di individui con FC il cui <i>test</i> del gene CFTR risulta positivo a due varianti patogenetiche. Nella coppia: proporzione delle coppie in cui entrambi i <i>partner</i> sono carrier e che sono correttamente identificati come positivi al <i>test</i> di <i>screening</i> .
Specificità Proporzione di individui senza FC il cui <i>test</i> del gene CFTR risulta negativo a due varianti patogenetiche. Nella coppia: proporzione delle coppie in cui entrambi i <i>partner</i> non sono carrier e che sono correttamente identificati come negativi al <i>test</i> di <i>screening</i> .
Valore predittivo positivo Proporzione di individui con <i>test</i> del gene CFTR positivo a due varianti patogenetiche tra chi ha la FC. Nella coppia: proporzione delle coppie positive al <i>test</i> di <i>screening</i> tra le coppie portatrici.
Valore predittivo negativo Proporzione di individui con <i>test</i> del gene CFTR negativo a due varianti patogenetiche tra chi non ha la FC. Nella coppia: proporzione delle coppie negative al <i>test</i> di <i>screening</i> tra le coppie non portatrici.
Detection rate (sensibilità diagnostica) È la proporzione di alleli con varianti patogenetiche che risultano positivi al <i>test</i> genetico applicato. Corrisponde alla sensibilità diagnostica (= veri positivi / (veri positivi + falsi negativi)), applicata agli alleli. È generalmente inferiore al 100% poiché, di solito, nella popolazione analizzata sono presenti varianti patogenetiche

non comprese (per vari motivi) nel *test* genetico utilizzato.

5.2.1.2. Scelta dei pannelli mutazionali per test di screening

La scelta dei pannelli di varianti da applicare condiziona l'accuratezza del *test* (in termini di sensibilità e specificità) e il successo complessivo di un programma di *screening*. L'eterogeneità delle varianti del gene CFTR e il loro impatto clinico, la composizione etnica delle popolazioni *target* dello *screening* e quindi la differente frequenza di tali mutazioni e la necessità di ricorrere a tecnologie non disponibili in tutti i laboratori di analisi sono fattori importanti da tenere in considerazione nella pianificazione di *screening* di popolazione (Castellani *et al.*, 2010).

Non essendoci liste univoche su specifiche varianti da ricercare, i *test* genetici nell'ambito dello *screening* nella popolazione generale sono mirati alla ricerca delle varianti patogenetiche più comuni nella popolazione di riferimento.

Il pannello di varianti minimo raccomandato dall'*American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) e *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) per lo *screening* di popolazione negli Stati Uniti include 23 varianti patogenetiche (Watson *et al.*, 2004, ACOG Committee Opinion 2017). In Australia, la *Human Genetics Society of Australasia* raccomanda un pannello di 17 varianti patogenetiche nel pannello minimo (Delatycki *et al.*, 2014).

Come illustrato in precedenza, la frequenza delle varianti patogenetiche è in relazione alla distribuzione etnica della popolazione sotto osservazione.

Sulla base di quanto indicato dalla Consensus SIFC del 2019, il *test* di *screening* del portatore nella popolazione generale dovrebbe utilizzare un pannello di varianti patogenetiche più frequenti, nel contesto di un'analisi molecolare di I livello. I *test* molecolari di I livello indagano pannelli di varianti patogenetiche più frequenti del gene CFTR e utilizzano tecniche semplici e rapide. L'uso di questi *test* favorisce l'uniformità dei pannelli mutazionali e la confrontabilità tra i diversi laboratori. Esempi di *test* utilizzati come I livello sono: *Reverse everse Dot Blot* (RDB), *Amplification Refractory Mutation System* (ARMS), Spettrometria di massa MALDI-TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time Of Flight*), pannelli in *Next Generation Sequencing* (NGS).

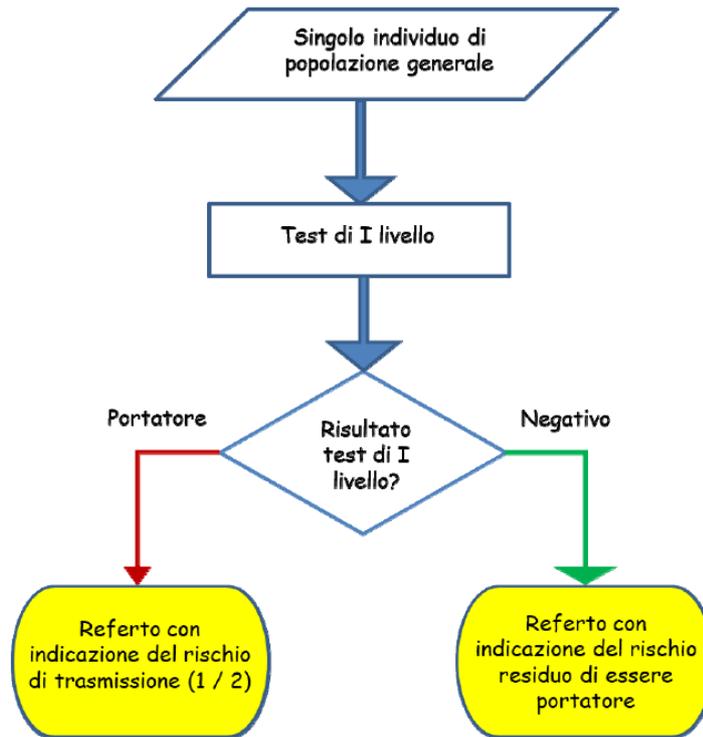
In caso di negatività al *test*, la probabilità di eterozigosi *a posteriori* (rischio residuo) dipende dalla probabilità di eterozigosi *a priori* e dalla *detection rate* del *test* applicato nella popolazione specifica, secondo specifici calcoli Bayesiani.

Considerando ad esempio una frequenza del portatore (*a priori* nella popolazione generale) di 1 su 30, il rischio residuo di essere portatore in un individuo nella popolazione generale è 1/194 (0,5%) con un *detection rate* dell'85% e 1/323 (0,3%) con un *detection rate* dell'91%.

Nella scelta del *test* di primo livello occorre distinguere i casi di applicazione alla popolazione italiana da quelli ad etnie diverse da quella italiana. Nel caso di applicazione alla popolazione italiana, è indicato che i *test* abbiano una *detection rate* (sensibilità diagnostica) minima dell'85%. Se l'applicazione è rivolta a etnie diverse da quella italiana con la frequenza del portatore nota ma diversa da quella italiana, i *test* di I livello potrebbero non raggiungere l'85% di DR e sarebbe quindi indicato *testare* entrambi i membri della coppia oppure eseguire indagini di II e III livello per ridurre il

rischio riproduttivo residuo di coppia ai valori minimi ragionevolmente raggiungibili (Consensus SIFC, 2019).

Figura 7 – Flow Chart correlato alla offerta del test al singolo individuo di popolazione generale (Consensus SIFC, 2019)



5.2.1.3. Metodiche per il test di screening

I test genetici oggi disponibili per la ricerca delle varianti patogenetiche del gene CFTR permettono di individuare con ottima sensibilità i portatori di tali mutazioni. La ricerca di tali varianti è di norma eseguita utilizzando materiali e *kit* diagnostici commerciali, con opportuna marcatura CE secondo le normative vigenti a livello nazionale ed europeo (Direttiva Europea 98/79/EC).

Il test molecolare per l'analisi delle mutazioni a carico del CFTR è tecnicamente semplice, solitamente ricercando pannelli prestabiliti di varianti patogenetiche su DNA estratto da sangue periferico.

I metodi utilizzati per la caratterizzazione delle varianti a carico del gene CFTR sono molteplici. La tabella seguente, modificata da Brennan 2016 (Brennan *et al.*, 2016), riporta schematicamente le metodiche principalmente utilizzate per l'analisi molecolare del gene per il CFTR.

Tabella 9 – Vantaggi e limitazione delle metodiche principalmente utilizzate per l'analisi molecolare del gene per il CFTR

Metodica	Vantaggi e limitazioni
PCR allele-specifica	Test per varianti note a singolo nucleotide. È necessario eseguire la configurazione/progettazione iniziale attentamente perché il rilevamento delle varianti si basa sull'assenza di prodotti della PCR.
<i>Array-based testing</i>	Test rapidi e scalabili per varianti note di un singolo nucleotide.
<i>Invader chemistry</i>	Invader e sonda nucleotidica primaria si ibridano nella regione bersaglio e il segnale fluorescente è generato nella seconda reazione. Adatto per varianti note a singolo nucleotide e piccoli inserimenti e delezioni.
<i>Oligonucleotide ligation assay</i>	Test per varianti note a singolo nucleotide. Si basa su oligonucleotidi per alleli <i>wild-type</i> e varianti differentemente modificate.
Spettrometria di massa	Test per varianti sconosciute sulla base di differenze dimensionali di massa. Metodo relativamente costoso da impostare.

Sequenziamento	<i>Gold standard</i> per il rilevamento di varianti sconosciute. Le varianti di sequenza sono verificate da sequenziamento del filamento opposto.
<i>Multiplex ligation-dependent probe amplification</i>	Le sonde <i>forward</i> e reverse devono legarsi per la successiva amplificazione. Usato per l'identificazione di eliminazioni e duplicazioni di uno o più esoni, varianti non identificate dalla maggior parte degli altri approcci, compreso il sequenziamento.
<i>Next generation sequencing</i>	Alto rendimento ed economico. Letture più brevi e interpretazione complessa. Installazione relativamente costosa.

5.2.1.4. Strutture per l'esecuzione del test genetico

L'analisi molecolare del gene CFTR viene comunemente condotta in laboratori di genetica, che possono essere o meno parti di strutture di genetica medica; si tratta di strutture specialistiche alle quali si rivolgono persone affette da una patologia a origine genetica o che sono a rischio di svilupparla o trasmetterla.

I percorsi diagnostici-assistenziali seguono linee guida nazionali per le attività di genetica medica, anche se sono notevoli le variabilità regionali. Le strutture di genetica medica che erogano prestazioni specialistiche devono essere in possesso dei requisiti minimi strutturali previsti dal Decreto generale in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private, nonché dei requisiti eventualmente stabiliti da specifiche normative regionali. Ad esempio, i dirigenti sanitari devono possedere specializzazione in genetica medica o requisiti equipollenti. I laboratori di genetica medica devono soddisfare requisiti strutturali e di qualità, riconosciuti a livello nazionale e internazionale, per garantire l'appropriatezza e l'uniformità sul territorio. Per questo, i laboratori devono attivare controlli di qualità interni e devono partecipare a programmi di valutazione esterna di qualità, per le patologie analizzate più frequentemente.

In Italia, il Controllo Esterno di Qualità dei *test* genetici (CEQ) è un'attività istituzionale nata nel 2000 con progetti di ricerca. A partire dal 2009 l'attività è stata inserita nel tariffario conto terzi dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) (G.U. Serie Generale n.199 del 28/08/2009 con successivo aggiornamento in G.U. Serie Generale n. 82 del 09/04/2015). L'ISS è stato identificato come *provider* Nazionale nel documento delle "Linee Guida per le attività di Genetica Medica" condivise nell'ambito della seduta del 15 luglio 2004 della Conferenza Stato Regione.

Anche le informazioni da fornire prima dell'esecuzione dei *test* e la refertazione devono seguire linee guida nazionali/internazionali ed essere redatti in modo chiaro e comprensibile anche per i non specialisti.

5.2.2. Analisi e sintesi delle evidenze

Al fine di descrivere lo stato delle evidenze scientifiche per la valutazione di efficacia e sicurezza di programmi di *screening* dello stato di portatore di FC, è stata condotta una revisione sistematica della letteratura scientifica e altri fonti rilevanti.

5.2.2.1. Metodologia

Il protocollo della revisione sistematica è stato registrato sul sito pubblicamente accessibile PROSPERO (CRD42021250312, https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=250312). La domanda di ricerca della revisione e il PICO sono riportati nel Box 2.

Box 2 - Domanda di ricerca e il PICO della revisione

Domanda della revisione

Valutare l'efficacia e le caratteristiche ottimali di programmi di *screening* del portatore di FC nella popolazione generale.

Popolazione: adulti in età riproduttiva (di età pari o superiore a 16 anni) senza indicazione clinica o rischio genetico (popolazione generale) di FC eleggibili per lo *screening* del portatore di FC.

Intervento(i)/Controllo(i): *screening* e non *screening*; diversi approcci allo *screening* (identificazione e invito della popolazione target, esecuzione del *test*, interpretazione e reporting dei risultati, *follow-up*).

Esiti:

Primari: attitudine (atteggiamento nei confronti dello *screening*, misurato come numero di individui o coppie che esprimono interesse per lo *screening* rispetto a quelli invitati o valutati attraverso questionari somministrati al momento dell'invito); adesione (*uptake*, accettazione dell'offerta di *screening*, misurata come numero di individui o coppie sottoposti a *screening* rispetto agli invitati), scelte riproduttive informate (se e come gli individui portatori o le coppie hanno cambiato i loro piani riproduttivi preconcezionali o prenatali).

Secondari: incidenza di FC, fattori psicologici associate allo *screening* e ai risultati.

Disegno di studio: studi primari (qualsiasi disegno), *overview* e altre sintesi delle evidenze.

La ricerca delle fonti di letteratura è stata condotta sui database: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Latin American and Caribbean Health Science information database (LILACS) dal 1990 a marzo 2022. Non sono state applicate restrizione di lingua e sono state applicate stringhe di ricerca che comprendono termini liberi e dei vocabolari di indicizzazione (ad esempio MeSH e Emtree). Oltre ai *database* di letteratura sono state consultati siti di società scientifiche, agenzie di HTA e linee guida (letteratura grigia).

La revisione ha incluso studi primari (qualsiasi disegno) e studi secondari (revisioni sistematiche, *overview* e altre sintesi delle evidenze) su adulti (di età pari o superiore a 16 anni) senza indicazione clinica o rischio genetico (popolazione generale). Al fine di raccogliere dati di confronto, è stata data priorità agli studi comparativi, mentre gli studi descrittivi sono stati considerati per supportare confronti indiretti qualitativi. Sono stati inclusi studi comprendenti popolazione in età fertile, sia in fase pre-concezionale che durante la gravidanza (*screening* prenatale). Quando possibile, sono state confrontati *screening* della popolazione con l'assenza di *screening* o l'offerta sporadica oppure diverse modalità e caratteristiche organizzative dello *screening* dei portatori di FC offerti alla popolazione generale, comprese le strategie per l'invito e il *test* (Box 3), l'esecuzione del *test*, l'interpretazione e la comunicazione dei risultati, il *follow-up*.

Sono stati esclusi gli studi che valutavano lo stato di portatore solo nella popolazione con aumentato rischio di FC, come ad esempio le persone il cui *partner* è un portatore noto o le persone con una storia familiare di FC. Sono state inoltre escluse editoriali e articoli narrativi che non includevano dati originali.

Screening individuale

Tipicamente applicato in fase pre-concezionale, l'invito e il *test* si rivolgono a un singolo individuo, indipendentemente dal suo stato di coppia.

Screening sequenziale (*stepwise* o *two-step*)

L'invito e il *test* si rivolgono a un membro di una coppia (di solito la donna nel contesto prenatale). Se si scopre che questo membro è portatore, l'altro membro viene invitato e *testato*.

Screening di coppia

Solitamente applicato in ambito prenatale, l'invito è rivolto alla coppia ed entrambi i membri sono invitati a fornire un campione per l'esecuzione del *test*. I membri della coppia possono essere *testati* contemporaneamente e i risultati individuali riportati a ciascuno. In alternativa, un membro viene *testato* per primo e il secondo viene *testato* solo se il primo viene identificato come portatore. Le coppie portatrici (*screen-positive*) sono quelle in cui entrambi i *partner* sono portatori, mentre le coppie non portatrici (*screen-negative*) sono quelle in cui uno dei membri risulta negativo (*screening* di coppia senza reporting completo dei risultati).

Copie di revisori indipendenti hanno selezionato gli studi leggendo il titolo e l'*abstract*. In caso di disaccordo, l'eleggibilità è stata decisa a seguito di una discussione con un terzo revisore. Due revisori indipendenti hanno confermato l'idoneità delle pubblicazioni selezionate durante un secondo ciclo di *screening* basato sulla valutazione di titolo e *abstract*.

Il testo completo delle pubblicazioni potenzialmente eleggibili e materiali supplementari sono stati valutati per confermare l'inclusione e collegare le pubblicazioni multiple degli stessi studi. Un revisore ha estratto le informazioni dagli studi inclusi utilizzando moduli di estrazione *ad hoc* e un secondo revisore ha verificato l'accuratezza dell'estrazione e armonizzato le informazioni. Eventuali discrepanze sono state risolte per consenso e con discussione con un terzo revisore.

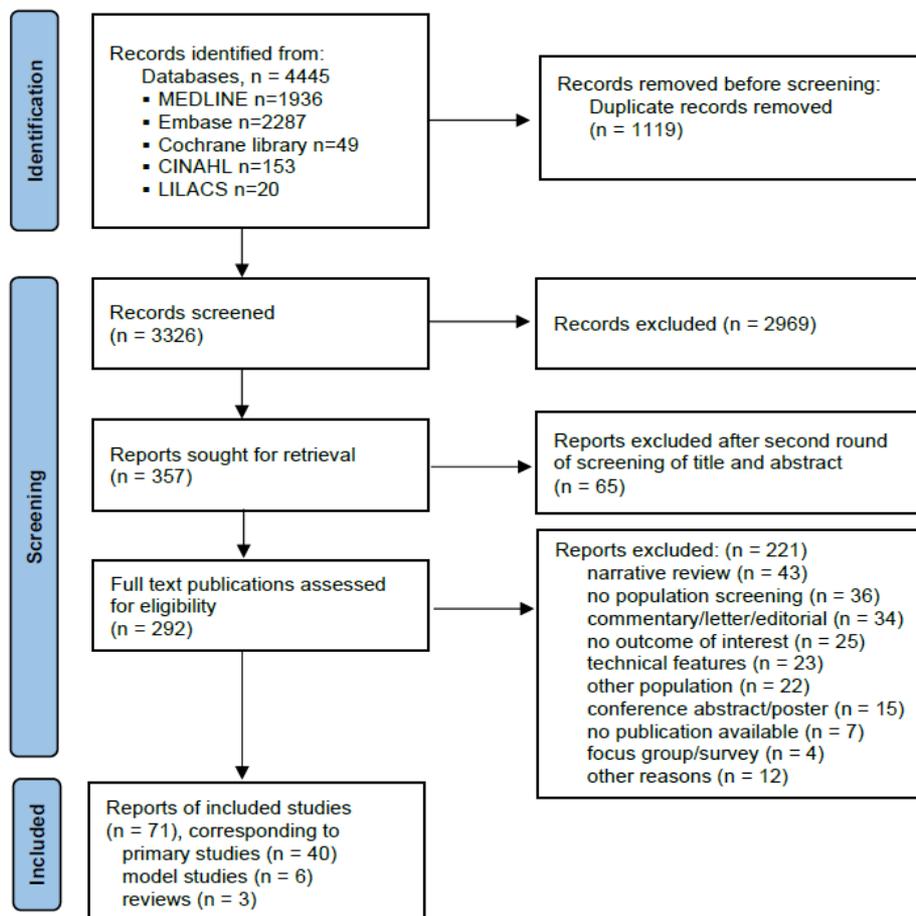
Poiché ci si attendeva un'elevata eterogeneità tra gli studi inclusi, non è stata pianificata la conduzione di metanalisi. I dati sono stati, pertanto, sintetizzati in modo qualitativo.

La qualità metodologica delle revisioni sistematiche e degli studi di coorte comparativi inclusi è stata valutata utilizzando rispettivamente la *checklist* AMSTAR-2 (Shea *et al.*, 2017) e la scala *New Castle-Ottawa* (Wells Newcastle-Ottawa Scale).

5.2.2.2 Risultati principali della revisione sistematica

La ricerca bibliografica ha prodotto 4445 citazioni e 3326 *record* sono stati esaminati dopo la rimozione dei duplicati. Dopo i due *round* di *screening* di titoli e *abstract*, sono stati selezionati 292 record di cui sono state ottenute le pubblicazioni complete (*full-text* potenzialmente ammissibili). Al termine del processo di selezione sono state incluse 71 pubblicazioni, corrispondenti a tre revisioni, 11 studi di coorte comparativi, 29 studi di coorte a braccio singolo e sei *model study* (Figura 8). Questi studi sono stati pubblicati tra il 1992 e il 2021 (mediana 1998) e condotti principalmente negli Stati Uniti (USA), nel Regno Unito, in Australia e nei Paesi Bassi.

Figura 8 - Flow chart del processo di selezione degli studi nella revisione



Sintesi delle evidenze raccolte

1.Revisioni

Una revisione aggiornata a ottobre 2012 ha riassunto i risultati di 85 articoli che riportavano dati su attitudine e tasso di adesione di diverse modalità di offerta dello *screening* al portatore di FC e sui fattori che influenzano le decisioni, tra cui la conoscenza della malattia, il *follow-up* dello *screening* e i fattori psicologici (Ioannou *et al.*, 2014). La maggior parte degli studi ha riportato un atteggiamento positivo nei confronti dello *screening*, una maggiore diffusione dello *screening* in ambito prenatale, sebbene i potenziali partecipanti ritenessero che il momento migliore per sottoporsi allo *screening* del portatore fosse prima della gravidanza. La revisione ha riportato una buona comprensione generale dei risultati dello *screening*, ad esempio del significato dello stato di portatore, ma una scarsa comprensione del rischio residuo. Non sono stati evidenziati effetti psicologici a lungo termine. Le conclusioni della revisione sono limitate dall'eterogeneità degli studi inclusi, soprattutto in termini di *setting* in cui è stato offerto lo *screening*, popolazioni *target*, modalità di offerta, informazioni e consulenza pre- e post-test.

Un'altra revisione si è concentrata sui programmi di *screening* alla popolazione prenatale e pre-concezionale in Australia (Massie *et al.*, 2014). Il suo scopo era ampio, inclusa la valutazione delle modalità di offerta dello *screening*, dell'attitudine nei confronti dello *screening* dei singoli e delle coppie sottoposti a *screening* e di coloro che hanno rifiutato l'invito, le opinioni degli operatori sanitari e la valutazione economica sanitaria. La revisione ha incluso 22 studi e in generale i risultati suggerivano una buona accettabilità dello *screening* offerto alle donne e alle coppie che pianificano una gravidanza e nelle prime fasi della gravidanza. Le analisi economico-sanitarie suggerivano che lo *screening* del portatore di FC possa essere costo efficace nello specifico contesto.

Infine, una revisione sistematica meno recente, parte di un HTA del *National Screening Committee* del Regno Unito, ha valutato gli aspetti psicosociali dello *screening* genetico delle donne in gravidanza e dei neonati (Green *et al.*, 2004). Nel complesso, i 19 studi inclusi che hanno focalizzato sulla FC hanno mostrato che la maggior parte delle donne ha un'attitudine positiva nei confronti dello *screening* prenatale. Tuttavia, le donne che erano più soddisfatte delle loro scelte spesso interpretavano erroneamente il rischio residuo, erano erroneamente rassicurate rispetto alle donne con punteggi di soddisfazione più bassi. Come previsto, gli studi hanno confermato che l'ansia nelle donne sottoposte a *screening* sequenziale diminuiva dopo aver ricevuto i risultati negativi dei *partner*. Rispetto allo *screening* sequenziale, nello *screening* di coppia (cfr. Box 3 per le definizioni) si è osservato un livello di ansia leggermente superiore quando

i membri venivano informati dello stato di coppia (coppie portatrici solo se entrambi i membri positivi, coppie non portatrici in tutti gli altri casi) e non venivano forniti i risultati individuali. Erano disponibili pochi dati su ansia a lungo termine e negli uomini.

2. Studi primari comparativi

Nella revisione sono stati inclusi 11 studi di coorte comparativi: cinque includevano partecipanti (individui o coppie) che non avevano ancora intrapreso una gravidanza tre coppie in gravidanza e tre entrambe le popolazioni. Tre studi hanno confrontato l'offerta di *screening* versus nessuna offerta (Castellani *et al.*, 2009, Henneman 2001 *et al.*, Mitchell *et al.*, 1993), quattro hanno confrontato diversi approcci di invito e *test*, come sequenziale vs coppia (Brock *et al.*, 1996, Harris *et al.*, 1996, Miedzybrodzka *et al.*, 1995, Marteau *et al.*, 1999), o individuo vs coppia (Payne *et al.*, 1997) e quattro diverse modalità di invito e informazione (Bekker *et al.*, 1994, Clayton *et al.*, 1995, Henneman *et al.*, 2002, Tambor *et al.*, 1994).

Screening versus non-screening

Solo uno studio condotto in Italia ha fornito dati comparativi su uno degli esiti di interesse, ovvero l'incidenza di FC, suggerendo l'esistenza di un'associazione tra lo *screening* dei portatori e la diminuzione dell'incidenza (Castellani *et al.*, 2009). Nell'area nord-orientale dell'Italia dove è stato offerto il *test* del portatore alla popolazione generale è stata osservata una diminuzione annuale della prevalenza alla nascita del 15% (intervallo di confidenza 95% da 7 a 23%) (prevalenza alla nascita stimata da 1/2.730 a 1/14.200), rispetto a un 1% (IC 95% da -8 a 10 %) diminuzione annua nell'area in cui non è stato offerto lo *screening* del portatore (prevalenza stimata alla nascita da 1/3.589 a 1/3.870).

Uno studio canadese ha riportato un'adesione moderata allo *screening* (42%) offerto nelle scuole, con 7 portatori su 9 identificati che dichiaravano che avrebbero cercato ulteriore consulenza prima della gravidanza o della pianificazione di una famiglia (Mitchell *et al.*, 1993). In uno studio condotto nei Paesi Bassi, lo *screening* di coppia prima di iniziare una gravidanza offerto in un *setting* di cure primarie era invece associato a un interesse e adesione molto limitati (3%) (Henneman *et al.*, 2001).

Diversi approcci di invito e test

Uno studio ha confrontato l'invito a coppie e individui, principalmente in fase pre-concezionale, nel contesto delle cure primarie del Regno Unito e ha riportato una minore adesione delle coppie (4%) rispetto allo *screening* individuale (31%) (Payne *et al.*, 1997). In entrambi i gruppi, se lo *screening* e i *test* venivano offerti nell'area di attesa dell'ambulatorio da un'infermiera impiegata nel progetto l'adesione risultava maggiore.

Tre studi hanno confrontato lo *screening* di coppia e l'approccio sequenziale in ambito prenatale (Brock *et al.*, 1996, Harris *et al.*, 1996, Miedzybrodzka *et al.*, 1995, Marteau *et al.*, 1999). Tutti gli studi hanno riportato un'adesione molto elevata con entrambi gli approcci, con un tasso di accettazione leggermente superiore nell'approccio sequenziale (91 e 82% vs 89 e 75%) (Brock *et al.*, 1996, Miedzybrodzka *et al.*, 1995, Marteau *et al.*, 1999). È stata osservata una maggiore ansia al reclutamento nel gruppo a cui era offerto lo *screening* di coppia e nei portatori in attesa dei risultati del *partner* nel gruppo di *screening* sequenziale. Tuttavia, a tre anni dallo *screening* non ci sono state differenze nell'ansia dei partecipanti inclusi nei due gruppi (Miedzybrodzka *et al.*, 1995, Marteau *et al.*, 1999).

Diverse modalità di invito e di informazione

Due studi hanno confrontato l'invito allo *screening* inviato per lettera o durante l'accesso alle strutture sanitarie per altri motivi medici (Bekker *et al.*, 1994, Tambor *et al.*, 1994). Il *setting* dei due studi differiva sostanzialmente (cure primarie del Regno Unito, HMO o centri per il mantenimento della salute, negli Stati Uniti), così come i dettagli dell'invito e del contatto durante l'accesso alle strutture sanitarie. Tuttavia, entrambi gli studi hanno suggerito che lo *screening* offerto attivamente, soprattutto quando è disponibile anche il *test* immediato sia associato a un atteggiamento più favorevole allo *screening* e maggiore adesione. L'invito per posta ha portato a un'adesione allo *screening* compreso tra il 4 e il 12% a seconda di come venivano programmati i *test* (appuntamento, contatto telefonico) (Bekker *et al.*, 1994, Tambor *et al.*, 1994). Riflessioni simili derivano anche dallo studio pubblicato da Henneman che non ha riportato differenze nell'adesione (1,4 vs 1,8%) e attitudine allo *screening* (2,4 vs 2,7%) se l'invito era gestito dai servizi sanitari comunali o dai medici di base (Henneman *et al.*, 2002).

Nel primo caso l'invito ha raggiunto circa 30.000 persone, mentre il secondo ha raggiunto circa 7.800 persone. Quando sono stati confrontati i metodi di informazione delle coppie, la possibilità di avere una consultazione dal medico di

famiglia ha prodotto un'adesione maggiore rispetto alla partecipazione a sessioni educative predefinite di 45 minuti. La combinazione di invito e consultazione del medico di famiglia ha portato alla maggiore adesione all'offerta di *screening* (76%). Infine, uno studio quasi randomizzato condotto negli Stati Uniti su coppie non in gravidanza ha confrontato materiale educativo sullo *screening* dei portatori in forma scritta o video (Clayton *et al.*, 1995). L'adesione è stata generalmente elevata (75%), lievemente maggiore tra coloro che ricevevano informazioni scritte. Lo studio ha riportato un atteggiamento molto positivo nei confronti dello *screening* (89%) e ha indicato che il momento migliore per l'esecuzione del *test* è prima della gravidanza (74%) o quando si sceglie il *partner* (12%).

3. Studi primari non-comparativi

La revisione ha inoltre incluso 29 studi di coorte non comparativi. Sei studi hanno incluso partecipanti (individui o coppie) che non avevano ancora intrapreso una gravidanza (Durfy *et al.*, 1994, Holtkamp *et al.*, 2019, Honnor *et al.*, 2000, Lakeman *et al.*, 2008, Wake *et al.*, 1996, Watson *et al.*, 1992) 13 donne o coppie in gravidanza (Ioannou *et al.*, 2014, Clausen *et al.*, 1996, Cuckle *et al.*, 1996, Delvaux *et al.*, 2001, Fries *et al.*, 2005, Grody *et al.*, 1997, Jung *et al.*, 1994, Livingston *et al.*, 1994, Mennie *et al.*, 1992, Sparbel *et al.*, 2009, Tatsugawa *et al.*, 1994, Witt *et al.*, 1996, Doherty *et al.*, 1996) e 10 entrambe le popolazioni (Archibald *et al.*, 2018, Stafler *et al.*, 2016, Anderson *et al.*, 2014, Christie *et al.*, 2009, Eng *et al.*, 1997, Ioannou *et al.*, 2010, Kronn *et al.*, 1998, Levenkron *et al.*, 1997, Massie *et al.*, 2009, Shao *et al.*, 2015, Wei *et al.*, 2007). Di questi, sei studi hanno valutato lo *screening* per lo stato di portatore di FC insieme ad altre condizioni genetiche come emoglobinopatie, Tay-Sachs, malattia di Gaucher, sindrome dell'X fragile e atrofia muscolare spinale (Archibald *et al.*, 2018, Ioannou *et al.*, 2014, Eng *et al.*, 1997, Kronn *et al.*, 1998, Lakeman *et al.*, 2008, Shao *et al.*, 2015).

Il contesto e *setting* nei quali questi studi sono stati condotti erano altamente eterogenei: due sono stati condotti a scuola e sul posto di lavoro (Durfy *et al.*, 1994, Wake *et al.*, 1996) e due a livello di popolazione (Holtkamp *et al.*, 2019, Stafler *et al.*, 2016). Sei studi sono stati condotti in cure primarie o HMO/ centri per il mantenimento della salute, metà dei quali su popolazioni in fase pre-concezionale (Honor *et al.*, 2000, Lakeman *et al.*, 2008, Watson *et al.*, 1992). Undici studi sono stati condotti in un *setting* ospedaliero materno/prenatale o in ostetricia su popolazioni prenatali (Clausen *et al.*, 1996, Cuckle *et al.*, 1996, Delvaux *et al.*, 2001, Fries *et al.*, 2005, Grody *et al.*, 1997, Ioannou *et al.*, 2014, Jung *et al.*, 1994, Livingstone *et al.*, 1994, Mennie *et al.*, 1992, Tatsugawa *et al.*,

1994) e donne prima della gravidanza o fino a 12 settimane di gestazione (Archibald *et al.*, 2018). Cinque studi sono stati condotti in *setting* misto (medico di famiglia/ospedale materno/prenatale/ostetricia) (Christie *et al.*, 2009, Ioannou *et al.*, 2010, Massie *et al.*, 2009, Shao *et al.*, 2015, Sparbel *et al.*, 2009, Wei *et al.*, 2007). Infine, tre studi hanno affrontato lo *screening* di popolazioni speciali a più alto rischio generale di malattie genetiche (Anderson *et al.*, 2014, Eng *et al.*, 1997, Kronn *et al.*, 1998).

Tutti questi studi forniscono descrizioni utili dei programmi di *screening*, specialmente nei paesi in cui sono stati implementati programmi di *screening* dei portatori di FC a livello di popolazione (Regno Unito, Australia, Stati Uniti, Israele). Tuttavia, a causa della mancanza di gruppi di controllo, non possono fornire prove solide sull'impatto complessivo dello *screening* o indicare quali caratteristiche organizzative hanno un impatto maggiore sull'atteggiamento e adesione allo *screening* e sulle scelte riproduttive informate dai risultati dello *screening*. Quando riportato, l'adesione è stata generalmente da moderato ad alto, con un *range* compreso tra il 27 e il 66% nel contesto pre-concezionale delle cure primarie (Lakeman *et al.*, 2008, Watson *et al.*, 1992) e tra il 59 e il 100% nel contesto prenatale ospedaliero (Fries *et al.*, 2005, Jung *et al.*, 1994). La metà di questi studi (14 su 29) ha riportato dati sulle scelte riproduttive (Wake *et al.*, 1996, Christie *et al.*, 2009, Clausen *et al.*, 1996, Cuckle *et al.*, 1996, Delvaux *et al.*, 2001, Doherty *et al.*, 1996, Grody *et al.*, 1997, Jung *et al.*, 1994, Kronn *et al.*, 1998, Levenkron *et al.*, 1997, Livingstone *et al.*, 1994, Wei *et al.*, 2007, Archibald *et al.*, 2018, Ioannou *et al.*, 2010, Massie *et al.*, 2009). Fatta eccezione per uno studio condotto in scuole e luoghi di lavoro australiani (Wake *et al.*, 1996), i dati si riferivano al contesto prenatale e riguardavano principalmente il *follow-up* delle coppie portatrici.

Come previsto, la diagnosi prenatale è stata la scelta di *follow-up* più citata quando entrambi i membri della coppia sono risultati portatori. In generale, nessun cambiamento nei piani riproduttivi è stato innescato dallo stato di portatore di un *partner* se l'altro è risultato negativo.

Model studies

La revisione ha infine anche incluso sei pubblicazioni che riportano *model studies* volti a stimare gli effetti clinici e i costi dei diversi approcci allo *screening* dei portatori.

Lo studio più recente ha confrontato la genotipizzazione, in particolare della costituzione genetica di 23 mutazioni con il sequenziamento del gene regolatore della conduttanza transmembrana della FC (CFTR) in una popolazione teorica di

quattro milioni di coppie in gravidanza negli Stati Uniti (Avram *et al.*, 2021). Lo studio ha analizzato diversi scenari: genotipizzazione di entrambi i *partner*; genotipizzazione di un *partner* e sequenziamento del secondo; sequenziamento di entrambi i *partner*. Le strategie basate sul sequenziamento hanno portato all'identificazione di un numero maggiore di coppie portatrici e diagnosi prenatali e, come conseguenza, a un minor numero di neonati affetti. Tuttavia, rispetto alla genotipizzazione di entrambi i *partner* la costo-efficacia era meno favorevole principalmente a causa dell'alto costo dei *test* di sequenziamento.

Due studi hanno confrontato approcci diversi allo *screening* di coppia (Verheij *et al.*, 1999, Weijers-Poppelaars *et al.*, 2005): *screening single-entry two-step* (SETS) - un membro della coppia viene *testato* per primo e il secondo membro viene *testato* solo se il primo è identificato come portatore - e *screening double-entry two-step* (DETS) - entrambi i membri vengono *testati* inizialmente per una o poche mutazioni e i *partner* dei portatori identificati vengono *testati* per più varianti patogenetiche (Ten Kate *et al.*, 1996). Entrambi gli studi sono stati condotti nei Paesi Bassi su una popolazione ideale di coppie di età compresa tra 20 e 35 anni che considerano una futura gravidanza. Il primo studio non ha riportato differenze tra SETS e DETS nel tasso di identificazione dei portatori, ma SETS ha prodotto un risparmio netto positivo (Verheij *et al.*, 1999). Lo studio ha concluso che non vi erano obiezioni finanziarie allo *screening* di coppia pre-concezionale nei Paesi Bassi e che, in base a diverse ipotesi, lo *screening* di 100.000 coppie seguendo l'approccio SETS porterebbe portare a 25 bambini in meno con FC ogni anno. Il secondo studio era un'analisi aggiornata della valutazione dei costi dei diversi approcci (SETS e DETS) e delle modalità di offerta, ad esempio dopo la sessione educativa o la consultazione del medico di famiglia. L'approccio SETS durante la consultazione del medico di famiglia è risultata la strategia meno costosa (Weijers-Poppelaars *et al.*, 2005).

Due ulteriori studi sui modelli decisionali in ambito prenatale hanno confrontato i costi e gli esiti clinici di diverse combinazioni di strategie di *screening* e reporting dei risultati dei *test* (Asch *et al.*, 1998, Asch *et al.*, 1993). Il primo studio ha confrontato cinque strategie: nessuno *screening*; *screening* di entrambi i *partner* in parallelo e diagnosi prenatale se uno o entrambi i *partner* risultano positivi; *screening* sequenziale dei *partner* e *reporting* dei risultati relativi allo stato di portatore di ciascun membro oppure alla coppia (positive: coppie in cui entrambi i membri sono portatori; negativi: tutti gli altri, senza dichiarare se è stato eseguito il secondo *test*).

L'analisi sembra suggerire che la strategia più costo-efficace sia *screening* sequenziale, testando il secondo *partner* solo se il primo è risultato positivo. Il secondo studio ha ampliato la valutazione a 16 combinazioni, includendo diversi

pannelli di varianti nei diversi passaggi. L'approccio misto sequenziale - un *partner* sottoposto a *screening* con una batteria di *test* relativamente limitata e il secondo testato con una batteria più ampia, ma solo se il primo *partner* risulta positivo - è risultata la strategia più costo-efficace, con diagnosi prenatale eseguita solo se entrambi i *partner* sono risultati portatori.

Infine, un'altra analisi ha confrontato tre diverse strategie di *screening* nel Regno Unito (Beech *et al.*, 1996): 1) offerta attiva: persone che afferiscono a una struttura sanitaria di medicina primaria vengono contattate da un infermiere che illustra materiale informativo sulla FC, ne discute il contenuto e offre *test* da effettuarsi sul posto; 2) *screening* prenatale in 2 fasi: alle donne viene inviato via posta materiale informativo sulla FC come parte delle informazioni che ricevono prima del loro primo appuntamento in una clinica prenatale ospedaliera; 3) *screening* di coppia prenatale: la coppia riceve materiale informativo sulla FC e due provette per fornire campioni (entrambi i membri devono acconsentire allo *screening*, ma il campione del *partner* maschio viene testato solo se la femmina è portatrice). La prima strategia (*screening* in ambito medicina primaria) ha portato a una copertura molto più elevata delle strategie prenatali, ma è stata associata a costi molto elevati.

5.2.2.3 Analisi della qualità della letteratura

Come sopra menzionato, la qualità metodologica delle revisioni sistematiche e degli studi di coorte comparativi inclusi è stata valutata utilizzando rispettivamente la checklist AMSTAR-2 (Shea *et al.*, 2017) e la scala *New Castle-Ottawa* (Wells New Castle Ottawa).

Le tabelle di seguito proposte riportano i principali risultati emersi.

Tabella 10 – Valutazione della qualità delle revisioni sistematiche incluse, mediante scala AMSTAR

Studio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Ioannou 2014	No	No	no	parzialmente	Sì	no	no	no	no	Sì	na	na	no	no	na	Sì
Massie 2014	No	No	no	parzialmente	no	no	no	no	no	Sì	na	na	no	no	na	no
Green 2004	Sì	Sì	Si	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	na	na	Sì	Sì	na	Sì

Na: non applicabile

- 1: Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?
- 2: Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?
- 3: Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?
- 4: Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?
- 5: Did the review authors perform study selection in duplicate?
- 6: Did the review authors perform data extraction in duplicate?
- 7: Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?
- 8: Did the review authors describe the included studies in adequate detail?
- 9: Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?
- 10: Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?
- 11: If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?
- 12: If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?
- 13: Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?
- 14: Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?
- 15: If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?
- 16: Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

Tabella 11 – Valutazione della qualità degli studi di coorte inclusi, mediante scala NOS

	Selezione				Confrontabilità	Esiti		
	Rappresentatività della coorte esposta	Selezione coorte di non esposti	Verifica dell'esposizione	Assenza dell'esito all'inizio dello studio	Confrontabilità delle coorti (disegno o analisi)	Valutazione degli esiti	Lunghezza del follow up rispetto all'esito	Adeguatezza del follow up
Castellani 2009	Sì	Sì	Sì	NA	No	Sì	Sì	NA
Mitchell 1993	Sì	Sì	Sì	NA	No	No	Sì	No
Henneman 2001	Sì	Sì	Sì	NA	No	Sì	Sì	NA
Brock 1996	Sì	No	Sì	NA	No	Parzialmente	Sì	No
Miedzybrodzka 1995	Sì	Sì	Sì	NA	No	Parzialmente	Sì	Sì
Harris 1996	Sì	Sì	Sì	NA	No	No	Sì	Sì
Payne 1997	Sì	Sì	Sì	NA	No	Sì	NA	Sì
Bekker 1993	Sì	Sì	Sì	NA	No	No	NA	Sì
Tambor 1994	Sì	Sì	Sì	NA	No	Parzialmente	Sì	Sì
Clayton 1995	Sì	Sì	Sì	NA	No	Parzialmente	Sì	NA
Henneman 2002	Sì	Sì	Sì	NA	No	Parzialmente	Sì	NA

Sebbene consistente in termini di quantità di studi a disposizione sull'argomento, il corpo di prove riassunte nella revisione non consente di trarre conclusioni definitive sull'impatto dell'offerta di *screening* del portatore di FC su scelte riproduttive informate, adesione e attitudine allo *screening*.

Sono state incluse tre revisioni sistematiche che hanno fornito informazioni limitate a causa della debolezza nella progettazione e nell'aggiornamento. Nessuno dei 40 studi primari inclusi era uno studio randomizzato. Meno di un terzo aveva un disegno comparativo che poteva consentire solide conclusioni su quali approcci di *screening* sono più accettabili, efficaci e sostenibili nei diversi contesti.

La valutazione della qualità degli studi di coorte comparativi utilizzando la scala *New Castle-Ottawa* ha evidenziato gravi carenze nella comparabilità delle coorti, poiché nessuno studio controllava completamente i risultati per i fattori confondenti. Fatta eccezione per lo studio che ha applicato un gruppo di controllo storico, tutti gli studi hanno soddisfatto i criteri di qualità per la selezione delle coorti, ad esempio rappresentatività della coorte esposta, selezione della coorte non esposta, accertamento dell'esposizione. L'approccio alla valutazione degli esiti e al *follow up* è stato generalmente accettabile, con poche eccezioni per la valutazione degli effetti psicologici legati allo *screening*.

5.3 Il profilo di sicurezza

5.3.1 Il controllo di qualità

Come ogni *test* di laboratorio, è necessario che anche quello rivolto al portatore sia sottoposto a un sistematico monitoraggio al fine di determinare la qualità con la quale viene eseguito, determinando e certificando un alto profilo di sicurezza della prestazione sanitaria oggetto di indagine.

5.3.1.1. *Controllo Interno di Qualità*

L'assicurazione della qualità rappresenta uno strumento indispensabile per promuovere il miglioramento del livello delle prestazioni del laboratorio, l'accuratezza e la riproducibilità dei metodi analitici utilizzati, al fine di garantire l'attendibilità dei risultati ottenuti.

Per ciò che riguarda il controllo della qualità interna del laboratorio, che sono di diretta gestione del laboratorio, non esistono indicazioni specifiche per l'analisi delle mutazioni al gene CFTR ma si applicano tutti i principi e *standard* locali, nazionali e internazionali vigenti e pertinenti.

Ad esempio, gli *standard* UNI EN ISO e quelli per la raccolta, trasporto e preparazione dei campioni per le analisi genetiche, il sistema di gestione per la qualità nei laboratori di genetica medica, le linee guida per i *test* genetici, gli orientamenti bioetici per i *test* genetici, e l'EuroGentest (*cytogenetic guidelines and quality assurance*). È importante che questi sistemi siano applicati alle diverse fasi del *test* (preanalitica, analitica, *post* analitica) e siano periodicamente aggiornati (Consensus 2019).

5.3.1.2. Controllo Esterno di Qualità dei Test Genetici

Esistono programmi di assicurazione di qualità Europei come *Cystic Fibrosis External Quality Assessment* organizzato dallo *European Molecular Genetics Quality Network* (EMQN). A livello nazionale, il Controllo Esterno di Qualità (CEQ) dei test genetici è affidato all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare.

Brevemente, ai laboratori iscritti al programma vengono inviati 4 campioni di DNA genomico per schema, identificati con "nome, cognome, data e luogo di nascita" d'invenzione e una indicazione all'indagine elaborata sulla base del genotipo del campione. È quindi richiesto di analizzare tutti i campioni e trattarli come da routine effettuando le analisi con una "detection rate" (ossia con un tasso di identificazione) minima (segnalata nei criteri di valutazione) e redigendo un referto completo. Una volta effettuate le analisi, i laboratori devono inserire nell'area riservata i dati grezzi e i referti stilati per i campioni. La valutazione dei dati ha lo scopo di verificare l'intero processo analitico. Tale valutazione è eseguita da gruppi di lavoro di esperti nazionali appartenenti alle Società Scientifiche di riferimento, per la maggior parte, alla Società Italiana di Genetica Umana (Taruscio *et al.*, 2004, Censi *et al.*, 2013).

I criteri generali per la valutazione nel caso specifico della FC sono riportati nella Tabella di seguito proposta.

Tabella 12 – I criteri di valutazione

Genotipizzazione (4 punti)	Comprende mancata o errata identificazione della variante patogenetica; scambio di campioni errore di trascrizione tra dato grezzo e referto; mancato raggiungimento dell'efficienza diagnostica richiesta per lo schema (esempio 80%); dati grezzi di scarsa qualità non interpretabili, o assenza di dati grezzi relativi ad analisi dichiarate nel referto e utili al raggiungimento della diagnosi.
Interpretazione (5 punti)	Comprende interpretazione errata del dato grezzo corretto; assenza di interpretazione rispetto all'indicazione clinica al test genetico richiesto (è necessario riportare stato di portatore o affetto); mancata risposta al quesito diagnostico (es. mancato calcolo del rischio riproduttivo in una coppia che lo richiede esplicitamente).

Referto (1 punto)	Inadeguatezza generale della relazione, linguaggio inadeguato, mancanza di intestazione di laboratorio, identificazione dell'individuo, errori materiali nell'identificazione dell'individuo (mancanza di indicazione di genere, provenienza geografica, numero di identificazione del campione, titolo del rapporto, motivi per il <i>test</i> , fonte di campionamento, tipo di campione primario). Mancata firma del soggetto che rilascia il verbale, data di raccolta del campione primario e refertazione. Mancata indicazione di certificazione/accreditamento di laboratorio, numerazione delle pagine.
-------------------	---

Modificato da Censi 2013, *performance* insufficiente 5/10, *performance* sufficiente 6/10. Tra 5 e 6 verifica rimandata all'anno successivo.

La partecipazione ai programmi CEQ è attualmente volontaria e aperta sia a laboratori pubblici che privati. Per ciò che riguarda la FC, ad oggi, sono stati effettuati 16 cicli di valutazione di verifica dei laboratori e, periodicamente, l'ISS diffonde i risultati di questa attività. Nel tempo è stato osservato una tendenza migliorativa in generale nelle *performance* e in particolare nella genotipizzazione. Per i laboratori con *performance* insufficienti restano critiche le fasi di interpretazione, soprattutto nel calcolo del rischio residuo e del rischio di coppia, e della refertazione, inclusa l'indicazione appropriata di *test* di II e III livello e della diagnosi prenatale (Manuela Seia ed Elisabetta Pelo presentazione orale disponibile al *link* <https://www.youtube.com/watch?v=kojLwZDmyBM>).

Anche le valutazioni dei programmi europei mostrano un miglioramento delle *performance*, con residue criticità nell'ambito dell'interpretazione dei risultati e della refertazione (Berwouts *et al.*, 2012).

5.3.1.3. Elementi per una corretta refertazione

L'interpretazione e la refertazione del *test* genetico mirato a identificare mutazioni nel gene *CFTR* sono parte integrante della corretta conduzione del *test* stesso. Come tutti i *test* genetici, e in generale come tutti i *test* diagnostici, è necessario che l'attività di refertazione venga condotta in maniera scrupolosa e attenta, *test*, viste le implicazioni dei risultati per il singolo individuo ed eventualmente, a cascata, per la coppia e i famigliari. L'identificazione di una variante patogenetica e/o genotipo mutato del gene *CFTR* deve essere corredata di "un'interpretazione funzionale" (ossia relativa alla funzionalità del gene) al meglio delle conoscenze disponibili. Il documento di consenso del 2019 a cura della Società Italiana per lo Studio della Fibrosi Cistica riporta un dettagliato schema di referto che garantisce completezza e accuratezza della refertazione (Consensus SIFC, 2019).

Brevemente, nel referto è indicato che siano presenti i seguenti elementi.

a) Informazioni generali

- Intestazione del Laboratorio che redige il referto, con indirizzo e riferimenti di contatto.
- Titolo del *test* (Analisi molecolare per FC/Analisi molecolare del gene *CFTR*) e se si tratta di diagnostica prenatale.
- Data di stampa/completamento del referto.
- Nome e affiliazione dello specialista inviante.
- Indicazione all'esame (quesito diagnostico).
- Esame richiesto.
- Nome e firma dell'esecutore dell'analisi, nonché nome e firma del responsabile del servizio.
- Numero di pagine in cui è redatto il referto; è altamente consigliato limitarsi a una sola pagina.
- Dichiarazione, in accordo con le indicazioni del gestore del programma, di aver partecipato a controlli esterni di qualità nazionali e/o internazionali.

b) Dati del soggetto

- Nome e cognome.
- Data di nascita (o Codice Fiscale).
- Sesso.
- Origini etnico/geografiche.

c) Caratteristiche del campione

- Data di arrivo.
- Tipologia del campione (DNA, sangue periferico, villi coriali, amniociti coltivati *etc...*).
- Se si tratta di DNA estratto presso altro laboratorio.
- Numero identificativo del campione dato dal Laboratorio.

d) Caratteristiche delle metodiche

- Metodiche utilizzate.
- In caso di utilizzo di *kit* commerciali, tipo di *kit* e produttore (eventualmente anche il lotto di produzione).
- Elenco delle varianti patogenetiche ricercate e/o degli esoni analizzati del gene CFTR con indicazione della prima e ultima base analizzata per ciascun introne/esone; è indicato l'uso della nomenclatura HGVS; è opportuno che la nomenclatura HGVS sia ancora affiancata da quella tradizionale.
- Sensibilità e specificità analitiche di ogni metodica utilizzata.

e) Risultato/interpretazione/conclusione

- Varianti patogenetiche identificate e genotipo attribuito al soggetto; in caso di omozigosi o eterozigosi composta, indicare l'opportunità dell'analisi dei genitori per la definizione/conferma del genotipo; in caso di risultato negativo, evidenziare l'assenza di varianti con significato patogenetico.

- DR (*detection rate* / sensibilità diagnostica) del *test* genetico per la FC; deve essere sempre indicata e riferita all'origine etnica dell'individuo analizzato.
- Significato clinico delle varianti identificate (variante patogenetica, variante di significato funzionale non noto o controverso, *etc...*).
- Interpretazione del risultato, che deve essere correlata al motivo dell'indagine (*test* del portatore, diagnosi prenatale, tipizzazione molecolare di un affetto, *etc...*).
- Quando appropriato, indicazione del rischio residuo (es. nel *test* del portatore individuale e di coppia, nelle coppie a rischio intermedio, nelle coppie ad alto rischio, *etc...*).
- In caso di risultato positivo di entrambi i componenti di coppia a rischio, è opportuno indicare nel referto, oltre al rischio procreativo della coppia anche la possibilità di un'eventuale diagnosi prenatale e PGT.
- In caso di risultato positivo, è opportuno indicare l'analisi molecolare a familiari ed eventuale *partner*.
- Raccomandazione per l'esecuzione della consulenza genetica (se il referto è solo di laboratorio) o indicazione che è allegata (se il referto viene consegnato nell'ambito della consulenza genetica post-*test*).

5.3.2 Le evidenze di letteratura

Focalizzando l'attenzione sulla comparazione tra presenza o assenza di uno *screening* del portatore, in letteratura mancano dati quantitativi comparativi circa il beneficio, in termini di sicurezza, correlato all'offerta del *test* del portatore.

Parametri indiretti di sicurezza potrebbero ricondursi all'occorrenza di errori diagnostici, come possibile evento avverso correlato all'effettuazione di un *test* diagnostico, nonché al concetto dell'"*incidental finding*".

Ulteriore fattore di rilievo per quanto attiene la dimensione di sicurezza, come illustrato all'interno del capitolo 5.3.1., è legato al fatto che per garantire le attività di *screening* formalmente debbono essere garantiti dei criteri e vincoli di qualità, che sono ampiamente riportati e discussi sia da parte della normativa italiana sia di quella europea.

5.3.2 Le percezioni dei professionisti coinvolti

Come illustrato nella sezione metodologica, la valutazione della dimensione di sicurezza è stata condotta anche da un punto di vista qualitativo, mediante la compilazione di un questionario predisposto *ad hoc* proposto a 24 professionisti che hanno fornito un punteggio variabile da un minimo di -3 a un massimo di +3 a sei specifici *item*.

Di seguito si mostrano i risultati, in ottica media e aggregata, derivanti dalla somministrazione dei questionari ai professionisti sanitari coinvolti nell'analisi.

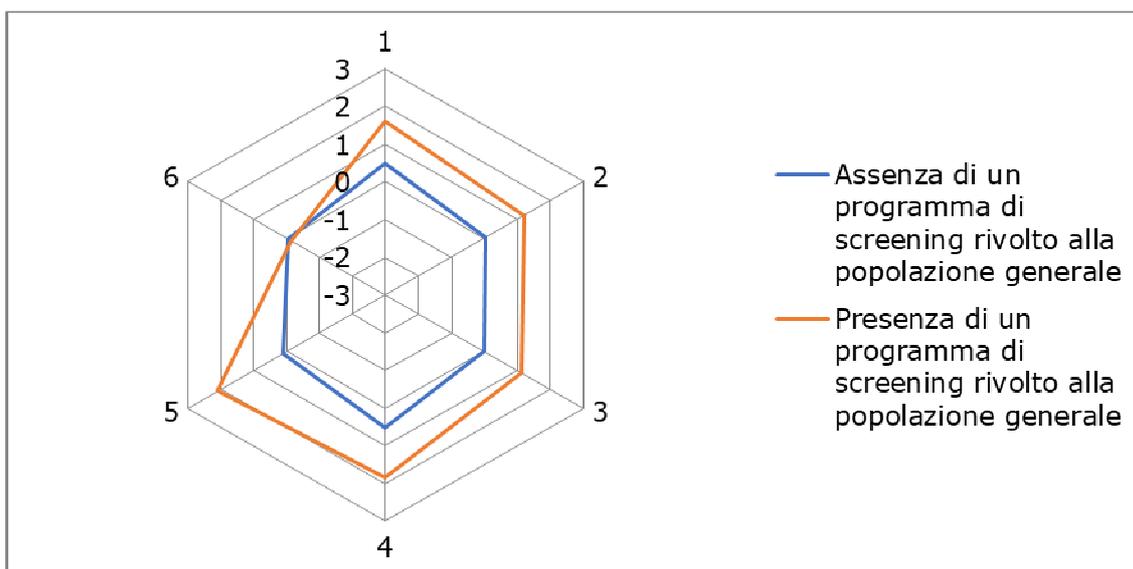
Tabella 13 - Valutazione qualitativa della dimensione di sicurezza

Impatto sulla sicurezza	ID	Assenza di un programma di <i>screening</i> rivolto alla popolazione generale	Presenza di un programma di <i>screening</i> rivolto alla popolazione generale	<i>p-value</i>
Impatto del programma sulla sensibilità della procedura di <i>test</i>	1	0,50	1,59	0,009
Impatto del programma sulla specificità della procedura di <i>test</i>	2	0,05	1,18	0,105
Impatto del programma sull'affidabilità della procedura di <i>test</i>	3	0,00	1,14	0,011
Grado di sicurezza e tollerabilità generali del programma	4	0,50	1,82	0,012
Impatto del programma sulla riduzione e semplificazione dei percorsi ospedalieri legati all'identificazione anticipata e tempestiva della FC (riduzione prestazioni e ottimizzazione percorsi)	5	0,09	2,09	0,002

Impatto del programma sulla sicurezza ambientale in generale	6	-0,05	-0,14	0,561
Media		0,18	1,28	0,004

Legenda: all'interno della tabella sopra proposta, vengono sottolineati in verde gli aspetti significativamente migliorativi della presenza del programma di screening rivolto alla popolazione generale, rispetto alla situazione attuale; vengono sottolineati in rosso, di contro, gli aspetti significativamente peggiorativi della presenza del programma di screening rivolto alla popolazione generale, rispetto alla situazione attuale.

Figura 9 - Rappresentazione grafica della valutazione qualitativa della dimensione di sicurezza



Il grafico *radar* sopra riportato va interpretato focalizzandosi sulle aree delineate dai punteggi ottenuti negli *item* indagati dal questionario proposto per la disamina dei due approcci allo *screening*: più estesa è l'area sottesa alla procedura, migliore sarà la valutazione dell'impatto di *safety*, correlato alla procedura stessa.

I professionisti sono stati concordi nel dichiarare che la presenza di un programma di *screening* rivolto alla popolazione generale possa avere un impatto migliorativo se analizzato dal punto di vista della sicurezza. Ciò è dimostrato dall'attribuzione di un valore medio totale maggiore alla procedura innovativa, rispetto all'approccio *standard* (1,28 *versus* 0,18, *p-value* = 0,004).

In particolare, sono quattro gli *item* nei quali la procedura di *screening* generale si è dimostrata migliore rispetto allo *standard* secondo i professionisti.

1. Impatto del programma sulla sensibilità della procedura di *test* (1,59 *versus* 0,50, *p-value* = 0,009).
2. Impatto del programma sull'affidabilità della procedura di *test* (1,14 *versus* 0,00, *p-value* = 0,011).
3. Grado di sicurezza e tollerabilità generali del programma (1,82 *versus* 0,50, *p-value* = 0,012).
4. Impatto del programma sulla riduzione e semplificazione dei percorsi ospedalieri legati all'identificazione anticipata e tempestiva della FC (2,09 *versus* 0,09, *p-value* = 0,002), in termini di riduzione prestazioni e ottimizzazione complessiva dei percorsi.

Complessivamente la presenza di un'attività strutturata di *screening* può ingenerare un vantaggio nella dimensione sicurezza, che viene percepito da parte degli esperti, in ragione del fatto che l'effettuazione dei *test* rende maggiormente sicuro il percorso e in particolare le scelte della popolazione lungo il percorso stesso, garantendo una certezza di diagnosi, anziché una condizione di incertezza, dunque aumentando l'affidabilità generale e rappresentando un reale supporto nel processo di decisione della popolazione, che avrebbe così più informazioni a disposizione.

5.4 Efficacia

5.4.1 Le evidenze di letteratura

Come descritto in precedenza, i dati dalla letteratura scientifica sulle scelte riproduttive informate sono insufficienti. Ciò ha reso necessario utilizzare la capacità di controllo della patologia, in termini di incidenza della stessa all'interno della popolazione generale, come parametro indiretto di efficacia.

La scelta è ricaduta sul parametro di cui sopra poiché unica informazione di natura quantitativa e comparativa disponibile nella letteratura più solida a disposizione. Tale parametro, essendo quantificabile, diviene anche agevolmente valorizzabile economicamente, nonché utilizzabile all'interno della modellistica economica, organizzativa e di quantificazione dell'impatto sociale che verrà mostrata nel dettaglio all'interno dei successivi paragrafi. Una scelta di tale natura è in linea con le esigenze specificatamente richieste da parte della normativa italiana ed europea, e dalla metodologia alla base delle attività di HTA, circa la necessità non solo di commentare e valutare, ma anche di quantificare e valorizzare i benefici attesi dell'oggetto di valutazione stesso.

Tale dato è stato reperito dalla letteratura disponibile, contestualizzando l'informazione all'interno del contesto italiano. Nello specifico, è stato considerato l'articolo di Castellani e colleghi (2016) che riporta i risultati derivanti da una valutazione circa gli effetti del programma di *screening* di FC sui *trend* di prevalenza alla nascita di FC e di *screening* neonatale, all'interno di due regioni italiane caratterizzate dalla presenza o meno di tale programma di *screening* rivolto alla popolazione generale.

I risultati dello studio, come mostra la tabella di seguito proposta, dimostra la ricaduta del programma di *screening* rivolto alla popolazione generale in termini di riduzione del tasso di incidenza di bambini nati con FC.

Tabella 14- Efficacia evidence-based

	Parametro di efficacia, in termini di capacità di controllo della patologia- Incidenza di FC annuale (Castellani et al., 2016)
Assenza di un programma di <i>screening</i> rivolto alla popolazione generale	0,026%
Presenza di un programma di <i>screening</i> rivolto alla popolazione generale	0,007%

5.4.2 La percezione dei professionisti coinvolti

La compilazione del questionario di natura qualitativa è stata predisposta anche per la disamina qualitativa della dimensione di efficacia, grazie al coinvolgimento di 24 professionisti che, in ottica comparativa, hanno fornito un punteggio variabile da un minimo di -3 a un massimo di + 3, considerando 5 *item* di seguito mostrati.

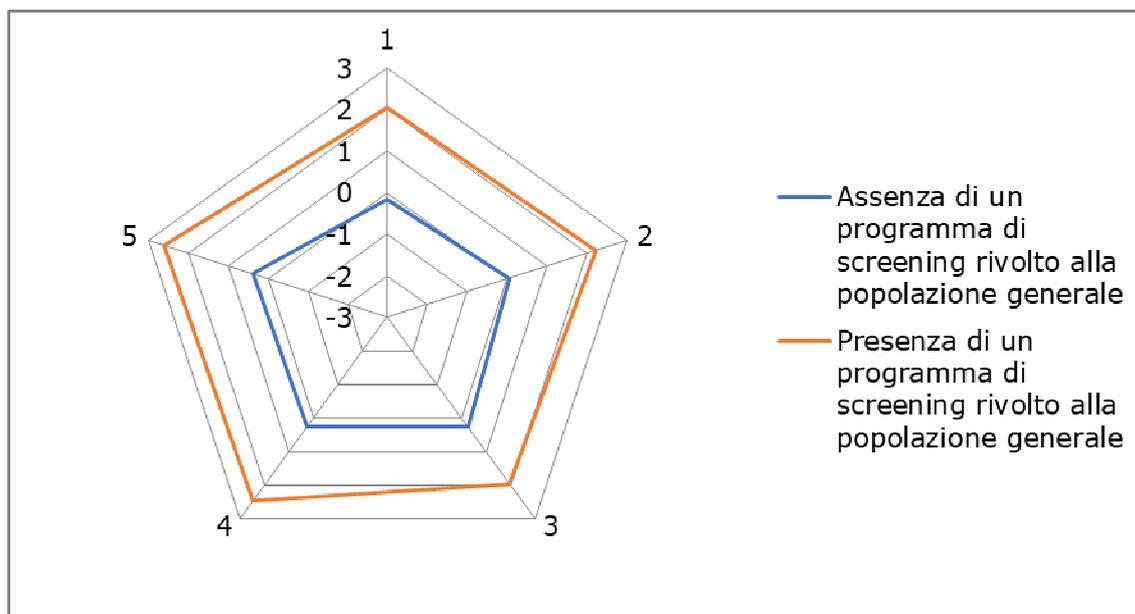
Tabella 15 - Valutazione qualitativa della dimensione di efficacia

Impatto sull'efficacia	ID	Assenza di un programma di <i>screening</i> rivolto alla popolazione generale	Presenza di un programma di <i>screening</i> rivolto alla popolazione generale	p-value
Impatto del programma sul miglioramento degli esiti riferiti della popolazione	1	-0,18	2,05	0,000
Impatto del programma sul tasso di incidenza della FC	2	0,05	2,23	0,000

Impatto del programma sulla diagnosi tempestiva di FC	3	0,27	1,95	0,000
Impatto del programma sul numero di portatori di FC scoperti, in fase prenatale	4	0,27	2,45	0,000
Impatto del programma sul numero di portatori di FC scoperti, in fase pre-concezionale	5	0,36	2,59	0,000
Valore medio		0,15	2,25	0,000

Legenda: all'interno della tabella sopra proposta, vengono sottolineati in verde gli aspetti significativamente migliorativi della presenza del programma di screening rivolto alla popolazione generale, rispetto alla situazione attuale; vengono sottolineati in rosso, di contro, gli aspetti significativamente peggiorativi della presenza del programma di screening rivolto alla popolazione generale, rispetto alla situazione attuale.

Grafico 2- Rappresentazione grafica della valutazione qualitativa della dimensione di efficacia



Il grafico *radar* sopra riportato va interpretato focalizzandosi sulle aree delineate dai punteggi ottenuti negli *item* indagati dal questionario proposto per la disamina dei due approcci allo *screening*: più estesa è l'area sottesa alla procedura, migliore sarà la valutazione dell'impatto di *effectiveness* (ossia il parametro di efficacia nella reale pratica clinica, così come percepito dai professionisti sanitari coinvolti), correlato alla procedura stessa.

L'analisi delle percezioni correlate alla dimensione di *effectiveness* ha sottolineato come i professionisti che lavorano all'interno dell'ambito di riferimento percepiscano come utile e addirittura supere in termini di efficacia la possibilità di strutturare un programma di *screening* rivolto alla popolazione generale, rispetto all'approccio *standard* a oggi applicato.

Infatti, si evince come la presenza di un programma organizzato di *screening* rivolto alla popolazione generale generi, secondo gli esperti, degli esiti migliori sul profilo di efficacia (punteggio medio complessivo pari a 2,25 *versus* 0,15, *p-value* = 0,000).

Nello specifico, il maggior impatto differenziale è evidenziato dall'*item* 1, in riferimento alla possibilità di migliorare gli esiti riferiti da parte della popolazione generale (2,05 *versus* -0,18, *p-value* = 0,000), nonché dall'*item* 5, in quanto è ampiamente confermato all'interno della letteratura nazionale e internazionale, come l'implementazione di un programma di *screening* possa impattare sul numero di portatori di FC identificati, andando a modificare sostanzialmente il percorso garantito da parte del sistema, ma anche i potenziali esiti finali legati alla popolazione (2,59 *versus* 0,36, *p-value* = 0,000).

Ulteriori due *item* di particolare impatto sono quelli relativi al numero di portatori scoperti in fase prenatale. Anche questo è un fattore di rilievo, in quanto può modificare tutto il percorso assistenziale della persona con FC, ma può allo stesso tempo fornire una maggiore consapevolezza alla popolazione, andando a definire delle scelte riproduttive più consapevoli (2,45 *versus* 0,27, *p-value* = 0,000).

L'esistenza poi di un programma di *screening* fornisce la possibilità "indiretta" di ridurre il tasso di incidenza della patologia sulla popolazione generale, in ragione della maggiore consapevolezza che può essere ingenerata all'interno della popolazione e delle relative scelte riproduttive della popolazione (2,23 *versus* 0,05, *p-value* = 0,000).

5.5 Impatto economico finanziario

Il presente capitolo è integralmente dedicato a mostrare uno spaccato circa l'impatto economico-finanziario correlato a una possibile estensione del *test* del portatore offerto alla popolazione generale (Scenario TO BE), mediante istituzione di un programma organizzato di *screening*.

Si ricorda come ipotesi di fondo delle analisi economiche mostrate all'interno di questo Capitolo risulti essere la possibilità di offrire il *test* del portatore solo alla popolazione di sesso femminile, di età compresa tra i 18 e i 50 anni (così come illustrato nel dettaglio all'interno del Capitolo 5.1.2), sia in fase prenatale sia in fase pre-concezionale. Di conseguenza, solo a seguito di esito positivo da parte della donna, verrà offerto il *test* del portatore al *partner* qualora presente.

A seguito della mappatura del percorso attuale (Scenario AS IS) e del percorso nuovo (Scenario TO BE), così da comprendere il *patient flow* (ossia il flusso che segue la popolazione) correlato ai due percorsi, si è proceduto alla definizione dei dati economici di *input*.

In seconda istanza, si è effettuata la valorizzazione economica dei due scenari, considerando un orizzonte temporale "*lifetime*" – cioè per la durata della vita - sulla base di una aspettativa di vita attesa della popolazione con FC, così come evidenziato nel contesto nazionale di riferimento e quindi pari a 42 anni. Inoltre, si propone un'analisi di impatto sul *budget*, così da comprendere la sostenibilità economica correlata all'implementazione di tale programma di *screening*, assumendo un orizzonte temporale di 8 anni.

Per meglio definire la robustezza dei risultati e del modello, si sono condotte, inoltre, delle analisi di sensibilità. Si tratta di analisi economiche utili da implementare in presenza di alcuni parametri incerti. A tale proposito, le analisi di sensibilità contemplano da un lato, la variabilità del livello di adesione al *test* del portatore (in termini di percentuale di persone che volontariamente si sottopongono a tale *test*); dall'altro la possibilità di offrire il medesimo *test* del portatore solo alla popolazione in fase prenatale, lasciando "scoperta" la popolazione in fase pre-concezionale.

5.5.1 Mappatura del percorso attuale: lo Scenario AS IS

Il percorso attuale, afferente all'odierna pratica clinica, è rappresentato dall'erogazione del *test* del portatore, per cui è corrisposto il pagamento del *ticket*, in genere a individui aventi una storia familiare di FC o a coppie che si sottopongono a procreazione medicalmente assistita.

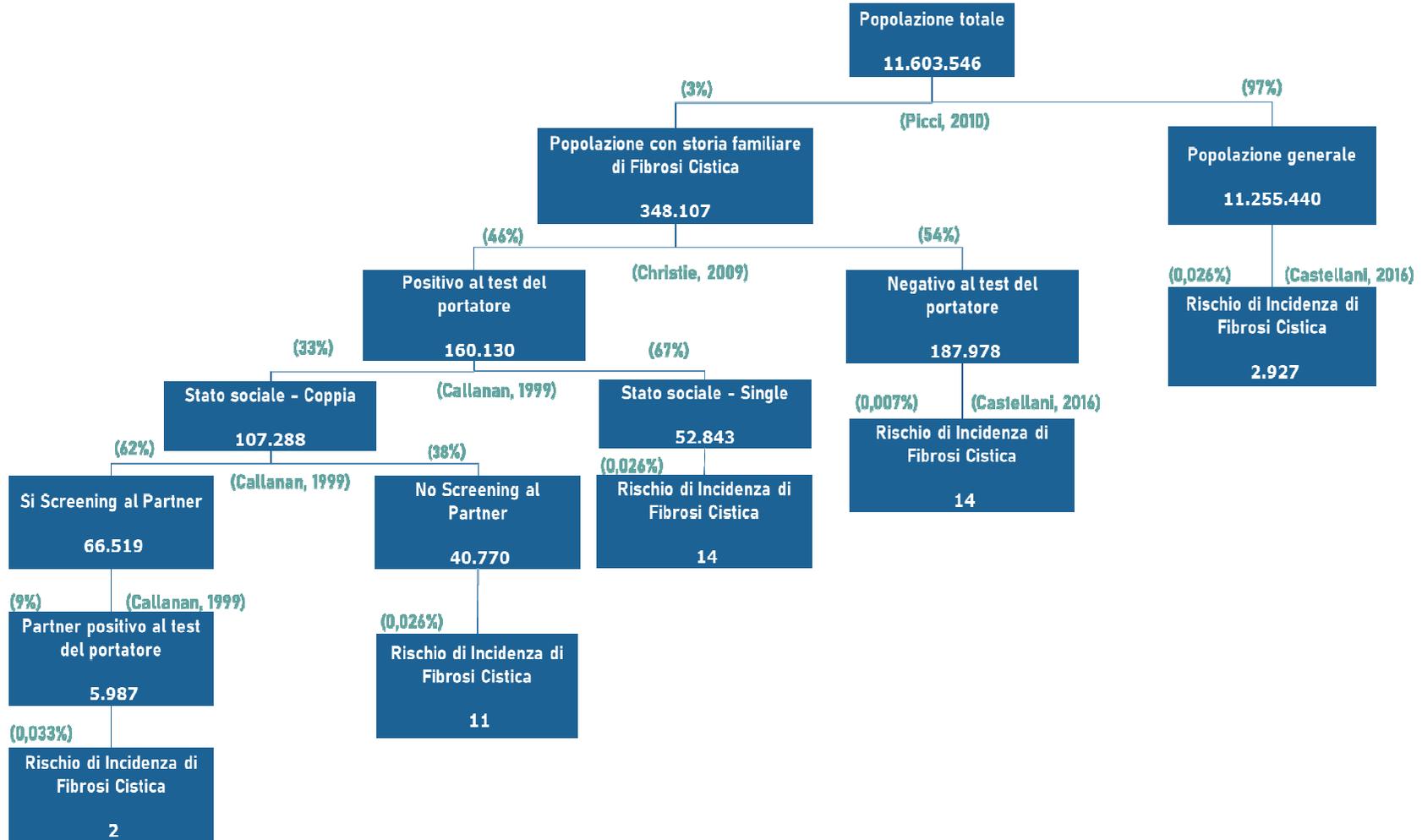
Come illustrato nel dettaglio all'interno del Capitolo 5.1.2., la popolazione coinvolta nella valutazione di HTA viene suddivisa tra "popolazione generale" e "popolazione con storia familiare di FC". Nello specifico, il 3% della popolazione in età fertile è rappresentato da individui aventi familiarità con FC, chiamati a effettuare il *test*, causa il maggiore rischio di incidenza della patologia.

È facilmente intuibile, quindi, come lo Scenario AS IS preveda l'offerta e l'erogazione del *test* solo a questa fetta di popolazione. Al restante 97% della popolazione, di contro, non viene offerto il *test*. L'effettuazione del *test*, e il costo a esso associato, sono a carico di chi lo richiede.

Come mostrato da Christie e colleghi (2009), il 46% dei soggetti aventi familiarità risulta positivo al *test* del portatore.

Si propone di seguito il percorso caratteristico dello scenario attuale (Scenario AS IS).

Figura 10 – Patient Flow dello Scenario AS IS



Ipotesi di fondo correlata alla mappatura dello Scenario AS IS risulta essere l'applicazione del tasso di incidenza di FC come da letteratura (cfr. Capitolo 5.4.1.). Sulla base del fatto che il tasso di incidenza di FC è pari allo 0,026% (Castellani, 2016), si è poi stimato un aumento di tale tasso sulla base dell'aumento del rischio di probabilità di avere un bambino con FC, strettamente dipendente dalla condizione clinica dei genitori (in termini di positività al *test* del portatore).

Per il calcolo del rischio di incidenza, si ipotizza un tasso fisso di incidenza, corrispondente allo 0,026% (Castellani, 2016) e un tasso di rischio variabile in funzione del contesto di riferimento.

- In caso di coppia formata da portatori, il tasso di rischio corrisponde al 25%, ovvero alla probabilità di avere un figlio affetto da FC: da ciò deriva un rischio di incidenza dello 0,033%.

$$\text{rischio di incidenza} = 0,026\% * (1 + 25\%) = 0,033\%$$

- In caso di individuo single o di coppia nella quale uno dei due soggetti decide di non effettuare il *test*, il tasso di rischio corrisponde allo 0,15%, ovvero ad un caso di positività su 660 (Fondazione Fibrosi Cistica): da cui deriva un rischio di incidenza dello 0,026%.

$$\text{rischio di incidenza} = 0,026\% * (1 + 0,15\%) = 0,026\%$$

5.5.2 Mappatura del percorso di *screening*: lo Scenario TO BE

Lo Scenario TO BE si sviluppa sulla possibilità di estendere il *test* del portatore a tutta la popolazione in età fertile, indipendentemente dalla familiarità con la FC, mediante strutturazione di un programma di *screening* organizzato, contemplando come già illustrato in precedenza una popolazione generale costituita da soggetti di sesso femminile, di età compresa tra i 18 e i 50 anni, sia in fase prenatale sia in fase pre-concezionale.

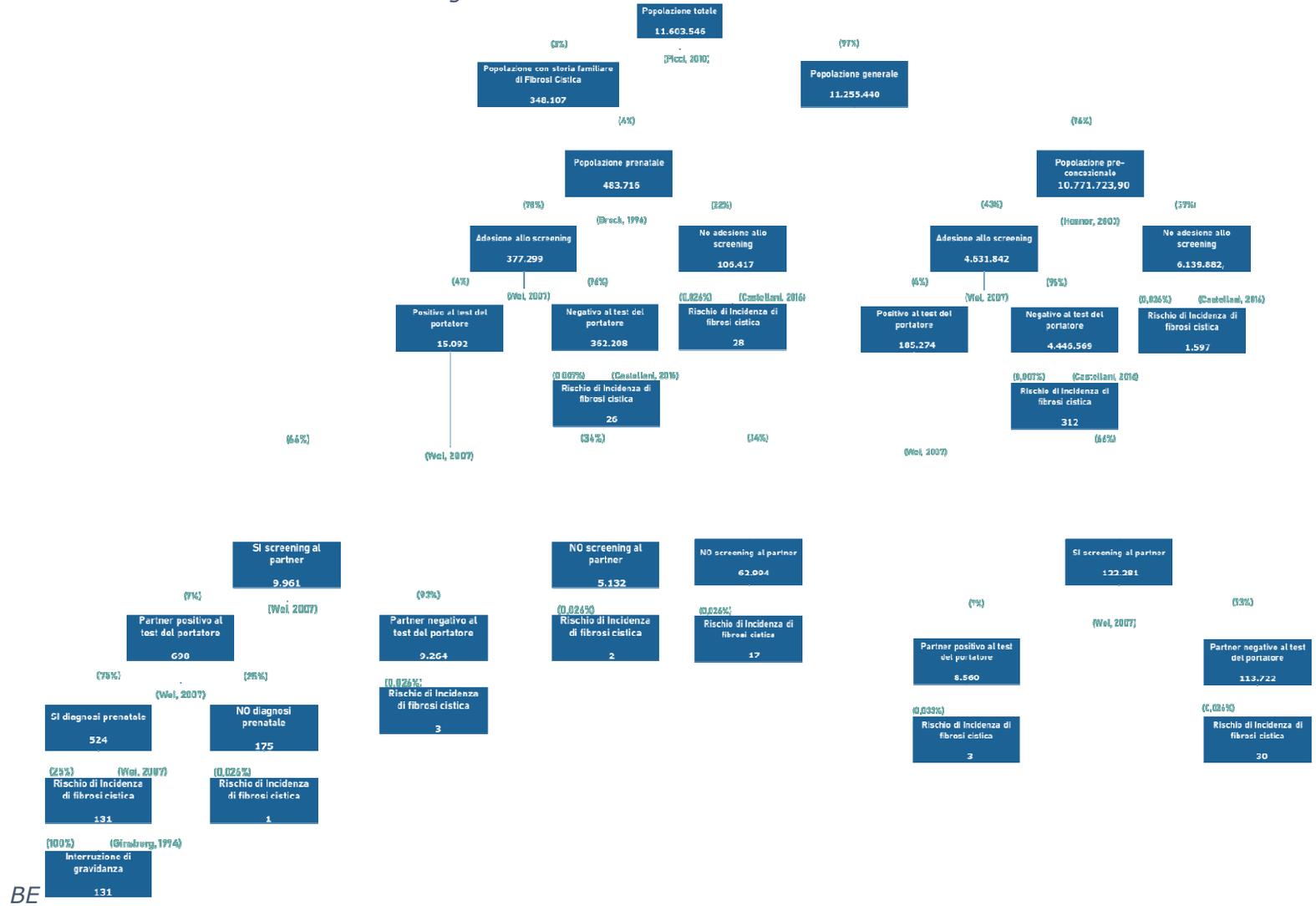
L'obiettivo è di valutare se, da un punto di vista economico, l'investimento in un'attività di salute pubblica come l'implementazione di un programma di *screening* organizzato, mediante effettuazione del *test* del portatore, sia economicamente e organizzativamente sostenibile per il SSN, a fronte di un migliore controllo di patologia che potrebbe generarsi, correlato a un decremento nel numero di nuovi nati con FC.

Si presenta di seguito la mappatura del nuovo percorso (Scenario TO BE). Così come condotto per lo Scenario AS IS, la popolazione è distinta in "popolazione generale" (97%) e "popolazione con storia familiare di FC" (3%). Questa ultima fetta di popolazione, il cui percorso non viene riportato in Figura 11, segue quanto già dettagliato nello Scenario AS IS.

Difatti, lo Scenario TO BE prevede l'offerta del *test* di *screening* alla popolazione generale, che viene ulteriormente stratificata in "popolazione prenatale" e "popolazione pre-concezionale".

Dalla Figura 11, in prima istanza è possibile notare una diminuzione (-32%) del numero di nuovi casi tra lo scenario attuale AS IS (2.968) e lo scenario TO BE (2.018).

Figura 8 – Patient Flow dello Scenario TO



5.5.3 I dati economici di *input*

La valorizzazione economica dei due scenari considerati (Scenario attuale AS IS e Scenario di *screening* TO BE) si articola a partire dalle principali voci di costo diretto sanitario, correlate alla presa in carico dei soggetti che si sottopongono al *test* di *screening*, considerando la popolazione con storia familiare di FC, nonché la popolazione generale in fase prenatale e in fase pre-concezionale.

Esclusivamente per lo scenario TO BE, si prendono in considerazione anche i costi indiretti sanitari, correlati all'implementazione del programma di *screening* organizzato di offerta del *test* del portatore, che si riconducono principalmente alla campagna informativa "di massa", all'invito al *test* di *screening*, nonché ai momenti formativi necessari.

A seguito della definizione delle varie attività, si è proceduto all'identificazione dei costi unitari, specificando che la valorizzazione è condotta, considerando il punto di vista del SSN e quindi le tariffe nazionali di rimborso della specialistica ambulatoriale e dei ricoveri valide per l'anno 2022, nonché le ultime Gazzette Ufficiali per quanto riguarda il reperimento del prezzo *ex-factory* dei farmaci utilizzati per il trattamento della FC.

Si mostrano nel seguito le varie componenti di costo considerate per la conduzione dell'analisi economica.

- Costi correlati alla strutturazione di un programma organizzato di *screening*: *i*) costo della campagna informativa; *ii*) costo dell'invito; e *iii*) costo della consulenza *pre-test*.
- Costi diretti sanitari correlati alla presa in carico della popolazione eleggibile a *test* del portatore: *i*) costo del *test* del portatore; *ii*) costo della visita genetica e psicologica a seguito dell'esito del *test*; *iii*) costo della diagnosi prenatale; *iv*) costo dell'interruzione di gravidanza.
- Costi diretti sanitari correlati alla presa in carico e gestione degli individui affetti da FC.

5.5.3.1 Il costo della campagna informativa e dell'invito

La campagna informativa è volta a sensibilizzare la popolazione sulla FC e sullo *screening* del portatore e a invitare tutte le donne in età fertile ad effettuare il *test*

Si prevede per la campagna informativa un costo fisso di € 287.111,10 (Verheij *et al.*, 1999; Weijers-Poppelaars *et al.*, 2005) e un costo variabile di € 1,72 nel caso in cui l'invito sia effettuato in maniera indiretta tramite posta ordinaria, e di € 4,61 nel caso di invito *on-site*, risultato dalla valorizzazione economica del tempo medio che viene impiegato per divulgare l'informazione, ponderato in modo da attribuire un 50% dell'attività complessiva al Medico di Medicina Generale e il restante al medico specialista.

Ipotesi di fondo, inoltre, risulta essere che l'82% della popolazione venga invitata in maniera indiretta e che il restante 18% della popolazione riceva, invece, un invito *on-site* (Tambor *et al.*, 1994).

Di seguito il riassunto delle voci di costo prese in considerazione per la valorizzazione.

Tabella 16 - Costo della campagna informativa e dell'invito

Campagna informativa	
Costo fisso	287.111,10 €
Costo variabile per invito elettronico	1,72 € (Costo della carta, della stampa della lettera e della <i>brochure</i> informativa + costo orario dei professionisti deputata alla produzione dei documenti informativi)
Costo variabile per invito <i>on-site</i>	4,61 € (si stima che il 50% sia invitato dal medico specialistica e il 50% sia invitato dal MMG. Si stima inoltre che siano necessari 3 minuti per l'invito (costo orario professionista) unitamente al costo della <i>brochure</i> informativa)

5.5.3.2 Consulenza pre-test

L'attività di consulenza *pre-test* è comprensiva di una visita specialistica, della spiegazione del *test* e del possibile esito. La stima della voce di costo deriva dalla valorizzazione del tempo medio per consulenza, ponderato in modo da attribuire un 50% dell'attività al Medico di Medicina Generale e il restante al medico specialista.

Tabella 17 - Costo unitario consulenza pre-test

Consulenza pre-test	
Costo variabile	9,65 €

5.5.3.3 Test del portatore

Il *test* del portatore di primo livello consiste in un prelievo del sangue, volto a indagare le mutazioni più frequenti, con la tecnica di Reverse DOT BLOT, che mediante l'ibridazione del DNA, vuole evidenziare la presenza del gene mutato in uno specifico organismo.

Tabella 18 - Costo unitario test del portatore

Test del portatore di primo livello	
91.36.5 Estrazione DNA o RNA	36,00 €
91.30.1* Analisi di mutazioni con reverse dot blot (2-8 mutazioni)	158,55 €
Totale	194,55 €

5.5.3.4 Consulenza a seguito del test

La consulenza genetica è un processo di dialogo e interazione fra il consulente e il consultando necessaria a supportare scelte autonome e consapevoli e ad agire in conformità con le decisioni prese.

Questa è prevista, per la coppia di portatori, al fine di comunicare la positività al test, le implicazioni dal punto di vista riproduttivo, le eventuali scelte possibili e l'accuratezza del test.

Affiancata alla consulenza genetica è previsto un colloquio psicologico, per tutti i *partner* risultati negativi al test del portatore di primo livello prevede un approfondimento dell'esito, con l'analisi dei segmenti di DNA mediante sequenziamento. Sono di seguito proposti i costi individuali affrontati dal SSN per supportare tali attività.

Tabella 19 - Costo unitario consulenza a seguito dell'esito del test

Consulenza a seguito dell'esito del test	
Consulenza genetica	20,66 €
Colloquio psicologico	19,37 €
91.30.3* Analisi di segmenti di DNA mediante sequenziamento	155,97 €
Totale	196,00 €

5.5.3.5 Diagnosi Prenatale

La diagnosi prenatale consta del prelievo del materiale fetale sul quale sono condotte analisi molecolari. Tipicamente è effettuata quando entrambi i futuri genitori risultano positivi al *test* del portatore, ovvero nel 75% dei casi (Wei,2007), per cui il rischio di incidenza di FC risulta pari al 25%. Tale pratica può essere condotta con due procedure invasive: la villocentesi e l'amniocentesi.

La stima della voce di costo è stata quindi valorizzata economicamente come media del costo sanitario per le due pratiche distinte, ipotizzando un 50% di effettuazione di villocentesi e un 50% di effettuazione di amniocentesi.

Tabella 20 - Costo unitario diagnosi prenatale

Diagnosi prenatale	
75.10.1 Prelievo dei villi coriali	122,92 €
91.35.4 Coltura di villi coriali	145,42 €
<i>Totale villocentesi</i>	<i>268,34 €</i>
75.10.2 Amniocentesi precoce	108,50 €
91.33.4 Coltura di amniociti	108,19 €
<i>Totale amniocentesi</i>	<i>216,69 €</i>
Totale diagnosi prenatale	242,52 €

5.5.3.6 Interruzione di gravidanza

Nel caso in cui la diagnosi prenatale evidenzia che il feto è affetto da FC, i dati di letteratura mostrano come il 100% delle coppie portatrici sane (Ginsberg, 1994) si orientino verso l'interruzione di gravidanza.

La valorizzazione economica della voce di costo dipende, oltre che dal DRG con il quale la struttura effettuante la pratica viene rimborsata, dal colloquio psicologico il cui obiettivo è confermare la volontà dei genitori nell'interrompere la gravidanza.

Tabella 21 - Costo unitario interruzione di gravidanza

Interruzione di gravidanza	
DRG 381 - Aborto con dilatazione e raschiamento, mediante aspirazione o isterotomia	989,00 €
Colloquio psicologico	19,37 €
Totale	1.008,37 €

5.5.3.6 Fibrosi Cistica

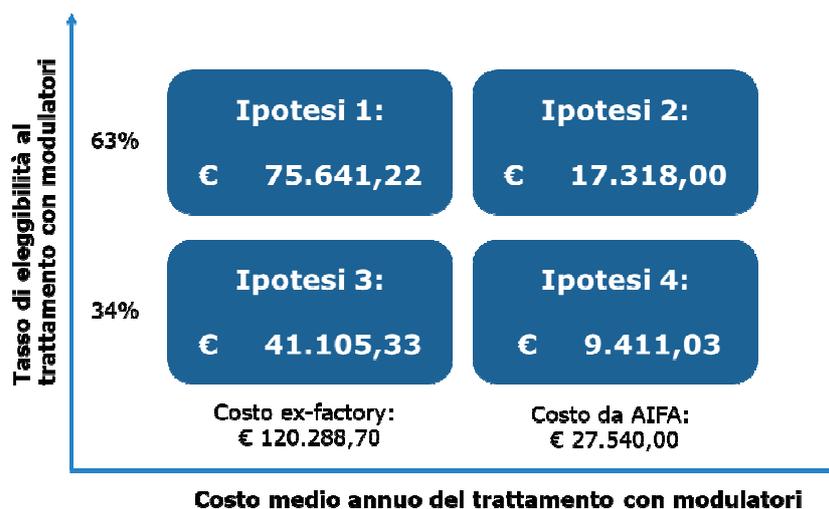
Per la valorizzazione del costo associato alla presa in carico e gestione della FC si è proceduto ad analizzare il percorso tipo che una persona affetta dalla patologia affronta dall'anno zero fino al decesso, prendendo in considerazione dati *real-life* reperiti all'interno del Centro Fibrosi Cistica dell'IRCCS Giannina Gaslini, considerando gli anni 2015-2020.

La valorizzazione economica correlata al percorso di presa in carico e cura di un soggetto con FC ha preso in considerazione le seguenti voci di costo diretto sanitario: *i)* ricoveri occorsi; *ii)* prestazioni ambulatoriali riconducibili al percorso terapeutico dei soggetti inclusi, considerando sia le prestazioni diagnostiche, sia quelle di laboratorio, oltre che le eventuali procedure chirurgiche ambulatoriali e le visite specialistiche di controllo; *iii)* accessi in Pronto Soccorso; *iv)* terapia quotidiana a domicilio; *v)* terapia con farmaci modulatori; nonché *vi)* l'occorrenza di trapianto bi-polmonare e di fegato.

Il costo associato al trattamento della FC presenta un elevato grado di variabilità, principalmente dipendente dalla valorizzazione economica della terapia con farmaci modulatori ad alto costo. Essendo i criteri di eleggibilità

al trattamento farmacologico e il costo unitario dei modulatori variabile, si propongono quattro differenti valorizzazioni, che hanno la finalità di mostrare come il costo totale per il trattamento della FC per il SSN cambi a seconda delle modalità di stima dei farmaci suddetti.

Figura 9 - Costo unitario farmaci modulatori



Il tasso di eleggibilità al trattamento rappresenta il numero di individui che, a oggi, utilizzano o potenzialmente potrebbero utilizzare i farmaci modulatori, sul totale di soggetti affetti da FC.

Il valore pari al 34% è frutto di una rielaborazione dati a partire dal rapporto "ECFS Patient Registry Annual Data Report" (European Cystic Fibrosis Society, 2020) e da AIFA, dai quali è stato possibile ricavare il numero di individui con FC al 2020 e il numero di soggetti che hanno ricevuto almeno una dispensazione di farmaco modulatore nell'anno.

Il 63% rappresenta invece il tasso di eleggibilità potenziale, considerando il numero di individui candidabili al trattamento con farmaci modulatori, individuato, al 2020, sulla base dei dati del registro del Centro Fibrosi Cistica dell'IRCCS Giannina Gaslini e pari a 3.673, e il numero di individui con FC, al 2020, pari a 5.841.

Per il costo individuale medio annuo, le considerazioni variano se la terapia farmacologica è valorizzata a partire dalle informazioni presenti in Gazzetta Ufficiale (quindi prendendo in considerazione il prezzo *ex-factory* di tali terapie) o da quelle fornite da AIFA (derivanti dai dati di spesa e che quindi

contemplano anche le scontistiche confidenziali applicate ai prezzi *ex-factory*). In entrambi i casi, la valorizzazione economica risulta essere una media dei costi associati ai farmaci modulatori, tra i quali si annoverano ORKAMBI, SYMKEVI, KALYDECO e KAFTRIO, come terapie prevalentemente utilizzate e autorizzate all'interno del contesto italiano.

Sulla base di questa premessa metodologica, le tabelle di seguito proposte mostrano la valorizzazione economica cumulata e media, ponderata per fascia di età, del percorso della persona con FC, a seconda delle ipotesi precedentemente esplicate.

Ipotesi 1

La prima ipotesi considera un criterio di eleggibilità potenziale al trattamento con modulatori pari al 63% e un costo medio ponderato annuo ricavato dalle informazioni presenti in Gazzetta Ufficiale sui costi *ex-factory* dei farmaci stessi.

Complessivamente, si stima che il costo *lifetime* (ossia correlato a tutta la durata di vita) derivante dalla presa in carico e cura di un singolo soggetto con FC sia pari a 5.854.892,06 €.

Tabella 22 - IPOTESI 1: Valorizzazione economica della persona con FC

Fasce di età considerate	Valorizzazione economica cumulata ponderata per fascia di età	Valorizzazione economica media ponderata per fascia di età
Fascia 0-4 anni	53.013,22 €	10.602,64 €
Fascia 5-9 anni	356.740,50 €	71.348,10 €
Fascia 10-14 anni	434.504,26 €	86.900,85 €
Fascia 15-19 anni	454.616,62 €	90.923,32 €
Fascia 20-30 anni	1.025.820,50 €	93.256,41 €
Fascia 31-40 anni	910.291,99 €	91.029,20 €
Fascia 41-45 anni	450.692,74 €	90.138,55 €
Maggiore dei 46 anni	2.169.212,22 €	90.383,84 €

Ipotesi 2

La seconda ipotesi considera un criterio di eleggibilità potenziale pari al 63% e un costo medio ponderato annuo derivato da dati AIFA.

Complessivamente, il costo *lifetime* correlato alla presa in carico e cura di un singolo soggetto con FC prevede un assorbimento economico pari a 2.122.205,61 €.

Tabella 23 - IPOTESI 2: Valorizzazione economica della persona con FC

Fasce di età considerate	Valorizzazione economica cumulata ponderata per fascia di età	Valorizzazione economica media ponderata per fascia di età
Fascia 0-4 anni	53.013,22 €	10.602,64 €
Fascia 5-9 anni	123.447,60 €	24.689,52 €
Fascia 10-14 anni	142.888,13 €	28.577,63 €
Fascia 15-19 anni	163.000,49 €	32.600,10 €
Fascia 20-30 anni	384.265,02 €	34.933,18 €
Fascia 31-40 anni	327.059,73 €	32.705,97 €
Fascia 41-45 anni	159.076,61 €	31.815,32 €
Maggiore dei 46 anni	769.454,80 €	32.060,62 €

Ipotesi 3

La terza ipotesi considera un criterio di eleggibilità pari al 34% e un costo medio ponderato annuo ricavato dalle informazioni presenti in Gazzetta Ufficiale sui costi *ex-factory* dei modulatori.

In tal caso, il costo *lifetime* correlato alla presa in carico e cura di un singolo soggetto con FC prevede un assorbimento economico pari a 3.644.594,98 €.

Tabella 24 - IPOTESI 3: Valorizzazione economica della persona con FC

Fasce di età considerate	Valorizzazione economica cumulata ponderata per fascia di età	Valorizzazione economica media ponderata per fascia di età
Fascia 0-4 anni	53.013,22 €	10.602,64 €
Fascia 5-9 anni	218.596,93 €	43.719,39 €
Fascia 10-14 anni	261.824,80 €	52.364,96 €
Fascia 15-19 anni	281.937,16 €	56.387,43 €
Fascia 20-30 anni	645.925,69 €	58.720,52 €
Fascia 31-40 anni	564.933,07 €	56.493,31 €
Fascia 41-45 anni	278.013,28 €	55.602,66 €
Maggiore dei 46 anni	1.340.350,82 €	55.847,95 €

Ipotesi 4

La quarta ipotesi considera un criterio di eleggibilità pari al 34% e un costo medio ponderato annuo derivato da dati AIFA.

Complessivamente, si stima che il costo *lifetime* correlato alla presa in carico e cura di un singolo soggetto con FC sia pari a 1.616.159,87 €

Tabella 25 - IPOTESI 4: Valorizzazione economica della persona con FC

Fasce di età considerate	Valorizzazione economica cumulata ponderata per fascia di età	Valorizzazione economica media ponderata per fascia di età
Fascia 0-4 anni	53.013,22 €	10.602,64 €
Fascia 5-9 anni	91.819,74 €	18.363,95 €
Fascia 10-14 anni	103.353,31 €	20.670,66 €
Fascia 15-19 anni	123.465,67 €	24.693,13 €
Fascia 20-30 anni	297.288,41 €	27.026,22 €
Fascia 31-40 anni	247.990,09 €	24.799,01 €
Fascia 41-45 anni	119.541,79 €	23.908,36 €
Maggiore dei 46 anni	579.687,65 €	24.153,65 €

A seguito della mappatura del percorso AS IS e del percorso TO BE, nonché della definizione dei dati economici di *input*, come illustrato all'inizio del presente capitolo, la prima analisi economica condotta all'interno della presente attività di ricerca contempla la definizione dei costi *lifetime* associati ai due scenari e differenziali in base alle ipotesi sopra descritte.

5.5.4 Valorizzazione economica *lifetime*

In riferimento allo Scenario AS IS, si procede, nei paragrafi sottostanti, con la stima delle macrocategorie di costo caratterizzanti lo scenario attuale.

Scenario attuale: Scenario AS IS

Nello scenario attuale, il costo del *test* di *screening* per la popolazione con storia familiare di FC è pari a 80.665.488,30 €, mentre risulta nullo per la popolazione generale.

Tabella 26 - Scenario attuale: Costo totale test di screening

Costo del test di screening			
	Popolazione	Costo unitario	Costo totale
Popolazione con storia familiare di FC	348.107	194,55 €	67.724.216,85 €
<i>Screening al partner</i>	66.519	194,55 €	12.941.271,45 €
Popolazione generale	-	194,55 €	- €
Totale	414.626	194,55 €	80.665.488,30 €

Riprendendo quanto emerso dalla Figura 10, rispettivamente il 46% della popolazione con storia familiare di FC, pari a 160.130 individui, e il 9% dei *partner* sottoposti al *test*, pari a 5.987, risultano positivi al *test* del portatore, necessitando quindi della consulenza a seguito dell'esito che comporta un costo totale di 32.558.932,00 €.

Tabella 27 - Scenario attuale: Costo totale a seguito dell'esito del test

Costo della consulenza a seguito dell'esito positivo			
	Popolazione	Costo unitario	Costo totale
Donne positive con storia familiare di FC	160.130	196,00 €	31.385.480,00 €
<i>Screening al partner positivo</i>	5.987	196,00 €	1.173.452,00 €
Popolazione generale	-	196,00 €	- €
Totale	166.117	196,00 €	32.558.932,00 €

Il costo unitario per il trattamento della FC è da applicare in tutti i casi nei quali è presente un rischio di incidenza della patologia, sia nel braccio degli individui con familiarità di FC sia in quello afferente alla popolazione generale.

Come precedentemente stimato, il costo unitario per il trattamento della patologia è variabile in funzione di quattro ipotesi di fondo, che differiscono per criteri di eleggibilità al trattamento con farmaci modulari e per valorizzazione economica degli stessi; motivo che ha spinto a determinare il costo totale *lifetime* della FC in quattro differenti configurazioni o scenari.

Nel primo scenario proposto, il costo unitario è definito a partire dall'ipotesi che il tasso di eleggibilità al trattamento con modulatori sia pari al 63% e che il costo medio ponderato annuo del trattamento sia derivante dai dati *ex-factory* proposti in Gazzetta Ufficiale. A partire da tali ipotesi di fondo, si stima un costo totale *lifetime* associato al trattamento della patologia pari a 17.377.319.621,48 €.

Tabella 28 - Scenario attuale: Costo totale lifetime per il trattamento di FC (Ipotesi 1)

Costo della fibrosi cistica			
	Rischio di incidenza di FC	Costo unitario	Costo totale
Popolazione con storia familiare di FC	41	5.854.892,06 €	240.050.574,29 €
Popolazione generale	2.927	5.854.892,06 €	17.137.269.047,20 €
Totale	2.968	5.854.892,06 €	17.377.319.621,48 €

Nella seconda ipotesi di scenario, il costo unitario è definito da un tasso di eleggibilità al trattamento con modulatori pari al 63% e da un costo medio ponderato annuo del trattamento derivato da dati AIFA di consumo al 2021, a partire dai quali si stima un costo totale *lifetime* associato al trattamento della patologia pari a 6.298.706.237,50 €.

Tabella 29 - Scenario attuale: Costo totale lifetime per il trattamento di FC (Ipotesi 2)

Costo della fibrosi cistica			
	Rischio di incidenza di FC	Costo unitario	Costo totale
Popolazione con storia familiare di FC	41	2.122.205,61 €	87.010.429,83 €
Popolazione generale	2.927	2.122.205,61 €	6.211.695.807,67 €
Totale	2.968	2.122.205,61 €	6.298.706.237,50 €

Nella terza ipotesi, il costo unitario è definito da un tasso di eleggibilità al trattamento con modulatori pari al 34% e un costo medio ponderato annuo del trattamento derivante dai dati *ex-factory* proposti in Gazzetta Ufficiale, a partire dai quali si stima un costo totale *lifetime* associato al trattamento della patologia pari a 10.817.157.908,02 €.

Tabella 30 - Scenario attuale: Costo totale lifetime per il trattamento di FC (Ipotesi 3)

Costo della fibrosi cistica			
	Rischio di incidenza di FC	Costo unitario	Costo totale
Popolazione con storia familiare di FC	41	3.644.594,98 €	149.428.394,28 €
Popolazione generale	2.927	3.644.594,98 €	10.667.729.513,74 €
Totale	2.968	3.644.594,98 €	10.817.157.908,02 €

Nella quarta ipotesi, il costo unitario è definito da un tasso di eleggibilità al trattamento con modulatori pari al 34% e da un costo medio ponderato annuo del trattamento derivato da dati AIFA.

A partire da tali ipotesi di fondo, si stima un costo totale *lifetime* associato al trattamento della patologia pari a 4.796.762.505,24 €.

*Tabella 31 - Scenario attuale: Costo totale lifetime per il trattamento di FC
(Ipotesi 4)*

Costo della fibrosi cistica			
	Rischio di incidenza di FC	Costo unitario	Costo totale
Popolazione con storia familiare di FC	41	1.616.159,87 €	66.262.554,82 €
Popolazione generale	2.927	1.616.159,87 €	4.730.499.950,41 €
Totale	2.968	1.616.159,87 €	4.796.762.505,24 €

A seguito della valorizzazione economica delle singole voci di costo, incrociando tale valore unitario con la popolazione previamente calcolata e inclusa all'interno dello scenario AS IS, si presenta quindi un riepilogo del costo totale previsto per la presa in carico della persona affetta da FC, secondo le modalità descritte per la strutturazione dello scenario AS IS e in funzione delle ipotesi sopra descritte.

Tabella 32 - Scenario attuale: Riepilogo Costo totale

	Ipotesi 1	Ipotesi 2	Ipotesi 3	Ipotesi 4
	(Eleggibilità: 63% Costo modulatori: <i>ex-factory</i>)	(Eleggibilità: 63% Costo AIFA: <i>ex-factory</i>)	(Eleggibilità: 34% Costo modulatori: <i>ex-factory</i>)	(Eleggibilità: 34% Costo AIFA: <i>ex-factory</i>)
Costo totale Scenario Attuale	17.490.544.0 41,78 €	6.411.930.6 57,80 €	10.930.382. 328,32 €	4.909.986.925 ,54 €

Le medesime considerazioni di cui sopra, sono state condotte in riferimento allo scenario di screening TO BE, stimando quindi le macrocategorie di costo principalmente riconducibili a una estensione del *test* del portatore alla popolazione generale, mediante strutturazione di un programma di *screening* organizzato.

Scenario di screening: Scenario TO BE

In tale sezione, oltre a prendere in considerazione gli 80.665.488,30 €, necessari per l'effettuazione del *test* a individui aventi familiarità con la patologia, emergono 1.000.256.062,65 €, corrispondenti a 5.141.383 *test* aggiuntivi effettuati, distribuiti per il 92% nel braccio della popolazione pre-concezionale e per il restante 8% in quello della popolazione prenatale.

Tabella 33 - Scenario di screening: Costo totale test di screening

Costo del test di screening			
	Popolazione	Costo unitario	Costo totale
Popolazione prenatale	377.299	194,55 €	73.403.520,45 €
<i>Screening al partner</i>	9.961	194,55 €	1.937.912,55 €
	387.260	194,55 €	75.341.433,00 €
Popolazione pre-concezionale	4.631.842	194,55 €	901.124.861,10 €
<i>Screening al partner</i>	122.281	194,55 €	23.789.768,55 €
	4.754.123	194,55 €	924.914.629,65 €
Popolazione generale	5.141.383	194,55 €	1.000.256.062,65 €
Popolazione con storia familiare di FC	414.626	194,55 €	80.665.488,30 €
Totale	5.561.140,00	€ 194,55	1.080.921.550,95 €

Nello scenario di *screening*, gli individui positivi al *test* del portatore sono 209.624 (56%), nel braccio della popolazione generale e 166.117 (44%) in quello della popolazione con familiarità di FC, per un totale di 375.741 positivi.

Di seguito il dettaglio della valorizzazione economica per quanto concerne l'attività di consulenza a seguito della positività.

Tabella 34 - Scenario di screening: Costo totale a seguito dell'esito del test

Costo della consulenza a seguito dell'esito positivo			
	Popolazione	Costo unitario	Costo totale
Popolazione prenatale	15.092	196,00 €	2.958.032,00 €
<i>Screening al partner</i>	698	196,00 €	136.808,00 €
	15.790	196,00 €	3.094.840,00 €
Popolazione pre-concezionale	185.274	196,00 €	36.313.704,00 €
<i>Screening al partner</i>	8.560	196,00 €	1.677.760,00 €
	193.834	196,00 €	37.991.464,00 €
Popolazione generale	209.624	196,00 €	41.086.304,00 €
Popolazione con storia familiare di FC	166.117	196,00 €	32.558.932,00 €

Totale	375.741	196,00 €	73.645.236,00 €
---------------	----------------	-----------------	------------------------

La diminuzione di incidenza di FC risulta essere una conseguenza diretta delle condizioni alla base dello scenario di *screening*, nel quale, la crescente sensibilizzazione sulle problematiche sociali ed economiche relative alla patologia consente un aumento dell'accessibilità al *test* del portatore rispetto a quanto previsto nello scenario attuale.

In totale, nello scenario di *screening*, la diminuzione del tasso di incidenza si traduce nella presenza *lifetime* di 2.018 individui con FC, 41 (2%) dei quali afferenti al braccio della popolazione avente familiarità con la patologia, i restanti 1.997 (98%) afferenti al braccio della popolazione generale, in diminuzione (-32%) rispetto allo scenario AS IS.

Come lo scenario AS IS, anche lo scenario TO BE presenta un costo unitario per il trattamento della FC variabile in funzione di quattro ipotesi di fondo, che differiscono per criterio di eleggibilità al trattamento con farmaci modulari e per valorizzazione economica degli stessi; motivo che spinge a determinare il costo totale *lifetime* della patologia in quattro differenti configurazioni.

Nella prima configurazione, il costo unitario è definito a partire dall'ipotesi che il tasso di eleggibilità al trattamento con modulatori sia pari al 63% e che il costo medio ponderato annuo del trattamento sia derivante dai dati *ex-factory* proposti in Gazzetta Ufficiale.

A partire da tali ipotesi di fondo, si stima un costo totale *lifetime* associato al trattamento della patologia pari a 12.061.077.634,86 €.

Tabella 35 - Scenario di screening: Costo totale lifetime per il trattamento di FC (Ipotesi 1)

Costo della fibrosi cistica			
	Rischio di incidenza di FC	Costo unitario	Costo totale
Popolazione generale – prenatale	60	5.854.892,06 €	351.293.523,35 €

Popolazione generale – pre-concezionale	1.917	5.854.892,06 €	11.469.733.537,22 €
Popolazione con storia familiare di FC	41	5.854.892,06 €	240.050.574,29 €
Totale	2.018	5.854.892,06 €	12.061.077.634,86 €

Nella seconda configurazione, il costo unitario è definito da un tasso di eleggibilità al trattamento con modulatori pari al 63% e da un costo medio ponderato annuo del trattamento derivato da dati AIFA, a partire dai quali si stima un costo totale *lifetime* associato al trattamento della patologia pari a 4.371.743.547,59 €.

Tabella 36 - Scenario di screening: Costo totale lifetime per il trattamento di FC (Ipotesi 2)

Costo della fibrosi cistica			
	Rischio di incidenza di FC	Costo unitario	Costo totale
Popolazione generale – prenatale	60	2.122.205,61 €	127.332.336,34 €
Popolazione generale – pre-concezionale	1.917	2.122.205,61 €	4.157.400.781,42 €
Popolazione con storia familiare di FC	41	2.122.205,61 €	87.010.429,83 €
Totale	2.018	2.122.205,61 €	4.371.743.547,59 €

Nella terza ipotesi, il costo unitario è definito da un tasso di eleggibilità al trattamento con modulatori pari al 34% e un costo medio ponderato annuo del trattamento derivante dai dati *ex-factory* proposti in Gazzetta Ufficiale, a partire dai quali si stima un costo totale *lifetime* associato al trattamento della patologia pari a 7.507.865.663,92 €.

Tabella 37 - Scenario di screening: Costo totale lifetime per il trattamento di FC (Ipotesi 3)

Costo della fibrosi cistica			
	Rischio di incidenza di FC	Costo unitario	Costo totale
Popolazione generale – prenatale	60	3.644.594,98 €	218.675.698,95 €
Popolazione generale – pre- concezionale	1.917	3.644.594,98 €	7.139.761.570,69 €
Popolazione con storia familiare di FC	41	3.644.594,98 €	149.428.394,28 €
Totale	2.018	3.644.594,98 €	7.507.865.663,92 €

Nella quarta configurazione, il costo unitario è definito da un tasso di eleggibilità al trattamento con modulatori pari al 34% e da un costo medio ponderato annuo del trattamento derivato da dati AIFA.

A partire da tali ipotesi di fondo, si stima un costo totale *lifetime* associato al trattamento della patologia pari a 3.329.289.339,89 €.

Tabella 38 - Scenario di screening: Costo totale lifetime per il trattamento di FC (Ipotesi 4)

Costo della fibrosi cistica			
	Rischio di incidenza di FC	Costo unitario	Costo totale
Popolazione generale – prenatale	60	1.616.159,87 €	96.969.592,42 €
Popolazione generale – pre- concezionale	1.917	1.616.159,87 €	3.166.057.192,64 €
Popolazione con storia familiare di FC	41	1.616.159,87 €	66.262.554,82 €
Totale	2.018	1.616.159,87 €	3.329.289.339,89 €

Ulteriore aspetto che è stato valorizzato economicamente risulta essere il costo della diagnosi prenatale. L'esito positivo della diagnosi prenatale pone la coppia davanti a due scelte: continuare o interrompere la gravidanza. Dati di letteratura mostrano come il 100% delle coppie si orienta verso la seconda opzione (Ginsberg, 1994).

Le attività di diagnosi prenatale e di interruzione di gravidanza generano un costo complessivo pari 259.174,33 €.

Tabella 39 - Scenario di screening: Costo totale per diagnosi prenatale e interruzione di gravidanza

Costo della diagnosi prenatale e dell'interruzione di gravidanza			
Popolazione generale - prenatale:	Popolazione	Costo unitario	Costo totale
Diagnosi prenatale	524	242,52 €	127.077,86 €
Interruzione di gravidanza	131	1.008,37 €	132.096,47 €
Totale			259.174,33 €

A seguito della esplicitazione delle differenti componenti di costo, si presenta un riepilogo del costo totale correlato allo Scenario TO BE, che consta, come sopra illustrato, di quattro ipotesi di differente valorizzazione economica del percorso di presa in carico e cura della persona con FC.

Tabella 40 - Scenario di screening: Riepilogo Costo totale

	Ipotesi 1	Ipotesi 2	Ipotesi 3	Ipotesi 4
	(Eleggibilità: 63% Costo modulatori: <i>ex-factory</i>)	(Eleggibilità: 63% Costo AIFA: <i>ex-factory</i>)	(Eleggibilità: 34% Costo modulatori: <i>ex-factory</i>)	(Eleggibilità: 34% Costo AIFA: <i>ex-factory</i>)
Costo totale Scenario di screening	13.215.903.596,14 €	5.526.569.508,87 €	8.662.691.625,20 €	4.484.115.301,17 €

In conclusione, la tabella successiva è rivolta a riassumere quanto emerso dalla valorizzazione economica dei due percorsi, nelle rispettive ipotesi, evidenziando lo scostamento numerico e percentuale tra i due, sempre considerando un orizzonte temporale *lifetime*.

Tabella 41 - Confronto tra scenari

Ipotesi 1	Scenario attuale	Scenario di screening	Scostamento (%)
Costo Totale	17.490.544.041,78 €	13.215.903.596,14 €	-4.274.640.445,65 € (-24,4%)
Ipotesi 2	Scenario attuale	Scenario di screening	Scostamento (%)
Costo Totale	6.411.930.657,80 €	5.526.569.508,87 €	-885.361.148,93 € (-13,8%)
Ipotesi 3	Scenario attuale	Scenario di screening	Scostamento (%)
Costo Totale	10.930.382.328,32 €	8.662.691.625,20 €	-2.267.690.703,12 € (-20,8%)
Ipotesi 4	Scenario attuale	Scenario di screening	Scostamento (%)
Costo Totale	4.909.986.925,54 €	4.484.115.301,17 €	-425.871.624,37 € (-8,7%)

Si riscontra come lo scenario TO BE presenti sempre un netto incremento delle voci di costo relative al *test* del portatore e alla consulenza richiesta, come conseguenza della positività dell'esito.

Inoltre, la possibilità di conoscere anticipatamente lo stato di salute del nascituro genera voci di costo relative alla diagnosi prenatale e all'interruzione di gravidanza, prevista in caso di certezza che questi sia affetto da FC.

Nonostante ciò, la riduzione dei costi *lifetime* della FC, intesi come costo medio ponderato che il SSN affronta per garantire un supporto sanitario adeguato, è in grado di fronteggiare l'incremento delle altre voci di costo, tale per cui, lo scostamento totale tra lo scenario di *screening* e quello attuale risulta negativo (generando un risparmio economico) per tutte e quattro le ipotesi considerate.

5.5.5 Analisi di impatto sul *budget*

Nel contesto attuale, caratterizzato da continue rivisitazioni della spesa sanitaria, una razionalizzazione degli investimenti basata su evidenze oggettivabili è divenuta imprescindibile.

Per rispondere a questa necessità, sono sempre maggiormente utilizzate tecniche di valutazione quali l'analisi di impatto sul *budget* (*budget impact analysis* – BIA).

Questa tipologia di analisi ha come obiettivo la stima delle conseguenze finanziarie dell'adozione e della diffusione di una nuova tecnologia sanitaria all'interno di uno specifico *setting* o sistema, caratterizzato da risorse limitate (Mauskopf, 2007; Sullivan, 2014).

Risulta essere pertanto un valido strumento di supporto ai decisori sanitari, per prendere delle decisioni basate su prove di efficacia ed efficienti.

Questa tecnica può essere uno strumento metodologico di particolare importanza, per diverse finalità: predire quale impatto potrà avere sulla spesa una modifica nel *mix* di utilizzo di tecnologie sanitarie volte al trattamento di una determinata condizione di salute, pianificare il *budget* futuro e ottimizzarlo, effettuare proiezioni rispetto all'impatto che la modifica della rimborsabilità di alcune prestazioni potrebbe avere sull'utilizzo di tecnologie sanitarie.

Nello specifico, si ricorda come la BIA sia il risultato della differenza tra i costi incrementali (spesa) legati all'implementazione della nuova tecnologia o dei *comparator* e i costi cessanti (risparmio) o alternativi, derivanti dall'attività caratteristica svolta.

All'interno del contesto indagato, la BIA ha la finalità di valutare lo scostamento economico tra scenario attuale, rappresentato dall'offerta, dietro la sola compartecipazione alla spesa, del *test* del portatore agli individui aventi familiarità con la FC, e lo scenario di *screening*, in cui il SSN estende tale possibilità a tutta la popolazione in età fertile.

L'orizzonte temporale considerato è pari a otto anni; tale scelta ricade nella necessità di evidenziare come possa evolvere, da un punto di vista economico e organizzativo, lo scenario TO BE.

Prima di procedere con la *Budget Impact Analysis*, si ritiene necessario mostrare la distribuzione della popolazione oggetto di analisi nei rispettivi scenari.

Tabella 42 - Scenario attuale: distribuzione della popolazione

SCENARIO TRADIZIONALE									
	%	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5	Anno 6	Anno 7	Anno 8
POPOLAZIONE GENERALE	97%	11.255.440	11.059.035	10.861.086	10.666.473	10.477.004	10.285.591	10.113.212	9.957.502
Incidenza di FC	0,026%	2.927	2.876	2.824	2.774	2.725	2.675	2.630	2.589
POPOLAZIONE CON STORIA FAMILIARE DI FIBROSI CISTICA	3%	348.107	342.033	335.910	329.891	324.032	318.112	307.964	307.964
Adesione allo screening	100%	348.107	342.033	335.910	329.891	324.032	318.112	307.964	307.964
Test effettuati		104.433	71.280	48.060	10.612	22.412	20.437	15.365	15.365
Negativo al test del portatore	54%	56.394	38.492	25.953	5.731	12.103	11.036	8.298	8.298
Incidenza di FC dopo test negativo	0,007%	4	3	2	1	1	1	1	1
Positivo al test del portatore	46%	48.040	32.789	22.108	4.882	10.310	9.402	7.068	7.068
<i>Stato sociale:</i>									
- Single	33%	15.854	10.821	7.296	1.612	3.403	3.103	2.333	2.333
Incidenza di figlio con FC	0,026%	5	3	2	1	1	1	1	1
- Coppia	67%	32.187	21.969	14.813	3.271	6.908	6.300	4.736	4.736
Screening al partner	62%	19.956	13.621	9.185	2.029	4.283	3.906	2.937	2.937
partner positivo al test del portatore	9%	1.797	1.226	827	183	386	352	265	265
rischio di incidenza di figlio con FC	0,033%	1	1	1	1	1	1	1	1
No screening al partner	38%	12.232	8.349	5.629	1.243	2.626	2.394	1.800	1.800
rischio di incidenza di figlio con FC	0,026%	4	3	2	1	1	1	1	1

Tabella 43 - Scenario di screening: distribuzione della popolazione

		SCENARIO INNOVATIVO							
	%	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5	Anno 6	Anno 7	Anno 8
POPOLAZIONE CON STORIA FAMILIARE DI FIBROSI CISTICA									
Adesione allo screening - UPTAKE	3%	348.107	342.033	335.910	329.891	324.032	318.112	307.964	307.964
Test effettuati	100%	348.107	342.033	335.910	329.891	324.032	318.112	307.964	307.964
Test effettuati		104.433	71.280	48.060	10.612	22.412	20.437	15.365	15.365
Negativo al test del portatore	54%	56.394	38.492	25.953	5.731	12.103	11.036	8.298	8.298
Incidenza di FC dopo test negativo	0,007%	4	3	2	1	1	1	1	1
Positivo al test del portatore	46%	48.040	32.789	22.108	4.882	10.310	9.402	7.068	7.068
Stato sociale:									
- Single	33%	15.834	10.821	7.296	1.612	3.403	3.103	2.333	2.333
Incidenza di figlio con FC	0,026%	5	3	2	1	1	1	1	1
- Coppia	67%	32.187	21.968	14.812	3.271	6.908	6.300	4.736	4.736
Screening al partner	62%	19.956	13.621	9.185	2.035	4.283	3.906	2.937	2.937
partner positivo al test del portatore	9%	1797	1226	827	183	386	352	265	265
rischio di incidenza di figlio con FC	0,033%	1	1	1	1	1	1	1	1
No screening al partner	38%	12.231	8.349	5.629	1.242	2.626	2.394	1.800	1.800
rischio di incidenza di figlio con FC	0,026%	4	3	2	1	1	1	1	1
POPOLAZIONE GENERALE	97%	11.255.440	11.059.035	10.861.086	10.666.473	10.477.004	10.285.591	10.113.212	9.957.502
Popolazione prenatale	4%	483.716	467.560	448.997	430.433	411.868	393.304	374.740	356.177
Adesione allo screening - UPTAKE	78%	377.299	364.697	350.218	335.738	321.258	306.778	292.298	277.819
Test effettuati		113.190	75.453	48.473	9.863	14.856	8.989	4.295	2.700
- Positivo al test	4%	4.528	3.019	1.939	395	595	360	172	108
Screening al partner	66%	2.989	1.993	1.200	261	393	238	114	72
- Partner positivo al test del portatore	7%	210	140	90	19	28	17	8	6
Diagnosi prenatale	75%	158	105	68	15	21	13	6	5
Incidenza di FC	25%	40	27	17	4	6	4	2	2
Interruzione gravidanza:	100%	40	27	17	4	6	4	2	2
- Villocentesi	50%	20	14	9	2	3	2	1	1
- Amniocentesi	50%	20	14	9	2	3	2	1	1
No diagnosi prenatale	25%	53	35	23	5	7	5	2	2
Rischio di incidenza figlio con FC	0,033%	1	1	1	1	1	1	1	1
- Partner negativo al test del portatore	93%	2.780	1.854	1.191	243	366	222	107	67
Rischio di incidenza figlio con FC	0,026%	1	1	1	1	1	1	1	1
No screening al partner	34%	1.540	1.027	660	135	203	123	59	37
Rischio di incidenza figlio con FC	0,026%	1	1	1	1	1	1	1	1
- Negativo al test	96%	108.663	72.435	46.535	9.469	14.262	8.630	4.124	2.592
Rischio di incidenza figlio con FC	0,007%	8	6	4	1	1	1	1	1
Non adesione allo screening	22%	106.418	102.864	98.780	94.696	90.611	86.527	82.443	78.359
Rischio di incidenza figlio con FC	0,026%	28	27	26	25	24	23	22	21
Popolazione preconcezionale	96%	10.771.724	10.591.475	10.412.089	10.236.040	10.065.136	9.892.287	9.738.472	9.601.325
Adesione allo screening - UPTAKE	43%	4.631.842	4.554.335	4.477.199	4.401.498	4.328.009	4.253.684	4.187.543	4.128.570
Test effettuati		1.389.553	949.435	641.464	142.105	301.363	276.561	243.531	184.558
- Positivo al test	4%	55.583	37.978	25.659	5.685	12.055	11.063	9.742	7.383
Screening al partner	66%	36.685	25.066	16.935	3.753	7.957	7.302	6.430	4.873
- Partner positivo al test del portatore	7%	2.568	1.758	1.186	262	357	212	101	62
rischio di incidenza di figlio con FC	0,033%	1	1	1	1	1	1	1	1
- Partner negativo al test del portatore	93%	34.118	23.312	15.750	3.491	7.401	6.791	5.980	4.532
Rischio di incidenza figlio con FC	0,026%	9	7	5	1	2	2	2	2
No screening al partner	34%	18.899	12.913	8.725	1.933	4.099	3.762	3.313	2.511
Rischio di incidenza figlio con FC	0,026%	5	4	3	1	2	1	1	1
- Negativo al test	96%	1.333.971	911.458	615.806	136.421	289.309	265.499	233.790	177.176
Incidenza di FC	0,007%	94	64	44	10	21	19	17	13
Non adesione allo screening	57%	6.139.883	6.037.141	5.934.891	5.834.543	5.737.128	5.638.604	5.550.929	5.472.756
Incidenza di FC	0,026%	1.597	1.570	1.544	1.517	1.492	1.467	1.444	1.423

Per la distribuzione temporale dei *test* effettuati si è tenuta in considerazione la capacità di presa in carico delle strutture sanitarie, ipotizzata come segue.

Tabella 44 – Ipotesi su capacità di presa in carico delle strutture sanitarie

	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4
% di individui presi in carico	30%	30%	30%	10%

Per gli anni successivi al quarto, gli individui presi in carico corrispondono ai casi incidenti, ovvero a quella fetta di popolazione che entra nella fascia di età fertile alla quale non è ancora stato offerto il *test* del portatore.

Per il primo anno, il numero di *test* effettuati corrisponde al prodotto tra gli individui che aderiscono al *test* e la percentuale di presa in carico.

Negli anni successivi risulta necessario aggiornare la popolazione eleggibile al *test*, data dalla differenza tra gli individui che aderiscono all'anno $n+1$ e i *test* effettuati all'anno n , considerando infine la percentuale di presa in carico.

Si propone un esempio sul secondo anno, sulla popolazione con familiarità di FC, al fine di esplicitare l'approccio utilizzato e le modalità di calcolo.

Tabella 45 - Modalità di calcolo per la presa in carico

Adesione allo <i>screening</i> anno 2	342.033
Test effettuati anno 1	104.433
Popolazione richiamata al <i>test</i>	237.600
% presa in carico anno 2	30%
Test effettuati anno 2	71.280

La natura dinamica del modello è rappresentata, non solo dall'evoluzione della popolazione oggetto di indagine, ma anche dalle prestazioni sanitarie richieste dalle persone con FC, che variano per numero e tipologia in base all'età e comportano una determinante di costo variabile.

Per l'effettuazione dell'analisi di impatto sul *budget*, e quindi per la comparazione tra il percorso attuale e il percorso di *screening*, si sono considerati tre scenari, che differiscono sulla base dei costi contemplati, così da comprendere anche lo scenario che prevede un migliore *trade-off* tra costi sostenuti e modalità organizzativa con cui erogare il *test* del portatore mediante istituzione di un programma di *screening* strutturato.

- 1.Scenario 1 nel quale la BIA è realizzata considerando i soli costi diretti sanitari.
- 2.Scenario 2, nel quale la BIA è realizzata considerando i costi diretti sanitari, i costi della campagna informativa, degli inviti e della consulenza *pre-test*.
- 3.Scenario 3, nel quale la BIA è realizzata considerando i costi diretti sanitari, i costi della campagna informativa e degli inviti, al netto della consulenza *pre-test*.

Si ricorda che, anche per quanto concerne l'analisi di impatto sul *budget*, si sono prese in considerazione le quattro ipotesi utilizzate nel paragrafo 5.5.3.6, per la definizione del costo medio annuo associato al trattamento della FC che, essendo variabile, comporta una variazione dell'impatto sul *budget* nei rispettivi scenari.

5.5.5.1 Risultati dell'analisi di impatto sul budget: Scenario 1

Il primo scenario indagato vuole valutare lo scostamento tra il percorso *standard* (Scenario AS IS) e il percorso di *screening* (Scenario TO BE), prendendo in riferimento i soli costi diretti sanitari, al netto quindi dei costi correlati alla campagna informativa, all'invito esteso per l'effettuazione del *test* stesso, nonché al *counseling pre-test*.

Si propongono a seguire le tabelle di sintesi dell'analisi di impatto sul *budget*, differenziali per quanto concerne le ipotesi relative al costo unitario annuo per il trattamento della FC.

Ipotesi 1

L'analisi di impatto sul *budget* si sviluppa a partire dall'ipotesi che il trattamento di FC abbia un costo unitario medio annuo pari a 5.854.892,06 €, calcolato considerando un tasso di eleggibilità al trattamento con modulatori pari al 63% e un costo associato agli stessi stimato in base alle informazioni presenti in Gazzetta Ufficiale.

Tabella 44 - BIA Scenario 1: sintesi (Ipotesi 1)

	Scenario AS IS	Scenario TO BE	Scostamento (Euro)	Scostamento (%)
Anno 1	78.238.059,90 €	372.927.836,86 €	294.689.776,96 €	376,66%
Anno 2	94.857.509,99 €	278.654.245,19 €	183.796.735,20 €	193,76%
Anno 3	113.454.619,78 €	216.429.845,59 €	102.975.225,80 €	90,76%
Anno 4	127.951.325,56 €	107.174.106,87 €	-20.777.218,69 €	-16,24%
Anno 5	156.883.914,09 €	159.472.199,02 €	2.588.284,93 €	1,65%
Anno 6	179.789.473,85 €	165.776.741,60 €	-14.012.732,25 €	-7,79%
Anno 7	433.427.799,50 €	308.221.358,96 €	-125.206.440,54 €	-28,89%
Anno 8	676.921.085,68 €	437.496.915,80 €	-239.424.169,89 €	-35,37%
Totale cumulato negli otto anni	1.861.523.788,35 €	2.046.153.249,88 €	184.629.461,53 €	9,92%

Ipotesi 2

La seconda ipotesi per l'analisi di impatto sul *budget* è definita da un costo unitario medio annuo per il trattamento della FC pari a 2.122.205,61 €, calcolato considerando un tasso di eleggibilità al trattamento con modulatori pari al 63% e un costo associato agli stessi stimato a partire da informazioni AIFA.

Tabella 45 - BIA Scenario 1: sintesi (Ipotesi 2)

	Scenario AS IS	Scenario TO BE	Scostamento (Euro)	Scostamento (%)
Anno 1	78.238.059,90 €	372.927.836,86 €	294.689.776,96 €	376,66%
Anno 2	94.857.509,99 €	278.654.245,19 €	183.796.735,20 €	193,76%
Anno 3	113.454.619,78 €	216.429.845,59 €	102.975.225,80 €	90,76%
Anno 4	127.951.325,56 €	107.174.106,87 €	-20.777.218,69 €	-16,24%
Anno 5	156.883.914,09 €	159.472.199,02 €	2.588.284,93 €	1,65%
Anno 6	179.789.473,85 €	165.776.741,60 €	-14.012.732,25 €	-7,79%
Anno 7	261.899.192,47 €	205.630.804,81 €	-56.268.387,66 €	-21,48%
Anno 8	337.307.005,93 €	236.694.177,39 €	-100.612.828,54 €	-29,83%
Totale cumulato negli otto anni	1.350.381.101,57 €	1.742.759.957,33 €	392.378.855,75 €	29,06%

Ipotesi 3

La terza ipotesi per l'analisi di impatto sul *budget* prevede un costo unitario medio annuo per il trattamento della FC pari a 3.644.594,98 €, calcolato considerando un tasso di eleggibilità al trattamento con modulatori pari al 34% e un costo associato agli stessi stimato a partire da informazioni presenti in Gazzetta Ufficiale.

Tabella 46 - BIA Scenario 1: sintesi (Ipotesi 3)

	Scenario AS IS	Scenario TO BE	Scostamento (Euro)	Scostamento (%)
Anno 1	78.238.059,90 €	372.927.836,86 €	294.689.776,96 €	376,66%
Anno 2	94.857.509,99 €	278.654.245,19 €	183.796.735,20 €	193,76%
Anno 3	113.454.619,78 €	216.429.845,59 €	102.975.225,80 €	90,76%
Anno 4	127.951.325,56 €	107.174.106,87 €	- 20.777.218,69 €	-16,24%
Anno 5	156.883.914,09 €	159.472.199,02 €	2.588.284,93 €	1,65%
Anno 6	179.789.473,85 €	165.776.741,60 €	- 14.012.732,25 €	-7,79%
Anno 7	331.833.954,47 €	247.282.426,67 €	- 84.551.527,80 €	-25,48%
Anno 8	475.868.226,56 €	318.451.244,39 €	-157.416.982,17 €	-33,08%
Totale cumulato negli otto anni	1.558.877.084,20 €	1.866.168.646,19 €	307.291.561,99 €	19,71%

Ipotesi 4

La quarta ipotesi per l'analisi di impatto sul *budget* prevede un costo unitario medio annuo pari a 1.616.159,87 €, calcolato considerando un tasso di eleggibilità al trattamento con modulatori pari al 34% e un costo associato agli stessi stimato a partire da informazioni AIFA.

Tabella 47 - BIA Scenario 1: sintesi (Ipotesi 4)

	Scenario AS IS	Scenario TO BE	Scostamento (Euro)	Scostamento (%)
Anno 1	78.238.059,90 €	372.927.836,86 €	294.689.776,96 €	376,66%
Anno 2	94.857.509,99 €	278.654.245,19 €	183.796.735,20 €	193,76%
Anno 3	113.454.619,78 €	216.429.845,59 €	102.975.225,80 €	90,76%
Anno 4	127.951.325,56 €	107.174.106,87 €	-20.777.218,69 €	-16,24%
Anno 5	156.883.914,09 €	159.472.199,02 €	2.588.284,93 €	1,65%
Anno 6	179.789.473,85 €	165.776.741,60 €	-14.012.732,25 €	-7,79%
Anno 7	238.652.716,66 €	191.785.709,87 €	-46.867.006,80 €	-19,64%
Anno 8	291.248.937,37 €	209.517.940,20 €	-81.730.997,17 €	-28,06%
Totale cumulato negli otto anni	1.281.076.557,20 €	1.701.738.625,18 €	420.662.067,99 €	32,84%

Le ipotesi utilizzate per la valorizzazione del costo associato al trattamento della FC generano un differente impatto sullo scostamento totale cumulato negli 8 anni tra lo scenario TO BE e lo scenario AS IS. Tale scostamento risulta maggiore nella quarta ipotesi, in quanto un costo unitario annuo minore associato al trattamento e correlato a un numero minore di individui potenzialmente affetti da FC impiega più tempo a colmare il *gap* economico tra i due scenari, rispetto alle altre configurazioni, nelle quali il costo unitario per il trattamento della FC risulta amplificato.

In linea generale si può affermare che l'estensione dei criteri di eleggibilità per l'effettuazione del *test* del portatore impatta notevolmente sui costi sanitari diretti, tanto da evidenziare un incremento del 1.240% della spesa associata al *test*, al primo anno di analisi.

Tale variazione diminuisce nell'orizzonte temporale considerato, sia perché il *trend* demografico mostra una diminuzione della popolazione generale, che è successivamente proiettata su quella in età fertile, sia perché, trattandosi di un percorso nuovo, al primo anno sarà preso in carico un numero di persone maggiore rispetto agli anni successivi.

Un numero maggiore di persone sottoposte al *test* implica sia un incremento dell'evidenza dei portatori del gene mutato e quindi un aumento di individui che le strutture ospedaliere, con i propri professionisti, devono prendere in carico, sia maggiore consapevolezza sulla patologia, che risulta in grado di guidare in maniera responsabile le scelte procreative.

Questo si traduce, economicamente, in una riduzione generale dei costi associati al trattamento della FC che risulta progressivamente in grado di coprire gli esborsi associati al costo per l'effettuazione del *test* e per la consulenza, evidenziando come, a partire dal sesto anno di analisi, il costo totale dello scenario di *screening* risulti essere più basso di quello dello scenario attuale.

Da questo punto di vista, quindi, la definitiva sostenibilità economica correlata all'estensione del *test* di *screening*, considerando i soli costi diretti sanitari, viene dimostrata a partire dal sesto anno di riferimento.

5.5.5.2 Risultati dell'analisi di impatto sul budget: Scenario 2

Il secondo scenario indagato dalla *Budget Impact Analysis* considera, oltre ai costi sanitari, anche quelli associati alla campagna informativa, all'invito, e alla consulenza *pre-test*.

La campagna informativa prevede un classico approccio con modalità pubblicitaria, unito a un invito per tutti i soggetti in età fertile. Si ipotizza che l'invito possa giungere sia via posta ordinaria (82% dei casi), quindi in maniera indiretta, sia mediante interazione diretta (18% dei casi) con il Medico di Medicina Generale o con il medico specialista.

Si prevede inoltre che a seguito dell'invito, l'individuo si sottoponga a una visita specialistica, comprensiva di spiegazione del *test* e del possibile risultato, andando in questa ipotesi a valutare il potenziale impatto secondo quanto condotto e descritto all'interno delle evidenze di letteratura che sono state oggetto di disamina e descritte precedentemente in questo report.

A seguire i risultati dell'analisi di impatto sul *budget* e le tabelle di sintesi, variabili in base alle ipotesi riguardanti la stima del costo totale annuo attribuibile al trattamento della FC.

Ipotesi 1

L'analisi di impatto sul *budget* si sviluppa a partire dall'ipotesi che il trattamento di FC abbia un costo unitario medio annuo pari a 5.854.892,06 €, calcolato considerando un tasso di eleggibilità al trattamento con modulatori pari al 63% e un costo associato agli stessi stimato in base alle informazioni presenti in Gazzetta Ufficiale.

Tabella 50 - BIA Scenario 2: sintesi (Ipotesi 1)

	Scenario AS IS	Scenario TO BE	Scostamento (Euro)	Scostamento (%)
Anno 1	78.238.059,90 €	409.454.448,68 €	331.216.388,79 €	423,34%
Anno 2	94.857.509,99 €	300.515.709,59 €	205.658.199,60 €	216,81%
Anno 3	113.454.619,78 €	234.851.037,51 €	121.396.417,73 €	107,00%
Anno 4	127.951.325,56 €	120.205.435,85 €	-7.745.889,71 €	-6,05%
Anno 5	156.883.914,09 €	173.896.633,63 €	17.012.719,54 €	10,84%
Anno 6	179.789.473,85 €	179.705.452,17 €	-84.021,69 €	-0,05%
Anno 7	433.427.799,50 €	321.624.646,52 €	-111.803.152,98 €	-25,80%
Anno 8	676.921.085,68 €	450.170.744,46 €	-226.750.341,23 €	-33,50%
Totale cumulato negli otto anni	1.861.523.788,35 €	2.190.424.108,40 €	328.900.320,05 €	17,67%

Ipotesi 2

La seconda ipotesi per l'analisi di impatto sul *budget* è definita da un costo unitario medio annuo per il trattamento della FC pari a 2.122.205,61 €, calcolato considerando un tasso di eleggibilità al trattamento con modulatori pari al 63% e un costo associato agli stessi stimato a partire da informazioni AIFA.

Tabella 51 - BIA Scenario 2: sintesi (Ipotesi 2)

	Scenario AS IS	Scenario TO BE	Scostamento (Euro)	Scostamento (%)
Anno 1	78.238.059,90 €	409.454.448,68 €	331.216.388,79 €	423,34%
Anno 2	94.857.509,99 €	300.515.709,59 €	205.658.199,60 €	216,81%
Anno 3	113.454.619,78 €	234.851.037,51 €	121.396.417,73 €	107,00%
Anno 4	127.951.325,56 €	120.205.435,85 €	-7.745.889,71 €	-6,05%
Anno 5	156.883.914,09 €	173.896.633,63 €	17.012.719,54 €	10,84%
Anno 6	179.789.473,85 €	179.705.452,17 €	-84.021,69 €	-0,05%
Anno 7	261.899.192,47 €	219.034.092,37 €	-42.865.100,11 €	-16,37%
Anno 8	337.307.005,93 €	249.368.006,05 €	-87.938.999,88 €	-26,07%
Totale cumulato negli otto anni	1.350.381.101,57 €	1.887.030.815,84 €	536.649.714,27 €	39,74%

Ipotesi 3

La terza ipotesi per l'analisi di impatto sul *budget* prevede un costo unitario medio annuo per il trattamento della FC pari a 3.644.594,98 €, calcolato considerando un tasso di eleggibilità al trattamento con modulatori pari al 34% e un costo associato agli stessi stimato a partire da informazioni presenti in Gazzetta Ufficiale.

Tabella 48 - BIA Scenario 2: sintesi (Ipotesi 3)

	Scenario AS IS	Scenario TO BE	Scostamento (Euro)	Scostamento (%)
Anno 1	78.238.059,90 €	409.454.448,68 €	331.216.388,79 €	423,34%
Anno 2	94.857.509,99 €	300.515.709,59 €	205.658.199,60 €	216,81%
Anno 3	113.454.619,78 €	234.851.037,51 €	121.396.417,73 €	107,00%
Anno 4	127.951.325,56 €	120.205.435,85 €	-7.745.889,71 €	-6,05%
Anno 5	156.883.914,09 €	173.896.633,63 €	17.012.719,54 €	10,84%
Anno 6	179.789.473,85 €	179.705.452,17 €	-84.021,69 €	-0,05%
Anno 7	331.857.741,81 €	260.876.012,90 €	-70.981.728,91 €	-21,39%
Anno 8	475.915.801,23 €	331.458.095,73 €	-144.457.705,50 €	-30,35%
Totale cumulato negli otto anni	1.558.948.446,20 €	2.010.962.826,05 €	452.014.379,85 €	28,99%

Ipotesi 4

La quarta ipotesi per l'analisi di impatto sul *budget* prevede un costo unitario medio annuo pari a 1.616.159,87 €, calcolato considerando un tasso di eleggibilità al trattamento con modulatori pari al 34% e un costo associato agli stessi stimato a partire da informazioni AIFA.

Tabella 49 - BIA Scenario 2: sintesi (Ipotesi 4)

	Scenario AS IS	Scenario TO BE	Scostamento (Euro)	Scostamento (%)
Anno 1	78.238.059,90 €	409.454.448,68 €	331.216.388,79 €	423,34%
Anno 2	94.857.509,99 €	300.515.709,59 €	205.658.199,60 €	216,81%
Anno 3	113.454.619,78 €	234.851.037,51 €	121.396.417,73 €	107,00%
Anno 4	127.951.325,56 €	120.205.435,85 €	-7.745.889,71 €	-6,05%
Anno 5	156.883.914,09 €	173.896.633,63 €	17.012.719,54 €	10,84%
Anno 6	179.789.473,85 €	179.705.452,17 €	-84.021,69 €	-0,05%
Anno 7	238.644.809,70 €	205.125.741,70 €	-33.519.068,00 €	-14,05%
Anno 8	291.233.123,44 €	222.081.071,35 €	-69.152.052,08 €	-23,74%
Totale cumulato negli otto anni	1.281.052.836,30 €	1.845.835.530,48 €	564.782.694,18 €	44,09%

L'introduzione della campagna informativa e della consulenza *pre-test* impattano negativamente sui costi totali del percorso di screening TO BE, evidenziando valori più elevati di scostamento percentuale sul totale cumulato negli 8 anni, rispetto allo scenario considerante i soli costi diretti sanitari. Nonostante ciò, tale configurazione risulta generare dei vantaggi economici nel lungo periodo, consolidando tali benefici a partire dal sesto anno.

5.5.5.3 Risultati dell'analisi di impatto sul budget: Scenario 3

Il terzo scenario indagato dalla BIA valuta la possibilità di estendere i criteri di eleggibilità per l'erogazione del *test* del portatore, pagando esclusivamente il *ticket* e l'introduzione di una campagna informativa, con *advertising* classico e invito, senza prevedere l'attività di consulenza *pre-test*.

Si proporranno a seguire i risultati dell'analisi di impatto sul *budget* e le tabelle di sintesi, variabili in base alle ipotesi riguardanti la stima del costo totale annuo attribuibile al trattamento della FC.

Ipotesi 1

L'analisi di impatto sul *budget* si sviluppa a partire dall'ipotesi che il trattamento di FC abbia un costo unitario medio annuo pari a 5.854.892,06 €, calcolato considerando un tasso di eleggibilità al trattamento con modulatori pari al 63% e un costo associato agli stessi stimato in base alle informazioni presenti in Gazzetta Ufficiale.

Tabella 50 - BIA Scenario 3: una sintesi (Ipotesi 1)

	Scenario AS IS	Scenario TO BE	Scostamento (Euro)	Scostamento (%)
Anno 1	78.238.059,90 €	394.954.296,93 €	316.716.237,03 €	404,81%
Anno 2	94.857.509,99 €	290.626.439,42 €	195.768.929,43 €	206,38%
Anno 3	113.454.619,78 €	228.193.752,85 €	114.739.133,07 €	101,13%
Anno 4	127.951.325,56 €	118.739.077,96 €	-9.212.247,61 €	-7,20%
Anno 5	156.883.914,09 €	170.845.399,84 €	13.961.485,76 €	8,90%
Anno 6	179.789.473,85 €	176.950.145,15 €	-2.839.328,70 €	-1,58%
Anno 7	433.427.799,50 €	319.233.343,01 €	-114.194.456,49 €	-26,35%
Anno 8	676.921.085,68 €	448.363.869,02 €	-228.557.216,67 €	-33,76%

Totale cumulato negli otto anni	1.861.523.788,35 €	2.147.906.324,17 €	286.382.535,82 €	15,38%
--	---------------------------	---------------------------	-------------------------	---------------

Ipotesi 2

La seconda ipotesi per l'analisi di impatto sul *budget* è definita da un costo unitario medio annuo per il trattamento della FC pari a 2.122.205,61 €, calcolato considerando un tasso di eleggibilità al trattamento con modulatori pari al 63% e un costo associato agli stessi stimato a partire da informazioni AIFA.

Tabella 51 - BIA Scenario 3: una sintesi (Ipotesi 2)

	Scenario AS IS	Scenario TO BE	Scostamento (Euro)	Scostamento (%)
Anno 1	78.238.059,90 €	394.954.296,93 €	316.716.237,03 €	404,81%
Anno 2	94.857.509,99 €	290.626.439,42 €	195.768.929,43 €	206,38%
Anno 3	113.454.619,78 €	228.193.752,85 €	114.739.133,07 €	101,13%
Anno 4	127.951.325,56 €	118.739.077,96 €	-9.212.247,61 €	-7,20%
Anno 5	156.883.914,09 €	170.845.399,84 €	13.961.485,76 €	8,90%
Anno 6	179.789.473,85 €	176.950.145,15 €	-2.839.328,70 €	-1,58%
Anno 7	261.899.192,47 €	216.642.788,86 €	-45.256.403,62 €	-17,28%
Anno 8	337.307.005,93 €	247.561.130,61 €	-89.745.875,32 €	-26,61%
Totale cumulato negli otto anni	1.350.381.101,57 €	1.844.513.031,61 €	494.131.930,04 €	36,59%

Ipotesi 3

La terza ipotesi per l'analisi di impatto sul *budget* prevede un costo unitario medio annuo per il trattamento della FC pari a 3.644.594,98 €, calcolato considerando un tasso di eleggibilità al trattamento con modulatori pari al 34% e un costo associato agli stessi stimato a partire da informazioni presenti in Gazzetta Ufficiale.

Tabella 52 - BIA Scenario 3: una sintesi (Ipotesi 3)

	Scenario AS IS	Scenario TO BE	Scostamento (Euro)	Scostamento (%)
Anno 1	78.238.059,90 €	394.954.296,93 €	316.716.237,03 €	404,81%
Anno 2	94.857.509,99 €	290.626.439,42 €	195.768.929,43 €	206,38%
Anno 3	113.454.619,78 €	228.193.752,85 €	114.739.133,07 €	101,13%
Anno 4	127.951.325,56 €	118.739.077,96 €	-9.212.247,61 €	-7,20%
Anno 5	156.883.914,09 €	170.845.399,84 €	13.961.485,76 €	8,90%
Anno 6	179.789.473,85 €	176.950.145,15 €	-2.839.328,70 €	-1,58%
Anno 7	331.857.741,81 €	258.484.709,39 €	-73.373.032,42 €	-22,11%
Anno 8	475.915.801,23 €	329.651.220,29 €	-146.264.580,94 €	-30,73%
Totale cumulato negli otto anni	1.558.948.446,20 €	1.968.445.041,82 €	409.496.595,62 €	26,27%

Ipotesi 4

La quarta ipotesi per l'analisi di impatto sul *budget* prevede un costo unitario medio annuo pari a 1.616.159,87 €, calcolato considerando un tasso di eleggibilità al trattamento con modulatori pari al 34% e un costo associato agli stessi stimato a partire da informazioni AIFA.

Tabella 53 - BIA Scenario 3: una sintesi (Ipotesi 4)

	Scenario AS IS	Scenario TO BE	Scostamento (Euro)	Scostamento (%)
Anno 1	78.238.059,90 €	394.954.296,93 €	316.716.237,03 €	404,81%
Anno 2	94.857.509,99 €	290.626.439,42 €	195.768.929,43 €	206,38%
Anno 3	113.454.619,78 €	228.193.752,85 €	114.739.133,07 €	101,13%
Anno 4	127.951.325,56 €	118.739.077,96 €	-9.212.247,61 €	-7,20%
Anno 5	156.883.914,09 €	170.845.399,84 €	13.961.485,76 €	8,90%
Anno 6	179.789.473,85 €	176.950.145,15 €	-2.839.328,70 €	-1,58%
Anno 7	238.644.809,70 €	202.734.438,19 €	-35.910.371,51 €	-15,05%
Anno 8	291.233.123,44 €	220.274.195,91 €	-70.958.927,52 €	-24,36%
Totale cumulato negli otto anni	1.281.052.836,30 €	1.803.317.746,25 €	522.264.909,95 €	40,77%

Anche tale scenario mostra una diminuzione progressiva dell'impatto sul *budget* dello scenario TO BE, rispetto alla situazione AS IS, indipendentemente dalle ipotesi considerate per la valorizzazione del costo associato al trattamento per la FC.

5.5.6 Analisi di sensibilità per variazione *target* di popolazione

Così come illustrato all'interno della sezione introduttiva del Capitolo 5, per meglio comprendere quanto la valorizzazione economica del percorso di *screening* prevista per lo Scenario TO BE possa variare in funzione del numero di individui eleggibili al *test* del portatore, si propone un *focus* sulla possibilità di attuare una campagna informativa indirizzata esclusivamente alle donne in fase prenatale.

L'analisi è stata condotta sia su un orizzonte temporale *lifetime*, sia su un orizzonte temporale di otto anni, con la finalità di studiare la variabilità dei costi associata alla variazione del bacino di riferimento.

Il primo confronto è volto a mostrare il comportamento dello scenario di *screening*, nel quale la campagna informativa è indirizzata alla popolazione prenatale, rispetto allo scenario attuale, nel quale sono chiamati a effettuare il *test* del portatore i soli soggetti con familiarità di FC. Si mostra quindi il risultato comparativo in riferimento allo scenario attuale, che viene comparato sia con lo scenario di *screening* rivolto alla popolazione generale (offerta del *test* del portatore sia alla popolazione pre-concezionale sia alla popolazione prenatale) (contrassegnato con la lettera A), sia con lo scenario di *screening* rivolto alla sola popolazione prenatale (contrassegnato con lettera B).

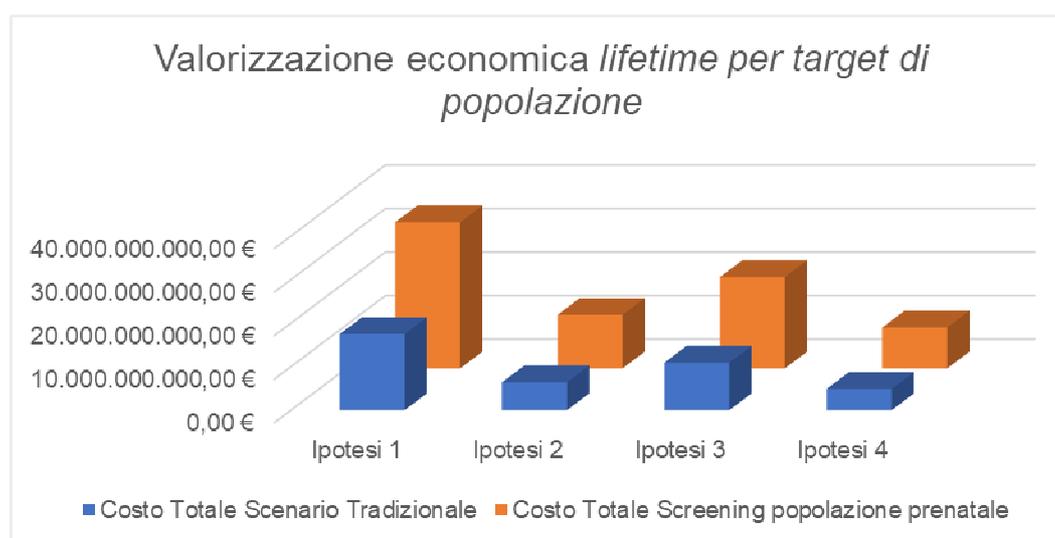
Come mostrato dalla tabella seguente, nella comparazione tra i due scenari di *screening*, l'esclusione dall'offerta della popolazione pre-concezionale genera dei costi incrementali superiori al 100%, rispetto alla situazione nella quale lo *screening* è offerto alla popolazione generale. La motivazione di questo incremento considerevole nei costi risiede principalmente in una maggiore incidenza di bambini nati con FC all'interno della popolazione pre-concezionale, che risulta essere un bacino di utenza molto più ampio (ossia il 95,7% della popolazione generale) rispetto alla popolazione che ha già intrapreso un percorso di gravidanza.

Tabella 54 - Analisi di sensibilità lifetime per target di popolazione:
Confronto tra scenari innovativi

Scenario di screening - Lifetime				
	Ipotesi 1 (Eleggibilità: 63% Costo modulatori: ex- factory)	Ipotesi 2 (Eleggibilità: 63% Costo modulatori: da dati AIFA)	Ipotesi 3 (Eleggibilità: 34% Costo modulatori: ex- factory)	Ipotesi 4 (Eleggibilità: 34% Costo modulatori: da dati AIFA)
A - Costi dello screening alla popolazione generale	13.215.903.596,14 €	5.526.569.508,87 €	8.662.691.625,20 €	4.484.115.301,17 €
B - Costi dello screening alla popolazione prenatale	33.582.369.261,60 €	12.294.858.436,52 €	20.977.045.052,75 €	9.408.879.627,52 €
Scostamento tra Scenario di screening A e Scenario di screening B (%)	20.366.465.665,47 € (154,1%)	6.768.288.927,65 € (122,5%)	12.314.353.427,55 € (142,2%)	4.924.764.326,35 € (109,8%)

Il secondo confronto è volto a mostrare il comportamento dello scenario di screening (B), nel quale la campagna informativa è indirizzata alla popolazione prenatale, rispetto allo scenario attuale, nel quale sono chiamate ad effettuare il test del portatore solo le donne con familiarità di FC.

Figura 10 - Analisi di sensibilità per target di popolazione: Valorizzazione economica lifetime



L'analisi di sensibilità evidenzia costi incrementati di circa il 92% per la configurazione nella quale la campagna di *screening* è indirizzata esclusivamente alle donne in fase prenatale.

Si propone di seguito una tabella riassuntiva del confronto tra lo scenario attuale, lo scenario che prevede lo *screening* per la popolazione generale (Scenario A) e lo scenario B, nel quale l'attività di screening è circoscritta alla popolazione prenatale.

Tabella 55 - Analisi di sensibilità lifetime per target di popolazione: scostamento tra scenari

Analisi di sensibilità lifetime				
	Ipotesi 1 (Eleggibilità: 63% Costo modulatori: <i>ex-factory</i>)	Ipotesi 2 (Eleggibilità: 63% Costo modulatori: da dati AIFA)	Ipotesi 3 (Eleggibilità: 34% Costo modulatori: <i>ex-factory</i>)	Ipotesi 4 (Eleggibilità: 34% Costo modulatori: da dati AIFA)
Scenario attuale	17.490.544.041,78 €	6.411.930.657,80 €	10.930.382.328,32 €	4.909.986.925,54 €
Scenario di screening A (<i>screening</i> popolazione generale)	13.215.903.596,14 €	5.526.569.508,87 €	8.662.691.625,20 €	4.484.115.301,17 €
Scostamento tra scenario attuale e scenario di screening A	-4.274.640.445,65 € (-24,4%)	-885.361.148,93 € (-13,8%)	-2.267.690.703,12 € (-20,8%)	-425.871.624,37 € (-8,67%)
Scenario di screening B (<i>screening</i> popolazione prenatale)	33.582.369.261,60 €	12.294.858.436,52 €	20.977.045.052,75 €	9.408.879.627,52 €
Scostamento tra scenario attuale e scenario di screening B	16.091.825.219,82 € (92,0%)	5.882.927.778,72 € (91,7%)	10.046.662.724,43 € (91,9%)	4.498.892.701,99 € (91,6%)

I risultati relativi alla *Budget Impact Analysis*, proposti di seguito, considerano il costo totale cumulato in un orizzonte temporale di otto anni.

L'approccio utilizzato è finalizzato a mostrare la variazione tra scenario AS IS e scenario TO BE, nel quale lo *screening* è rivolto esclusivamente alle donne in fase prenatale.

Ricordando che il primo scenario indagato dalla BIA considera esclusivamente i costi diretti sanitari, si propongono due confronti, che vengono di seguito sintetizzati.

i) Il primo confronto vuole mostrare il comportamento di due scenari innovativi ipotizzati, differenziali per la popolazione target: lo scenario di *screening* (A) si identifica con la popolazione generale, mentre lo scenario di *screening* (B) con la sola popolazione prenatale. Come mostrato dalla tabella seguente, l'esclusione dall'offerta della popolazione pre-concezionale genera dei costi incrementali maggiori per le ipotesi 1 e 3 e nell'intorno del 45% per le ipotesi 2 e 4, rispetto alla situazione nella quale lo *screening* è offerto alla popolazione generale.

Tabella 60 - Analisi di sensibilità BIA 1 per target di popolazione: Confronto tra scenari di screening

BIA 1				
Scenario di screening - Totale cumulato su otto anni				
	Ipotesi 1 (Eleggibilità: 63% Costo modulatori: ex- factory)	Ipotesi 2 (Eleggibilità: 63% Costo modulatori: da dati AIFA)	Ipotesi 3 (Eleggibilità: 34% Costo modulatori: ex- factory)	Ipotesi 4 (Eleggibilità: 34% Costo modulatori: da dati AIFA)
(Screening popolazione generale)	184.629.461,53 €	392.378.855,75 €	307.291.561,99 €	420.662.067,99 €
(Screening popolazione prenatale)	3.549.123.684,41 €	2.565.796.161,69 €	2.966.422.441,14 €	2.432.627.064,56 €
Scostamento tra ipotesi (%)	1.502.970.434,53 € (73,5%)	823.036.204,36 € (47,2%)	1.100.253.794,96 € (59,0%)	730.888.439,37 € (42,9%)

ii) Il secondo vuole mostrare il comportamento dello scenario di *screening* (B), nel quale la campagna informativa è indirizzata alla popolazione prenatale, rispetto allo scenario attuale, nel quale sono chiamate a effettuare il *test* del portatore solo le donne con familiarità di FC. Tale configurazione replica il comportamento analizzato nella situazione *lifetime*: si verifica un incremento dei costi totali cumulati sugli otto anni associato al trattamento della FC per la presa in carico degli individui della popolazione pre-concezionale affetti dalla patologia.

Figura 11 - Analisi di sensibilità per target di popolazione: BIA 1

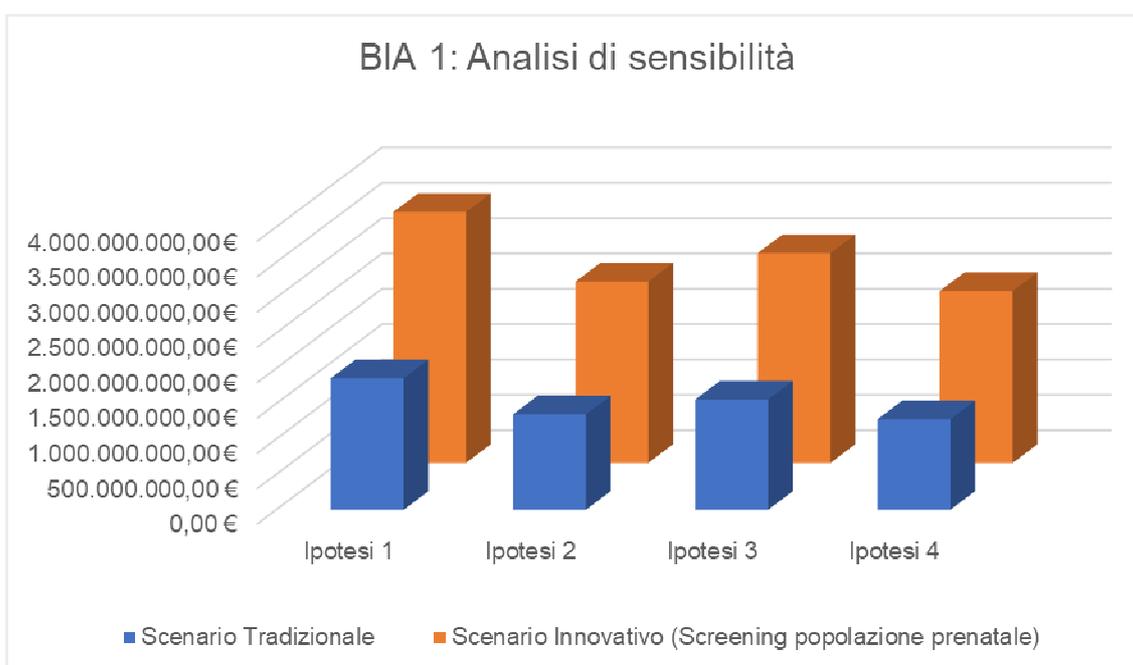


Tabella 61 - Analisi di sensibilità BIA 1 per target di popolazione: scostamento tra scenari

BIA 1				
Totale cumulato su otto anni				
	Ipotesi 1 (Eleggibilità: 63% Costo modulatori: ex- factory)	Ipotesi 2 (Eleggibilità: 63% Costo modulatori: da dati AIFA)	Ipotesi 3 (Eleggibilità: 34% Costo modulatori: ex- factory)	Ipotesi 4 (Eleggibilità: 34% Costo modulatori: da dati AIFA)
Scenario attuale	1.861.523.788,3 5 €	1.350.381.101,5 7 €	1.558.877.084,2 0 €	1.281.076.557,2 0 €
Scenario di screening A (screening popolazione generale)	2.046.153.249,8 8 €	1.742.759.957,3 3 €	1.866.168.646,1 9 €	1.701.738.625,1 8 €
Scostamento tra scenario attuale e scenario di screening A	184.629.461,53 € (9,9%)	392.378.855,75 € (29,1%)	307.291.561,99 € (19,7%)	420.662.067,99 € (32,8%)
Scenario screening B (screening popolazione prenatale)	3.549.123.684,4 1 €	2.565.796.161,6 9 €	2.966.422.441,1 4 €	2.432.627.064,5 6 €
Scostamento tra scenario attuale e scenario screening B	1.687.599.896,06 € (90,7%)	1.215.415.060,12 € (90,0%)	1.407.545.356,94 € (90,3%)	1.151.550.507,36 € (89,9%)

L'analisi di sensibilità del secondo scenario indagato dalla BIA considera i costi della campagna informativa e del counseling pre-test. Replicando l'approccio finora utilizzato, il primo confronto vuole mostrare il comportamento di due scenari ipotizzati, differenziali per la popolazione target. Come mostrato nella Tabella 61, in tutte le ipotesi limitare lo screening alla sola popolazione prenatale incrementa i costi, rispetto all'ampliamento dell'offerta anche alla popolazione pre-concezionale.

Tabella 56 - Analisi di sensibilità BIA 2 per target di popolazione: Confronto tra scenari di screening

BIA 2				
Scenario di screening – Totale cumulato su otto anni				
	Ipotesi 1 (Eleggibilità: 63% Costo modulatori: ex- factory)	Ipotesi 2 (Eleggibilità: 63% Costo modulatori: da dati AIFA)	Ipotesi 3 (Eleggibilità: 34% Costo modulatori: ex- factory)	Ipotesi 4 (Eleggibilità: 34% Costo modulatori: da dati AIFA)
(Screening popolazione generale)	2.190.424.108,40 €	1.887.030.815,84 €	2.010.962.826,05 €	1.845.835.530,48 €
(Screening popolazione prenatale)	3.713.315.919,60 €	2.729.988.396,88 €	3.131.137.997,68 €	2.596.645.346,52 €
Scostamento tra ipotesi (%)	1.522.891.811,20 € (69,5%)	842.957.581,03 € (44,7%)	1.120.175.171,63 € (55,7%)	750.809.816,04 € (40,7%)

Il secondo confronto vuole mostrare il comportamento dello scenario di *screening* (B), nel quale la campagna informativa e il *counseling* pre-test sono indirizzati alla popolazione prenatale, rispetto allo scenario attuale, nel quale sono chiamate a effettuare il *test* del portatore solo le donne con familiarità di FC.

Si riscontra, come evidenziato dal grafico e numericamente dalla tabella seguente, un incremento della spesa cumulata sugli otto anni rispetto allo scenario attuale, nel quale non è proposta la campagna informativa.

Figura 12 - Analisi di sensibilità per target di popolazione: BIA 2

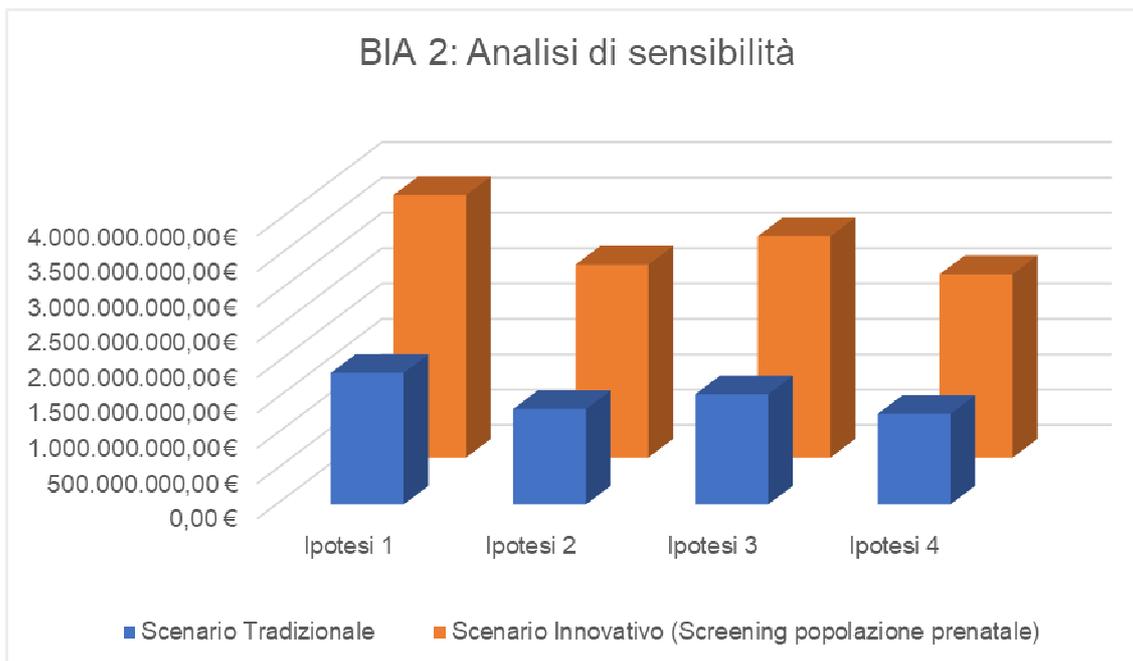


Tabella 57 - Analisi di sensibilità BIA 2 per target di popolazione:
scostamento tra scenari

BIA 2				
Totale Cumulato su otto anni				
	Ipotesi 1 (Eleggibilità: 63% Costo modulatori: <i>ex-factory</i>)	Ipotesi 2 (Eleggibilità: 63% Costo modulatori: da dati AIFA)	Ipotesi 3 (Eleggibilità: 34% Costo modulatori: <i>ex-factory</i>)	Ipotesi 4 (Eleggibilità: 34% Costo modulatori: da dati AIFA)
Scenario attuale	1.861.523.788,35 €	1.350.381.101,57 €	1.558.877.084,20 €	1.281.076.557,20 €
Scenario di screening A (<i>screening</i> popolazione generale)	2.190.424.108,40 €	1.887.030.815,84 €	2.010.962.826,05 €	1.845.835.530,48 €
Scostamento tra scenario attuale e scenario di screening A	328.900.320,05 € (17,7%)	536.649.714,27 € (39,7%)	452.014.379,85 € (29,0%)	564.782.694,18 € (44,1%)
Scenario di screening B (<i>screening</i> popolazione prenatale)	3.713.315.919,60 €	2.729.988.396,88 €	3.131.137.997,68 €	2.596.645.346,52 €
Scostamento tra scenario attuale e scenario di screening B	1.851.792.131,25 € (99,5%)	1.379.607.295,30 € (102,2%)	1.572.189.551,48 € (100,9%)	1.315.592.510,22 € (102,7%)

Il terzo scenario indagato considera la possibilità di svolgere la campagna informativa al netto del *counseling pre-test*. Il confronto volto ad analizzare la variazione tra le due configurazioni proposte per lo scenario di screening mostra un incremento dei costi, per quanto concerne la situazione nella quale l'offerta del *test* del portatore è circoscritta alla popolazione prenatale, probabilmente associato al trattamento di un numero maggiore di persone con FC afferenti alla popolazione pre-concezionale, non considerata dallo *screening*.

Tabella 58 - Analisi di sensibilità BIA 3 per target di popolazione: Confronto tra scenari di screening

BIA 3				
Scenario di screening – Totale cumulato su otto anni				
	Ipotesi 1 (Eleggibilità: 63% Costo modulatori: <i>ex-factory</i>)	Ipotesi 2 (Eleggibilità: 63% Costo modulatori: da dati AIFA)	Ipotesi 3 (Eleggibilità: 34% Costo modulatori: <i>ex-factory</i>)	Ipotesi 4 (Eleggibilità: 34% Costo modulatori: da dati AIFA)
<i>(Screening popolazione generale)</i>	2.147.906.324,17 €	1.844.513.031,61 €	1.968.445.041,82 €	1.803.317.746,25 €
<i>(Screening popolazione prenatale)</i>	3.710.431.383,14 €	2.727.103.860,42 €	3.068.698.836,78 €	1.465.174.898,66 €
Scostamento tra ipotesi (%)	1.562.525.058,97 € (72,7%)	882.590.828,81 € (47,8%)	1.100.253.794,96 € (55,9%)	790.443.063,82 € (43,8%)

Figura 13 - Analisi di sensibilità per target di popolazione: BIA 3

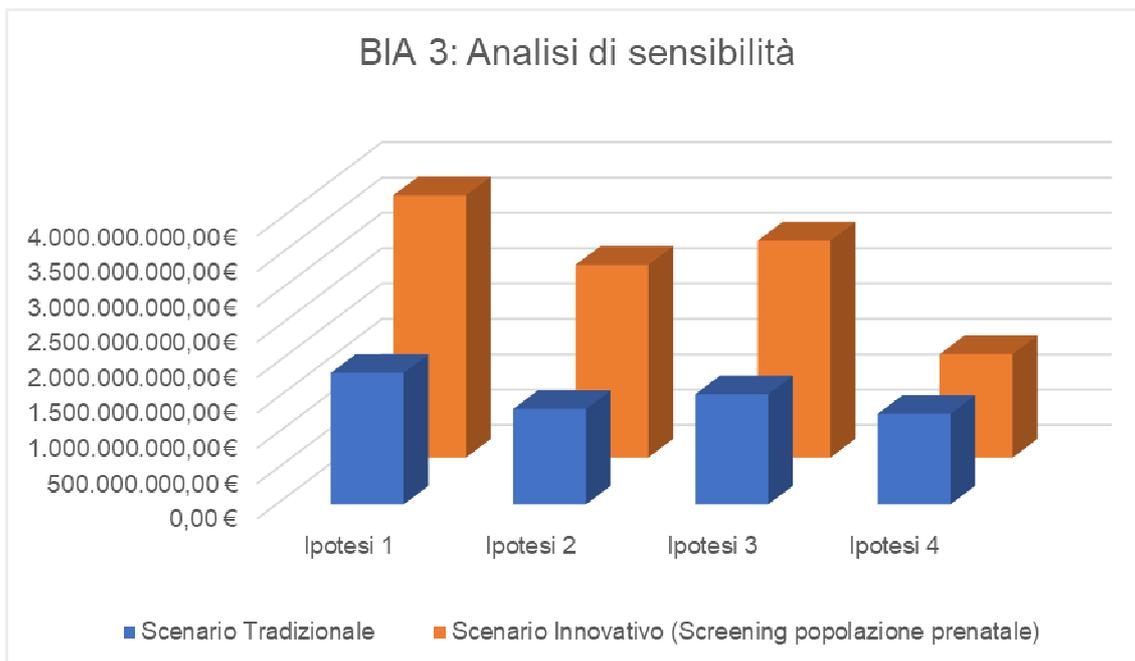


Tabella 59 - Analisi di sensibilità BIA 3 per target di popolazione:
scostamento tra scenari

BIA 3				
Totale cumulato su otto anni				
	Ipotesi 1 (Eleggibilità: 63% Costo modulatori: ex- factory)	Ipotesi 2 (Eleggibilità: 63% Costo modulatori: da dati AIFA)	Ipotesi 3 (Eleggibilità: 34% Costo modulatori: ex- factory)	Ipotesi 4 (Eleggibilità: 34% Costo modulatori: da dati AIFA)
Scenario attuale	1.861.523.788,35 €	1.350.381.101,57 €	1.558.877.084,20 €	1.281.076.557,20 €
Scenario di screening A (popolazione generale)	2.147.906.324,17 €	1.844.513.031,61 €	1.968.445.041,82 €	1.803.317.746,25 €
Scostamento tra scenario attuale e scenario di screening A	286.382.535,82 € (15,4%)	494.131.930,04 € (36,6%)	409.496.595,62 € (26,3%)	522.264.909,95 € (40,8%)
Scenario di screening B (popolazione prenatale)	3.710.431.383,14 €	2.727.103.860,42 €	3.068.698.836,78 €	2.593.760.810,07 €
Scostamento tra scenario attuale e scenario di screening B	1.848.907.594,79 € (99,3%)	1.376.722.758,85 € (102,0%)	1.509.750.390,58 € (96,8%)	1.312.707.973,76 € (102,5%)

In linea generale, come mostrato dall'analisi di impatto sul *budget*, assumendo un orizzonte temporale di otto anni, si riscontra un investimento maggiormente oneroso nell'offrire il *test* del portatore solo alla popolazione prenatale (Scenario B), rispetto all'offerta del *test* medesimo sia alla popolazione prenatale sia alla popolazione pre-concezionale.

5.5.7 Analisi di sensibilità per variazione percentuale di adesione al *test* del portatore

Si propone di seguito l'analisi di sensibilità volta a valutare la variazione tra lo scostamento economico e percentuale tra lo scenario attuale AS IS e lo scenario nuovo TO BE, differenziato a seconda della percentuale di adesione al *test* del portatore attribuito alla popolazione prenatale e pre-concezionale.

Per la valorizzazione del numero di donne aderenti al *test* del portatore si è proceduto a identificare le percentuali di adesione a partire da dati di letteratura.

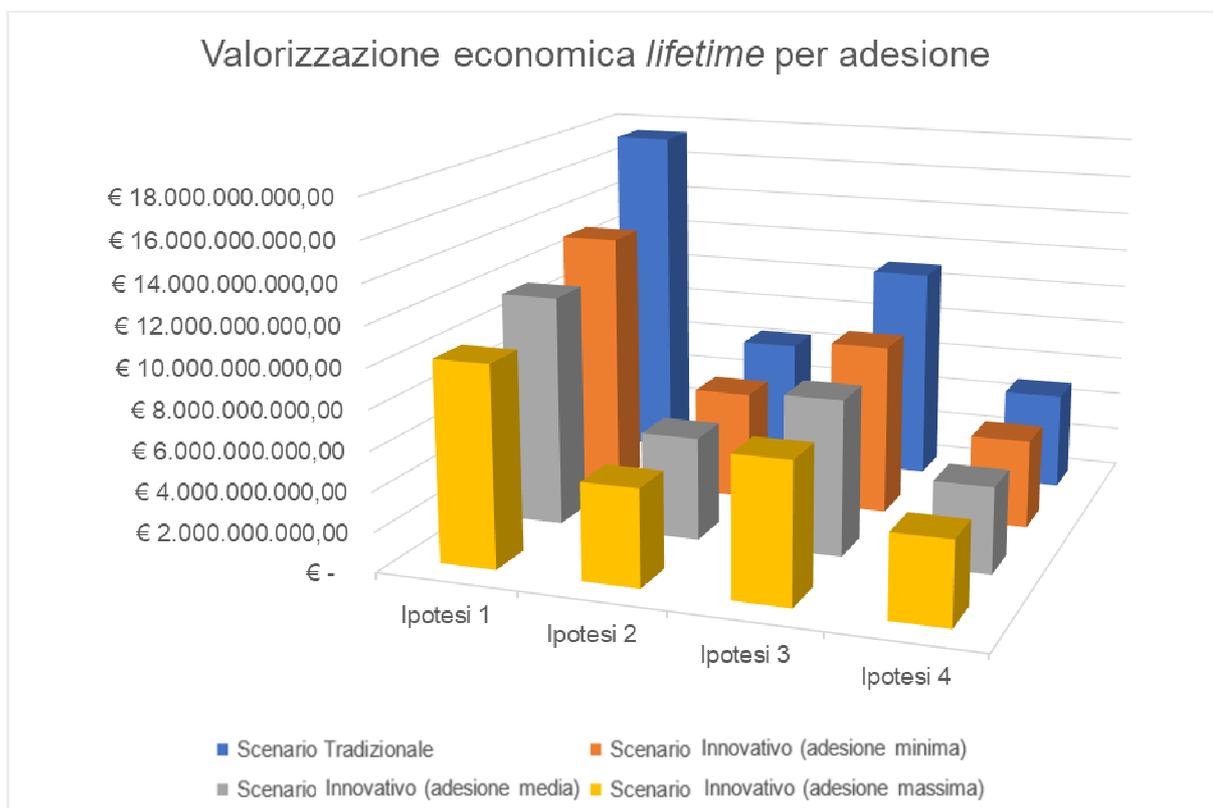
Il confronto è condotto considerando tre differenti scenari innovativi, che vengono qui di seguito riportati e descritti.

- i. Il primo, con una percentuale di adesione più bassa, rispettivamente del 78% per la popolazione prenatale (Brock, 1996) e del 43% per la popolazione pre-concezionale (Honnor, 2000), corrisponde allo scenario di screening basale, già presentato nei capitoli precedenti.
- ii. Il secondo prevede una percentuale di adesione massima, corrispondente al 91% per la popolazione prenatale (Miedzybrodzka, 1995) e al 76% per la popolazione pre-concezionale (Clayton, 1995).
- iii. Il terzo prevede una percentuale di adesione calcolata come media dei valori introdotti al punto i) e ii) corrispondente al 84,5% per la popolazione prenatale e al 59,5% per la popolazione pre-concezionale.

Partendo da tali ipotesi, si propone la valorizzazione economica degli scenari e la definizione degli scostamenti sia nell'orizzonte temporale *lifetime*, sia sui primi otto anni relativi all'attuazione della campagna di *screening*, considerando in tal caso solo la configurazione tenente conto dei costi diretti sanitari (BIA 1).

L'analisi *lifetime* mostra come la spesa minore si fronteggerebbe nel caso in cui la percentuale di adesione è massima e nelle ipotesi 2 e 4 rispettivamente con una diminuzione di -24,0% e -15,0% rispetto allo scenario attuale; si ricorda che nelle due ipotesi citate il costo associato al trattamento con FC è calcolato considerando la valorizzazione economica dei farmaci modulatori secondo le scontistiche previste da AIFA.

Figura 14 - Analisi di sensibilità per livello di adesione: Valorizzazione economica lifetime



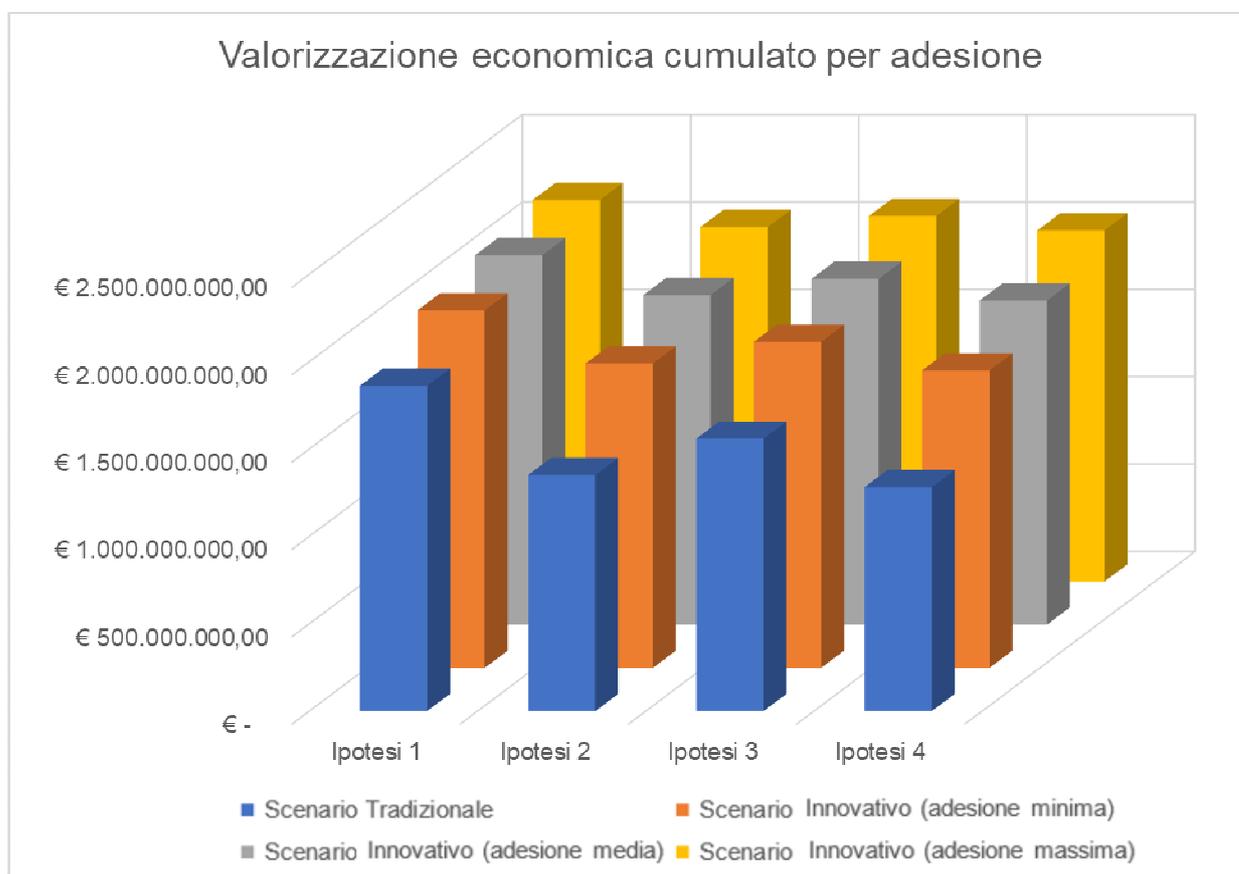
Si propone una tabella riassuntiva al fine di mostrare la variabilità dei costi in funzione dei livelli di adesione al *test* del portatore ipotizzato a partire dai dati di letteratura.

Tabella 60 - Analisi di sensibilità lifetime per livello di adesione: scostamento tra scenari

Analisi di sensibilità lifetime				
	Ipotesi 1 (Eleggibilità: 63% Costo modulatori: <i>ex-factory</i>)	Ipotesi 2 (Eleggibilità: 63% Costo modulatori: da dati AIFA)	Ipotesi 3 (Eleggibilità: 34% Costo modulatori: <i>ex-factory</i>)	Ipotesi 4 (Eleggibilità: 34% Costo modulatori: da dati AIFA)
Scenario attuale (A)	17.490.544.041,78 €	6.411.930.657,80 €	10.930.382.328,32 €	4.909.986.925,54 €
Costo Totale Adesione minima (B)	13.215.903.596,14 €	5.526.569.508,87 €	8.662.691.625,20 €	4.484.115.301,17 €
Scostamento A-B	-4.274.640.445,65 € (-24,4%)	- 885.361.148,93 € (-13,8%)	- 2.267.690.703,12 € (-20,8%)	- 425.871.624,37 € (-8,67%)
Costo Totale Adesione media (C)	11.653.979.588,30 €	5.200.164.716,02 €	7.832.375.948,61 €	4.325.211.645,58 €
Scostamento A-C	-5.836.564.453,49 € (-33,4%)	-1.211.765.941,78 € (-18,9%)	- 3.098.006.379,71 € (-28,3%)	-584.775.279,96 € (-11,9%)
Costo Totale Adesione massima (D)	10.103.765.409,63 €	4.878.004.379,45 €	7.009.349.507,06 €	4.169.540.354,80 €
Scostamento A-D	-7.386.778.632,15 € (-42,2%)	-1.533.926.278,35 € (-23,9%)	- 3.921.032.821,26 € (-35,9%)	- 740.446.570,74 € (-15,1%)

Differentemente, l'analisi di sensibilità su un orizzonte temporale di otto anni mostra un incremento dei costi associati allo scenario di screening, indistintamente dal livello di adesione al test del portatore considerato e delle ipotesi sulle stime dell'onere economico per il trattamento della FC. Le ipotesi 2 e 4 restano a ogni modo, nell'ipotesi di implementazione dello scenario di screening, le più convenienti.

Figura 15 - Analisi di sensibilità per livello di adesione: BIA 1



Si propone una tabella riassuntiva al fine di mostrare la variabilità dei costi in funzione dei livelli di adesione al *test* del portatore ipotizzato a partire dai dati di letteratura.

Tabella 61 - Analisi di sensibilità BIA 1 per livello di adesione: scostamento tra scenari

BIA 1				
Totale cumulato su otto anni				
	Ipotesi 1 (Eleggibilità: 63% Costo modulatori: ex- factory)	Ipotesi 2 (Eleggibilità: 63% Costo modulatori: da dati AIFA)	Ipotesi 3 (Eleggibilità: 34% Costo modulatori: ex- factory)	Ipotesi 4 (Eleggibilità: 34% Costo modulatori: da dati AIFA)
Scenario attuale (A)	1.861.523.788,35 €	1.350.381.101,57 €	1.558.877.084,20 €	1.281.076.557,20 €
Costo Totale Adesione minima (B)	2.046.153.249,88 €	1.742.759.957,33 €	1.866.168.646,19 €	1.701.738.625,18 €
Scostamento A-B	184.629.461,53 € (9,9%)	392.378.855,75 € (29,1%)	307.291.561,99 € (19,7%)	420.662.067,99 € (32,8%)
Costo Totale Adesione media (C)	2.114.667.150,32 €	1.886.664.109,42 €	1.979.434.712,07 €	1.855.826.947,63 €
Scostamento A-C	253.143.361,97 € (13,6%)	536.283.007,85 € (39,7%)	420.557.627,87 € (27,0%)	574.750.390,43 € (44,9%)
Costo Totale Adesione massima (D)	2.182.796.605,21 €	2.029.992.309,02 €	2.092.005.888,80 €	2.009.378.852,41 €
Scostamento A-D	321.272.816,86 € (17,3%)	679.611.207,45 € (50,3%)	533.128.804,60 € (34,2%)	728.302.295,22 € (56,9%)

5.6 Impatto organizzativo

5.6.1. Impatto organizzativo quantitativo: il numero di accessi

Da un punto di vista quantitativo, la disamina dell'impatto organizzativo è volta a valutare lo scostamento tra lo scenario attuale AS IS e lo scenario TO BE, partendo da considerazioni in merito alle prestazioni che mediamente una struttura sanitaria deve erogare per la gestione dell'attività di offerta del *test di screening*, nonché delle azioni volte al *management* di un potenziale esito positivo, e quindi per il trattamento di un soggetto affetto da FC.

Così come condotto per la valutazione economica previamente presentata, anche per la quantificazione dell'impatto organizzativo si è proceduto all'elaborazione di due scenari: quello *lifetime*, nel quale si considerano le prestazioni medie richieste dalla persona con FC, lungo tutto il ciclo di vita, e quello con un'estensione temporale di otto anni, parimenti a quanto effettuato per l'analisi di natura economica.

Nel seguito si mostrano i dati di *input* correlati alla quantificazione dell'impatto organizzativo, in termini di tipologia e numero di accessi richiesti, all'interno di un orizzonte temporale di 12 mesi.

Tabella 62 - Numero di accessi per prestazioni

Prestazione	Numero di accessi
<i>Test di screening</i>	1
Consulenza a seguito del <i>test di screening</i>	2
Diagnosi prenatale	1
Interruzione di gravidanza	2

Nella situazione *lifetime* il numero di accessi in struttura per il trattamento è pari a 2.096, risultato come media ponderata delle visite ambulatoriali e dei ricoveri riscontrati dalla disamina di un *dataset* osservazionale che accoglie la gestione di circa 400 soggetto con FC. Utilizzando lo stesso approccio, è

stato possibile stimare il numero di prestazioni per età, così come di seguito dettagliato.

Tabella 63 - Numero di accessi per trattamento di FC per età nelle fasce tra gli 0 e i 7 anni

Numero di accessi	
Trattamento fibrosi cistica età 0	72
Trattamento fibrosi cistica età 1	30
Trattamento fibrosi cistica età 2	30
Trattamento fibrosi cistica età 3	30
Trattamento fibrosi cistica età 4	30
Trattamento fibrosi cistica età 5	30
Trattamento fibrosi cistica età 6	30
Trattamento fibrosi cistica età 7	31

Considerando un approccio *lifetime*, a partire dall'individuazione del numero di accessi in ospedale, per ricoveri, emergenze e prestazioni ambulatoriali si è potuto definire lo scostamento tra lo scenario AS IS e quello TO BE, come illustrato all'interno della tabella di seguito proposta.

Tabella 70 - Impatto organizzativo quantitativo per numero di accessi lifetime

Prestazioni:	Scenario attuale AS IS	Scenario di screening TO BE	Scostamento	(%)
Totale	6.967.788,00	10.623.941,00	3.656.153,00	52%

È evidente un sovraccarico delle strutture sanitarie in relazione all'attività di *screening* proposta e modellizzata, che genera un incremento nel numero di accessi del 51% rispetto allo scenario attuale. Come è possibile notare dalla tabella sopra proposta, l'aumento nel numero di accessi è principalmente correlato all'effettuazione del *test* del portatore, che vede pertanto ampliato il relativo bacino di utenza, nonché l'attività di consulenza genetica e psicologica, in caso di esito positivo del *test* stesso. Contrariamente, si

presenta una riduzione delle prestazioni associate al trattamento della FC (-32%).

Così come previsto per l'analisi economica, la tabella che segue mostra l'impatto organizzativo del numero di accessi, sulla base di un orizzonte temporale di otto anni, in modo da comprendere lo sforzo organizzativo generato dall'offerta del *test* del portatore alla popolazione in età fertile.

Tabella 71 - Impatto organizzativo quantitativo per numero di accessi nell'orizzonte temporale di 8 anni

	Scenario AS IS	Scenario TO BE	Scostamento (Numero di accessi)	Scostamento (%)
Anno 1	435.812	2.018.853	1.583.041	363%
Anno 2	368.707	830.522	461.815	125%
Anno 3	449.191	830.770	381.578	85%
Anno 4	527.850	814.760	286.910	54%
Anno 5	604.580	842.361	237.781	39%
Anno 6	689.110	849.120	160.010	23%
Anno 7	750.078	845.338	95.260	13%
Anno 8	818.710	812.693	-6.017	-1%
Totale cumulato negli 8 anni	4.644.038	7.844.416	3.200.378	69%

Nell'orizzonte temporale indagato, si mostra come la differenza tra scenario di screening e scenario attuale tende ad annullarsi nel tempo.

Ciò che potrà impattare positivamente sull'organizzazione sarà la riduzione di accessi in strutture ospedaliere per il trattamento della patologia, in

quanto l'attività di *screening* potrà avere una conseguenza diretta sulla riduzione dell'incidenza di individui affetti da FC.

5.6.2. Impatto organizzativo quantitativo: la degenza

La disamina dell'impatto organizzativo prevede ulteriori considerazioni sulla degenza media, intesa come numero di giorni mediamente trascorsi in strutture ospedaliere per controlli o complicanze legate alla FC. La definizione delle giornate di degenza liberate è risultata importante ai fini della valutazione, giacché, come visto nel capitolo 5.4., il parametro indiretto di efficacia è il tasso di incidenza di FC alla nascita.

La quantificazione dell'impatto organizzativo relativo al periodo di degenza si articola su due differenti orizzonti temporali, riprendendo il *pattern* strutturato per la valutazione dell'impatto economico e di quello organizzativo legato al numero degli accessi: si è indagato, infatti, il cambiamento che lo scenario TO BE genera nell'orizzonte temporale *lifetime*, nonché quello indotto su 8 anni di analisi.

Nella situazione *lifetime* il periodo di degenza ospedaliera ha una durata pari a 390 giorni, risultato come media ponderata della degenza associata alle ospedalizzazioni registrate in un *dataset* di circa 400 soggetti, così come condotto per la valorizzazione economica dei percorsi ampiamente dettagliata all'interno del capitolo 5.5.1.6.

Utilizzando lo stesso approccio, è stato possibile stimare la degenza media per età, di seguito dettagliata.

Tabella 64 - Degenza media, esemplificazione per la fascia di età 0-7

Degenza media in giorni	
Trattamento fibrosi cistica età 0	11
Trattamento fibrosi cistica età 1	5
Trattamento fibrosi cistica età 2	4
Trattamento fibrosi cistica età 3	5
Trattamento fibrosi cistica età 4	5
Trattamento fibrosi cistica età 5	6
Trattamento fibrosi cistica età 6	5
Trattamento fibrosi cistica età 7	6

A partire dall'individuazione delle giornate di degenza *lifetime* è stato possibile definire lo scostamento tra lo scenario attuale e quello di *screening*, come illustrato all'interno della tabella seguente.

Tabella 65 - Impatto organizzativo quantitativo per degenza media *lifetime*

	Scenario attuale	Scenario di screening	Scostamento	(%)
Degenza media <i>lifetime</i>	1.181.264	819.482	-361.782	-30,6%

L'orizzonte temporale *lifetime* mostra una riduzione della degenza media totale del 30,6%, la quale risulta essere una diretta conseguenza dell'estensione dei criteri di eleggibilità al *test* del portatore, proposta dallo scenario TO BE.

La liberazione delle giornate di degenza, come sopra anticipato, è stata inoltre valutata assumendo un orizzonte temporale di otto anni.

Tabella 66 - Impatto organizzativo quantitative per degenza media sul lungo termine

	Scenario attuale	Scenario di screening	Scostamento	(%)
Anno 1	33.436	19.824	-13.657	-41%
Anno 2	46.568	26.830	-19.738	-42%
Anno 3	57.704	33.117	-24.587	-43%
Anno 4	72.213	41.474	-30.739	-43%
Anno 5	84.408	48.350	-36.058	-43%
Anno 6	100.783	57.886	-42.897	-43%
Anno 7	113.702	65.068	-48.634	-43%
Anno 8	128.519	73.555	-54.964	-43%
Totale cumulato negli otto anni	637.333	366.059	-271.274	-43%

Su un orizzonte temporale di 8 anni, lo scostamento tra lo scenario attuale e lo scenario di *screening* risulta essere maggiore rispetto a quanto mostra la situazione *lifetime*.

Ciò dipende dal bacino preso in considerazione che, nella seconda valutazione, è relativo agli individui da 0 a 7 anni di età, differentemente dallo scenario *lifetime*, nel quale, si considerano le ospedalizzazioni associate all'intero decorso dei soggetti con FC.

In linea generale, si riscontra un abbattimento medio annuo delle giornate di degenza complessivamente destinate alla presa in carico della persona con FC, che si assesta tra il 42% e il 43%.

5.6.3 Analisi di sensibilità sull'impatto organizzativo quantitativo per variazione *target* di popolazione

Il presente capitolo ha la finalità di mostrare l'impatto differenziale che la strutturazione di una campagna di *screening* indirizzata alla sola popolazione prenatale ha sull'organizzazione delle strutture sanitarie orientate alla presa in carico delle persone con FC, sia in termini di accessi sia di giornate di degenza medie, rispetto alla configurazione nella quale il bacino interessato dalla campagna informativa è rappresentato dalla popolazione generale in età fertile.

L'analisi di sensibilità replica l'approccio finora utilizzato, proponendo un confronto sia nell'orizzonte temporale *lifetime*, sia negli otto anni.

Per quanto concerne il numero di accessi, entrambi gli orizzonti temporali indagati mostrano un numero incrementale pari all'88,3% nel *lifetime* e dell'86,0% negli otto anni, dovuto alle prestazioni richieste dai nati potenzialmente affetti da FC afferenti alla popolazione pre-concezionale non informata.

Figura 16 - Analisi di sensibilità per target di popolazione: Numero di accessi

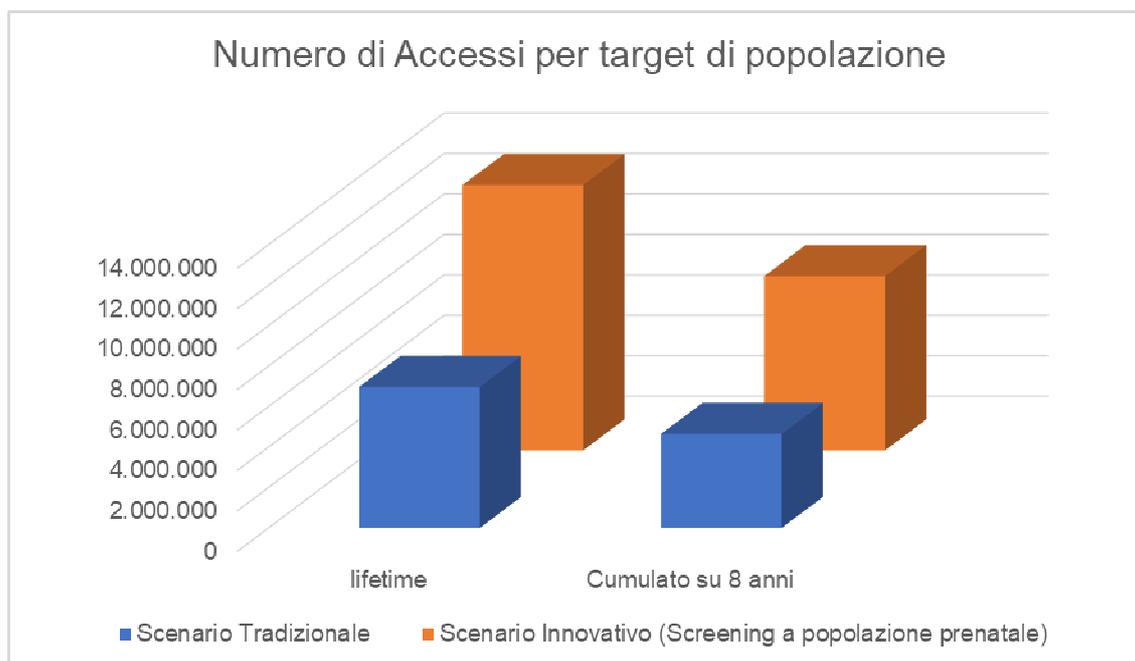


Tabella 67 - Analisi di sensibilità per target di popolazione: scostamento tra scenari per numero di accessi

Analisi di sensibilità		
	Lifetime	Cumulato su 8 anni
Scenario attuale	6.967.788,00	4.644.038,00
Scenario di <i>screening</i> A (popolazione generale)	10.623.941,00	7.844.416,00
Scostamento tra scenario attuale e scenario di <i>screening</i> A	3.656.153,00 (52%)	3.200.378 (69%)
Scenario di <i>screening</i> B (popolazione prenatale)	13.117.878,00	8.621.420,00
Scostamento tra scenario attuale e scenario di <i>screening</i> B	6.150.090,00 (88%)	3.977.382,00 (86%)

Analogamente, la degenza media risulta maggiore nella situazione nella quale la campagna di *screening* è condotta esclusivamente sulla popolazione prenatale, in quanto risulterebbe maggiore il numero di individui potenzialmente affetti da FC da trattare mediante ospedalizzazione.

Mentre nell'orizzonte *lifetime* la pressione delle strutture sanitarie per la presa in carico degli individui affetti da FC è simile tra i due scenari, nell'analisi cumulativa si evidenzia un comportamento discostante, che genera un incremento dei giorni di degenza del 92,0% rispetto allo scenario attuale.

Figura 20 - Analisi di sensibilità per target di popolazione: Degenza media

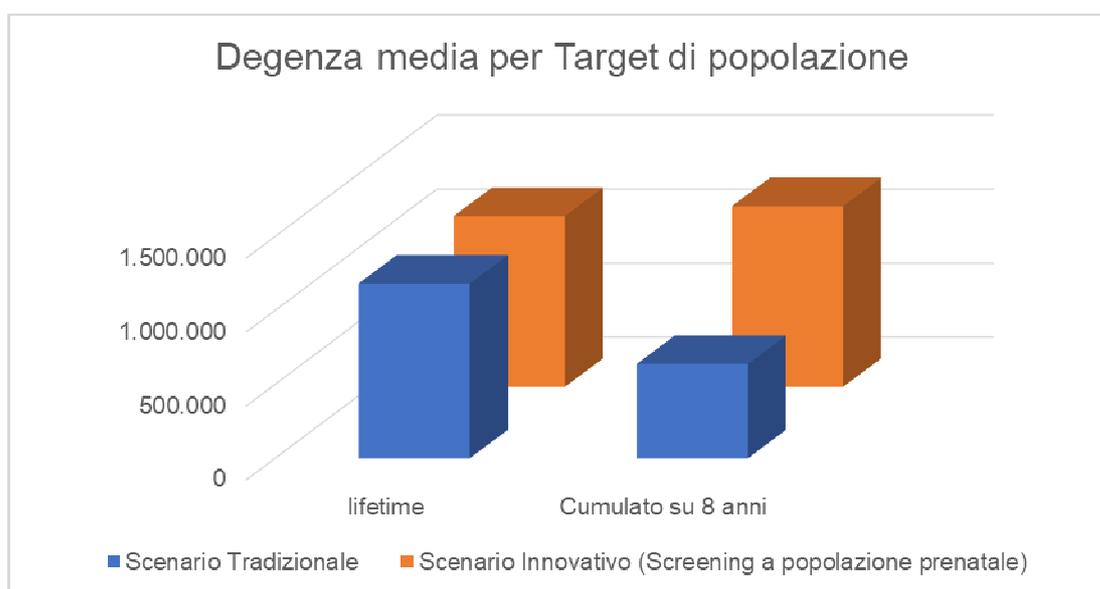


Tabella 68 - Analisi di sensibilità per target di popolazione: scostamento tra scenari per degenza media

Analisi di sensibilità		
	Lifetime	Cumulato su 8 anni
Scenario attuale	1.181.264,00	637.333,00
Scenario di <i>screening</i> A (popolazione generale)	819.482,00	366.059,00
Scostamento tra scenario attuale e scenario di <i>screening</i> A	-361.782,00 (-30,6%)	-271.274,00 (-42,6%)
Scenario di <i>screening</i> B (popolazione prenatale)	1.154.598,00	1.221.858,00
Scostamento tra scenario attuale e scenario di <i>screening</i> B	-26.666,00 (-2,3%)	584.525,00 (91,7%)

5.6.4 Analisi di sensibilità sull'impatto organizzativo quantitativo per variazione percentuale di adesione al test del portatore

Si propone di seguito l'analisi di sensibilità volta a valutare come differisce lo scenario di *screening* TO BE in termini di numero di accessi nelle strutture ospedaliere e di degenza media rispetto allo scenario attuale, in base alle percentuali di adesione al test del portatore attribuite alla popolazione prenatale e pre-concezionale.

Per la definizione del numero di donne aderenti al test del portatore si è proceduto a identificare le percentuali di adesione a partire da dati di letteratura, secondo l'approccio illustrato nel [paragrafo 5.5.7](#).

Partendo da tali ipotesi, si propone la valorizzazione degli scenari e la definizione degli scostamenti sia nell'orizzonte temporale *lifetime*, sia sui primi otto anni relativi all'attuazione della campagna di *screening*, in *primis* considerando il numero di accessi e successivamente le giornate di degenza media.

Il numero di accessi aumenta nello scenario di *screening* TO BE, proporzionalmente al livello di adesione al *test* del portatore; lo scenario di *screening* con una percentuale di adesione massima ha un incremento percentuale degli accessi sia nell'orizzonte temporale *lifetime*, sia negli otto anni dall'inizio della campagna di *screening*, rispettivamente del 90,0% e del 119,0%.

Figura 17 - Analisi di sensibilità per livello di adesione: numero di accessi

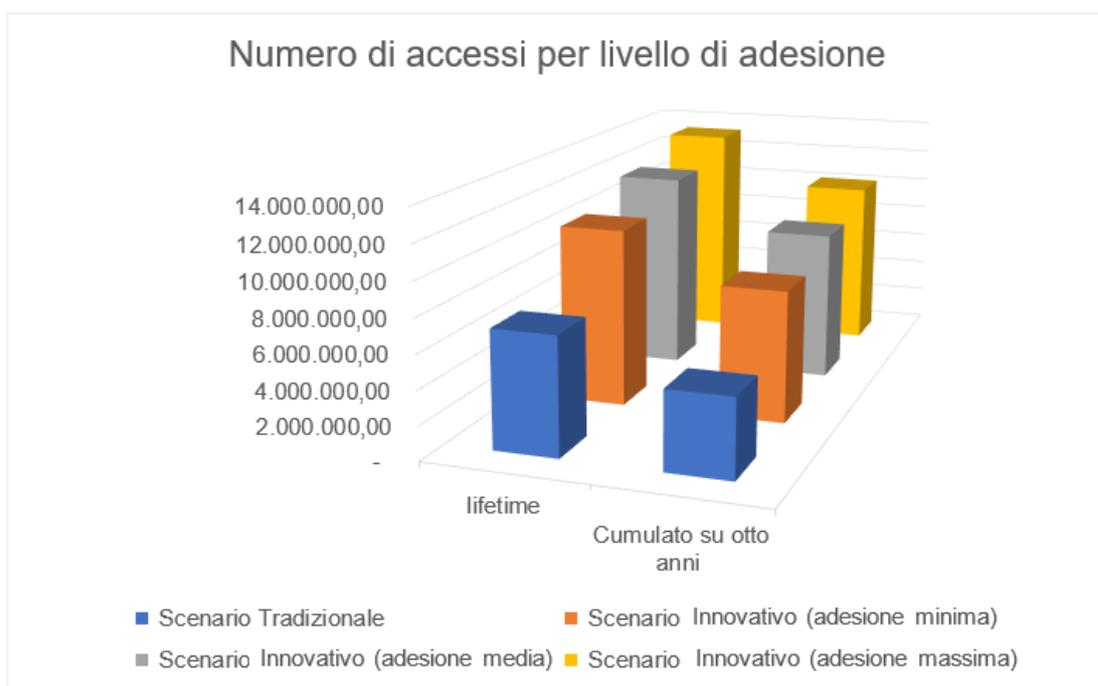


Tabella 69 - Analisi di sensibilità per livello di adesione: scostamento tra scenari per numero di accessi

Analisi di sensibilità		
	Lifetime	Cumulato su 8 anni
Scenario attuale (A)	6.967.788,00	4.644.038,00
Scenario di <i>screening</i> Adesione minima (B)	10.623.941,00	7.844.416,00
Scostamento A-B	3.656.153,00 (52%)	3.200.378,00 (69%)
Scenario di <i>screening</i> Adesione media (C)	11.938.148,00	9.018.143,00
Scostamento A-C	4.970.360,00 (71%)	4.374.105,00 (94%)
Scenario di <i>screening</i> Adesione massima (D)	13.256.545,00	10.190.222,00
Scostamento A-D	6.288.757,00 (90%)	5.546.184,00 (119%)

Differente è il comportamento della degenza media; un maggiore livello di adesione al *test* del portatore andrebbe a impattare positivamente sulla consapevolezza della malattia, orientando la donna e/o la coppia verso altre scelte procreative, che ridurrebbero l'incidenza della FC e analogamente il numero di giornate di degenza associate al trattamento della patologia.

Figura 18 - Analisi di sensibilità per livello di adesione: degenza media

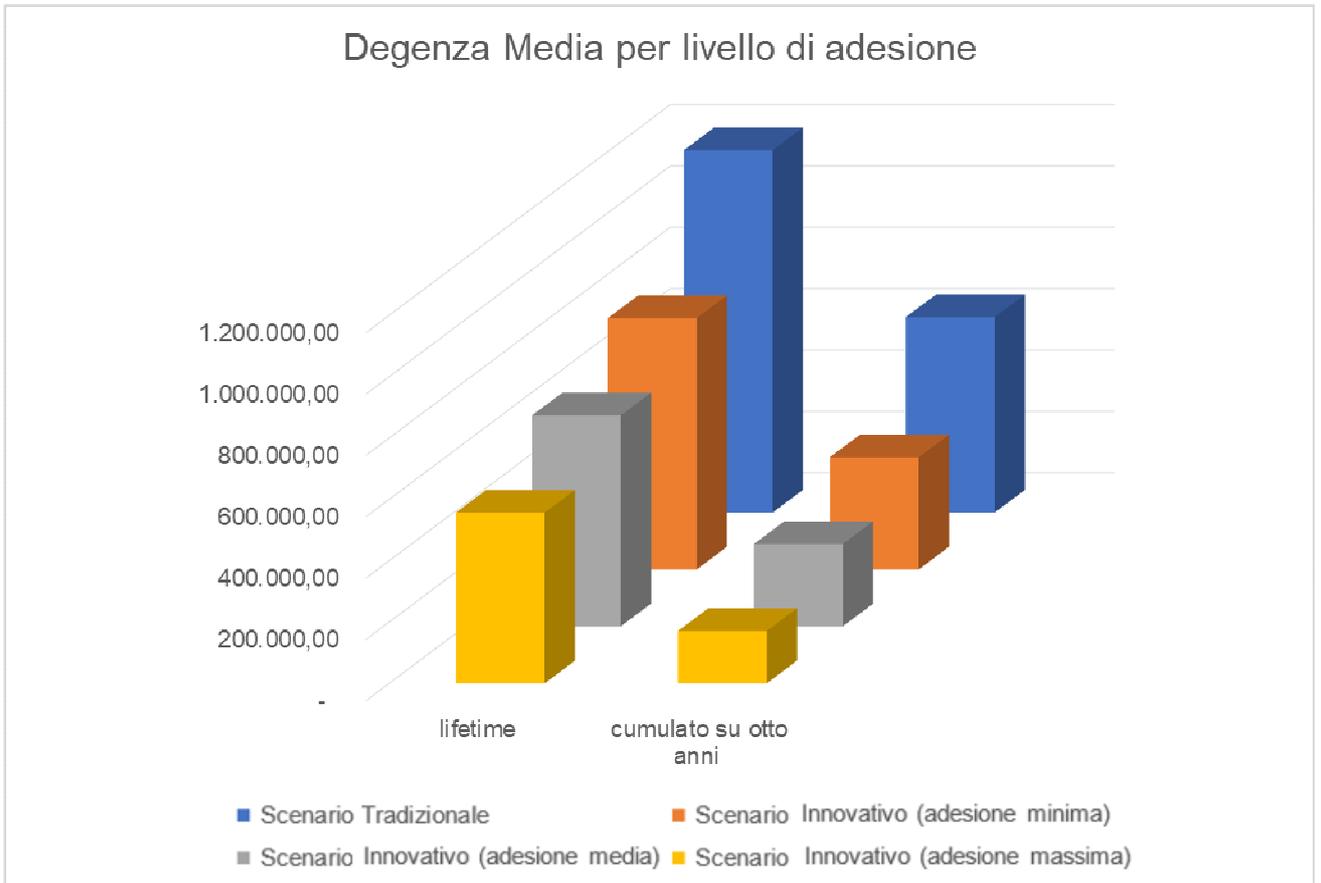


Tabella 70 - Analisi di sensibilità per livello di adesione: scostamento tra scenari per degenza media

Analisi di sensibilità		
	Lifetime	Cumulato su 8 anni
Scenario attuale (A)	1.181.264,00	637.333,00
Scenario di <i>screening</i> Adesione minima (B)	819.482,00	366.059,00
Scostamento A-B	-361.782,00 (-31%)	-271.274,00 (-43%)
Scenario di <i>screening</i> Adesione media (C)	687.744,00	268.596,00
Scostamento A-C	-493.520,00 (-42%)	-368.737,00 (-58%)
Scenario di <i>screening</i> Adesione massima(D)	556.802,00	170.860,00
Scostamento A-D	-624.462,00 (-53%)	-466.473,00 (-73%)

5.6.5 Impatto organizzativo qualitativo

L'analisi di impatto organizzativo qualitativo abbraccia un orizzonte temporale di applicazione di medio e lungo termine, in linea con la pianificazione a livello strategico, pertanto, la sua disamina deve essere effettuata con finalità di carattere cautelativo, supportando la fase di introduzione e impiego della tecnologia, in modo da ovviare alle potenziali criticità di carattere comportamentale e/o di *resource management*.

La letteratura propone una serie di valutazioni della dimensione organizzativa con l'obiettivo di analizzare le modalità di svolgimento del programma di *screening* nella situazione attuale. Si evidenzia come la mancata proposta dell'effettuazione del *test* del portatore in fase pre-concezionale o nella fase iniziale della gravidanza sembri essere direttamente correlata a una scarsa conoscenza della FC tra i professionisti e limitata da ostacoli quali vincoli di tempo, di costo associato sia allo *screening* sia all'attività di consulenza e supporto, nonché di percezione non prioritaria della problematica (Valente et al., 2021).

Per confermare quanto già presente in letteratura, si è proceduto a predisporre un questionario qualitativo costruito *ad hoc* per indagare l'impatto dell'introduzione del programma di *screening* sulla dimensione organizzativa, considerando sia un orizzonte temporale di breve periodo (12 mesi) sia un orizzonte temporale di lungo periodo (36 mesi).

Il questionario è stato proposto a 24 professionisti, i quali hanno attribuito un punteggio a ogni *item* indagato, utilizzando una scala di valutazione a 7 livelli, in modo da valutare e confrontare i due scenari oggetto di indagine, in termini di presenza o assenza di un programma strutturato di *screening* offerto alla popolazione generale in età fertile, in termini di proposta del *test* del portatore di FC.

Di seguito i 24 *item* proposti.

Tabella 71 - Valutazione qualitativa della dimensione organizzativa (12 mesi)

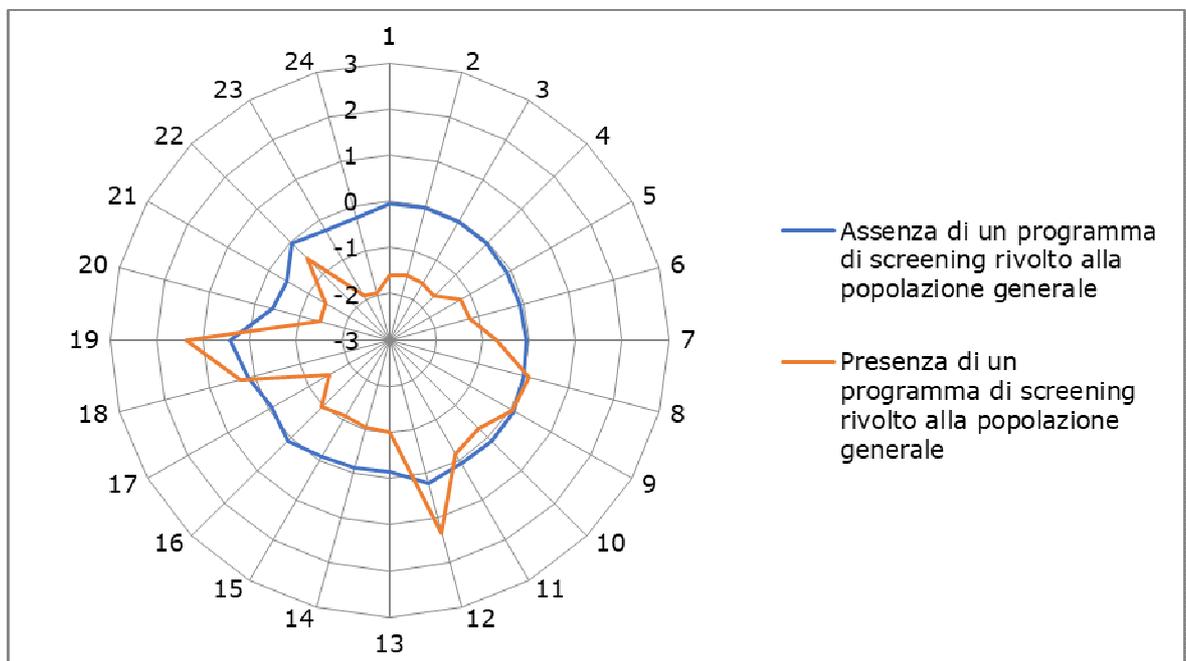
Impatto sull'organizzazione (12 mesi)	ID	Assenza di un programma di screening rivolto alla popolazione generale	Presenza di un programma di screening rivolto alla popolazione generale	p-value
L'implementazione del programma potrebbe richiedere personale aggiuntivo	1	-0,05	-1,59	0,000
L'implementazione del programma potrebbe richiedere la formazione del personale responsabile della procedura	2	-0,05	-1,55	0,000
L'implementazione del programma richiede la formazione degli operatori di supporto coinvolti nei processi interessati	3	-0,05	-1,59	0,000
Riunioni necessarie per la gestione del programma	4	-0,05	-1,64	0,000
Nuovi spazi necessari per l'implementazione del programma	5	-0,09	-1,23	0,001
Nuovi arredi necessari per l'implementazione del programma	6	-0,09	-1,23	0,001
Impatto del programma sui processi interni alle Unità Operative che sono coinvolte dallo stesso	7	-0,05	-0,68	0,072
Impatto del programma sui processi di collegamento tra Unità Operative	8	0,00	0,09	0,887
Impatto del programma sui processi di collegamento tra Ospedale e Servizi territoriali	9	0,09	0,05	0,887
Impatto del programma sul percorso di gestione della popolazione in fase prenatale	10	0,09	-0,27	0,884
Impatto del programma sul percorso di gestione della popolazione in fase pre-concezionale	11	0,09	-0,14	0,651

Impatto del programma sulla semplificazione e ottimizzazione del percorso di presa in carico e gestione a seguito di diagnosi precoce (riduzione/semplificazione volume prestazionale)	12	0,23	1,32	0,029
Impatto del programma sulla gestione delle tempistiche di analisi del <i>test</i>	13	-0,14	-1,00	0,013
Impatto del programma sulla gestione delle tempistiche di refertazione del <i>test</i>	14	-0,14	-1,05	0,008
Impatto della tecnologia sulla gestione delle tempistiche di comunicazione dell'esito del <i>test</i>	15	-0,09	-1,09	0,004
Impatto del programma sulla necessità di coordinamento degli specialisti coinvolti	16	0,09	-0,95	0,036
Impatto del programma sui costi generali di processo	17	-0,09	-1,50	0,001
Impatto del programma sulla liberazione di risorse organizzative dovuta alla non effettuazione di ulteriori indagini approfondite	18	0,14	0,32	0,164
Impatto del programma sull'accettabilità della stessa da parte dei professionisti sanitari coinvolti	19	0,41	1,36	0,090
Impatto del programma sulla necessità di istituire momenti di counseling psicologico, prima dell'effettuazione del <i>test</i> genetico	20	-0,41	-1,45	0,022
Impatto del programma sulla necessità di istituire momenti di counseling psicologico, a seguito dell'effettuazione del <i>test</i> genetico	21	-0,45	-1,41	0,062
Impatto del programma sulla gestione organizzativa delle informazioni sensibili e genetiche del soggetto	22	-0,05	-0,50	0,013
Impatto del programma sulla	23	-0,27	-1,91	0,000

gestione organizzativa della popolazione screenata, a seguito dell'esito positivo del test				
Impatto del programma sull'organizzazione di successive consulenze genetiche specialistiche, a seguito dell'esito positivo del test	24	-0,27	-1,95	0,000
Valore medio		-0,05	-0,82	0,045

Legenda: all'interno della tabella sopra proposta, vengono sottolineati in verde gli aspetti significativamente migliorativi della presenza del programma di screening rivolto alla popolazione generale, rispetto alla situazione attuale; vengono sottolineati in rosso, di contro, gli aspetti significativamente peggiorativi della presenza del programma di screening rivolto alla popolazione generale, rispetto alla situazione attuale.

Grafico 3 - Rappresentazione grafica della valutazione qualitativa della dimensione organizzativa di breve periodo



Il grafico *radar* sopra riportato va interpretato focalizzandosi sulle aree delineate dai punteggi ottenuti negli *item* indagati dal questionario proposto per la disamina dei due approcci allo *screening*: più estesa è

l'area sottesa alla procedura, migliore sarà la valutazione dell'impatto organizzativo di breve periodo, correlato alla procedura stessa.

L'introduzione di un programma di *screening* rivolto alla popolazione generale sembra avere un forte impatto nel breve termine, sulla dimensione organizzativa, necessitando degli sforzi organizzativi (-0,82 *versus* -0,05, *p-value* = 0,045).

Gli aspetti negativi evidenziati dai professionisti coinvolti nell'analisi sono *in primis* relativi alla necessità di apportare dei cambiamenti sulle risorse umane coinvolte nel processo, in termini di introduzione di nuovo personale (-1,55 *versus* -0,05, *p-value* = 0,000), nonché di necessità di istituire dei momenti di formazione (-1,59 *versus* -0,05, *p-value* = 0,000), e di allineamento di quest'ultimo (-1,64 *versus* -0,05, *p-value* = 0,000). Viene inoltre rilevata la necessità di investimento in risorse materiali, quali nuovi spazi (-1,23 *versus* -0,09, *p-value* = 0,001) e arredi necessari (-1,23 *versus* -0,09, *p-value* = 0,001) per la gestione di un bacino di utenza più ampio.

Proprio relativamente alla maggiore affluenza che l'introduzione del programma genererà, si evidenzia un impatto peggiorativo nelle tempistiche relative all'attività di analisi dei *test* (-1,00 *versus* -0,14, *p-value* = 0,013), di refertazione (-1,05 *versus* -0,14, *p-value* = 0,008) e nella comunicazione dell'esito (-1,09 *versus* -0,09, *p-value* = 0,004). Ciò in ragione dell'aumentato bacino di popolazione cui il laboratorio analisi si trova a fronteggiare, e anche dell'incrementato numero di soggetti che risulteranno con la mutazione.

Di contro, l'introduzione del programma di *screening* generale comporta un miglioramento, rispetto al programma *standard*, nel percorso di presa in carico e gestione della persona con FC, grazie all'attività di diagnosi precoce (1,32 *versus* 0,23, *p-value* = 0,029).

Nel lungo termine, assumendo, pertanto, un orizzonte temporale di 36 mesi, le considerazioni espresse dai professionisti in merito alla valutazione dell'introduzione del programma di *screening* rivolto alla popolazione generale variano, come mostrano la tabella e il grafico di seguito proposto.

Tabella 80 – Valutazione qualitativa della dimensione organizzativa (36 mesi)

Impatto sull'organizzazione (36 mesi)	ID	Assenza di un programma di screening rivolto alla popolazione generale	Presenza di un programma di screening rivolto alla popolazione generale	p-value
L'implementazione del programma potrebbe richiedere personale aggiuntivo	1	0,00	0,05	0,333
L'implementazione del programma potrebbe richiedere la formazione del personale responsabile della procedura	2	0,00	-0,09	0,164
L'implementazione del programma richiede la formazione degli operatori di supporto coinvolti nei processi interessati	3	0,00	-0,09	0,164
Riunioni necessarie per la gestione del programma	4	-0,05	-0,64	0,003
Nuovi spazi necessari per implementazione del programma	5	0,00	-0,09	0,164
Nuovi arredi necessari per implementazione del programma	6	0,00	-0,09	0,164
Impatto del programma sui processi interni alle Unità Operative che sono coinvolte dallo stesso	7	0,05	0,41	0,255
Impatto del programma sui	8	0,09	0,95	0,090

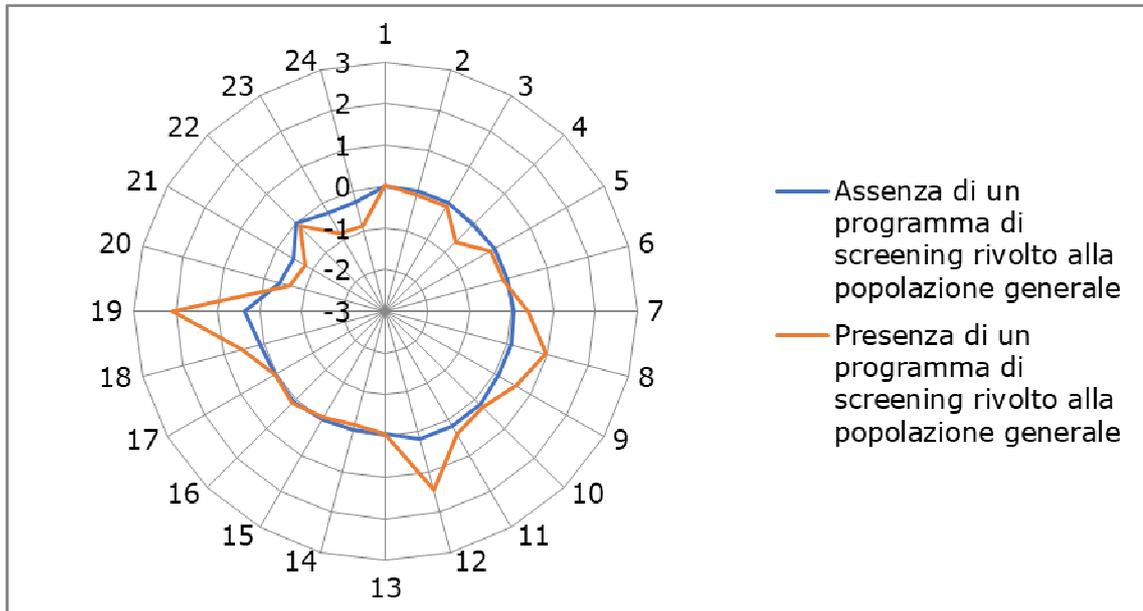
processi di collegamento tra Unità Operative				
Impatto del programma sui processi di collegamento tra Ospedale e Servizi territoriali	9	0,09	0,59	0,167
Impatto del programma sul percorso di gestione della popolazione in fase prenatale	10	0,18	0,27	0,046
Impatto del programma sul percorso di gestione della popolazione in fase pre-concezionale	11	0,18	0,41	0,012
Impatto del programma sulla semplificazione e ottimizzazione del percorso di presa in carico e gestione a seguito di diagnosi precoce (riduzione/semplificazione volume prestazionale)	12	0,18	1,45	0,028
Impatto del programma sulla gestione delle tempistiche di analisi del <i>test</i>	13	-0,05	-0,05	0,582
Impatto del programma sulla gestione delle tempistiche di refertazione del <i>test</i>	14	-0,05	-0,18	0,997
Impatto della tecnologia sulla gestione delle tempistiche di comunicazione dell'esito del <i>test</i>	15	0,00	-0,05	0,669

Impatto del programma sulla necessità di coordinamento degli specialisti coinvolti	16	0,09	0,14	0,621
Impatto del programma sui costi generali di processo	17	0,05	0,05	0,871
Impatto del programma sulla liberazione di risorse organizzative dovuta alla non effettuazione di ulteriori indagini approfondite	18	0,09	0,55	0,036
Impatto del programma sull'accettabilità della stessa da parte dei professionisti sanitari coinvolti	19	0,36	2,09	0,000
Impatto del programma sulla necessità di istituire momenti di counseling psicologico, prima dell'effettuazione del <i>test</i> genetico	20	-0,36	-0,64	0,504
Impatto del programma sulla necessità di istituire momenti di <i>counseling</i> psicologico, a seguito dell'effettuazione del <i>test</i> genetico	21	-0,45	-0,77	0,440
Impatto del programma sulla gestione organizzativa delle informazioni sensibili e genetiche del	22	0,00	-0,09	0,164

soggetto				
Impatto del programma sulla gestione organizzativa della popolazione screenata, a seguito dell'esito positivo del test	23	-0,27	-0,82	0,258
Impatto del programma sull'organizzazione di successive consulenze genetiche specialistiche, a seguito dell'esito positivo del test	24	-0,27	-0,86	0,202
Valore medio		-0,01	0,10	0,195

Legenda: all'interno della tabella sopra proposta, vengono sottolineati in verde gli aspetti significativamente migliorativi della presenza del programma di screening rivolto alla popolazione generale, rispetto alla situazione attuale; vengono sottolineati in rosso, di contro, gli aspetti significativamente peggiorativi della presenza del programma di screening rivolto alla popolazione generale, rispetto alla situazione attuale.

Grafico 4 – Rappresentazione grafica della valutazione qualitativa della dimensione organizzativa di medio periodo



Il grafico *radar* sopra riportato va interpretato e letto focalizzandosi sulle aree delineate dai punteggi ottenuti negli *item* indagati dal questionario proposto per la disamina dei due approcci allo *screening*: più estesa è l'area sottesa alla procedura, migliore sarà la valutazione dell'impatto organizzativo di lungo periodo, correlato alla procedura stessa.

Nel lungo periodo, il consolidamento in pratica clinica delle nuove modalità di gestione comporta una riduzione degli impatti organizzativi negativi.

Gli aspetti positivi evidenziati nella valutazione di breve termine sono consolidati nel lungo termine, con l'aggiunta del fatto che l'estensione dei criteri di eleggibilità per l'effettuazione del *test* del portatore possa avere un impatto migliorativo sul percorso di gestione della popolazione sia nella fase pre-concezionale (0,41 *versus* 0,18, *p-value* = 0,012), sia nella fase prenatale (0,27 *versus* 0,18, *p-value* = 0,046).

In linea generale, nel lungo periodo, si riscontra un impatto organizzativo migliore in caso di effettuazione e implementazione del programma di *screening*, benché non vi sia una differenza statisticamente significativa (0,10 *versus* -0,01, *p-value* = 0,195).

5.7 Impatto sull'equità

5.7.1. Le percezioni dei professionisti coinvolti

Garantire il diritto alla salute e l'equità di accesso ai trattamenti significa offrire i servizi e le prestazioni necessarie, di qualità elevata, nei tempi, nei modi e nei luoghi idonei per le effettive necessità della popolazione, sempre nella logica di perseguire l'appropriatezza terapeutica.

L'accesso non equo alle risorse e alle prestazioni di tipo sanitario è senza ombra di dubbio fonte di ineguaglianza nell'ambito della salute, soprattutto nell'attuale periodo di contingenza economica.

Nella situazione attuale, i soggetti non rientranti nei criteri di eleggibilità per l'offerta del *test* del portatore, se consapevoli dell'elevato rischio di salute associato alla FC hanno la possibilità di effettuare lo stesso facendosi pienamente carico dei costi sanitari correlati. Tali costi variano da un minimo di 250 euro a un massimo di 700 euro, in base alla tecnica applicata e all'interpretazione delle direttive sanitarie regionali (Fondazione per la ricerca sulla fibrosi cistica, 2022).

Il costo del *test* è considerato una barriera per l'effettuazione del *test* del portatore, limitando i professionisti nel proporre lo stesso, soprattutto a quei soggetti che si ritiene non possano farsi carico della spesa sanitaria (Valente *et al.*, 2021).

La situazione che emerge analizzando le evidenze già presenti in letteratura è sintomo di una palese disparità di accesso alle prestazioni sanitarie, indagata più dettagliatamente attraverso un questionario qualitativo sottoposto ai professionisti coinvolti nell'indagine, per rilevare le loro percezioni, fornendo un punteggio variabile da un minimo di -3 a un massimo di +3, in risposta a 8 *item* inerenti alla dimensione equità.

I professionisti, nel rispondere alle domande, hanno assunto il punto di vista del soggetto al quale potrebbe essere offerto il *test* del portatore, con l'obiettivo di identificare categorie di utilizzatori che possono, in qualche modo, essere svantaggiati o avvantaggiati dall'impiego di una procedura innovativa o dalle determinanti che possono individuare una maggiore o minore accessibilità.

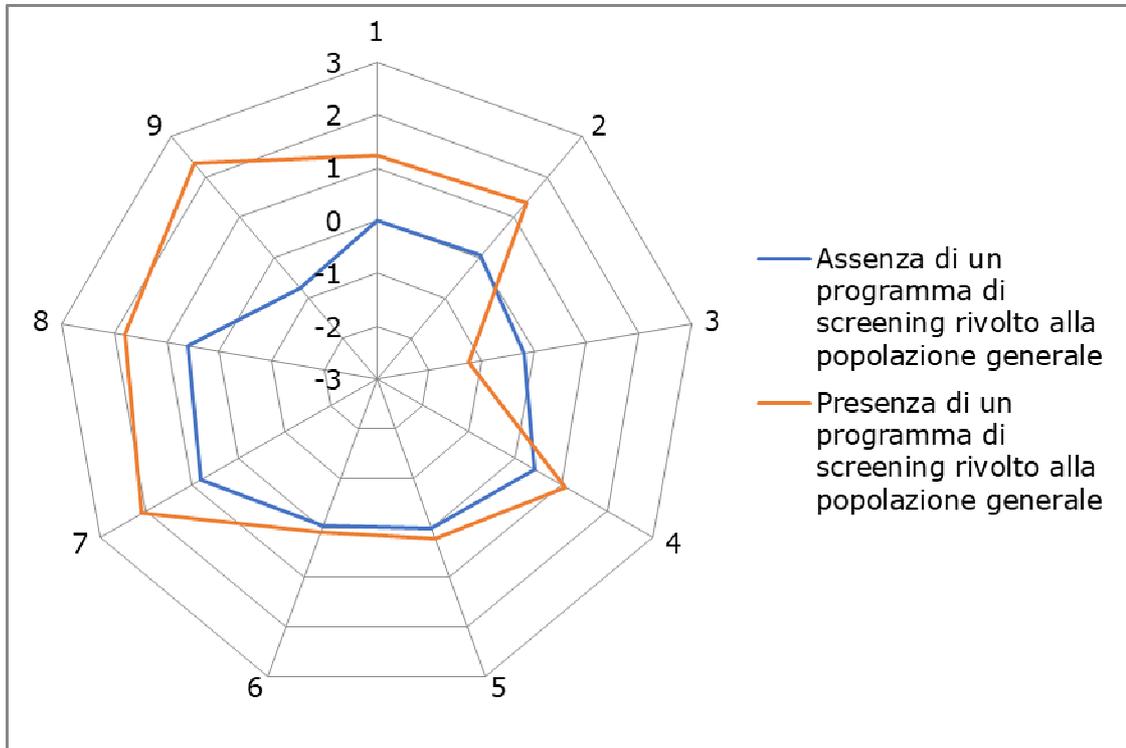
Tabella 81 - Valutazione qualitativa della dimensione di equità

Impatto sull'equità di accesso	ID	Assenza di un programma di <i>screening</i> rivolto alla popolazione generale	Presenza di un programma di <i>screening</i> rivolto alla popolazione generale	<i>p-value</i>
Impatto del programma sull'accessibilità sul territorio e nel contesto locale di riferimento	1	0,00	1,23	0,044
Impatto del programma sull'accessibilità alle categorie protette (popolazione fragile, cronica e con problemi di disabilità)	2	0,05	1,36	0,021
Impatto potenziale del programma sulle liste di attesa	3	-0,18	-1,24	0,052
Impatto del programma sulla capacità di generare fenomeni di migrazione sanitaria in caso di utilizzo	4	0,41	1,09	0,211
Esistenza di fattori che potrebbero impedire a un gruppo o a determinate persone di beneficiare della tecnologia	5	0,00	0,23	0,333
Livello di iniquità del programma rispetto alla popolazione <i>target</i> , sulla base delle specifiche indicazioni	6	-0,05	0,09	0,381
Impatto del programma sulla libertà della popolazione di effettuare scelte specifiche, in riferimento alla propria attività riproduttiva	7	0,82	2,09	0,018

Impatto del programma sulla possibilità di interrompere la gravidanza in modo consapevole, qualora in fase di test effettuato in fase prenatale, lo stesso dovesse risultare positivo	8	0,59	1,81	0,062
Impatto del programma sulla possibilità di limitare l'aggravio economico (<i>willingness to pay</i>) per i cittadini meno abbienti	9	-0,77	2,32	0,000
Valore medio		0,10	1,00	0,036

Legenda: all'interno della tabella sopra proposta, vengono sottolineati in verde gli aspetti significativamente migliorativi della presenza del programma di screening rivolto alla popolazione generale, rispetto alla situazione attuale; vengono sottolineati in rosso, di contro, gli aspetti significativamente peggiorativi della presenza del programma di screening rivolto alla popolazione generale, rispetto alla situazione attuale.

Grafico 5 - Rappresentazione grafica della valutazione qualitativa della dimensione di equità



Il grafico *radar* sopra riportato va interpretato focalizzandosi sulle aree delineate dai punteggi ottenuti negli *item* indagati dal questionario proposto per la disamina dei due approcci allo *screening*: più estesa è l'area sottesa alla procedura, migliore sarà la valutazione dell'impatto sull'accessibilità generale alle cure (quindi sull'equità), correlato alla procedura stessa.

L'estensione dell'attività di *screening* a carico del SSN per tutti gli individui in età fertile sembra essere vantaggioso sul profilo di equità di accesso (1,00 *versus* 0,10, *p-value* = 0,036).

Secondo gli esperti, la possibilità di conoscere il livello di probabilità di far nascere un neonato con FC ha un impatto positivo sia sulla libertà della popolazione di effettuare scelte specifiche in riferimento alla propria attività riproduttiva (2,09 *versus* 0,82, *p-value* = 0,018) sia sull'aggravio economico per i cittadini meno abbienti per quanto concerne la possibilità di effettuare esami diagnostici e genetici maggiormente dettagliati e

approfonditi durante il percorso di gravidanza (2,32 versus -0,77, *p-value* = 0,000).

5.7.2. Le percezioni della popolazione: interviste a persone con FC, familiari e popolazione generale

Le interviste a persone con FC, familiari e popolazione generale hanno affrontato queste aree principali relative alla dimensione di equità:

- Ci sono gruppi di persone con FC che non hanno **accesso alle terapie**?
- Ci sono fattori che potrebbero **impedire a una persona o a un gruppo di persone di accedere** allo *screening*?
- Vi è la disponibilità a **pagare** individualmente il *test*, quale è la soglia di accettabilità?
- Vi è la disponibilità a recarsi in **regioni diverse** per accedere a un eventuale *screening*? Le persone si sposterebbero?

Le interviste sono state condotte seguendo la traccia di una guida all'intervista con domande predefinite, adattata alla disponibilità delle persone ad affrontare certi temi e agli argomenti suggeriti dalle persone. Alcuni soggetti non hanno risposto direttamente a talune domande, parlando invece di temi correlati, alcune hanno anticipato le tematiche senza bisogno di domande esplicite.

Per facilitare la lettura, i risultati principali sono illustrati di seguito in tabelle, per gruppo di interesse (persone con FC, genitori, popolazione generale). I percorsi di risposta delle persone intervistate sono tracciati attraverso i colori.

La frequenza degli argomenti e delle risposte è funzionale a una lettura generale. Per la natura delle interviste descritte sopra, le frequenze riportate in tabella non sono da considerarsi esaustive ma vanno lette alla luce della descrizione testuale dei risultati.

Tabella 72 – Intervista alle persone con FC, in riferimento ad aspetti sull'equità

Persone con FC n. 9										
ID		4	8	1	5	7	9	2	3	6
	tot									
Barriere a servizi, cure...per una persona o gruppi di persone										
nessuna	2									
In passato problemi di approvvigionamento alcuni farmaci	1									
Differenze regionali	5									
Disparità: se hai o meno mutazione giusta per il farmaco	1									
Barriere all'accesso a eventuale screening										
Nessuno in particolare	2									
Dover pagare	1									
Motivi religiosi	2									
Motivi culturali	2									
Barriere ambientali	1									
Difficoltà a raggiungere persone con più bassa scolarità e meno accesso a servizi sanitari	1									
Vivere nei sobborghi di una città / tipo di scuola frequentata – disuguaglianze sociali	1									
Barriere psicologiche ("io sono sano", "a me non capita")	2									
Tempi attesa a seconda della regione	1									
Pagherebbe? No	2									
Pensa che debba essere gratuito?										
Sì	5									
Sì – se necessario, chi ha disponibilità può pagare un ticket	4									
Andrebbe in altra regione? Sì	2									

Offerta in altra regione o a distanza può essere una barriera?										
<i>Sì</i>	3									
<i>Dipende da cosa una persona si aspetta di decidere in base all'info che ottiene</i>	1									

Due persone hanno detto di aver sentito parlare dello *screening* del portatore di FC, una ha detto di non averne mai sentito parlare, quattro hanno detto di sì ma hanno commentato confondendo a tratti lo *screening* del portatore con il *test* del portatore ai familiari.

L'eterogeneità regionale nel fornire servizi sanitari – farmaci, trattamenti, cure domiciliari – e dei centri fibrosi cistica è stata presentata come barriera ai servizi dalla maggior parte delle persone intervistate, alcune delle quali hanno sottolineato la differenza tra regioni del Nord e del Sud Italia, più svantaggiate. Una persona ha posto l'accento sulla differenza tra i centri che non fanno ricerca e quelli che la fanno, sottolineando il vantaggio di poter essere curati in centri che fanno ricerca, che danno la possibilità di accedere al farmaco sperimentale prima di altri. Una persona ha sottolineato la differenza tra Italia – dove trattamenti e farmaci non devono essere direttamente pagati dalla persona – e gli Stati Uniti.

Un ulteriore elemento di disparità emerso è il fatto di avere o meno la mutazione per cui è indicato il farmaco.

La regionalizzazione è stata indicata come possibile barriera allo *screening* del portatore di FC – in particolare per i tempi di attesa – da una persona. Due persone hanno fatto esplicito riferimento alla difficoltà di raggiungere persone con livello di scolarità minore, più svantaggiate, che vivono in zone periferiche – ponendo l'accento sulla necessità di informare e formare le persone fin dalla scuola, fare interventi di educazione alla salute e sessuale, e prevedere interventi fuori dal contesto scolastico per le fasce di popolazione che non frequentano la scuola.

Barriere culturali o religiose sono state indicate come risposta alla domanda puntuale da due persone, una delle quali ha detto di considerarle superabili dal momento in cui si tratterebbe di una possibilità – rimessa alla libertà personale. Una ulteriore barriera indicata – di carattere psicologico – è la convinzione di essere sani. Due persone hanno risposto che non ci dovrebbero essere barriere particolari all'accesso, una di queste ha

menzionato il fatto che le donne in gravidanza compiono già altri esami e dunque non ci dovrebbero essere problemi.

Infine, una persona si è focalizzata sulle modalità per favorire l'accesso allo *screening* – menzionando il medico di base e la farmacia come due punti di informazione, la scuola, giornate di sensibilizzazione, reti già in essere come ulteriori canali di disseminazione per far conoscere la FC e lo *screening*.

Tutte le persone ritengono che un eventuale *screening* debba essere gratuito. Come opzione secondaria, alcune persone hanno espresso la possibilità del pagamento di un *ticket* minimo.

Alcune considerano il dover pagare un eventuale *test* di *screening* come una barriera all'accesso – anche alla luce della scarsa conoscenza della malattia nella popolazione generale, e delle possibili difficoltà di comunicare obiettivi e ricadute di un eventuale *screening*. Alcune persone sarebbero disponibili a pagare una cifra per accedervi, considerando che conoscono la malattia e il carico quotidiano.

La disponibilità di un eventuale *screening* in un'altra regione è considerata come una barriera da chi ha risposto. Il servizio viene richiesto su tutto il territorio.

Tabella 73 – Intervista ai genitori di persone con FC, in riferimento ad aspetti sull'equità

Genitori n.6							
ID		13	15	14	11	10	12
	tot						
Barriere a servizi, cure...per una persona o gruppi di persone							
nessuna	2						
Ora nessuna, (anni fa) richiesta invalidità	2						
Differenze regionali – regioni sud peggior servizio o accesso farmaci	2						
Barriere all'accesso a un eventuale screening							
Dover pagare	2						
Distanza	3						
Troppi passaggi dalla decisione alla esecuzione	1						
Motivi religiosi	2						
Sfiducia nell'organizzazione / nella scienza	1						
Pagherebbe? Sì							
Pensa che debba essere gratuito?							
Sì	5						
Sì – anche come percezione – messaggio							
Sì – solo se necessario, chi ha disponibilità può pagare un ticket	2						
Andrebbe in altra regione? Sì							
Offerta in altra regione o a distanza può essere una barriera? Sì	3						

Quattro persone hanno detto di aver sentito parlare dello *screening* del portatore di FC, due hanno dato una risposta incerta, con parziale sovrapposizione tra *screening* e *test* del portatore.

Solo due persone hanno indicato possibili barriere ai servizi, associati alla eterogeneità regionale.

Altre persone non hanno segnalato particolari situazioni di difficoltà di accesso ai servizi. Una ha sottolineato la differenza dei servizi per la FC disponibili in Italia – accesso ai farmaci, cure – rispetto all'estero.

Le barriere all'accesso a un eventuale *screening* indicati con maggior frequenza sono il dover pagare, il doversi spostare in un'altra regione e i motivi religiosi. Una persona ha suggerito un percorso che preveda pochi passaggi dal punto di vista operativo. Una difficoltà associata al singolo individuo – a fronte di una capacità organizzativa dello stato e del servizio sanitario – è stata sollevata da una persona, che ha fatto riferimento al vaccino anti-Covid e alle resistenze infondate di chi non voleva vaccinarsi.

Tutte le persone ritengono che un eventuale *screening* debba essere gratuito. Come opzione secondaria, due persone hanno espresso la possibilità del pagamento di un *ticket* minimo per chi ha la disponibilità. Un ulteriore motivo a favore della gratuità – oltre al permettere a tutti di accedere – è il messaggio indiretto che lo stato, la sanità si occupa della FC e si prende carico di una situazione che considera rilevante.

L'offerta dello *screening* in una regione diversa o distante è ritenuta da diverse persone intervistate come una barriera all'accesso. Due di queste hanno sottolineato che la non conoscenza della malattia porterebbe a non spostarsi. Una sola persona ha detto esplicitamente che si sposterebbe in altra regione per farlo, che consiglierebbe di farlo, che sarebbe andato se avesse saputo.

Tabella 74 – Intervista alla popolazione generale, in riferimento ad aspetti sull'equità

Popolazione generale n.7								
ID		PG 14	PG 11	PG 13	PG 12	PG 16	PG 17	PG 15
	tot							
Barriere all'accesso a eventuale screening								
Dover pagare	2							
Come raggiungere zone periferiche o disagiate, possibile canale: scuola	1							
Livello istruzione che si lega a senso etico religioso – mentalità chiusa	1							
Diffidenza nella scienza da parte di fasce svantaggiate da un punto di vista socioculturale	1							
Fetta di popolazione non vuole sapere, non parteciperebbe; possibile soluzione: campagna nelle scuole	1							
Occorre partire dal medico di base	1							
Potrebbe aiutare cittadinanza e portatori di FC nell'aver maggiore accessibilità a test e diagnosi?								
Una campagna a livello nazionale ha impatto, come quando a noi donne chiamano per fare il Pap test...	1							
Pagherebbe?								
Sì	1							
Sì se somma equa	2							
Sì, se ho info per capire quanto è importante per me ("più ho info per capire più disposta a pagare")	1							
No	1							
Pensa che debba essere gratuito?								
Sì	4							
Sì – solo se necessario, chi ha disponibilità può pagare un ticket/ quota	1							

Dipende dalla quota. Una fascia di pop non lo farebbe neanche gratis. È questione etica di ciascuno	1							
Andrebbe in altra regione?								
Sì	3							
Chiederei un consulto al mio medico	1							
No – a meno che all’interno della mia famiglia non sapessi che c’è alta probabilità di essere portatore.	1							

Tre persone sanno cosa è la FC, perché conoscono una persona con FC (motivi personali o lavorativi), due hanno letto informazioni dal foglio informativo ricevuto o su internet, in occasione dell’intervista.

La maggioranza (cinque persone) ha detto di non conoscere lo *screening* del portatore di FC.

Considerando la scarsa conoscenza della FC o delle caratteristiche principali di uno *screening* del portatore, e la parziale confusione di alcuni aspetti, le interviste alla popolazione generale sono risultate meno focalizzate sulle domande o sui temi predefiniti. Le interviste sono state condotte toccando comunque gli argomenti principali, ma adattando alcune domande al livello di conoscenza del tema e di interesse delle persone intervistate. In alcune interviste alcuni temi specifici non sono stati affrontati in modo puntuale, come illustrato nella tabella e riportato di seguito.

Alcune persone hanno confuso in alcuni commenti lo *screening* del portatore e quello della FC.

Due persone indicano il pagamento di un eventuale *screening* come barriera all’accesso. Due indicano fattori associati allo stato socioculturale, in particolare al livello educativo. Una persona pone l’accento sulla necessità di raggiungere le fasce disagiate, che vivono in contesti periferici- per esempio, e di considerare la scuola come canale di informazione e formazione. L’altra persona intervistata associa il livello di istruzione a un senso etico religioso connotato da una mentalità chiusa, contraria a questo tipo di *screening*. Questa stessa persona indica il basso livello di istruzione associata a una immotivata scarsa fiducia nella scienza che porta a non accedere a questo tipo di *screening*. La resistenza di una fascia di popolazione che preferisce non sapere – atteggiamento generale verso possibili problemi di salute – è indicata da una persona, che suggerisce un

intervento di comunicazione nelle scuole. Il medico di base come tramite fondamentale tra cittadino e ospedale- struttura sanitaria è indicato da una persona.

La domanda "Potrebbe aiutare cittadinanza e portatori di FC nell'avere maggiore accessibilità a *test* e diagnosi?" è stata affrontata in una intervista nello specifico e la persona intervistata ha fatto riferimento all'impatto incentivante che hanno le campagne di *screening* nazionali in atto – per es. quella del Pap *test* – sull'adesione all'esame.

La quasi totalità delle persone ritiene che lo *screening* debba essere gratuito, anche se alcune di queste si sono dette disponibili a pagare una somma equa, o nella misura in cui è chiaro il vantaggio personale di fare lo *screening*. Due persone, come opzione secondaria rispetto alla gratuità, si sono dette favorevoli al pagamento di un *ticket* contenuto. Una di queste ha sottolineato che la scelta di aderire allo *screening* – ancor prima della gratuità o del pagamento di un *ticket* – dipende dall'eticità di ciascuna persona.

Rispetto all'offerta in altra regione, tre persone si sono dette disponibili a spostarsi, una di queste puntualizzando che dipende dalla distanza. Una persona chiederebbe un parere al medico di base in quanto conosce lo stato di salute, le caratteristiche della persona e quindi potrebbe dare un parere sull'opportunità di aderire a uno *screening* – spostandosi.

Una persona ha detto che non si sposterebbe a meno che in famiglia non ci fosse alta probabilità di essere familiare, indicando una parziale confusione tra *screening* alla popolazione e *test* del portatore al familiare.

Sintesi dei risultati principali

L'equità è stata qui esaminata in termini di barriere ai servizi, nonché barriere eventuali allo *screening*.

I punti elencati indicano possibili fattori di discriminazione verso gruppi di persone o condizioni di un individuo:

- Differenze regionali nell'erogazione dei servizi.
- Differenze tra centri di fibrosi cistica.
- Pagamento: per le persone intervistate è una barriera all'accesso (solo chi può pagare accede), per alcuni acuita dalla scarsa conoscenza

della FC nella popolazione generale (solo chi conosce bene di cosa si tratta è disponibile a pagare, se può).

- Doversi spostare in un'altra regione.
- Scarsa conoscenza della malattia (solo chi conosce fa lo *screening*).
- Disuguaglianze sociali.
- Motivi culturali.
- Motivi religiosi menzionati in qualche occasione (cfr. Capitolo 5.8.2.)
- Riferimento a scarsa fiducia nella scienza

È stata sottolineata la necessità di una comunicazione che raggiunga anche fasce con bassa scolarità, svantaggiate, basso accesso ai servizi sanitari, e di formazione nelle scuole.

Ulteriori aspetti correlati all'equità di un eventuale *screening* sono emersi a fronte di domande sugli aspetti etici e sociali – si rimanda al paragrafo relativo per completare i risultati.

5.8 Impatto sociale ed etico

Prima di entrare nel merito dei principali risultati raggiunti dalla disamina della dimensione sociale ed etica, occorre considerare come tale aspetto sia stato presidiato sia in ottica qualitativa sia in ottica quantitativa.

In primis, sono state condotte delle interviste di natura qualitativa sia ai professionisti sanitari sia a persone con FC, familiari, e popolazione generale. Successivamente, si è proceduto alla quantificazione economica del valore di mancata produttività correlata al percorso di presa in carico e cura del soggetto con FC, proponendo un valore che abbraccia sia un orizzonte temporale annuale sia un orizzonte temporale *lifetime*.

5.8.1 Le percezioni dei professionisti coinvolti

L'impatto sociale ed etico è un aspetto significativo da monitorare anche al fine di evitare la possibilità che gli investimenti correlati all'introduzione di una procedura innovativa, che non dimostra un particolare valore aggiunto per la popolazione, sottragga risorse destinate, invece, ad altri interventi ritenuti maggiormente utili ed efficaci.

L'implementazione di una procedura a basso valore aggiunto o senza alcun tipo di valore rischia di portare a incrementi di spesa senza contestuali incrementi di qualità delle cure; inoltre può capitare che alcune tecnologie innovative ed efficaci non vengano rese accessibili a causa della mancanza di risorse economiche che, invece, vengono consumate per tecnologie di minore o non provata efficacia.

Ciò risulta pericoloso a livello di pianificazione dell'offerta sanitaria, ma soprattutto in termini di risposta ai bisogni sempre più crescenti della popolazione: è necessario, infatti, garantire e dare comunicazione agli individui in riferimento alle scelte effettuate a loro vantaggio da parte del sistema, così da evitare che si creino problemi di accessibilità alle cure, soprattutto per le categorie protette.

Come per le altre dimensioni, anche la dimensione sociale ed etica è stata valutata esaminando le percezioni dei professionisti coinvolti (N=24) sulla base di una scala *Likert* a 7 livelli, con dei punteggi variabili da -3 a +3.

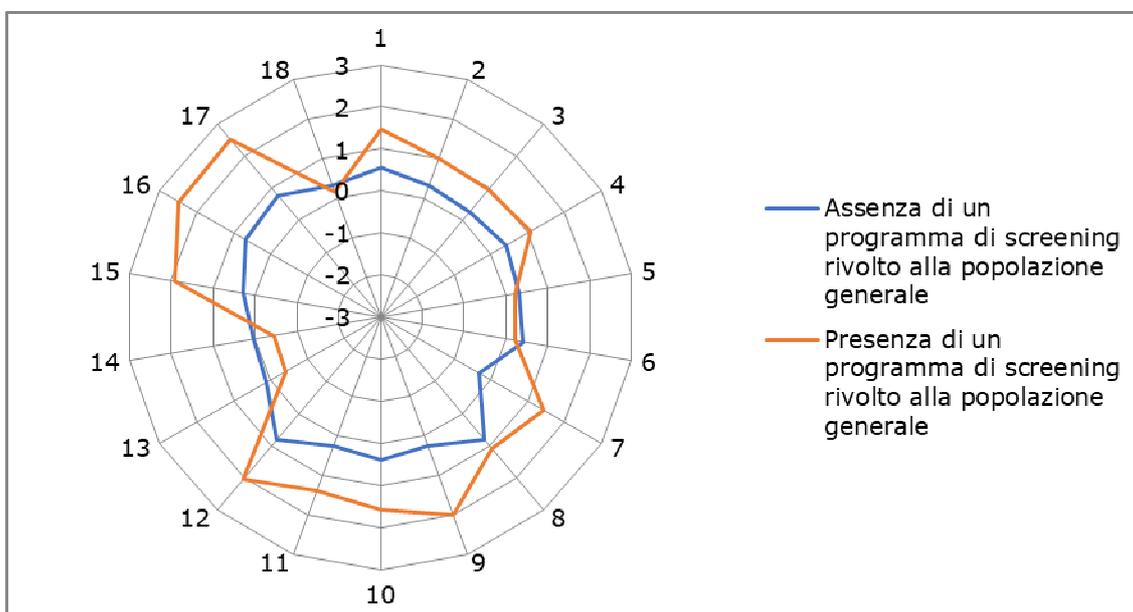
Tabella 75 – Valutazione qualitativa della dimensione sociale ed etica

Impatto sociale ed etico	ID	Assenza di un programma di screening rivolto alla popolazione generale	Presenza di un programma di screening rivolto alla popolazione generale	p-value
Capacità del programma di salvaguardare l'autonomia della popolazione	1	0,55	1,45	0,028
Capacità del programma di salvaguardare i diritti umani	2	0,32	1,00	0,143
Capacità del programma di salvaguardare l'integrità umana	3	0,27	0,95	0,098
Capacità del programma di assicurare dignità umana alla popolazione	4	0,41	1,09	0,093
Capacità del programma di salvaguardare credo e convinzioni religiose	5	0,32	0,23	0,749
Capacità del programma di salvaguardare la <i>privacy</i> della popolazione	6	0,41	0,23	0,57
Impatto del programma sui costi sociali, intesi come quei costi direttamente sostenuti dalla persona coinvolta o dalla sua famiglia, con riferimento alla presa in carico della patologia, a seguito della nascita del bambino con FC	7	-0,32	1,45	0,002
La popolazione in generale può avere un buon livello di comprensione del programma	8	0,82	1,09	0,462
Impatto del programma sulla soddisfazione della popolazione, complessivamente intesa	9	0,27	2,00	0,005
Impatto del programma sulla qualità di vita della popolazione, complessivamente intesa	10	0,41	1,59	0,253
Impatto del programma sulla qualità di vita del nucleo	11	0,27	1,41	0,332

familiare				
Impatto del programma sull'accettabilità della stessa da parte della popolazione generale	12	0,82	2,05	0,006
Impatto del programma sulla paura della stigmatizzazione e della discriminazione a causa del proprio stato genetico	13	0,09	-0,41	0,243
Impatto del programma sull'eventuale difficoltà nel trovare un <i>partner</i> a causa del proprio stato genetico	14	0,05	-0,45	0,213
Impatto del programma sulla diffusione di conoscenze dei <i>test</i> genetici	15	0,27	1,91	0,000
Impatto del programma sulla possibilità da parte della popolazione di compiere una scelta riproduttiva informata	16	0,68	2,50	0,000
Impatto del programma sul miglioramento della consapevolezza procreativa	17	0,77	2,50	0,000
Impatto del programma sulla gestione delle informazioni sensibili e genetiche del soggetto	18	0,32	0,18	0,717
Valore medio		0,37	1,15	0,035

Legenda: all'interno della tabella sopra proposta, vengono sottolineati in verde gli aspetti significativamente migliorativi della presenza del programma di screening rivolto alla popolazione generale, rispetto alla situazione attuale; vengono sottolineati in rosso, di contro, gli aspetti significativamente peggiorativi della presenza del programma di screening rivolto alla popolazione generale, rispetto alla situazione attuale.

Tabella 76 – Rappresentazione grafica della valutazione qualitativa della dimensione sociale ed etica



Il grafico *radar* sopra riportato va interpretato focalizzandosi sulle aree delineate dai punteggi ottenuti negli *item* indagati dal questionario proposto per la disamina dei due approcci allo *screening*: più estesa è l'area sottesa alla procedura, migliore sarà la valutazione dell'impatto etico e sociale, correlato alla procedura stessa.

La disamina della dimensione sociale ed etica mostra come l'introduzione di un programma di *screening* per la FC rivolto alla popolazione generale abbia, secondo la percezione dei professionisti sanitari coinvolti nella valutazione qualitativa, un impatto positivo (punteggio medio generale: 1,15 *versus* 0,37, *p-value* = 0,035).

Aspetti migliorativi si riscontrano, nello specifico, nel miglioramento della consapevolezza procreativa (2,50 *versus* 0,77, *p-value* = 0,000), che di conseguenza, consentirebbe una scelta riproduttiva informata (2,50 *versus* 0,60, *p-value* = 0,000).

Inoltre, l'estensione dei criteri di eleggibilità per l'effettuazione del *test* del portatore può generare un impatto positivo sulla spesa sanitaria a carico della famiglia a seguito della nascita di un bambino affetto da FC, in termini

di mancata produttività correlata alla gestione della patologia (1,45 *versus* - 0,32, *p-value* = 0,002).

Le percezioni dei professionisti coinvolti sono inoltre in linea con alcuni studi di letteratura. Da questo punto di vista, Watson e colleghi (1992) riportano un mutato approccio all'attività riproduttiva tra il periodo precedente all'effettuazione del *test* del portatore e quello successivo, evidenziando come, in coppie a rischio, l'esito del *test* possa spingere a considerare di non avere figli o di interrompere la gravidanza qualora il *test* sia svolto in una fase prenatale.

In riferimento a questo ultimo punto, si riporta come in caso di gravidanza avviata, a fronte di esito positivo del *test* del portatore, il 51% dei casi cesserebbe la gravidanza, a fronte di un 16% che porterebbe avanti la gravidanza e di un 33% incerto sul da farsi (Massie J., 2014).

5.8.2. Le percezioni della popolazione: persone con FC, familiari e popolazione generale

Nella valutazione di aspetti etici e sociali associati a un'eventuale offerta di *screening* del portatore di FC, sono state considerate le aree riportate di seguito nelle interviste a persone con FC, familiari e popolazione generale:

- Quali sono eventuali **vantaggi e svantaggi** dello *screening*?
- Quali **aspettative** hanno gli individui riguardo allo *screening*?
- L'implementazione dello *screening* può influire su **dignità, integrità morale, religiosa e culturale**? Invade la sfera della *privacy*?
- Qual è il **carico della malattia** per persone con FC e i familiari?
- Quali **aspetti** dovrebbero essere **comunicati** riguardo allo *screening*?

Come detto nel paragrafo relativo alla dimensione dell'equità, le interviste sono state condotte seguendo la traccia della guida all'intervista, adattata alla disponibilità delle persone ad affrontare certi temi e agli argomenti portati dalle persone. Alcune non hanno risposto direttamente ad alcune domande, parlando invece di temi correlati, alcune hanno anticipato tematiche senza bisogno di domande esplicite.

Per facilitare la lettura, i risultati principali sono illustrati di seguito in tabelle, per gruppo di interesse (persone con FC, genitori, popolazione generale). I percorsi di risposta delle persone intervistate sono tracciati attraverso i colori. La frequenza degli argomenti e delle risposte è funzionale a una lettura generale. Per la natura delle interviste descritta sopra, le frequenze riportate in tabella non sono da considerarsi esaustive ma vanno lette alla luce della descrizione testuale dei risultati.

In generale, molte persone hanno a volte confuso il *test* del portatore offerto a familiari di persone con FC e lo *screening* del portatore, nonostante le informazioni ricevute attraverso il foglio informativo inviato e la spiegazione dell'intervistatrice in apertura.

Tabella 77 – Intervista alle persone con FC, in riferimento alla conoscenza dello screening del portatore, a potenziali vantaggi o svantaggi percepiti e all'uso di risorse per lo screening

Persone con FC n. 9										
ID		4	8	1	5	7	9	2	3	6
	tot									
Ha mai sentito parlare dello screening del portatore di FC?										
Sì	2									
no	1									
Risposta incerta	4									
Vantaggi										
Sapere	7									
Poter scegliere	4									
Prevenire	4									
Evitare nascita di bambino malato	2									
Evitare sofferenza a bambino e famiglia	1									
Evitare impatto psicologico di diagnosi inaspettata	4									
Risparmio per SSN	4									
Per la popolazione generale e la collettività	1									
Svantaggi										
nessuno	2									
Va a spoetizzare la naturalezza di avere un figlio	1									
Ansia, paura	2									
Economici per la regione	1									
Impatto psicologico negativo su chi ha la malattia	1									
Motivi etici – cernita di persone sane	1									
SSN dovrebbe usare risorse per questo screening	5									

La quasi totalità delle persone con FC intervistate ritiene che lo *screening* del portatore sia vantaggioso, in prima battuta per permettere alle persone di sapere se hanno un rischio di poter avere un figlio con la FC e poter scegliere.

La scelta di non fare figli o interrompere la gravidanza sapendo di essere a rischio di avere un figlio con la FC non è stata data per scontata. Tutte le persone hanno sottolineato il valore di sapere prima, alcune persone hanno usato il termine prevenzione. L'impatto negativo di una diagnosi inaspettata di una malattia sconosciuta è stato descritto da più persone. Molti hanno fatto riferimento alle ricadute di un eventuale *screening* in termini di "risparmio" per l'SSN.

Due persone hanno detto esplicitamente che - considerando il carico della malattia sulla persona e sulla famiglia - lo *screening* può essere un vantaggio anche perché può evitare che nascano bambini malati.

Gli svantaggi identificati sono stati pochi in prima battuta, in particolare associati ad aspetti psicologici, per la popolazione generale - per l'ansia di dover affrontare l'esito dello *screening* e quindi aderire allo *screening*, e per le persone con FC, come argomentato nel successivo punto discusso e riportato di seguito. Due persone hanno inizialmente detto di non trovare svantaggi, per poi indicare rispettivamente l'ansia e la paura, e l'effetto di "spoetizzare" il concepimento e la nascita di un figlio, la loro naturalezza.

Una persona ha portato un punto di vista critico verso lo *screening*, considerandolo vantaggioso dal punto di vista economico e di risparmio per l'SSN, ma con possibile impatto negativo sulle persone con FC. Uno svantaggio associato a un motivo etico rispetto alle persone con FC è stato presentato da un'altra persona, che -pur favorevole allo *screening* - ha espresso il timore che lo *screening* possa essere considerato un modo per fare una cernita delle persone sane, rispetto a quelle più deboli.

Tabella 78 – Intervista alle persone con FC, in riferimento ad aspetti etici e ricadute sulla popolazione dell’offerta dello screening del portatore

Persone con FC n. 9										
ID		4	8	1	5	7	9	2	3	6
	<i>tot</i>									
Potrebbe migliorare qualità di vita, autonomia e benessere dei familiari e della pop. con FC?										
Sì	5			1	1		1		1	1
	<i>Sì</i>			1						
	<i>Saperlo prima permette di gestire e decider - consapevolezza</i>				1		1			1
	<i>Evita sofferenze per genitori e persone con FC</i>						1			
	<i>Maggiore conoscenza FC aiuta le persone con FC,</i>								1	
	<i>Maggior numero di portatori possibili maggiori fondi per ospedali</i>								1	
	<i>Fiducia nella scienza – la scienza fa passi utili</i>				1					
No	1					1				
	<i>Possibile Impatto psicologico negativo su chi ha FC</i>					1				
	<i>Variabilità malattia e nuovi farmaci tolgono motivazione legata alla qualità di vita bassa</i>					1				
	<i>Asso di malati non può sostenere un progetto così</i>					1				
Aspetti etici (proposti dalla intervistatrice)										
	<i>La parte etica - associata alla scelta- è preponderante</i>							1		

La quasi totalità delle persone ritiene che lo *screening* possa migliorare la qualità della vita delle persone con FC e dei familiari. Sapere e avere consapevolezza per decidere sono gli aspetti più menzionati. Altri motivi sono la possibilità di un maggiore investimento pubblico una volta aumentato il numero dei portatori, e il fatto di aderire a un intervento frutto del progredire scientifico, in un atteggiamento di fiducia verso la scienza.

Alla domanda sulle ricadute rispetto alle persone con FC, la persona intervistata che ha sostenuto una posizione critica ha chiarito il cambiamento nel tempo della propria posizione rispetto allo *screening* – virata al negativo - alla luce della disponibilità dei farmaci per la FC, che danno un miglioramento notevole della qualità della vita. La razionalità di uno *screening* del portatore passerebbe da una considerazione sulla qualità della vita delle persone, a una considerazione esclusivamente economica. Secondo la persona che ha portato questa prospettiva, una associazione di malati non dovrebbe sostenere uno *screening* di questo tipo.

Due persone hanno portato il punto di vista critico di altre persone con FC: alcune persone con FC possono reagire all'offerta di uno *screening* del portatore sentendosi rifiutate dalla società.

Poche persone hanno affrontato aspetti etici in modo esplicito e li hanno considerati come fondamentali da affrontare. L'intervistatrice ha proposto alcuni argomenti solitamente discussi in questo ambito per ampliare i riscontri delle persone intervistate.

Alcune persone hanno riconosciuto la portata etica, ma l'hanno considerata associata alla sfera decisionale individuale o della coppia, non correlata all'offerta di *screening* come intervento di salute, visto come un'occasione non problematica da questo punto di vista perché non obbligatoria.

Poche persone hanno citato esplicitamente criticità per motivi religiosi, morali, motivi associati a uno *screening* genetico.

Durante l'intervista, molte persone hanno espresso una serie di indicazioni pratiche e operative perché lo *screening* sia accettabile e accettato. Una persona ha auspicato che lo *screening* sia obbligatorio, come modalità perché tutti si confrontino con questa possibilità.

Se per la grande maggioranza delle persone intervistate lo *screening* dovrebbe essere esteso a tutti, due persone ritengono invece che debba essere offerto solo alle coppie che esprimono l'intenzione di avere figli, anche per limitare e circoscrivere il rischio che venga considerato un modo

di selezionare persone senza la malattia. Con questo obiettivo viene ipotizzata l'offerta di uno *screening* per più condizioni genetiche. La necessità di supportare una preparazione etica delle persone, per dare strumenti decisionali rispetto all'offerta, e di incentivare l'educazione nelle scuole è ribadita rispettivamente da due persone in particolare.

Tabella 79 – Intervista alle persone con FC, in riferimento alle modalità di comunicazione correlate all'offerta dello screening del portatore alla popolazione generale

Persone con FC n. 9										
ID		4	8	1	5	7	9	2	3	6
	tot									
Comunicazione										
Spiegare semplicità dell'esame e implicazioni, possibilità di conoscere e scegliere	1		1							
Spiegare adeguatamente la malattia senza caricare di ansia	1		1							
Info accattivante, che arrivi al punto, senza giri di parole, d'impatto, impressionare	1			1						
Far conoscere cosa c'è dopo, la vita con la FC	1			1						
Info più neutrale possibile, no connotazioni o riferimento a implicazioni rispetto al dopo, a scelte	1				1					
Puntare sul fatto di avere consapevolezza su quello che si è, che si ha, prospettiva di salute	1									1
Puntare su percorso di counseling per evitare che le persone si spaventino	1									1
Trasparenza senza spaventare né sottovalutare	1								1	
Pericolo: dare a persone con FC la percezione che, a giudizio della società, sarebbe meglio non fossero nati	1					1				
Molta sensibilità per evitare che pers. intendano che non vogliamo far nascere bambini deboli	1						1			
Evitare che che famiglie e persone con FC si sentano abbandonati	1						1			
Far capire che la ricerca per la cura continua	1						1			
Frequenza, probabilità, eventuale gravità con messaggio rapido	1							1		
Lettera a casa come per altri esami	1	1								

Rispetto alla comunicazione, le posizioni vanno dal dare informazioni chiare e precise evitando di causare ansia, in maniera definita neutrale, al dare informazione d'impatto.

Qualche persona suggerisce di far conoscere la vita con la FC, e il fatto che si possa scegliere, una persona invita a non focalizzarsi su eventuali scelte successive ed a presentare lo *screening* come occasione per avere ulteriori informazioni sul proprio stato di salute.

Due persone in particolare sottolineano l'importanza di fare una comunicazione che consideri l'effetto sulle persone con FC evitando che si sentano abbandonate, o l'idea che la società pensi che sarebbe meglio non fossero nate, affrontando anche il tema della ricerca futura per farmaci e trattamenti.

A fine intervista è stata fatta una domanda su argomenti non affrontati che la persona ritenesse importanti, le cui risposte vengono riportate nella tabella di seguito proposta.

Tabella 90 – Intervista alle persone con FC, in riferimento ad altri argomenti considerati importanti

Persone con FC n. 9									
ID	4	8	1	5	7	9	2	3	6
Vuole aggiungere altro?									
<i>Ribadendo la mia posizione a favore dello screening, tengo a dire che sono rispettosa di chi decide diversamente, di affidarsi alla sorte, al destino. Però la possibilità di conoscere e scegliere non ha prezzo, è preziosissima.</i>									
<i>Mi premeva riportare ciò che ho sentito nella mia associazione</i>									
<i>Continuare a ragionare con i pazienti fino all'ultimo tavolo decisionale</i>									
<i>Importanza della struttura di riferimento. Immagino i genitori di un paese sperduto, quale è la struttura più vicina? Quello condiziona la vita</i>									
<i>Ci tenevo a sottolineare l'aspetto psicologico, la prima cosa da fare è affiancare la persona psicologicamente. A me e miei genitori nessuno aveva detto o offerto...</i>									

Percezioni, opinioni e attitudini rispetto allo *screening* sono associati anche al modo di vivere la malattia e all'effetto della malattia sulla vita quotidiana nelle persone. Come atteso, la percezione non è necessariamente associata a un livello di gravità clinica della malattia. Per esempio, tra le persone intervistate, alcune persone sottoposte a più trapianti sembrano vivere la malattia in modo meno limitante di persone con condizioni cliniche meno gravi.

Questa indagine qualitativa non ha l'obiettivo di associare le risposte al carico di malattia – percepito o in termini di condizioni cliniche emerse durante l'intervista. È stata fatta una domanda sul carico della malattia nella vita quotidiana, della quale, nel seguito, viene riportato un prospetto generale.

Tabella 91 – Intervista alle persone con FC, in riferimento al carico della malattia

Carico della malattia – condizioni cliniche	tot
Trapianto/trapianti	3
Terapie costanti	8
Uso farmaco modulatore	2
Carico di malattia percepito espresso da persone intervistate	
Pesante	5
Medio-affrontabile	4

Come indicato nella sezione introduttiva, sono stati coinvolti anche sei genitori di soggetti affetti da FC.

In prima istanza, si è chiesto agli intervistati quale fosse il livello di conoscenza generale correlato al *test* del portatore, illustrandone potenziali vantaggi o svantaggi percepiti.

Tabella 80 – Intervista ai genitori di persone con FC, in riferimento alla conoscenza dello screening del portatore, a potenziali vantaggi o svantaggi percepiti e all'uso di risorse per lo screening

Genitori n.6							
ID		13	15	14	11	10	12
	<i>tot</i>						
Ha mai sentito parlare dello screening del portatore di FC?							
Sì	4						
No							
Risposta incerta	2						
Vantaggi							
Sapere	6						
Poter scegliere	1						
Prevenire o accettare	1						
Educare a responsabilità soggettiva e di coppia	1						
Evitare nascita di bambino malato	2						
Evitare impatto psicologico di diagnosi inaspettata	4						
Risparmio per SSN	4						
È progresso della scienza – della ricerca – fiducia nella scienza	2						
Svantaggi							
SSN dovrebbe usare risorse per lo screening	6						

Quattro persone intervistate conoscevano lo *screening* del portatore FC, una ha chiesto chiarimenti (vorrebbe dire mappare i portatori?), una ha risposto di conoscere la diagnosi di FC.

Tutte le persone hanno indicato come vantaggio il fatto di conoscere, di sapere - considerato un valore in sé, come in molte interviste a persone con FC. Qualche persona ha specificato che il sapere permette di poter fare una scelta - in un senso o nell'altro - sapendo a cosa si va incontro, due persone hanno chiaramente detto che eviterebbero la nascita di un bambino malato. Molte persone intervistate hanno rimarcato il vantaggio di evitare

ad altre persone l'esperienza da loro vissuta della diagnosi di FC del figlio, quando erano totalmente ignari della malattia. Diverse persone hanno fatto riferimento al forte impatto emotivo e psicologico della diagnosi. Quasi tutte le persone hanno messo l'accento sul risparmio che avrebbe l'SSN, considerando i costi di una persona con FC. Nessuna persona ha indicato svantaggi e tutte erano favorevoli allo *screening*.

Tabella 81 – Intervista ai genitori di persone con FC, in riferimento ad aspetti etici e ricadute sulla popolazione dell'offerta dello screening del portatore

Genitori n.6							
ID		13	15	14	11	10	12
	<i>tot</i>						
Potrebbe migliorare qualità di vita, autonomia e benessere di familiari e persone con FC?							
Sì	5						
<i>Sì assolutamente</i>		■					
<i>Saperlo prima permette di gestire e decidere</i>			■				
<i>Sì per evitare sofferenze per genitori e persone con FC, ma per qualcuno entra in gioco aspetto religioso</i>					■		
<i>Se in famiglia entra malato con FC sei avvantaggiato perché conosci già la malattia</i>							■
<i>Maggiore conoscenza FC aiuta le persone con FC a non dover spiegare</i>						■	
Aspetti etici (proposti dalla intervistatrice)							
Nessun problema etico (considerando che <i>screening</i> non è obbligatorio)	2	■		■			
Entrano in gioco aspetti religiosi per qualcuno	1				■		
Chiama in causa coscienza, bisogna essere razionali, saper decidere	1		■				
Ricadute su pop. generale							
Positive (vedi vantaggi)	6	■	■	■	■	■	■
Possibile ansia – carico per giovani coppie	1	■					
Condizioni (non era una domanda specifica)							
Non obbligatorio	3	■		■			■
Obbligatorio	1		■				
Esteso a tutti	4	■	■		■	■	

A inserimento graduale	1						
------------------------	---	--	--	--	--	--	--

La stragrande maggioranza ritiene che lo *screening* avrebbe ricadute positive sulla qualità di vita di familiari e persone con FC, per evitare sofferenze, e – come coppia – per poter scegliere. Una persona all’inizio ha avuto difficoltà a immaginare ricadute positive per le persone con FC, arrivando poi a considerare che una maggior conoscenza della malattia nella popolazione possa essere vantaggiosa anche per le persone con FC. Un’altra persona ha portato un argomento analogo. Una persona ha indicato possibili difficoltà legate a motivi religiosi, per qualcuno.

A fronte di una mancanza di discussione su potenziali aspetti etici critici, l’intervistatrice ha proposto alcuni argomenti per avere riscontri più ampi. La maggior parte delle persone non ritiene che lo *screening* abbia aspetti etici da considerare perché la scelta di aderire è volontaria e le scelte successive sono personali. La questione è stata spostata sulla necessità di fare informazione. Diverse persone hanno considerato che la scelta successiva debba tenere conto del rischio. Una persona in particolare è stata molto critica sostenendo che non è corretto decidere in merito a questo *screening* considerando aspetti etici, che invece riguardano scelte successive e appartengono alla sfera privata (si veda ultima tabella). Qualche persona ha considerato che lo *screening* potrebbe chiamare in causa motivi religiosi, un’altra che la scelta richiede comunque capacità di decidere e razionalità, chiamando in causa la coscienza di ciascuno. Questa persona ritiene che lo *screening* vada fatto obbligatoriamente, e poi la scelta spetti ai genitori. La maggior parte delle persone invece ritiene che lo *screening* non debba essere obbligatorio e debba essere esteso a tutti.

Le ricadute sulla popolazione generale sono considerate positive da tutte le persone intervistate. Una ha considerato la possibile ansia generata in un momento delicato della vita come quando si vogliono avere figli, ma ha sottolineato il vantaggio rispetto a non sapere.

Tabella 82 – Intervista ai genitori di persone con FC, in riferimento alle modalità di comunicazione correlate all’offerta di screening del portatore alla popolazione generale

Genitori n.6							
ID		13	15	14	11	10	12
	tot						
Comunicazione							
Puntare sul tempo che portano via le terapie – “spaventare un po”	1						
Campagna reale, di impatto, non addolcita, con dettagli di cosa è FC	1						
Informazione che incoraggi e non spaventi	1						
Informazione che incuriosisca, faccia riflettere senza dare angoscia	1						
Usare una sorta di filtro, porre attenzione	1						
Info anche da ginecologi e MMG (da formare, o che siano tramite organizzativo per il test)	3						
Campagne info su varie patologie	1						

Sono emerse due posizioni principali. Una propria di chi vorrebbe una comunicazione che incoraggi, incuriosisca e faccia riflettere, ma che sia ben calibrata per non dare angoscia. L’altra sostiene la necessità di una campagna di impatto, che descriva nei dettagli cosa è la FC, che “spaventi un po”.

A fine intervista è stata fatta una domanda su argomenti non affrontati che la persona ritenesse importanti. In tabella sono riportate le risposte.

Tabella 83 – Intervista ai genitori di persone con FC, in riferimento ad altri argomenti da mettere in luce

Genitori n.6					
ID		13	15	14	11
Vuole aggiungere altro? Altri argomenti importanti?					
Grazie allo screening evitare ad altre mamme il dolore che ho vissuto io					
Centri trapianti e centri FC vanno per compartimenti stagni e invece dovrebbero essere più collaborativi					
L’argomento etico non tocca lo screening. A me scoccia che si					

valuti alla luce di questioni che vengono dopo. Tema è tutto gestibile con l'informazione

Questa indagine qualitativa non ha l'obiettivo di associare le risposte al carico di malattia – percepito o in termini di condizioni cliniche emerse durante l'intervista. È stata fatta una domanda sul carico della malattia nella vita quotidiana, in riferimento alla condizione clinica del figlio/della figlia. Le risposte ottenute sono riassunte nel seguito.

Tabella 84 – Intervista ai genitori di persone con FC, in riferimento al carico della malattia

Carico malattia – condizioni cliniche del figlio o figlia con FC	tot
trapianto/trapianti	2
terapie costanti	4
pochi sintomi	2
Uso farmaco modulatore	1
Carico di malattia percepito espresso da persone intervistate	
Percezione del carico: pesante	2
Percezione del carico: medio-affrontabile	3

Come altro gruppo di riferimento, sono state coinvolte anche sette persone appartenenti alla categoria "popolazione generale", poiché popolazione non affetta da FC e senza familiarità con la patologia indagata.

Tabella 85 – Intervista alla popolazione generale, in riferimento alla conoscenza dello screening del portatore, a potenziali vantaggi o svantaggi percepiti e all'uso di risorse per lo screening

Popolazione generale n.7								
ID		PG 14	PG 11	PG 13	PG 12	PG 16	PG 17	PG 15
	<i>tot</i>							
Ha mai sentito parlare di fibrosi cistica?								
Sì	3							
No	1							
Letto vostre informazioni/cercato informazioni per intervista	2							
Ha mai sentito parlare dello screening del portatore di fibrosi cistica?								
No	5							
Risposta incerta	1							
Parteciperebbe?								
Sì	6							
<i>Non ho intenzione di fare figli ma per dare contributo, sangue da mappare, per la scienza</i>								
<i>No Anche programmando una gravidanza non lo farei per resistenze che può sollevare (vedi svantaggi)</i>	1							
Vantaggi								
Avere informazioni	1							
Conoscenza su malattia	1							
Consapevolezza – poter scegliere	3							
Conoscere proprio stato di salute	1							
Conoscere se feto ha qualcosa	1							
Sapere per attrezzarsi ad affrontare	1							
Vantaggi per chi ha familiarità - consapevolezza sulle scelte possibili	1							
Vantaggi se offerto a chi esprime intenzione di avere figli: consapevolezza su possibilità di avere figlio con FC	1							
Evitare nascita di bambino malato	1							
Risparmio per SSN	1							
Essere utile alla ricerca – fiducia nella scienza	3							

Svantaggi								
Può porre problematiche ai genitori rispetto alle scelte da fare	1	■						
Impatto psicologico	4	■	■			■		■
<i>Senso di colpa associato a malattia genetica</i>	1							■
<i>Sapere di mettere al mondo una persona con aspettativa di vita breve o che SSN non è in grado di curare efficacemente in tutte le regioni</i>	1							■
Cambiamento nelle scelte rispetto a prima di sapere	1		■					
Dispendio economico: resistenza nel nostro Paese a questo tipo di <i>screening</i>	1			■				
SSN dovrebbe usare risorse per questo screening								
Sì	7	■	■	■	■	■	■	■
<i>Tenendo conto dei punti detti (vd vantaggi e condizioni)</i>		■						
<i>Scelta a seconda delle regioni per es dove incidenza è maggiore</i>			■					
<i>Non solo per FC ma per qualsiasi altro screening</i>						■		
<i>Se è malattia che porta conseguenze nefaste è bene interrogarsi sul fatto di utilizzare risorse</i>							■	

Tre persone su 7 conoscevano la FC, due perché conoscono una persona con FC, una per lavoro. Un paio di persone ha dato risposte a volte non coerenti tra loro e poco mirate all'argomento.

Nelle interviste a volte le persone hanno sovrapposto *screening* del portatore e *screening* della FC.

La maggior parte parteciperebbe, una persona per un eventuale apporto alla ricerca, non volendo fare figli. I vantaggi principali sono associati alla conoscenza, della malattia e del rischio di essere portatori, per poter scegliere se avere o meno un figlio, o per poter effettuare scelte informate e consapevoli in caso si decida di avere un figlio. Il vantaggio per alcune persone è associato all'offerta a persone o coppie che intendono avere figli. Una persona ha fatto riferimento all'esame prenatale. Una persona ha detto che si eviterebbe la nascita di un figlio malato, in un caso è stato menzionato il risparmio per l'SSN. Una persona ha fatto riferimento alla familiarità come condizione per uno *screening* vantaggioso, lasciando ipotizzare una confusione tra *screening* e test del portatore a familiari di persone con FC.

In tre interviste è stata menzionata la scienza come elemento che permette progressi e questi tipi di *screening*.

Le ricadute psicologiche sono gli svantaggi più nominati e discussi. Due persone hanno sottolineato rispettivamente il senso di colpa possibile dei genitori di fronte a un rischio di malattia genetica di un eventuale figlio, e l'impatto psicologico di sapere di mettere al mondo una persona con una malattia con aspettativa di vita breve e per cui l'SSN non garantisce cure efficienti in tutte le regioni. Una persona in particolare ha indicato il rischio di organizzare uno *screening* di questo tipo – con dispendio di risorse- in un Paese che ha resistenze rispetto a questi interventi – per mentalità e cultura - e rispetto alla scienza. Quasi tutte le persone intervistate dicono che l'SSN dovrebbe investire risorse in questo *screening* – considerando i punti discussi, per es. l'offerta a coppie che hanno intenzione di avere figli. Una posizione sembra più titubante, altre hanno proposto un investimento anche in altri *screening*, o un'offerta in regioni dove l'incidenza della malattia è maggiore.

Tabella 86 – Intervista alla popolazione generale, in riferimento ad aspetti etici e ricadute sulla popolazione dell’offerta dello screening del portatore

Popolazione generale n.7								
ID		PG 14	PG 11	PG 13	PG 12	PG 16	PG 17	PG 15
	<i>Tot</i>							
	2							
Potrebbe migliorare qualità di vita, autonomia e benessere della pop. e dei portatori FC? (vedi vantaggi) sì								
Positivo per il singolo, la comunità e dal punto di vista scientifico								
In più sappiamo in più ci sentiamo trattati in modo equo								
Potrebbe migliorare qualità di vita, autonomia e benessere di familiari e pop. con FC?								
Maggiore conoscenza della malattia ha ricadute positive	4							
<i>Non sono per la selezione della specie</i>	1							
<i>Potrebbero non sentirsi soli, sentire che c’è organizzazione che fa qualcosa per una maggiore consapevolezza; rendere consapevoli degli ostacoli che pers. e famiglie devono affrontare</i>	2							
<i>Maggiore conoscenza FC aiuta le persone con FC a non dover spiegare...</i>	1							
Penso di sì, non saprei	1							
Aspetti etici (proposti dalla intervistatrice)								
Serve cambio culturale, manca etica della persona, della popolazione, una persona che nasce con la FC ha un peso sull’SSN, se uno diventa consapevole fa scelte diverse, o fa stesse scelte ma è consapevole	1							
In Italia questione etica forte, sacralità del procreare, come se la scienza volesse impedire o spaventare rispetto alla nascita di un figlio malato	1							
Entrano in gioco aspetti religiosi per qualcuno	1							
Questioni etico morali – la scelta è della coppia	1							
Condizioni (non era domanda specifica)								

Da offrire a coppie o singoli che intendono avere figli	1							
No a donne in gravidanza	1							
Modulare rispetto alla prospettiva di tenere sotto controllo tutto – perderemmo aspetto umano	1							
Prima dello <i>screening</i> è necessario aumentare consapevolezza sulla malattia	1							
Supporto psicologico per gestire eventuale risposta positiva	1							
Supporto psicologico – conforto da gruppi che si occupano di questa patologia per conviverci	1							
Partire dal medico di base come collegamento tra cittadino e ente ospedaliero	1							
Cosa pensa del fatto di offrire test genetici alla popolazione all'interno di un programma di screening?								
Se manca informazione cade l'offerta	1							
Pop generale non ha interesse a guardare cosa c'è che non va - aderisce chi è a rischio	1							
Opinione positiva - favorevole	4							
"Se si hanno i mezzi (tecnologie di oggi) perché non usarli?"	1							
Li renderei obbligatori	1							
Questione etica sarà riflessione individuale delle persone	1							
Sono per un controllo della fertilità, della genetica	1							
Senza esagerare. Qualsiasi analisi, <i>screening</i> non dà certezza assoluta di non avere nessuna malattia	1							
Ascolto MMG, pediatra	1							
Opportuno se ci sono casi in famiglia e su feto prima che nasca ("eticamente questionabile, però...")	1							

Le persone che hanno risposto puntualmente alla domanda in merito alle ricadute sulla popolazione generale, hanno giudicato positivo lo *screening*, e una di queste ha sottolineato che l'informazione e la possibilità di fare il *test* estese a tutti permettono equità dal punto di vista della conoscenza del rischio e della malattia e della possibilità di scegliere.

Le ricadute positive rispetto alle persone con FC e i familiari sono principalmente associate a una più diffusa conoscenza della malattia e consapevolezza dell'impatto sulla vita quotidiana di familiari e persone con FC. Nel portare questo argomento, una persona ha sottolineato di vedere i vantaggi dello *screening* nella misura in cui aumenta la consapevolezza, senza che questo debba implicare evitare di far nascere bambini con la FC, sottolineando che non è possibile controllare ogni aspetto della vita e che occorre invece attrezzarsi per affrontare eventuali problemi

Riguardo agli aspetti etici, una persona ha fatto riferimento alla prevenzione, al fatto che in Italia manca un'etica in questo senso, nel fare scelte individuali anche in base alle ricadute sulla collettività. Una persona è stata molto critica sull'adesione a un'offerta di questo tipo, per il tipo di cultura che esiste in Italia che attribuisce una certa sacralità al procreare.

Tra le condizioni indicate ci sono il momento dell'offerta- non in gravidanza - la necessità di preparare le persone informandole sulla malattia, prima dell'offerta di *screening* e il supporto psicologico a seguito di un esito positivo del *test*. In particolare, una persona ha indicato il possibile supporto psicologico dato da persone che sono parte di associazioni che si occupano di FC o persone che hanno la malattia.

Quasi tutte le persone intervistate si sono dette favorevoli a eventuali *screening* genetici offerti alla popolazione, con una gamma di posizioni da chi ha commentato che dovrebbero essere obbligatori, a chi si è detto a favore di un controllo della fertilità su base genetica, a chi ritiene che sia un modo di conoscere, senza esagerare nel voler controllare aspetti della vita che non sono controllabili.

Tabella 87 – Intervista alla popolazione generale, in riferimento alle modalità di comunicazione correlate all’offerta dello screening del portatore alla popolazione generale

Popolazione generale n. 7								
ID		PG14	PG11	PG13	PG12	PG16	PG17	PG15
	tot							
Comunicazione								
Puntare su scelte consapevoli, su cosa fare per migliorare nel futuro, messaggio positivo	1							
Info edulcorata per certe fasce di popolazione - persone capiscono il 5%	1							
Tutto è marketing	1							
Info che non spaventi	1							
Info da ministero salute o medico di base con giuste conoscenze	1							
Evitare rischio manipolazione, ignoranza o paura	1							
Insegnare che la prevenzione ha senso economico, sociale, etico; lavoro (di formazione) va fatto prima	1							
Questione delicata, importante, difficile quando si tratta di salute	1							
Info anche da ginecologi e MMG	1							
Far conoscere la malattia	2							
Giusto equilibrio tra evitare psicosi e sensibilizzare al rischio	1							
Far sapere cosa comporta il rischio nel non fare lo <i>screening</i>	1							
Supporto psicologico: comunicazione che dia	1							

consapevolezza di quali sono gli esiti delle decisioni								
Empatia, chiarire che c'è un'equipe che dà la giusta info, cura, evitare che individuo si senta solo	1							
Info che incuriosisca, tramite social media	1							
Macroarea (per declinare campagna): età; micro area: fascia culturale, interessi, hobby	1							
Opuscoli informativi	1							

Rispetto alla comunicazione, molte persone hanno posto l'accento sull'evitare di spaventare, evitare psicosi, dare informazione che sensibilizzi ma sia rassicurante, indicando il possibile supporto psicologico, le scelte possibili.

Una persona ha parlato di informazione edulcorata per alcune fasce di popolazione, per evitare incomprensioni o paure. Alcune persone sono entrate nel merito dei mezzi da utilizzare, con due posizioni differenti: una sostiene l'uso dei *social media*, in quanto *e-mail*, opuscoli informativi, Tv non sono letti o visti dalla fascia di età 30-40 anni; l'altra ipotizza l'uso di opuscoli, come per altri *screening*.

A fine intervista è stata fatta una domanda su argomenti non affrontati che la persona ritenesse importanti. In tabella sotto sono riportate le risposte.

Tabella 100 – Intervista alla popolazione, in riferimento ad altri argomenti da mettere in luce

Popolazione Generale n.7							
ID	PG 14	PG 11	PG 13	PG 12	PG 16	PG 17	PG 15
Vuole aggiungere altro? Altri argomenti importanti?							
Comunicazione: campagna va stratificata a vari livelli (donne fertili a 20 e a 50 anni)							
<i>Mi chiedo se non ci possa essere un privato che intervenga. Tu cittadino italiano sappi che essere portatore, o sviluppare la malattia, o scoprire di essere malato, sappi che l'info che ti do è che potresti vivere meno, essere malatissimo...ti interessa? Visto che la malattia è meno incidente rispetto ad altre malattie per cui lo stato offre screening...sappi che lo stato si appoggia a enti privati convenzionati dove devi sostenere un costo relativo. Non so se dal punto di vista economico, sociale, di struttura possa essere sostenuto un approccio del genere.</i>							

I risultati vanno letti considerando che:

- non si può escludere una parziale selezione di persone intervistate favorevoli, considerati i canali utilizzati per trovare contatti di persone da intervistare, e la possibile selezione associata a chi organizza il progetto e a chi ha proposto le interviste;
- una conoscenza parziale dello *screening* del portatore da parte di alcune persone intervistate (in particolare popolazione generale) può aver reso difficile entrare nel merito di alcuni aspetti critici e di implicazioni etiche

In linea generale, dalle interviste condotte sono emersi i seguenti risultati principali.

- Prevale il valore attribuito a «sapere» – positivo a prescindere. Qualcuno parla di prevenzione.
- Tra le persone favorevoli, alcune hanno espresso condizioni (es. *screening* rivolto solo a coppie che vogliono avere figli).
- Per alcune persone non è scontato che sapere di essere coppia di portatori significativi non fare figli o abortire (in caso di FC).
- Diversi commenti con riferimenti al Covid, ai vaccini, al comportamento delle persone (anti-vax...).
- In alcune interviste è stata menzionata la scienza, che permette uno *screening* di questo tipo e l'avanzamento nelle cure, e la fiducia nella scienza come fattore che influenza l'adesione.

Persone con FC

- Questioni etiche sono state poste/affrontate da diverse persone.
- Prospettive diverse a seconda del carico percepito di malattia. Una persona ha detto argomenti fortemente critici da pdv etico e sociale.

Familiari

- Poche persone affrontano l'argomento dello *screening* considerando la dimensione collettiva. Per qualche persona prevale l'aspetto individuale o familiare.
- Le persone intervistate erano tutte a favore – senza iniziali criticità o riferimenti puntuali a questioni etiche critiche.

Popolazione generale

- Alcune persone conoscevano la FC, per conoscenza di una persona con FC o per lavoro. Un paio di persone ha dato risposte poco centrate.
- A volte sovrapposizione tra *screening* del portatore e *screening* della FC.
- Questi tutte hanno detto che parteciperebbero a uno *screening* del portatore di FC
- Alcune persone hanno fatto riferimento alla ricerca e alla scienza che vanno avanti – progresso.

5.8.3. Dalla letteratura: aspetti etici e sociali, opinioni e attitudini di persone con FC, familiari e popolazione generale

Gli aspetti etici e sociali relativi allo *screening* del portatore di FC sono stati affrontati in diversi studi e articoli. Per completare il quadro relativo a questi aspetti, sono state considerate due revisioni sistematiche di letteratura (Green JM et al 2004, Ioannou L 2014), un rapporto di HTA (Vukovic et al 2018) e due studi primari (Janssens ,et al 2016; Mosconi et al 2018) di interesse. Tali studi sono stati selezionati in base all'anno di pubblicazione (successivo alla data di ricerca bibliografica delle revisioni considerate), alla prospettiva (persone con FC e familiari, oltre alla popolazione generale) e al contesto (con un focus sul contesto italiano). Si riportano infine i punti principali di un'analisi etica relativa a un'esperienza di offerta attiva del *test* del portatore di FC in Italia (Bruni et al., 2012).

Nonostante la variabilità metodologica delle fonti considerate non permetta risultati conclusivi e lasci margini di incertezza, gli studi mostrano una generale attitudine positiva verso lo *screening* del portatore di FC, una carenza di informazioni solide sui processi decisionali rispetto allo *screening* e sulle scelte riproduttive successive, e aspetti etici critici da prendere in considerazione.

Revisioni sistematiche

Conoscenza

Dagli studi disponibili su questo aspetto risulta che la conoscenza della FC e dello *screening* è bassa (Ioannou et al., 2014), così come la conoscenza di aspetti associati allo stato di portatore – per es. se una coppia portatrice

può avere figli senza FC, se tutti i portatori hanno un familiare con FC, quale è il rischio per una coppia di essere portatrice (Green *et al.*, 2004). Questo porta gli autori di una delle revisioni incluse (Green *et al.*, 2004) a presumere che molte persone si sottopongano al *test* del portatore senza comprenderne pienamente il significato.

Dai risultati sembra emergere una differenza tra portatori e non portatori. Dopo aver ricevuto il risultato del *test*, i portatori presentano un più alto livello di conoscenza del significato del risultato rispetto ai negativi (Ioannou *et al.*, 2014). Inoltre, la maggior parte delle persone sottoposte a *screening* non comprende il concetto di rischio residuo. Alcune persone con risultato negativo del *test* credono di avere escluso completamente la possibilità di essere portatori mentre tra i portatori c'è chi crede di non avere alcun rischio di avere figli con FC se il *partner* è risultato negativo (Ioannou *et al.*, 2014).

Anche il ricordo delle informazioni ricevute appare spesso inadeguato rispetto a una eventuale scelta procreativa (Green *et al.*, 2004). Questionari proposti subito dopo l'effettuazione del *test*, e a distanza di sei settimane, un anno, due-quattro anni hanno mostrato che le persone nel tempo non ricordano informazioni rilevanti per una scelta procreativa. Ciò non sembra verificarsi nel breve periodo nei portatori, secondo i risultati di uno studio che ha valutato la conoscenza tre mesi dopo il *test* (Ioannou *et al.*, 2014).

Processo decisionale

Gli studi che hanno valutato il processo decisionale rispetto alla partecipazione al *test* genetico prenatale hanno considerato misure di esito diverse e non coerenti (Green *et al.*, 2004). Nel complesso, le donne hanno atteggiamenti favorevoli nei confronti dello *screening*, ma alcune riportano valutazioni ambigue o contrastanti. Le decisioni di una percentuale significativa di donne sullo *screening* e/o sul *test* prenatale del portatore non sono pienamente informate, ma si basano su rassicurazioni e/o raccomandazioni degli operatori sanitari. Le donne più soddisfatte delle loro scelte spesso interpretavano erroneamente il rischio residuo.

Va notato che le domande sul processo decisionale degli studi inclusi nella revisione non consideravano necessariamente la valutazione e/o la facilitazione della scelta informata (Green *et al.*, 2004).

Impatto psicologico

Dagli studi inclusi in una delle revisioni (Ioannou *et al.*, 2014) è emerso un aumento dell'ansia nel ricevere un risultato positivo, che si è dissipato una volta che i *partner* hanno avuto l'esito negativo del *test*, o a seguito di consulenza genetica, o dopo un periodo di 3-6 mesi dal *test*. L'ansia sembra essere transitoria tra i portatori, con poca o nessuna ansia a 6-12 mesi dal *test*.

Intenzioni riproduttive

In alcuni studi è stato chiesto ai partecipanti allo *screening* quali scelte riproduttive avrebbero messo in atto se entrambi nella coppia fossero risultati portatori (Ioannou *et al.*, 2014). La maggioranza ha dichiarato che non avrebbe avuto più gravidanze, o avrebbe utilizzato la diagnosi prenatale, e non avrebbe praticato un'interruzione di gravidanza. Le intenzioni dichiarate in questi studi sono in parte diverse dalle scelte riproduttive fatte da coppie di portatori rilevate in altri studi.

Dagli studi che hanno preso in considerazione le scelte riproduttive effettivamente compiute da coppie di portatori è risultato che l'80-100% ha fatto ricorso alla diagnosi prenatale e la maggior parte ha interrotto volontariamente la gravidanza in caso di feto con FC. Solo in uno studio una coppia di portatori ha portato avanti la gravidanza sapendo che il feto era affetto da FC (Ioannou *et al.*, 2014).

Rapporto di HTA: valutazione etica

La valutazione inclusa nel Rapporto (Vukovic *et al.*, 2018) si basa sull'etica "centrata sulla persona". Secondo questo approccio, nell'ambito dei *test* genetici per l'identificazione di portatori di FC si dovrebbero analizzare: la proporzionalità tra rischi e benefici attesi; la consulenza pre-*test*, il momento in cui valutare la capacità della persona di compiere una scelta autonoma e in cui fornire un quadro completo delle implicazioni del *test* (rischi, benefici, efficacia, alternative, implicazioni etiche e sociali); il consenso informato; la consulenza *post-test*; le disuguaglianze nell'accesso al *test*.

Il vantaggio dello *screening* è l'acquisizione di conoscenze utili nelle scelte riproduttive e l'opportunità di un trattamento precoce del neonato affetto. La conoscenza può però anche portare conseguenze psicosociali negative: la paura della stigmatizzazione e della discriminazione, la difficoltà nella ricerca del/la *partner* se l'esito è positivo, l'impatto psicologico di dover

affrontare le ricadute di un risultato positivo sulle scelte riproduttive, l'ansia associata al dover comunicare a familiari e parenti che potrebbero a loro volta essere portatori.

Il rispetto dell'autonomia decisionale è fondamentale, per cui è importante una consulenza non direttiva, nella quale i professionisti non suggeriscano/impongano alcuna decisione come più corretta o vantaggiosa a livello di individuo o di società. Tuttavia, secondo gli autori, essendo quella medica una professione di aiuto e cura, non è appropriato per i medici applicare una neutralità valoriale nelle proprie attività. Se ci sono scelte che non assicurano il rispetto della vita umana, della dignità e della salute, il *counselor* ha il dovere di esprimerlo.

In caso di *test* offerto in fase preconcezionale, gli autori ritengono che debba essere considerato il fatto che le opzioni disponibili non sono equivalenti da un punto di vista etico. Infine, secondo il quadro etico di riferimento, la valutazione di un eventuale *screening* dovrebbe analizzare il costo del *test* genetico e il numero di portatori che potrebbero beneficiare dei risultati del test in termini di scelte procreative responsabili e trattamento precoce dei neonati con FC (Vukovic *et al.*, 2018).

Studi primari

Da un'indagine condotta in Belgio, su 111 persone con FC e familiari (Janssens *et al.*, 2016), risulta che la maggior parte delle persone è a favore dell'effettuazione dello *screening* del portatore alla popolazione generale. Una maggioranza ritiene che lo *screening* debba avere l'obiettivo di evitare la nascita di bambini con FC, una percentuale molto maggiore ritiene che l'obiettivo debba essere quello di informare le coppie portatrici sui propri rischi riproduttivi. Quasi la metà dei partecipanti pensa che lo *screening* porterà a più interruzioni di gravidanza e che l'identificazione delle coppie portatrici possa causare tensioni tra i *partner*. Poco meno di un terzo è preoccupato che lo *screening* possa portare a ridurre gli investimenti di ricerca su nuove terapie. Riguardo alle scelte riproduttive previste nelle future gravidanze, 48 dei 111 partecipanti (16 persone con FC e 32 genitori) esprimono l'intenzione di avere (più) figli in futuro. In un elenco di ipotetiche opzioni riproduttive, la gravidanza spontanea con diagnosi prenatale e la diagnosi genetica preimpianto sono indicate dalla metà dei genitori come scelte possibili. Due genitori (6,3%) indicano come scelte la gravidanza spontanea senza diagnosi prenatale, due l'adozione. Tutte le

persone con FC indicano come opzione la diagnosi genetica preimpianto, due anche l'adozione.

Tre giurie di cittadini condotte a Verona, Pistoia e Palermo e un'indagine *online* che chiedevano di rispondere alla domanda "Il servizio sanitario dovrebbe organizzare uno *screening* di popolazione con l'obiettivo di identificare persone sane che potrebbero avere figli con la fibrosi cistica?" (Mosconi *et al.*, 2018) hanno registrato una risposta complessivamente positiva.

Le deliberazioni delle giurie sottolineano il valore di scelte riproduttive consapevoli e dell'equità di accesso al *test* e alle informazioni sulla sua disponibilità, che sarebbero garantite da un programma nazionale di *screening*. Il bilancio di benefici e costi è giudicato favorevole. Pochi hanno espresso un parere contrario, associato a un giudizio critico sulla capacità organizzativa in ambito sanitario della propria Regione.

La maggior parte dei rispondenti all'indagine online (n. 701/904) è favorevole allo *screening*. Al contrario, la metà dei medici intervistati rispondono negativamente alla domanda e sono critici in merito al rapporto costi benefici. Le persone con casi di FC o portatori di FC in famiglia o tra amici sono più frequentemente a favore dello *screening*.

Analisi etica dell'offerta del test del portatore di FC in Veneto

L'analisi etica riportata in questo paragrafo (Bruni *et al.*, 2012) si riferisce a uno studio pubblicato (Castellani *et al.*, 2009) che descrive l'offerta attiva del *test* del portatore di FC effettuata nel Veneto orientale. Lo studio mostra una diminuzione del numero di nuovi nati con FC nel Veneto orientale rispetto al Veneto occidentale, dove tale offerta era limitata alle categorie a rischio. L'analisi etica valuta tre ambiti principali, riportati di seguito.

1. Informazione e autonomia decisionale: le informazioni non sono sempre vantaggiose e utili per un processo decisionale (possono essere troppe, o inutili, o causare reazioni emotive forti). Informare gli individui del loro stato di portatore di FC non pare in grado di generare un sovraccarico di informazioni. Inoltre, non è provato che il carico emotivo associato al risultato del *test* limiti la capacità e il processo decisionale.

2. L'autonomia riproduttiva, secondo una visione radicale, dovrebbe essere illimitata. Altri punti di vista ammettono la possibilità che limitazioni alla libertà riproduttiva siano giustificate in alcuni casi, ad esempio se

danneggiano altri e se la natura e l'entità del danno conseguente siano tali da giustificare restrizioni alla libertà di scelta. Gli autori proseguono analizzando gli eventuali effetti dannosi della scelta di riprodursi in modo naturale da parte di una coppia di portatori di FC. Tale scelta non danneggia in prima battuta il bambino nascituro: la persona con FC nata dalla coppia non può sostenere di essere danneggiata da tale scelta perché se la scelta fosse stata diversa la persona in questione non esisterebbe (problema della non identità). Se invece la vita con FC non fosse degna di essere vissuta, allora la persona messa al mondo con FC potrebbe dire di aver subito un danno. Questo però, secondo gli autori, non è il caso della FC, dove la vita è relativamente lunga e la qualità di vita non è così bassa da essere plausibilmente considerata peggiore della non esistenza. Il potenziale danno arrecato dalla scelta è alla società: per i costi portati al Servizio sanitario nazionale sostenuto dalla collettività e per l'uso di risorse socio sanitarie, già limitate. Secondo questa prospettiva, una coppia portatrice che decide di procreare naturalmente compirebbe una scelta che può essere considerata in prima battuta moralmente sbagliata. Va però tenuto conto del fatto che per alcune coppie le alternative potrebbero essere o troppo costose (fecondazione in vitro, adozione), o eticamente inaccettabili (IVG, selezione degli embrioni). Si potrebbero quindi identificare modalità legittime, rispettose e non intrusive per incoraggiare o incentivare tali coppie a evitare la procreazione naturale, cioè a evitare di fare ciò che sarebbe moralmente sbagliato. Come sottolineano gli autori, quali potrebbero essere queste modalità e come esercitate rimane un tema delicato e meritevole di ulteriore analisi.

Secondo una prospettiva diversa, le coppie portatrici che evitano la procreazione naturale possono danneggiare ingiustamente le persone affette da FC esistenti e future: l'interesse pubblico per questa patologia può diminuire e può subentrare il rischio di stigmatizzazione. È importante fare in modo che il sostegno ai malati di FC non diminuisca a seguito di programmi sanitari come quello implementato nel Veneto orientale. È necessario assicurarsi che la scelta delle coppie portatrici di evitare la procreazione naturale non sia dovuta a pregiudizi e, nel caso in cui tali pregiudizi esistano, che i programmi sanitari non li rafforzino. Il rispetto dello status morale degli individui affetti da FC e la lotta alla stigmatizzazione non sono incompatibili con la scelta delle coppie portatrici di evitare la procreazione naturale.

3. Eugenetica: secondo gli autori di questa analisi etica, si potrebbe ritenere che uno screening genetico del portatore - analogo all'offerta attiva del test messa in atto nel Veneto orientale - sia assimilabile a un programma di eugenetica. Tuttavia, come argomentato gli autori, per classificare un programma come eugenetico è necessario che risponda a tre caratteristiche principali: (1) che si tratti di un tentativo di utilizzare la conoscenza genetica per ridurre l'incidenza di tratti indesiderati, (2) che la riduzione dell'incidenza si ottenga evitando la nascita di certi individui, e (3) che tale riduzione si ottenga uccidendo o limitando illegittimamente le opzioni riproduttive di individui esistenti. Un programma di offerta attiva come quello del Veneto orientale non risponde alla terza caratteristica e non può quindi considerarsi un intervento di eugenetica.

5.8.4. Il valore di mancata produttività

Il costo sociale della patologia è strettamente correlato con il valore della mancata produttività che pesa in capo alla persona con FC e al relativo *caregiver*.

Giacché la FC richiede, come si è visto nella valutazione della dimensione organizzativa, numerosi accessi sia per visite di controllo sia per ospedalizzazioni correlate a complicanze della malattia, sono facilmente intuibili le implicazioni sociali della patologia, che impattano in maniera significativa sulla vita della persona con FC, nonché sui costi direttamente sostenuti dalla persona con FC e dei relativi familiari (cosiddetta spesa "out-of-pocket").

Per tutto questo ordine di ragioni, si è proceduto alla valorizzazione economica di questa voce prendendo in considerazione le maggiori determinanti di costo di seguito presentate.

- salario medio mensile della persona con FC e del relativo *caregiver*;
- numero medio di visite specialistiche di controllo, di ospedalizzazioni e di accessi in pronto soccorso, nei 12 mesi di indagine;
- costo del trasporto, dal domicilio della persona con FC fino al raggiungimento del centro clinico di riferimento.

A tale propositivo è opportuno considerare come per la corretta disamina della mancata produttività siano state predisposte le seguenti ipotesi di fondo: dapprima si è stimato come tutti le persone con FC di età compresa

tra gli 0 e i 17 anni non siano in età produttiva e richiedano in toto la presenza di un *caregiver* nel relativo percorso di presa in carico e cura. La medesima considerazione di cui sopra è stata condotta in riferimento ai soggetti con FC di età avanzata, ossia con una età superiore ai 70 anni. Per le persone con FC, invece, aventi una età compresa tra i 18 e i 69 anni si è ipotizzato come il 50% di questi sia impegnato lavorativamente, e il 50% necessari, invece, di un *caregiver*.

Prendendo in considerazione le tabelle ACI (Automobile Club d'Italia), per valutare i costi chilometrici, il costo medio del trasporto, comprensivo di pedaggio, carburante e manutenzione del veicolo, è pari a € 42,36 (A/R).

L'analisi procede con la valorizzazione giornaliera dello stipendio medio mensile: ogni giornata di lavoro dedicata alla salvaguardia del proprio stato di salute e non all'attività produttiva ha un valore di mancata produttività pari allo stipendio medio giornaliero.

Partendo dai dati del "JP SALARY OUTLOOK 2022" sull'analisi della retribuzione italiana, emerge che la Retribuzione Annua Lorda (RAL) media annuale di una persona attiva lavorativamente è pari a € 30.627 per un uomo e a € 27.188 per una donna, arrivando ad ottenere un valore orario medio per mancata produttività pari a € 15,06.

Tali dati di *input* generano un costo sociale *lifetime* pari a € 371.829,94 (a singola persona con FC), distribuiti per fascia d'età come mostrato dalla tabella seguente.

Tabella 101 – Valorizzazione economica del costo sociale unitario

Fasce di età considerate	Valorizzazione economica cumulata ponderata per fascia di età	Valorizzazione economica media ponderata per fascia di età
Fascia 0-4 anni	33.255,50 €	6.651,10 €
Fascia 5-9 anni	31.853,00 €	6.370,60 €
Fascia 10-14 anni	18.958,21 €	6.319,40 €
Fascia 15-19 anni	36.599,88 €	7.319,98 €
Fascia 20-30 anni	72.153,30 €	6.559,39 €
Fascia 31-40 anni	49.348,63 €	4.934,86 €

Fascia 41-45 anni	24.605,33 €	4.921,07 €
Maggiore dei 46 anni	92.338,41 €	3.847,43 €

Considerando i dati di cui sopra e gli accessi correlati alle ospedalizzazioni, alle prestazioni ambulatoriali e alle situazioni di emergenza, l'estensione dei criteri di eleggibilità per l'erogazione del *test* del portatore dietro esclusiva compartecipazione alla spesa prevista dallo scenario TO BE sarebbe in grado di generare una riduzione dei costi sociali pari al 31%, rispetto allo scenario AS IS.

Tale aspetto sicuramente impatta positivamente non solo da un punto di vista sociale, ma anche da un punto di vista di equità e di accessibilità alle cure.

Tabella 88 - Valorizzazione economica della mancata produttività

	Scenario attuale	Scenario di screening	Scostamento	(%)
Costo sociale <i>lifetime</i>	1.103.591.271 €	765.597.853 €	-337.993.418 €	-30,6%

Su un orizzonte temporale di 8 anni, lo scostamento tra lo scenario attuale e lo scenario di *screening* risulta essere maggiore rispetto a quanto mostra la situazione *lifetime*. Ciò dipende dal bacino preso in considerazione che, nella seconda valutazione, è relativo agli individui da 0 a 7 anni di età, diversamente dallo scenario *lifetime*, nel quale, si considerano le ospedalizzazioni associate all'intero decorso di individui affetti da FC. In linea generale, si riscontra un abbattimento medio annuo del costo sociale associato alla mancata produttività dei soggetti con FC, che si assesta tra il 42% e il 43%.

Tabella 89 - Costo sociale su orizzonte temporale di otto anni

	Scenario attuale	Scenario di screening	Scostamento	(%)
Anno 1	97.804.440,00 €	58.496.440,00 €	- 39.308.000,00 €	-40%
Anno 2	189.555.306,0 0 €	110.901.024,00 €	- 78.654.282,00 €	-41%
Anno 3	241.734.653,0 0 €	139.778.878,00 €	- 101.955.775,0 0 €	-42%
Anno 4	255.065.607,0 0 €	200.070.450,00 €	- 144.884.335,0 0 €	-42%
Anno 5	550.763.139,0 0 €	320.449.066,00 €	- 230.314.073,0 0 €	-42%
Anno 6	685.618.922,0 0 €	395.873.789,00 €	- 289.745.133,0 0 €	-42%
Anno 7	745.451.041,0 0 €	428.101.505,00 €	- 317.349.536,0 0 €	-43%
Anno 8	732.191.529,0 0 €	418.257.856,00 €	- 313.933.673,0 0 €	-43%
Totale cumulato negli otto anni	3.498.184.637,00 €	2.071.929.008,00 €	- 1.516.144.807,00 €	-42%

5.8.5. Analisi di sensibilità sul valore di mancata produttività per variazione *target* di popolazione

Il presente capitolo ha la finalità di indagare quanto risulti differenziale il costo di mancata produttività associato alla sola popolazione prenatale affetta da FC, rispetto allo scenario attuale, nel quale solo i soggetti con familiarità di FC sono chiamate a effettuare il *test* del portatore.

L'analisi di sensibilità replica l'approccio finora utilizzato, proponendo un confronto sia nell'orizzonte temporale *lifetime*, sia negli otto anni.

In entrambi gli orizzonti temporali indagati lo scenario di *screening* B, che coinvolge l'intera popolazione in età fertile, risulta essere economicamente più conveniente rispetto alle altre configurazioni, in quanto si verifica una riduzione del tasso di incidenza di FC proporzionale al bacino di riferimento più ampio. Nonostante ciò, focalizzare la campagna di *screening* sulla sola popolazione prenatale genera un vantaggio economico rispetto alla situazione attuale dato dalla riduzione dei costi per mancata produttività relativi alla popolazione prenatale coinvolta nello *screening*.

Figura 19 - Analisi di sensibilità per target di popolazione: Costo sociale

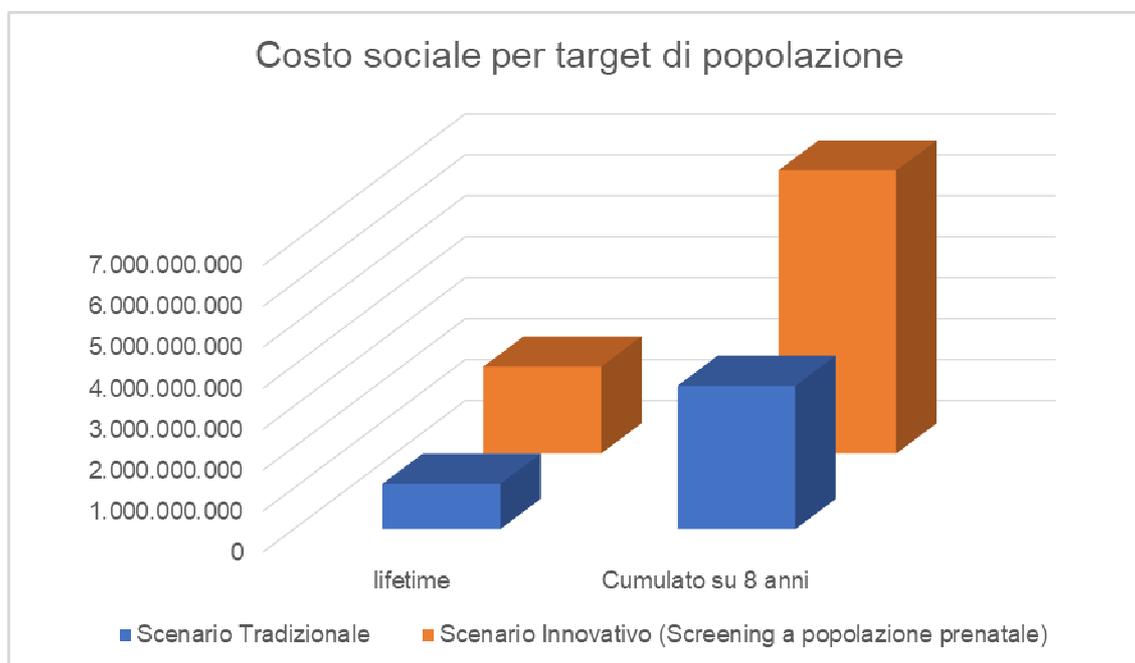


Tabella 90 - Analisi di sensibilità per target di popolazione: scostamento tra scenari per costo sociale

Analisi di sensibilità		
	Lifetime	Cumulato su 8 anni
Scenario attuale	€ 1.103.591.271,00	€ 3.588.073.815,00
Scenario di <i>screening</i> A (popolazione generale)	€ 765.597.853,00	€ 2.071.929.008,00
Scostamento tra scenario attuale e scenario di <i>screening</i> A	€ - 337.993.418,00 (-30,6%)	€ -1.516.144.807,00 (-42,3%)
Scenario di <i>screening</i> B (popolazione prenatale)	€ 2.120.174.336,00	€ 3.481.068.870
Scostamento tra scenario attuale e scenario di <i>screening</i> B	€ 1.016.583.065,00 (92,1%)	-€ 17.115.767,00 (-0,5%)

5.8.6. Analisi di sensibilità sul valore di mancata produttività per variazione percentuale di adesione al *test* del portatore

Si propone di seguito l'analisi di sensibilità volta a valutare come differisce lo scenario TO BE in termini di costo sociale rispetto allo scenario attuale, in base alle percentuali di adesione al *test* del portatore attribuite alla popolazione prenatale e pre-concezionale.

Per la definizione del numero di donne aderenti al *test* del portatore si è proceduto a identificare le percentuali di adesione a partire da dati di letteratura, secondo l'approccio illustrato nel [paragrafo 5.5.7](#).

Partendo da tali ipotesi, si propone la valorizzazione degli scenari e la definizione degli scostamenti sia nell'orizzonte temporale *lifetime*, sia sui primi otto anni relativi all'attuazione della campagna di *screening*.

L'incremento del livello di adesione al *test* del portatore comporta una riduzione proporzionale del costo sociale associato alla mancata produttività della persona con FC e del relativo *caregiver*.

Lo scostamento tra scenario di *screening* e scenario attuale è dunque maggiore nel caso di percentuale di adesione massima ed è pari a -53,0%

nell'orizzonte temporale *lifetime* e del -73,0% nei primi otto anni dall'avvio della campagna di *screening*.

Figura 20 - Analisi di sensibilità per livello di adesione: costo sociale

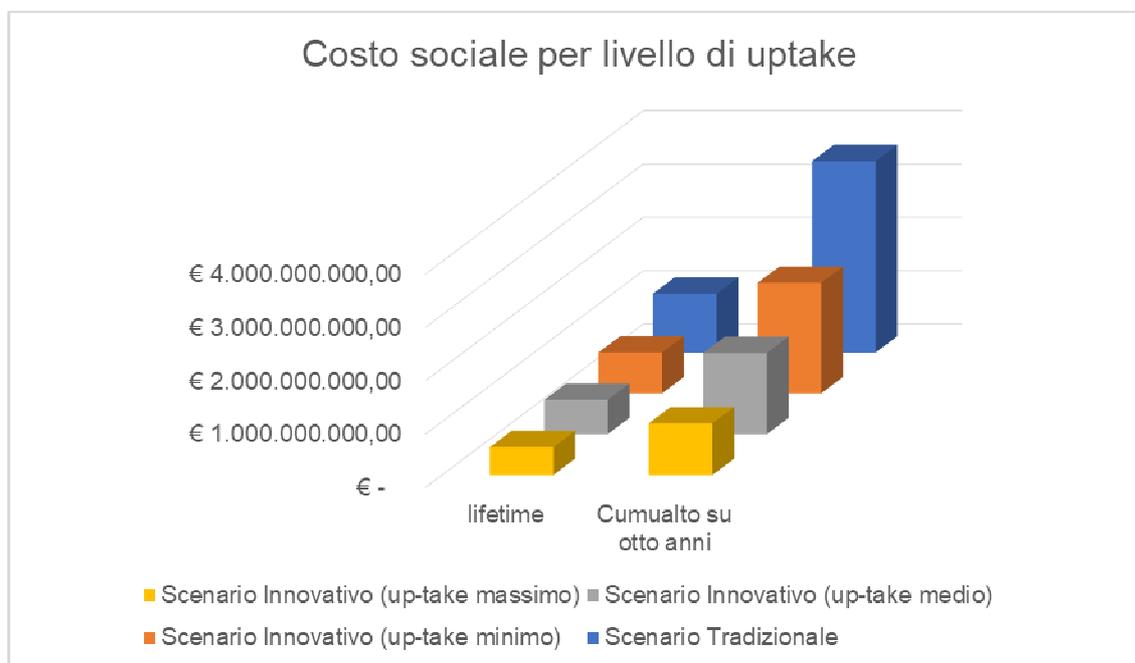


Tabella 91 - Analisi di sensibilità per livello di adesione: scostamento tra scenari per costo sociale

Analisi di sensibilità		
	Lifetime	Cumulato su 8 anni
Scenario attuale (A)	€ 1.103.591.271,37	€ 3.588.073.815,00
Scenario di <i>screening</i> Adesione minima (B)	€ 765.597.853,02	€ 2.071.929.008,00
Scostamento A-B	- € 337.993.418,36 (-30,6%)	- € 1.516.144.807,00 (42,3%)
Scenario di <i>screening</i> Adesione media (C)	€ 642.522.141,82	€ 1.521.272.511,00
Scostamento A-C	- € 461.069.129,55 (-41,8%)	- € 2.066.801.304,00 (-57,6%)
Scenario di <i>screening</i> Adesione massima (D)	€ 520.190.090,52	€ 968.742.019,00
Scostamento A-D	- € 583.401.180,86 (-52,9%)	- € 2.619.331.796,00 (-73,0%)

5.9 Impatto legale

L'analisi dell'impatto legale consente di identificare norme e regolamenti relativi all'impiego della tecnologia esaminata, fissati per sostenere e difendere sia i diritti della persona sia gli interessi della società.

Come per le altre dimensioni, anche quella legale è stata valutata sulla base di una scala *Likert* a 7 livelli, con dei punteggi variabili da -3 a +3.

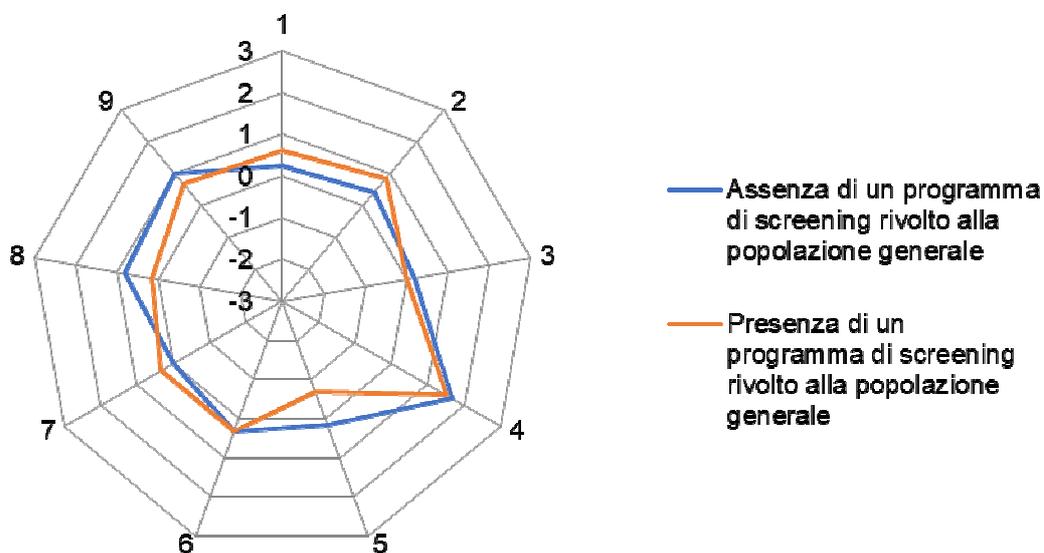
Tabella 92- Valutazione qualitativa della dimensione legale

Impatto legale	ID	Assenza di un programma di <i>screening</i> rivolto alla popolazione generale	Presenza di un programma di <i>screening</i> rivolto alla popolazione generale	<i>p-value</i>
Capacità del programma di rispondere a normative europee o internazionali	1	0,25	0,60	0,618
Capacità del programma di rispondere a normative nazionali	2	0,40	0,83	0,715
Necessità di inserimento del programma, in un registro nazionale o europeo	3	0,20	0,00	0,162
Soddisfacimento dei requisiti di sicurezza richiesti per i <i>test</i> che fanno parte del programma	4	1,67	1,50	0,543
Necessità di regolamentare l'implementazione del programma	5	0,17	-0,67	0,066
Assoggettamento a controllo di prezzo dei <i>test</i> e/o del programma nel suo complesso	6	0,33	0,33	0,190
La legislazione copre la regolamentazione del programma per tutte le categorie di popolazione che possono beneficiare dello stesso in accordo con le specifiche indicazioni	7	0,00	0,33	0,906

tecniche e cliniche				
Capacità del programma di salvaguardare la <i>privacy</i> della popolazione	8	0,80	0,17	0,282
Impatto legale correlato alla corretta gestione delle informazioni sensibili e genetiche del soggetto	9	1,00	0,67	0,868
Capacità del programma di rispondere a normative europee o internazionali	10	0,25	0,60	0,618
Valore medio		0,54	0,42	0,315

Legenda: all'interno della tabella sopra proposta, vengono sottolineati in verde gli aspetti significativamente migliorativi della presenza del programma di screening rivolto alla popolazione generale, rispetto alla situazione attuale; vengono sottolineati in rosso, di contro, gli aspetti significativamente peggiorativi della presenza del programma di screening rivolto alla popolazione generale, rispetto alla situazione attuale.

Grafico 6 - Rappresentazione grafica della valutazione qualitativa della dimensione legale



Il grafico *radar* sopra riportato va interpretato focalizzandosi sulle aree delineate dai punteggi ottenuti negli *item* indagati dal questionario proposto per la disamina dei due approcci allo *screening*: più estesa è l'area sottesa alla procedura, migliore sarà la valutazione dell'impatto legale, correlato alla procedura stessa.

La disamina della dimensione legale mostra la necessità di una migliore gestione delle aree relative al trattamento delle informazioni sensibili e genetiche dei soggetti sottoposti ad attività di *screening* e della *privacy* della popolazione e la necessità di regolamentare l'implementazione del programma. Si specifica come per tutti gli *item* oggetto di valutazione non sussista una differenza statisticamente significativa ($p\text{-value} > 0,05$) nella comparazione tra i due scenari. Difatti, l'introduzione di un programma di *screening* del portatore da erogare alla popolazione generale non genererebbe alcuna problematica di natura legale.

6. Conclusioni

La valutazione multidimensionale di HTA presentata nelle seguenti pagine ha fornito una fotografia di ritorno circa gli impatti della potenziale introduzione di un'attività organizzata di *screening*, mediante erogazione del *test* del portatore di FC, alla popolazione generale complessivamente intesa, in termini di popolazione prenatale e popolazione preconcezionale.

In linea generale, dalla valutazione condotta mediante un approccio multi-metodo, integrando le evidenze di letteratura con dati di pratica clinica e amministrativi, le percezioni dei professionisti coinvolti e dei soggetti potenzialmente coinvolti nell'attività, sono emersi i seguenti punti chiave.

- Vi è una mancanza di dati robusti e aggiornati sullo *screening* del portatore di FC, in particolare in riferimento alle scelte riproduttive informate. L'eterogeneità e la debolezza metodologica degli studi inclusi nella revisione sistematica unite alla limitata trasferibilità dei risultati hanno limitato la capacità di trarre conclusioni definitive sull'applicabilità, replicabilità, sostenibilità ed efficacia dello *screening* del portatore di FC.
- È possibile ottenere un ritorno di investimento a 6 anni dall'introduzione di un eventuale *screening* del portatore di FC, a fronte della necessità di importanti sforzi economici e organizzativi. Da questo punto di vista, sono stati considerati scenari differenti in termini di *i*) tempistica di offerta (*screening* offerto sia alla popolazione prenatale e preconcezionale *versus* *screening* offerto solo alla popolazione prenatale); *ii*) percentuale di adesione allo *screening* (sulla base di un differente percentuale di adesione, variabile da un minimo del 78% a un massimo del 91% all'interno della popolazione prenatale – Brock, 1996; Miedzybrodzka, 1995 -, oppure variabile da un minimo del 43% a un massimo 76% per quanto concerne la popolazione preconcezionale - Honor, 2000; Clayton, 1995); *ii*) costi di farmaci modulatori (prezzo da Gazzetta Ufficiale *versus* prezzo stimato sulla base della spesa per i farmaci modulatori in un anno), nonché *iv*) numero di persone eleggibili per tali farmaci (numero persone in trattamento *versus* numero persone candidabili al trattamento). In ogni caso, la sostenibilità economica correlata all'implementazione del programma di *screening* si è verificata a partire dal sesto anno dalla sua introduzione e si è anche confermata con

una analisi di sensitività, anche se l'effetto finale a livello economico può presentarsi con una ampia forbice di valori economici.

- È emersa una generale attitudine positiva verso lo *screening* da parte di professionisti sanitari, persone con FC, familiari e popolazione generale. Tali risultati suggeriscono una complessiva accettabilità dello *screening*.
- Dalla valutazione qualitativa sono emerse anche potenziali criticità associate all'impatto sociale, in particolare riguardo al senso di isolamento e rischio di stigmatizzazione delle persone con FC.
- Complessivamente, seppur con degli ambiti di incertezza in merito alla dimensione reale di impatto sotto un profilo quantitativo, le percezioni positive sono state, con riferimento a tutti gli ambiti, superiori rispetto alle criticità riscontrate.

A corredo dell'analisi condotta e sulla base della complessità e multi-fattorialità dei risultati dell'HTA, si sono cercate di sintetizzare, in forma tabellare, tutte le risultanze dell'attività di ricerca fatta, descrivendo gli specifici impatti all'interno di quattro differenti dimensioni di interesse: gli aspetti di forza, che sono da consolidare rispetto all'opportunità di strutturare uno *screening* di popolazione, i fattori di debolezza, che invece debbono essere meglio analizzati e mitigati, le opportunità e le minacce che devono essere debitamente e più approfonditamente studiate al fine di poter garantire un processo di gestione e mitigazione degli eventuali rischi da tenere in considerazione da parte del sistema, nel suo complesso. È stata pertanto condotta un'analisi SWOT (*Strength, Weakness, Opportunity and Threats*), così da identificare forze e debolezze interne di un sistema e opportunità e minacce esterne per informare/sostenere decisioni che possono indirizzare azioni future verso un obiettivo. L'analisi è stata condotta secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale, delle persone con FC, dei loro familiari e della popolazione generale.

Tabella 93 – Analisi dei punti di forza

Punti di forza		
Aziendale e istituzionale	Persone con FC, genitori	Popolazione generale
<ul style="list-style-type: none"> •Attitudine positiva dei principali attori circa l'opportunità di istituire un'attività di <i>screening</i> organizzato •Creazione di una collaborazione tra le strutture interessate dal processo di offerta del <i>test</i> del portatore alla popolazione generale •Presenza di <i>expertise</i> in alcune strutture sul territorio regionale e nazionale per la presa in carico delle coppie con esito positivo del <i>test</i> del portatore •Migliore presa in carico in fase prenatale e pre-concezionale, grazie alla presenza di <i>expertise</i> in alcune strutture •Possibilità di modificare l'incidenza della malattia ed effettuare una diagnostica più precoce •Sostenibilità economica correlata all'estensione del <i>test</i> del portatore, considerando i soli costi diretti sanitari, a partire dal sesto anno dall'inizio del programma di <i>screening</i> 	<ul style="list-style-type: none"> •Valore della conoscenza della condizione di portatori •Possibilità di scelta procreativa informata •Limitare il numero di persone con una patologia cronica invalidante che limita qualità e durata della vita •Impatto economico favorevole e di risparmio per SSN •Aumentare la conoscenza e la consapevolezza della FC, con ricadute positive su chi ha la malattia e sui familiari 	
		<p><i>Punti specifici:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> •Evitare impatto negativo di diagnosi inaspettata •Evitare un pesante carico sulla qualità di vita della famiglia

Tabella 94 – Analisi dei punti di debolezza

Punti di debolezza		
Aziendale e istituzionale	Persone con FC e genitori	Popolazione generale
<ul style="list-style-type: none"> • Scarsa cultura aziendale rivolta a un percorso di <i>screening</i> di questa natura • Necessità di formare i professionisti sanitari coinvolti in tale attività • Costi di implementazione elevati, soprattutto in termini di investimenti di natura organizzativa per far fronte a una domanda che incrementerà nel tempo: necessità di <i>slot</i> ambulatoriali addizionali, laboratori per l'effettuazione del <i>test</i>, professionisti formati per l'attività in numero sufficiente per l'erogazione dei <i>test</i> così come da dimensionamento della popolazione • Aumento di investimenti per l'ambito della FC rispetto ad altre patologie • Attuale carenza di risorse umane • Comunicazione non efficace può limitare il livello di adesione • Possibili difficoltà nella costruzione del percorso che possa garantire supporto psicologico e consulenze genetiche dopo l'esito del <i>test</i>, per problematiche organizzative • Letteratura scientifica di bassa qualità e con limitata applicabilità al contesto italiano attuale che non permette di concludere in modo definitivo sull'efficacia dell'offerta del <i>test</i> del portatore alla popolazione 	<ul style="list-style-type: none"> • Mancanza di dati sul grado di consapevolezza e conoscenza delle persone che hanno aderito allo <i>screening</i> • Mancanza di misure e strumenti di misurazione delle scelte riproduttive informate • Possibili difficoltà a garantire supporto psicologico e consulenze genetiche dopo l'esito del <i>test</i> • Difficoltà a raggiungere le fasce disagiate, che vivono in contesti periferici • Difficoltà di calibrare la comunicazione di una campagna di <i>screening</i> <p><i>Punti specifici</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Differenze tra sistemi sanitari regionali che possono portare a disuguaglianze nell'accesso 	<p><i>Punti specifici</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Il medico di medicina generale come tramite fondamentale tra cittadino e ospedale - struttura sanitaria. La relazione diviene più difficoltosa, però, per carenza di medici di medicina generale

Tabella 95 – Analisi delle opportunità

Opportunità		
Aziendale e istituzionale	Persone con FC e genitori	Popolazione generale
<ul style="list-style-type: none"> • Effettuazione di uno studio pilota che possa coinvolgere un ampio bacino di utenza, così da valutare il <i>setting</i> organizzativo e di processo per l'erogazione dello <i>screening</i> in grado di massimizzare l'adesione all'offerta e la capacità per la popolazione di effettuare delle scelte informate • Possibilità di creare un PDT/PDTA aziendale, standardizzato e omogeneo, che garantisca un percorso di presa in carico e cura della coppia portatrice che decide di avere un figlio • Aumento di consapevolezza della FC e del suo decorso, sia nel personale medico che nella popolazione • Miglioramento della qualità assistenziale • Aumento nell'accessibilità ai servizi sanitari • Coinvolgimento attivo dei medici di base non solo nella parte di comprensione del percorso, ma anche nell'informazione diretta alla popolazione • Alleanze con il mondo del volontariato, per gestire al meglio gli aspetti di comunicazione con la popolazione • Abbattimento delle disuguaglianze di accesso al test per motivi economici (oggi il <i>test</i> è gratuito solo per la popolazione a rischio) 	<ul style="list-style-type: none"> • Possibilità di estendere il modello ad altre malattie genetiche • Potenziare strumenti decisionali rispetto all'offerta di <i>screening</i> e incentivare informazione e consapevolezza nell'opinione pubblica (es. nelle scuole) 	
		<p><i>Punti specifici</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Esistenza di materiale informativo già disponibile – la complessità della comunicazione su eventuale <i>screening</i> è un tema conosciuto e già affrontato in diversi ambiti (competenze disponibili) • Disponibilità di collaborazione e confronto da parte di persone con FC e associazioni

Tabella 96 – Analisi delle minacce

Minacce		
Aziendale e istituzionale	Persone con FC e genitori	Popolazione generale
<ul style="list-style-type: none"> •La natura dei dati e le evidenze disponibili hanno introdotto variabilità nel modello mitigata, a livello di gestione del rischio progettuale, dalle analisi di sensitività. Questa soluzione tecnica non elimina una potenziale minaccia in riferimento al reale risultato finale del processo di quantificazione degli impatti •Limitata adesione al programma di <i>screening</i> da parte della popolazione •Scarsa collaborazione tra istituzioni nazionali e regionali e strutture deputate all'erogazione dello <i>screening</i> •Disinformazione o effetto non sinergico delle campagne informative •Discontinuità sia nel programma di screening sia nel percorso di presa in carico dei portatori •Riduzione del numero di personale sanitario a cui si sta assistendo può rappresentare un ostacolo nel coinvolgimento di queste figure professionali e quindi nella reale attuazione dell'offerta di <i>screening</i> 	<ul style="list-style-type: none"> •Limiti all'adesione per disuguaglianze socioculturali o motivi religiosi •Scarsa fiducia nella scienza •Interpretazione negativa dell'attività di <i>screening</i> di popolazione, considerato come un modo per ridurre il numero di nati con FC e operare quindi una selezione 	
		<p><i>Punti specifici</i></p> <ul style="list-style-type: none"> •Limiti all'adesione per scarsa conoscenza della malattia •Stigmatizzazione delle persone con FC •Possibile impatto psicologico negativo su persone con FC •Possibile reazione negativa di persone con FC a un sostegno dello <i>screening</i> da parte delle associazioni dei pazienti •Disponibilità di farmaci può togliere rilevanza allo <i>screening</i> (per certe mutazioni)

La generale accettabilità dello *screening* del portatore di FC è motivata da diversi fattori, alcuni dei quali comuni a tutti i portatori di interesse considerati: Servizio Sanitario, professionisti sanitari, persone con FC, familiari e popolazione generale. Da un lato, l'offerta dello *screening* può portare a un aumento di consapevolezza sulla malattia da parte dei professionisti sanitari. Dall'altro, l'istituzione di uno *screening* potrebbe generare una maggiore conoscenza da parte della popolazione generale sulla malattia e sull'offerta del *test* del portatore, e potrebbe incrementare la conoscenza dell'eventuale stato di portatore tra la popolazione, permettendo, di conseguenza, scelte riproduttive più consapevoli.

La possibile riduzione del numero di persone con una patologia cronica invalidante, che limita qualità e durata della vita - argomento potenzialmente controverso - è considerata una ricaduta positiva da parte dei diversi attori e portatori di interesse del Servizio Sanitario coinvolti. Rispetto a questo, le persone con FC e i familiari hanno richiamato l'attenzione sulla necessità di considerare un possibile impatto negativo dello *screening* sulle persone con FC, che potrebbero sentirsi escluse dalla società e/o venire stigmatizzate.

La ricaduta in termini economici dello *screening* sul SSN è considerata favorevole sia dai professionisti sanitari sia dalle persone con FC, genitori e popolazione generale. La modellistica applicata, così come sopra illustrato, ha confermato questa percezione, mostrando che, a fronte di un importante impegno economico iniziale, lo *screening* potrebbe divenire non solo economicamente sostenibile, ma addirittura vantaggioso, a partire dal sesto anno dall'inizio del programma.

Rispetto all'offerta attuale del *test* del portatore di FC, gratuito solo per le persone con storia familiare di positività, lo *screening* è considerato da professionisti sanitari e popolazione generale come una modalità per rendere più equo l'accesso al *test*, aumentando pertanto l'accessibilità a un servizio sanitario di questa natura.

A fronte di questo quadro, articolato e complesso, ma nell'insieme favorevole allo *screening*, sono emersi punti critici, che si annoverano principalmente in una significativa modifica dell'assetto organizzativo esistente, elemento che potrebbe, d'altro canto, garantire la presa in carico di un bacino di popolazione più ampio, e nella mancanza di dati robusti per giungere a conclusioni definitive rispetto all'efficacia dello *screening*, alle modalità organizzative di istituzione dello stesso, alle ricadute in termini di

scelte riproduttive informate. Da un punto di vista organizzativo, sono stati riscontrati alcuni punti di debolezza, tra cui la carenza di personale, per es. del personale sanitario che opera in laboratorio e dei medici di medicina generale considerati il punto di contatto tra territorio - cittadini e servizi.

Un ulteriore punto di debolezza è la necessità di formare gli operatori sanitari direttamente coinvolti non solo nell'erogazione del *test*, ma anche nella presa in carico della persona con esito positivo del *test*. Si riscontra poi come al crescere della richiesta di *test* e consulenze associate all'introduzione dello *screening*, le strutture disponibili - per esempio i laboratori di genetica e le strutture di consulenza - potrebbero non essere sufficienti, così come i servizi di supporto psicologico da offrire a seguito di un risultato di *test* positivo. Molte persone con FC e familiari hanno sottolineato le differenze regionali nell'erogazione dei servizi sanitari, che potrebbero generare condizioni di iniquità sul territorio. La difficoltà di raggiungere fasce svantaggiate dal punto di vista socioeconomico e culturale è una ulteriore criticità sollevata da persone con FC e popolazione generale.

Aspetti emersi dal gruppo multidisciplinare

I risultati dell'HTA e l'analisi SWOT sono stati presentati e discussi con il gruppo multidisciplinare di progetto, che ha sottolineato due ulteriori aspetti relativi all'attuazione dello *screening* del portatore di FC.

Il primo aspetto è la necessità di considerare la percezione di persone con FC e familiari, che potrebbero temere che la scelta di investimento in un programma di *screening* possa a lungo termine impattare negativamente sui finanziamenti per la ricerca e quindi la cura della patologia. Questo timore deve essere preso in considerazione e superato con il giusto *target* comunicativo, attraverso una adeguata campagna informativa, che sia in grado di fugare ogni dubbio in merito.

Il secondo aspetto riguarda le modalità di comunicazione del proprio stato di portatore ai familiari. I professionisti sanitari che comunicano alle persone il risultato del *test* devono considerare questo aspetto, che per qualche persona può essere critico e che può avere ricadute sull'adesione allo *screening*.

Limiti della valutazione HTA

Nonostante i rilevanti risultati ottenuti dalla presente valutazione di HTA, occorre menzionare i principali limiti dell'analisi. Nello specifico, la principale limitazione della valutazione effettuata è la mancanza di dati e informazioni robusti derivanti da studi scientifici sull'impatto di un'offerta di *screening* sulle scelte riproduttive informate delle persone che aderiscono e sul modello organizzativo migliore – sotto i diversi aspetti valutati.

Il livello di evidenze disponibili potrebbe aver ingenerato delle variabilità nel modello che sono state mitigate, a livello di gestione del rischio progettuale, dalle analisi di sensitività. Questa soluzione tecnica non elimina una potenziale minaccia in riferimento al reale risultato finale del processo di quantificazione degli impatti.

Prospettive future

Questo rapporto costituisce uno strumento utile a informare l'attivazione di processi decisionali a livello sanitario in ambito locale, regionale e nazionale. I risultati saranno resi disponibili a livello nazionale e internazionale, e divulgati al pubblico per aumentare la consapevolezza su queste tematiche.

Nel contesto di una valutazione complessivamente positiva, permangono incertezze riguardo alle modalità di attuazione dello *screening* del portatore di FC, in particolare sotto un profilo del disegno organizzativo e della sua strutturazione. Proprio in ragione di ciò, sarebbe utile condurre uno studio pilota su un ampio campione di popolazione per valutare quale sia il *setting* organizzativo adeguato a consentire un'adesione informata, colmando l'attuale *gap* presente in letteratura. Tale progetto potrebbe fornire informazioni utili per valutare possibili ricadute in termini di impatto sociale e per supportare il processo di quantificazione degli impatti economici, organizzativi e dei relativi investimenti (per es. per i *test* incrementali da svolgere a livello annuale, per la formazione del personale o per garantire la campagna informativa). Lo studio pilota potrà permettere inoltre di valutare il possibile impatto sull'offerta di *screening* di una situazione dinamica nel controllo della malattia associata alla disponibilità di nuovi farmaci.

Un beneficio dettato dall'implementazione di tale programma è legato al fatto che lo stesso potrebbe ottimizzare il percorso di presa in carico e cura della coppia portatrice che decide di avere un figlio, generando anche la possibilità di estendere tale modello ad altre malattie genetiche.

Bibliografia

American College of Obstetrics, Gynecologists Committee on Genetics: ACOG Committee Opinion No. 486: update on carrier *screening* for cystic fibrosis. *Obstet Gynecol* 2011, 117:1028e1031.

Anderson RL, Murray K, Chong JX, Ouwenga R, Antillon M, Chen P, Diaz de Leon L, Swoboda KJ, Lester LA, Das S et al: Disclosure of genetic research results to members of a founder population. *Journal of genetic counseling* 2014, 23(6):984-991.

Archibald AD, Smith MJ, Burgess T, Scarff KL, Elliott J, Hunt CE, Barns-Jenkins C, Holt C, Sandoval K, Kumar VS et al: Reproductive genetic carrier *screening* for cystic fibrosis, fragile X syndrome, and spinal muscular atrophy in Australia: Outcomes of 12,000 tests. *Genetics in Medicine* 2018, 20(5):513-523.

Asch DA, Hershey JC, Dekay ML, Pauly MV, Patton JP, Kathryn MK, Frei F, Giardine R, Kant JA, Mennuti MT: Carrier *screening* for cystic fibrosis: Costs and clinical outcomes. *Medical Decision Making* 1998, 18(2):202-212.

Asch DA, Patton JP, Hershey JC, Mennuti MT: Reporting the results of cystic fibrosis carrier *screening*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993, 168(1):1-6.

Assael BM, Baffico M, Battistini F, Centrone C, Colombo C, et al Raccomandazioni sul *test* del portatore di mutazioni del gene CFTR 2020 https://www.sifc.it/wp-content/uploads/2020/09/documento_cftr.pdf

Avram CM, Dyer AL, Shaffer BL, Caughey AB: The cost-effectiveness of genotyping versus sequencing for prenatal cystic fibrosis carrier *screening*. *Prenat Diagn* 2021, 41(11):1449-1459.

Beech R, Bekker H: Planning the development of cystic fibrosis gene carrier *screening*. *Journal of health services research & policy* 1996, 1(2):81-92.

Bekker H, Denniss G, Modell M, Bobrow M, Marteau T: The impact of population based *screening* for carriers of cystic fibrosis. *Journal of Medical Genetics* 1994, 31(5):364-368.

Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med* 2020;8(1):65-124. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.

Berwouts S, Girodon E, Schwarz M, et al. Improvement of interpretation in cystic fibrosis clinical laboratory reports: Longitudinal analysis of external quality assessment data. *European Journal of Human Genetics* 2012;20(12):1209-15.

Brennan ML, Schrijver I. Cystic Fibrosis: A Review of Associated Phenotypes, Use of Molecular Diagnostic Approaches, Genetic Characteristics, Progress, and Dilemmas *J Mol Diagn.* 2016;18(1):3-14.

Brock DJH: Prenatal *screening* for cystic fibrosis: 5 years' experience reviewed. *Lancet* 1996, 347(8995):148-150.

Bruni T, Mameli M, Pravettoni G, Boniolo G, Bruni T, Mameli M, et al. Cystic fibrosis carrier screening in Veneto (Italy): an ethical analysis. *Medicine, Health Care & Philosophy* 2012;15(3):321-8.

Callanan NP, Chevront BI, Sorenson JR. CF Carrier *testing* in a high risk population: Anxiety, risk perceptions, and reproductive plans of carrier by "non-carrier" couples. *Genetics in Medicine*, 1999;1(7):323-327.

Campagna G., Amato A., Majo F., Ferrari G. et al Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC). Rapporto 2019-2020 - Italian Cystic Fibrosis Registry (ICFR). Report 2019-2020 *Epidemiol Prev* 2022; 46 (4) Suppl 2:1-38. doi: 10.19191/EP22.4S2.060 <https://www.registroitalianofibrosicistica.it/servizi-36-rapporti-e-pubblicazioni>

Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci.* 2016 Oct 5. PMID: 27709245

Castellani C, Macek M, Cassiman J-J, Duff A, Massie J, et al Benchmarks for cystic fibrosis carrier *screening*: a European consensus document. *J Cyst Fibros.* 2010;9(3):165-78. doi: 10.1016/j.jcf.2010.02.005

Castellani C, Picci L, Tamanini A, Girardi P, Rizzotti P, Assael BM: Association between carrier *screening* and incidence of cystic fibrosis. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2009, 302(23):2573-2579.

Censi F, Tosto F, Florida G, et al. The Italian National External quality assessment program in molecular genetic *testing*: results of the VII round (2010-2011). *BioMed Research International* 2013;2013:739010-10.

Christie LM, Ingrey AJ, Turner GM, Proos AL, Watts GE: Outcomes of a cystic fibrosis carrier testing clinic for couples. *Medical Journal of Australia* 2009, 191(9):499-501.

Clausen H, Brandt NJ, Schwartz M, Skovby F: Psychological and social impact of carrier *screening* for cystic fibrosis among pregnant woman - a pilot study. *Clinical Genetics* 1996, 49(4):200-205.

Clayton EW, Hannig VL, Pfothenauer JP, Parker RA, Campbell III PW, Phillips III JA: Teaching about cystic fibrosis carrier *screening* by using written and video information. *American Journal of Human Genetics* 1995, 57(1):171-181.

Consensus SIFC 2019 Società Italiana Studio Fibrosi Cistica Consensus 2019 Analisi genetica in Fibrosi Cistica <https://www.sifc.it/wp-content/uploads/2020/09/Fibrosi-Cistica-Consensus-2019-per-lanalisi-genetica-21-12-2019-ver-1.0.pdf>

Cuckle H, Quirke P, Sehmi I, Lewis F, Murray J, Cross D, Cuckle P, Ozols B: Antenatal *screening* for cystic fibrosis. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1996, 103(8):795-799.

Cutting, G. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet* 16, 45–56 (2015). <https://doi.org/10.1038/nrg3849>.

Deignan, J.L., Astbury, C., Cutting, G.R. et al. CFTR variant *testing*: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 22, 1288–1295 (2020) <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0822-5>

Delatycki MB, Burke J, Christie L, et al. Human Genetics Society of Australasia Position Statement: Population-Based Carrier *Screening* for Cystic Fibrosis. *Twin Research and Human Genetics*. 2014;17, 578–583

Delvaux I, Van Tongerloo A, Messiaen L, Van Loon C, De Bie S, Mortier G, De Paepe A: Carrier *screening* for cystic fibrosis in a prenatal setting. *Genetic Testing* 2001, 5(2):117-125.

Di Pietro M.L. et al. (2018). Implementing carrier *screening* for cystic fibrosis outside the clinic: ethical analysis in the light of the personalist view. *Clin Ter*.

Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices. Disponibile al link: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A31998L0079>

Doherty RA, Palomaki GE, Kloza EM, Erickson JL, Haddow JE: Couple-based prenatal *screening* for cystic fibrosis in primary care settings. *Prenatal Diagnosis* 1996, 16(5):397-404.

Durfy SJ, Page A, Eng B, Chang PL, Wayne JS: Attitudes of high school students toward carrier *screening* and prenatal diagnosis of cystic fibrosis. *Journal of genetic counseling* 1994, 3(2):141-155.

Eng CM, Schechter C, Robinowitz J, Fulop G, Burgert T, Levy B, Zinberg R, Desnick RJ: Prenatal genetic carrier testing using triple disease *screening*. *Journal of the American Medical Association* 1997, 278(15):1265-1272.

EUnEHTA. (2016). Tratto da EUnEHTA HTA Core Model: <https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/01/HTACoreModel3.0.pdf?x37933>

European Cystic Fibrosis Society. (2020). ECFS Patient Registry Annual Data Report. Tratto da <http://www.ecfs.eu/ecfspr>

Fondazione per la ricerca sulla fibrosi cistica. (2022, Marzo). Il *test* del portatore sano di fibrosi cistica. Tratto da <https://www.fibrosicistica.it>

Fries MH, Bashford M, Nunes M: Implementing prenatal *screening* for cystic fibrosis in routine obstetric practice. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005, 192(2):527-534.

Ginsberg G, Blau H, Kerem E, et al. Cost-benefit analysis of a national *screening* programme for cystic fibrosis in an Israeli population. *Health Econ.* 1994 Jan-Feb;3(1):5-23

Green JM, Hewison J, Bekker HL, et al. Psychosocial aspects of genetic *screening* of pregnant women and newborns: A systematic review. *Health Technology Assessment* 2004;8(33):iii-87.

Grody WW, Dunkel-Schetter C, Tatsugawa ZH, Fox MA, Fang CY, Cantor RM, Novak JM, Bass HN, Crandall BF: PCR-based *screening* for cystic fibrosis carrier mutations in an ethnically diverse pregnant population. *American Journal of Human Genetics* 1997, 60(4):935-947.

Harris H, Scotcher D, Hartley N, Wallace A, Craufurd D, Harris R: Pilot study of the acceptability of cystic fibrosis carrier testing during routine antenatal consultations in general practice. *British Journal of General Practice* 1996, 46(405):225-227.

Henneman L, Bramsen I, van der Ploeg HM, Adèr HJ, van der Horst HE, Gille JJ, ten Kate LP: Participation in preconceptional carrier couple *screening*: characteristics, attitudes, and knowledge of both *partners*, vol. 38; 2001.

Henneman L, Bramsen I, Van Der Ploeg HM, Ten Kate LP: Preconception cystic fibrosis carrier couple *screening*: Impact, understanding, and satisfaction. *Genetic Testing* 2002, 6(3):195-202.

Holtkamp KCA, Henneman L, Gille JJP, Meijers-Heijboer H, Cornel MC, Lakeman P: Direct-to-consumer carrier *screening* for cystic fibrosis via a hospital website: a 6-year evaluation. *Journal of Community Genetics* 2019, 10(2):249-257.

Honor M, Zubrick SR, Walpole I, Bower C, Goldblatt J: Population *screening* for cystic fibrosis in Western Australia: Community response. *American Journal of Medical Genetics* 2000, 93(3):198-204.

https://www.registroitalianofibrosicistica.it/documenti/servizi/rifc_at_a_glan ce_2020.pdf

Campagna G, Amato A, Majo F, Ferrari G, Quattrucci S, Padoan R, Florida G, Salvatore D, Carnovale V, Puppo Fornaro G, Taruscio D, Salvatore M; Gruppo di lavoro RIFC: Registro italiano Fibrosi Cistica (RIFC). Rapporto 2017-2018 [Italian Cystic Fibrosis Registry (ICFR). Report 2017-2018]. *Epidemiol Prev.* 2021;45(3 Suppl 1):1-37. Italian. doi: 10.19191/EP21.3.S1.050

https://www.registroitalianofibrosicistica.it/documenti/servizi/suppl_rifc202 1_full.pdf.

Ioannou L, Massie J, Collins V, McClaren B, Delatycki MB: Population-based genetic *screening* for cystic fibrosis: Attitudes and outcomes. *Public Health Genomics* 2010, 13(7):449-456.

Ioannou L, Massie J, Lewis S, Collins V, McClaren B, Delatycki MB: Attitudes and opinions of pregnant women who are not offered cystic fibrosis carrier *screening*. *European Journal of Human Genetics* 2014, 22(7):859-865.

Jung U, Urner U, Grade K, Coutelle C: Acceptability of carrier *screening* for cystic fibrosis during pregnancy in a German population. *Human Genetics* 1994, 94(1):19-24.

Kronn D, Jansen V, Ostrer H: Carrier *screening* for cystic fibrosis, Gaucher disease, and Tay-Sachs disease in the Ashkenazi Jewish population: The

first 1000 cases at New York University Medical Center, New York, NY. Archives of Internal Medicine 1998, 158(7):777-781.

Lakeman P, Plass AMC, Henneman L, Bezemer PD, Cornel MC, Ten Kate LP: Three-month follow-up of Western and non-Western participants in a study on preconceptional ancestry-based carrier couple *screening* for cystic fibrosis and hemoglobinopathies in the Netherlands. Genetics in Medicine 2008, 10(11):820-830.

Levenkron JC, Loader S, Rowley PT: Carrier *screening* for cystic fibrosis: Test acceptance and one year follow-up. American Journal of Medical Genetics 1997, 73(4):378-386.

Livingstone J, Axton RA, Gilfillan A, Mennie M, Compton M, Liston WA, Calder AA, Gordon AJ, Brock DJH: Antenatal *screening* for cystic fibrosis: A trial of the couple model. British Medical Journal 1994, 308(6942):1459-1462.

Mall M, Elborn JS. ERS Monograph: Cystic Fibrosis. Published by European Respiratory Society; June 2014

Marteau TM, Michie S, Miedzybrodzka ZH, Allanson A: Incorrect recall of residual risk three years after carrier *screening* for cystic fibrosis: A comparison of two-step and couple *screening*. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1999, 181(1):165-169.

Massie J, Ioannou L, Delatycki M. Prenatal and preconception population carrier *screening* for cystic fibrosis in Australia: Where are we up to? Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 2014;54(6):503-09.

Massie J, Petrou V, Forbes R, Curnow L, Ioannou L, Dusart D, Bankier A, Delatycki M: Population-based carrier *screening* for cystic fibrosis in Victoria: The first three years experience: Original Article. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 2009, 49(5):484-489.

Mennie ME, Gilfillan A, Compton M, Curtis L, Liston WA, Pullen I, Whyte DA, Brock DJH: Prenatal *screening* for cystic fibrosis. Lancet 1992, 340(8813):214-216.

Miedzybrodzka Z, Semper J, Shackley P, Abdalla M, Donaldson C: Stepwise or couple antenatal carrier *screening* for cystic fibrosis?: Women's preferences and willingness to pay. Journal of Medical Genetics 1995, 32(4):282-283.

Mitchell J, Scriver CR, Clow CL, Kaplan F: What young people think and do when the option for cystic fibrosis carrier testing is available. *Journal of Medical Genetics* 1993, 30(7):538-542

Mosconi P, Colombo C, Roberto A, Candiani G, Greco MT, Satolli R, Castellani C. Deciding on cystic fibrosis carrier screening: three citizens' juries and an online survey. *Eur J Public Health*. 2018; 28(5):973-977. doi: 10.1093/eurpub/cky032.

Osservatorio Job Pricing. (2022). JP SALARY OUTLOOK 2022 L'analisi delle retribuzioni italiane. Tratto da <https://www.jobpricing.it/>

Payne Y, Williams M, Cheadle J, Stott NC, Rowlands M, Shickle D, West G, Meredith L, Goodchild M, Harper PS et al: Carrier *screening* for cystic fibrosis in primary care: evaluation of a project in South Wales. The South Wales Cystic Fibrosis Carrier *Screening* Research Team. *Clinical genetics* 1997, 51(3):153-163.

Picci L, Cameran M, Marangon O, et al. A 10-year large-scale cystic fibrosis carrier *screening* in the Italian population. *Journal of Cystic Fibrosis* 9 (2010) 29–35

Radaelli G. *et al.* (2008). Implementation of Eunetha core model® in Lombardia: The VTS framework. *Int J Technol Assess Health Care*.

Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15010.

Shao Y, Liu S, Grinzaid K: Evaluation of two-year Jewish genetic disease *screening* program in Atlanta: insight into community genetic *screening* approaches. *Journal of Community Genetics* 2015, 6(2):137-145.

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj* 2017;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008

Sparbel KJH, Williams JK: Pregnancy as foreground in cystic fibrosis carrier testing decisions in primary care. *Genetic testing and molecular biomarkers* 2009, 13(1):133-142.

Stafler P, Mei-Zahav M, Wilschanski M, Mussaffi H, Efrati O, Lavie M, Shoseyov D, Cohen-Cymerknoh M, Gur M, Bentur L et al: The impact of a national population carrier *screening* program on cystic fibrosis birth rate

and age at diagnosis: Implications for newborn *screening*. *Journal of Cystic Fibrosis* 2016, 15(4):460-466.

Stephenson AL, Stanojevic S, Sykes J, Burgel PR. The changing epidemiology and demography of cystic fibrosis. *Presse Med* 2017; 46(6 Pt 2): e87–e95.

Tambor ES, Bernhardt BA, Chase GA, Faden RR, Geller G, Hofman KJ, Holtzman NA: Offering cystic fibrosis carrier *screening* to an HMO population: Factors associated with utilization. *American Journal of Human Genetics* 1994, 55(4):626-637.

Taruscio D, Falbo V, Floridia G, et al. Quality assessment in cytogenetic and molecular genetic *testing*: The experience of the Italian Project on Standardisation and Quality Assurance. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2004;42(8):915-21.

Tatsugawa ZH, Fox MA, Fang CY, Novak JM, Cantor RM, Bass HN, Dunkel-Schetter C, Crandall BF, Grody WW: Education and testing strategy for large-scale cystic fibrosis carrier *screening*. *Journal of genetic counseling* 1994, 3(4):279-289.a

Ten Kate LP, Verheij JBG, Wildhagen MF, Hilderink HBM, Kooij L, Verzijl JG, Habbema JDF: Comparison of single-entry and double-entry two-step couple *screening* for cystic fibrosis carriers. *Human Heredity* 1996, 46(1):20-25.

Thokala P. *et al.* (2016). Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making — An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force.

Thokala, & Duenas. (2012). Multicriteria Decision Analysis for Health Technology Assessment. *Value Health*.

Valente G.M. *et al.* (2021). Factors influencing medical practitioner participation in population carrier *screening* for cystic fibrosis. *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology (ANZJOG)*.

Verheij JB, Wildhagen MF, Hofstra RM, Pals G, Habbema JD, ten Kate LP. Preconceptional *screening* of couples for carriers of cystic fibrosis: a prospective evaluation of effects, costs and savings for different mutation detection methods. *Community Genet.* 1999;2(2-3):74-81

Vukovic V, Calabro GE, Agodi A, Baffico M et al. Health Technology Assessment Of The Genetic Tests For Cystic Fibrosis Carrier *Screening* In Italy GIHTAD (2018) 11:Suppl. 1.

Wake SA, Rogers CJ, Colley PW, Hieatt EA, Jenner CF, Turner GM: Cystic fibrosis carrier *screening* in two New South Wales country towns. Medical Journal of Australia 1996, 164(8):471-474.

Watson EK, Mayall ES, Lamb J, Chapple J, Williamson: Psychological and social consequences of community carrier *screening* programme for cystic fibrosis. Lancet 1992, 340(8813):217-220.

Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, et al. Cystic fibrosis population carrier *screening*: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. Genet Med 2004, 6:387e391.

Wei S, Quigg MH, Monaghan KG. Is cystic fibrosis carrier *screening* cost-effective? Community Genet. 2007;10(2):103-9.

Weijers-Poppelaars FAM, Wildhagen MF, Henneman L, Cornel MC, Ten Kate LP: Preconception cystic fibrosis carrier *screening*: Costs and consequences. Genetic Testing 2005, 9(2):158-166.

Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponibile al link: https://www.ohri.ca//programs/clinical_epidemiology/oxford.Asp.

Witt DR, Schaefer C, Hallam P, Wi S, Blumberg B, Fishbach A, Holtzman J, Kornfeld S, Lee R, Nemzer L et al: Cystic fibrosis heterozygote *screening* in 5,161 pregnant women. American Journal of Human Genetics 1996, 58(4):823-835.