

Libro bianco Epilessia:

analisi di *burden*,
percorsi e accessibilità
alle cure



2024



AFFILIAZIONI

AUTORI (in ordine alfabetico):

- **Carlo Andrea Galimberti**, Presidente LICE, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia
- **Oriano Mecarelli**, Presidente Fondazione Epilessia LICE ETS
- **Marcello Pani**, Direttore Farmacia Ospedaliera Fondazione A. Gemelli, Roma
- **Paolo Sciattella**, EEHTA-CEIS Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", *Coordinatore Health Policy Forum della Società Italiana Health Technology Assessment (SIHTA)*
- **Laura Tassi**, *Past president* LICE, ASST GOMT Ospedale Niguarda, Milano

Per la redazione hanno collaborato (in ordine alfabetico):

- **Marzia Bonfanti**, Market Access Senior Manager, Cencora Pharmalex
- **Denis Ianak**, Market Access Specialist, Cencora Pharmalex
- **Elena Del Sarto**, Market Access Senior Manager, Cencora Pharmalex
- **Riccardo Lucatoro**, Market Access Specialist, Cencora Pharmalex
- **Chiara Lucchetti**, Ass. Director Patient Access Head, Cencora Pharmalex
- **Andrea Vitagliano**, Market Access Specialist, Cencora Pharmalex

Per LICE si ringraziano i seguenti referenti regionali (in ordine alfabetico):

- **Giovanni Assenza**, referente LICE Lazio e Abruzzo
- **Irene Bagnasco**, referente LICE Piemonte-Liguria-Valle D'Aosta
- **Leonilda Bilo**, referente LICE Campania e Molise
- **Giovanni Boero**, referente LICE Puglia e Basilicata
- **Vittoria Cianci**, referente LICE Calabria-Sicilia
- **Rosita Galli**, referente LICE Toscana, Marche e Umbria
- **Valtere Merella**, referente LICE Sardegna
- **Federica Ranzato**, referente LICE Veneto
- **Elisabetta Vaudano**, referente LICE Emilia Romagna
- **Aglaia Vignoli**, referente LICE Lombardia

PREFAZIONE



PREFAZIONE

L'Epilessia rappresenta una delle sfide più complesse e multiformi in ambito neurologico che il Sistema Sanitario si trova ad affrontare, dall'Emergenza alla Cronicità e con utenti in tutte le età della vita. Con oltre 50 milioni di persone nel mondo, 6 milioni in Europa, 500.000 -600.000 in Italia, l'Epilessia nelle sue diverse forme va ben oltre il mero ambito clinico, configurandosi come una problematica di vasta portata che impatta il Sistema Paese. Essa può infatti influenzare molte prospettive sanitarie ma anche sociali delle Persone con Epilessia (PcE) e dell'ambiente che le circonda, ivi inclusi i rapporti sociali, le opportunità economico-lavorative, la Qualità della Vita, l'ottenimento di cure appropriate e di supporto sociale adeguato. Per la gestione di questa patologia complessa, si rende necessaria, quindi, l'implementazione di piani di cura specifici e adeguati al fine di potenziare i servizi sanitari offerti alle PcE e ai loro *caregiver*. L'inserimento dell'Epilessia nel nuovo Piano Nazionale Cronicità del 2024 è un intervento che comprova una maggiore attenzione istituzionale verso la strutturazione di percorsi condivisi in grado di migliorare la presa in carico e continuità assistenziale di questa patologia.

È in questo contesto di elevata complessità che è emersa l'esigenza di realizzare una fotografia aggiornata delle prospettive di assistenza alle PcE, attraverso l'analisi dello stato dell'arte e l'esame di tutte le opportunità di cura ed assistenza che sono, quantomeno in via teorica, disponibili.

La natura multidimensionale dell'Epilessia ha richiesto un approccio metodologico rigoroso e multidisciplinare per analizzare tutte le sfaccettature della patologia, con l'obiettivo primario di stimolare una riflessione critica che possa fungere da catalizzatore per l'elaborazione di azioni diversificate volte a migliorare concretamente la qualità di vita delle PcE.

Per questo motivo, il Libro Bianco si apre con un'ampia panoramica sulla patologia, le opzioni terapeutiche disponibili nel contesto italiano e le prospettive future della ricerca nel campo. Questo capitolo introduttivo, pur mantenendo un rigore scientifico, è stato concepito per essere accessibile a un ampio spettro di lettori: dai decisori politici ai dirigenti sanitari, dai rappresentanti del settore fino ai pazienti che desiderano avere una visione d'insieme aggiornata.

Inoltre, per fornire dati concreti su cui basare le future strategie di intervento, è stata effettuata un'analisi del *burden* economico dell'Epilessia: si tratta di un aspetto fondamentale, troppo spesso sottovalutato o non adeguatamente considerato nelle politiche sanitarie. Pur nella piena consapevolezza che molti aspetti dell'impatto della malattia non siano quantificabili, si è ritenuto fondamentale fornire un ordine di grandezza tangibile e concreto del peso che l'Epilessia esercita sul Sistema Sanitario e sulla Società.

Successivamente, è stato dedicato un capitolo al tema cruciale dell'accessibilità alle cure. In un Paese come l'Italia, caratterizzato da significative disomogeneità regionali nell'organizzazione e nell'erogazione dei servizi sanitari, garantire equità e alta qualità nell'assistenza alle PcE rappresenta una sfida di primaria importanza. Sono stati esaminati in dettaglio, quindi, i modelli distributivi delle terapie e i percorsi di cura, per delineare le *best practice* e le criticità esistenti. Per la prima parte è stata effettuata una revisione della legislazione in materia di distribuzio-

ne dei farmaci e di modalità di dispensazione, con un'attenzione specifica alle proposte per il futuro dei modelli, come la chiarezza informativa e l'*home delivery*, utili a superare le barriere esistenti e migliorare l'accessibilità alle cure per tutte le PcE. Infine, è stata condotta un'indagine per approfondire il ruolo attuale dei Percorsi Diagnostico-Terapeutico-Assistenziali (PDTA) attraverso un'analisi di contesto e interviste semi-strutturate/survey a 10 *Key Opinion Leader* (KOL) per raccogliere informazioni sui bisogni insoddisfatti e sulla frammentazione della rete assistenziale, nonché per definire i requisiti minimi per un PDTA Epilessia e delineare azioni concrete per il suo sviluppo e la sua implementazione.

Questi risultati sono stati condivisi e discussi in una tavola rotonda per stimolare un dialogo costruttivo fra gli interlocutori: da questa è emerso un consenso sull'importanza del PDTA per migliorare l'organizzazione delle cure e sullo sviluppo di riflessioni innovative.

È indubbiamente un rapporto che non può essere esaustivo, ma può mostrare una fotografia che si presta a diversi livelli di lettura, locale e nazionale, sanitaria nonché istituzionale, per una nuova visione, più vasta e articolata, del problema. Auspichiamo che questo lavoro possa servire da stimolo ad interventi di politica sanitaria volti a migliorare la presa in carico e la qualità di vita delle PcE con la necessaria priorità.

Carlo Andrea Galimberti
Presidente LICE

INDICE



INDICE

AFFILIAZIONI.....	II
PREFAZIONE.....	IV
INDICE.....	VII
1 • PATOLOGIA, CURE E NUOVE PROSPETTIVE.....	2
1.1 • Descrizione clinica.....	3
1.1.1 • Introduzione all'Epilessia.....	3
1.1.2 • Patologia.....	4
1.2 • Classificazione delle crisi epilettiche e delle epilessie.....	4
1.3 • Eziologia, comorbidità e qualità della vita.....	5
1.3.1 • Eziologia.....	5
1.3.2 • Comorbidità.....	6
1.3.3 • Qualità della vita.....	7
1.3.4 • <i>Disability-Adjusted Life-Year</i>	8
1.4 • EPIDEMIOLOGIA.....	9
1.4.1 • Prevalenza.....	9
1.4.2 • Incidenza.....	9
1.4.3 • Epidemiologia in Italia.....	9
1.4.4 • Mortalità e sopravvivenza.....	13
1.5 • DIAGNOSI E TRATTAMENTI.....	14
1.5.1 • La diagnosi di Epilessia.....	14
1.5.2 • Trattamento delle diverse forme di Epilessia.....	15
1.6 • UNMET NEED.....	25
1.6.1 • Background.....	25
1.6.2 • Accesso alle cure.....	26
1.6.3 • L'esperienza della Persona con Epilessia.....	27
1.7 • PROSPETTIVE FUTURE.....	29
BIBLIOGRAFIA.....	30

2. • I COSTI DELL'EPILESSIA: ANALISI DI COST OF ILLNESS IN ITALIA.....	34
2.1 • Quadro introduttivo	36
2.2 • Metodologia	36
2.2.1 • Fonte dei dati	37
2.2.2 • Metodi	38
2.3 • Risultati	39
2.3.1 • Analisi SDO Italia	39
2.3.2 • Analisi longitudinale SIS Umbria 2	46
2.3.3 • Analisi di <i>Cost of Illness</i> a livello nazionale	48
2.4 • Considerazioni conclusive e direzioni future	49
BIBLIOGRAFIA	50
APPENDICE.....	51
3 • ACCESSO ALLE CURE	54
3.1 • Analisi dei modelli distributivi.....	54
3.1.1 • Quadro introduttivo sui modelli distributivi	56
3.1.2 • Eterogeneità delle modalità distributive a livello regionale	60
3.1.3 • Impatto dei modelli distributivi nel trattamento della Persona con Epilessia	63
3.1.4 • Nuovi modelli di efficienza.....	66
3.1.5 • Proposte per il futuro dei modelli distributivi: Chiarezza informativa e <i>home delivery</i>	68
APPROFONDIMENTO 1.....	70
3.2 • Gestione dell'Epilessia - analisi dei percorsi di cura	72
3.2.1 • Quadro introduttivo	74
3.2.2 • Metodologia	75
3.2.3 • Risultati.....	76
3.2.4 • Considerazioni conclusive e direzioni future	97
APPROFONDIMENTO 1.....	98
APPROFONDIMENTO 2.....	100
APPROFONDIMENTO 3.....	109
BIBLIOGRAFIA	119
ACRONIMI E ABBREVIAZIONI.....	122
CONCLUSIONI.....	127

PATOLOGIA, CURE E NUOVE PROSPETTIVE

1



1 • PATOLOGIA, CURE E NUOVE PROSPETTIVE

Executive summary

L'Epilessia è una malattia neurologica cronica che si manifesta in forme anche molto varie tra loro, caratterizzate da crisi non provocate e ricorrenti, conseguenti ad un'iperexcitabilità neuronale che si instaura per cause diverse in aree più o meno estese del cervello. Questa patologia colpisce circa l'1% della popolazione nei Paesi ad alto e medio reddito, con picchi di incidenza in età neonatale/infantile negli over 65. Da un'analisi sulla distribuzione epidemiologica in Italia per fasce di età, è emerso che l'insorgenza dell'Epilessia è maggiore negli *under 25* e negli *over 65* anni, rispecchiando l'andamento epidemiologico globale. Questo dato assume un valore significativo e di rilevanza sociale, poiché indica una maggiore prevalenza nelle fasce di età più delicate e soggette a fragilità.

Le cause della patologia possono essere strutturali, genetiche, infettive, metaboliche o disimmuni, ma in oltre un terzo dei casi l'eziologia resta sconosciuta.

Il trattamento prevede principalmente l'utilizzo di farmaci anticrisi, ma in casi selezionati è possibile ricorrere alla terapia chirurgica. Purtroppo oltre un terzo delle Persone con Epilessia (PcE) è tuttora farmaco-resistente, e non sempre la chirurgia è attuabile. In questi casi si può ricorrere alla neurostimolazione o alla dieta chetogenica (che è però efficace soltanto in alcune forme rare di encefalopatia epilettica). È auspicabile quindi che la ricerca metta a disposizione nel futuro nuovi farmaci che abbiano un'azione veramente antiepilettica, e che non agiscano soltanto controllando le crisi.

La patologia non costituisce soltanto un problema clinico-diagnostico, ma comporta un significativo *burden* psico-sociale e sanitario.

Le diverse forme di Epilessia si associano a una serie di comorbidità, tra cui prevalgono quelle neuropsichiatriche (ansia, depressione, disturbi del sonno, etc.), che limitano significativamente l'autonomia individuale e le possibilità di inserimento delle PcE nei vari ambiti della vita sociale.

In Italia, infatti, l'Epilessia si posiziona al sesto posto tra i disturbi neurologici per misura della perdita di salute dovuta al *burden* della patologia ^[1]. Un elemento cruciale è legato alla tematica dell'accesso alle cure, che spesso presenta numerosi ostacoli. Tra questi vi sono la mancanza di strutture adeguate e di specialisti competenti, tempi di attesa inappropriati, la mancanza di gruppi multidisciplinari e la necessità di percorsi di cura strutturati e riconosciuti a livello nazionale.

La gestione dell'Epilessia è in continua evoluzione, grazie ai progressi della ricerca scientifica degli ultimi decenni. Studi su nuove terapie, inclusi farmaci con minori effetti collaterali e trattamenti innovativi, insieme alla sempre più diffusa introduzione dell'intelligenza artificiale (AI) per migliorare la diagnosi e la gestione delle crisi epilettiche, dovrebbero rendere il percorso di cura delle PcE sempre più promettente.

Tuttavia, rimane fondamentale ottimizzare l'accesso ai percorsi di cura, aumentare la consapevolezza sociale e sostenere la ricerca al fine di migliorare la qualità della vita (QoL) delle PcE.

L'obiettivo di questo capitolo è di fornire una panoramica della patologia e delle alternative terapeutiche disponibili, evidenziandone l'impatto sulla QoL e le sfide ancora aperte nell'ambito dell'accesso ai percorsi di cura.

1.1 • DESCRIZIONE CLINICA

1.1.1 • Introduzione all'Epilessia

Per crisi epilettica si intende l'occorrenza transitoria di segni e/o sintomi dovuti ad una attività neuronale cerebrale anomala, eccessiva o ipersincrona. Le crisi possono essere:

- provocate, quando un particolare fattore determina un aumento temporaneo dell'eccitabilità neuronale (ad esempio un trauma, un'emorragia, etc.);
- non provocate, cioè tendenti a ripetersi senza fattori scatenanti acuti;
- riflesse, dovute cioè a stimoli esogeni o endogeni agenti come scatenanti in soggetti predisposti ^[2].

L'Epilessia è una condizione patologica cronica diagnosticabile sulla base di tre condizioni:

- la presenza di crisi ricorrenti (almeno due a distanza di più di 24 ore) non provocate o riflesse;
- la presenza una sola crisi non provocata (o riflessa) in un individuo che presenta una probabilità di ricorrenza delle crisi superiore al 60% dovuta ad una lesione cerebrale o sindrome specifica;
- la possibilità, attraverso la sintomatologia clinica e le indagini diagnostiche (EEG, esami genetici etc.) di inquadrare una specifica sindrome epilettica ^[3-5].

L'Epilessia è causata da molteplici **fattori**, raggruppabili in **strutturali, genetici, infettivi, metabolici e disimmuni**, ma in oltre un terzo dei casi l'eziologia resta sconosciuta ^[6].

L'Epilessia interessa circa l'1% della popolazione dei paesi sviluppati, e può comparire in tutte le età della vita, con due picchi maggiori di incidenza corrispondenti all'età neonatale/infantile e a quella superiore ai 65 anni. Infine, in oltre un terzo dei casi l'Epilessia è tuttora farmacoresistente, ovvero non viene adeguatamente controllata dopo il trattamento con almeno due farmaci anticrisi*.

*Definizione di Epilessia farmacoresistente proposta *ad hoc* dalla Task Force ILAE o International League Against Epilepsy ^[74].

1.1.2 • Patologia

L'epilettogenesi è il meccanismo patologico che comporta il passaggio da un cervello non soggetto a crisi epilettiche ad uno in grado di generare crisi spontanee e ricorrenti [2, 7].

Tale processo deriva fundamentalmente da uno **squilibrio tra i meccanismi che regolano l'eccitazione e l'inibizione neuronale**, con conseguente genesi di un'attività eccitatoria parossistica ed ipersincrona in una popolazione neuronale più o meno vasta, tale da interferire con la corretta funzione fisiologica di una o più aree dell'encefalo [2].

I segni patologici tipici sono la perdita di neuroni eccitatori e inibitori in specifiche aree, la germinazione assonale, la riorganizzazione sinaptica e le funzioni della struttura gliale che appaiono alterate [8-10].

La causa principale si ritiene possa essere riconducibile ad un danno cerebrale iniziale, il quale provoca la perdita di cellule nervose, lo «*sprouting*» assonale e la riorganizzazione dei circuiti sinaptici, con conseguente alterazione dell'equilibrio tra inibizione ed eccitazione che provoca delle crisi spontanee [11].

Attraverso un'attenta analisi dei molteplici *pathway* neurobiologici identificati in questi anni, è stato possibile definire alcuni **target molecolari** come potenziali bersagli terapeutici. Tra questi, sono di rilievo: l'accumulo di proteine neurodegenerative (tau umana e β -amiloide), la neurogenesi, i processi pro-infiammatori (interleuchina 1 β), il fattore di crescita trasformante β , le modifiche della neurotrasmissione (voltage neuronale e canali ionici), l'assorbimento dei neurotrasmettitori e le cascate di *signaling* intracellulare [12, 13].

Nonostante si ritenga che molti di questi processi siano guidati da cambiamenti epigenomici indotti dall'insulto epilettogeno [14, 15], non esiste ad oggi un farmaco anticrisi che sia in grado di prevenire efficacemente l'epilettogenesi, le terapie attuali, dunque, si concentrano principalmente sul trattamento dei sintomi [11].

1.2 • CLASSIFICAZIONE DELLE CRISI EPILETTICHE E DELLE EPILESSIE

La nuova classificazione delle crisi epilettiche è stata pubblicata nel 2017 [4] a cura della *Task Force dell'International League Against Epilepsy (ILAE)* e si articola su più livelli in base al tipo di esordio.

Le **crisi focali** sono quelle che hanno origine in un'area circoscritta della corteccia cerebrale e possono quindi presentarsi con segni e sintomi diversi a seconda della funzione cerebrale localizzata in quella sede. Queste crisi possono o associarsi alla non perdita della consapevolezza (una delle componenti della coscienza) ed avere un esordio motorio, oppure iniziare con sintomi di altro tipo. Pur avendo un'origine localizzata, le crisi focali possono poi evolvere in una crisi bilaterale tonico-clonica, quando la scarica epilettica si diffonde in tutto il cervello.

Le **crisi generalizzate** si accompagnano nella maggior parte delle forme di Epilessia a perdita di coscienza e possono avere anch'esse una componente motoria o meno. Le crisi generalizzate con solo disturbo di coscienza sono rappresentate dalle *assenze* (a volte associate a

mioclonie della muscolatura facciale), mentre le crisi con disturbo del tono muscolare e della motricità possono essere ipertoniche, atoniche, miocloniche o tonico-cloniche.

Le **crisi a esordio sconosciuto** comprendono tutte quelle crisi in cui per vari motivi non è possibile stabilire la modalità dell'inizio dell'episodio.

Partendo dall'osservazione del tipo di crisi che si presentano in un determinato individuo, si passerà successivamente alla classificazione di quella specifica forma di Epilessia, da diagnosticare, quindi, come Epilessia Focale, Generalizzata, Combinata (con crisi sia focali, che generalizzate) e di tipo sconosciuto.

Infine, il terzo livello di classificazione prevede la possibilità di inquadramento di specifiche sindromi sulla base della tipologia delle crisi, di pattern EEG caratteristici, del riscontro di alterazioni genetiche, di reperti di *neuroimaging* peculiari, etc.

Un altro asse fondamentale per la classificazione delle Epilessie è quello che prende in considerazione le cause, di cui discuteremo in dettaglio nel capitolo successivo.

1.3 • EZIOLOGIA, COMORBIDITÀ E QUALITÀ DELLA VITA

1.3.1 • Etiologia

Le diverse cause delle Epilessie sono classificate in strutturali, genetiche, infettive, metaboliche, disimmuni e sconosciute.

Per **eziologia strutturale** si intende l'identificazione di una «*lesione cerebrale*» congenita o acquisita, strettamente correlabile alla crisi epilettica manifestata, ed essa incide in più di un terzo dei casi. L'Epilessia può essere la conseguenza di una malformazione corticale instauratasi durante lo sviluppo cerebrale, di una sclerosi dell'ippocampo, di epilettogenesi legata a tumori, traumi cranici, eventi vascolari, processi neurodegenerativi, etc.

L'**eziologia genetica** incide nel determinismo di oltre il 20% delle forme di Epilessia e l'enorme sviluppo che negli ultimi due decenni ha interessato la diagnostica in ambito genetico ha permesso di disporre di pannelli genetici in grado di rilevare specifiche mutazioni che possono spiegare l'insorgenza del quadro clinico. Le Epilessie di origine genetica sono molteplici e per lo più sono inquadrabili come Malattie Rare, definite nei casi più gravi come Encefalopatie di Sviluppo ed Epiletiche. Nella maggior parte dei casi le mutazioni genetiche individuate sono sporadiche e non sempre si riesce a comprendere il nesso causale tra l'identificazione della mutazione e lo sviluppo di quella specifica forma di Epilessia. Tuttavia, la ricerca in questo ambito sta compiendo progressi significativi e si auspica che presto sia in grado di fornire spiegazioni eziologiche certe e che ci permetta di arrivare a terapie sempre più di precisione.

Varie tipologie di infezioni da virus, batteri e parassiti possono localizzarsi nel cervello e dunque essere responsabili di forme di Epilessia. L'**eziologia infettiva** è presente soprattutto nei Paesi a basso reddito, dove le infezioni sia sistemiche che cerebrali sono maggiormente diffuse.

Le Epilessie da **eziologia metabolica** non sono molto frequenti, ma la loro identificazione precoce dello specifico disturbo (spesso su base genetica) è fondamentale, perché permette di avviare subito un trattamento specifico che può essere risolutivo sia del disturbo di base che della Epilessia conseguente, spesso associata a deterioramento intellettivo.

Per **eziologia immunitaria** si intende l'insorgenza di un'inflammatione del sistema nervoso centrale immunomediata, con conseguenti lesioni spesso irreversibili. Negli ultimi tempi, la possibilità di accedere ai test diagnostici anticorpali ha permesso di rilevare un repentino aumento di casi di encefaliti autoimmuni, che possono essere trattate con una terapia di tipo immunitario in grado di tenere sotto controllo anche le crisi epilettiche.

L'ultima categoria eziologica riguarda le forme di **Epilessia ad eziologia sconosciuta**, che tuttora rappresentano circa un terzo delle forme di Epilessia. In molti di questi casi si ipotizza un'origine genetica, anche se i test diagnostici a disposizione non permettono ancora di supportare questa ipotesi. Da tenere in considerazione è che la capacità di identificare la causa eziologica dipende dalle strumentazioni diagnostiche a disposizione e spesso si classifica come eziologia sconosciuta quando mancano le risorse economiche e non per approfondire ulteriormente la diagnosi con ulteriori test, o per organizzare Centri di diagnosi e cura qualificati, come succede nei Paesi e nei territori a basso reddito.

1.3.2 • Comorbidità

Le Persone con Epilessia (PcE) soffrono spesso di comorbidità, a seconda della loro età e della condizione patologica in cui versano. Coloro che hanno un'età inferiore ai 65 anni hanno una maggiore prevalenza di emicrania, asma e possibilità di sviluppare neoplasie cerebrali, mentre negli *over 65* c'è una maggiore predisposizione a comorbidità come malattie cerebrovascolari e cardiovascolari ^[16]. Un disturbo psichiatrico particolarmente diffuso nelle PcE è la **depressione**. Da una *survey* condotta negli USA è emerso, infatti, che circa un terzo dei partecipanti soffre di un disturbo depressivo ^[17]. Inoltre, alcune PcE hanno segnalato di soffrire di disturbi d'ansia e di ideazioni suicidarie ^[18].

Una PcE può essere soggetta a più comorbidità e i **fattori di rischio possono essere di natura variabile**. Uno studio condotto in Italia ha evidenziato che circa una PcE su 2 soffre di comorbidità correlate a fattori di rischio di tipo casuale, mentre in una persona su 4 i fattori di rischio sono di tipo causale. Tra le diverse comorbidità riscontrate, le malattie endocrino/metaboliche, psichiatriche e respiratorie sono risultate più comuni nei pazienti con una remissione di malattia inferiore ai 2 anni, rispetto a coloro che hanno ottenuto una remissione dopo 2 o più anni ^[19].

Il meccanismo di insorgenza di comorbidità non è ancora del tutto chiaro. Infatti, i fattori di rischio possono avere origine genetica, ambientale, strutturale o funzionale ^[20].

La comprensione della natura di questi disturbi è oggetto di studio nella pratica clinica. Gli studi basati su questionari somministrati alle PcE permettono agli specialisti di esaminare le comorbidità riferite direttamente dai condotti in Italia ha evidenziato PcE e di confrontarle con quelle osservate durante la pratica clinica. L'uso dei questionari è molto importante, perché le comorbidità riferite dalle PcE talvolta non corrispondono a quelle rilevate dai medici.

Risulta quindi necessario un **approccio interdisciplinare**, che tenga conto non solo dei fattori neurologici e psicologici, ma anche dei determinanti sociali e ambientali che possono influenzare il decorso della malattia. Solo un insieme integrato di questi fattori può garantire una gestione efficace e completa delle comorbidità, migliorando nettamente la qualità della vita delle PcE.

1.3.3 • Qualità della vita

L'Epilessia è una patologia caratterizzata da un notevole impatto sulla QoL. Oltre alle crisi, la malattia si accompagna a significative comorbidità anche di tipo psichiatrico e neuropsicologico, e determina limitazioni dell'autonomia individuale, delle relazioni sociali, delle possibilità ricreativo/occupazionali e di altre sfere della vita quotidiana. Ovviamente l'impatto sulla QoL può variare in funzione di molti fattori, ma soprattutto in relazione alla gravità della forma di Epilessia e alle terapie necessarie per tenerla sotto controllo. Le terapie, infatti, possono determinare effetti avversi ed aggiungere ulteriori problemi a quelli causati dalla patologia di base.

Una recente indagine ^[1] sulla QoL delle PcE residenti in cinque Paesi europei (Italia, Spagna, Francia, Germania e Regno Unito) ha evidenziato alcuni *burden* della patologia nella vita quotidiana. Uno degli aspetti di maggiore rilevanza sociale è la possibilità di trovare un'**occupazione lavorativa**. Molto spesso le PcE hanno difficoltà nel trovare un impiego lavorativo, oppure sono costrette a rinunciare alla carriera lavorativa per l'aggravamento della propria condizione di salute. Dall'indagine emergono due aspetti rilevanti su questo tema. *In primis*, coloro che hanno dichiarato di avere un'occupazione a tempo pieno assumevano un numero inferiore di farmaci contemporaneamente, ma hanno manifestato un numero maggiore di crisi rispetto ai soggetti non occupati a tempo pieno o disoccupati. Questa evidenza fa presumere che un numero elevato di farmaci possa influire negativamente sull'attività lavorativa, probabilmente a causa degli eventi avversi delle cure che impattano negativamente sulle condizioni di salute psicofisiche ^[21-23].

La difficoltà nel trovare e mantenere un'occupazione rappresenta un tema sociale di rilievo in Italia per le PcE, che spesso si trovano costrette a rinunciare alla propria carriera a causa di un episodio di crisi epilettica occorso sul posto di lavoro, oppure non sono disposte a cercare un lavoro a causa della malattia ^[24]. Il Gruppo di Studio in Medicina Narrativa di LICE (Lega Italiana Contro L'Epilessia), nel sottolineare tale *burden*, esorta le PcE a condividere la propria esperienza lavorativa e di vita ^[25], con l'intento di migliorare la loro accoglienza nel mondo del lavoro e di generare nuove opportunità lavorative.

Un altro aspetto rilevante è il **peggioramento dello stato di salute** associato all'assunzione di più farmaci contemporaneamente, complicando ulteriormente lo svolgimento di alcune attività quotidiane e la socialità.

In generale, i *burden* emersi includono mancanza totale d'indipendenza nelle attività quotidiane come lo svolgimento di attività fisica, *deficit* di memoria e concentrazione, mancanza di benessere psicofisico, preoccupazione per il futuro e depressione ^[26, 27].

Circa il 40% dei soggetti che si sono sottoposti all'indagine europea ha definito il proprio stato di salute come «scarso» o «discreto»^[1], evidenziando quanto la patologia possa essere impattante sulla QoL.

Nella citata indagine, è inoltre emerso che le PcE italiane hanno una QoL complessivamente peggiore rispetto ai pazienti residenti in altri Paesi europei. Tale risultato, che potrebbe essere dovuto a differenze socio economiche, scarsa accettazione della malattia, discrepanze culturali e limite di risorse e accessi ai luoghi pubblici ^[1], indubbiamente ci deve condurre a riflessioni ulteriori e ad uno sforzo di approfondimento su come il contesto sociale ed assistenziale italiano possa ulteriormente evolvere. Nonostante le sfide e le limitazioni imposte dalla malattia,

con una buona gestione dei sintomi, un appropriato *follow-up* dei trattamenti ed il giusto supporto psicologico, le PcE possono godere di una QoL significativamente migliore.

1.3.4 • *Disability-Adjusted Life-Year*

Il *Disability-Adjusted Life-Year* (DALY) è una misura della perdita di salute dovuta al *burden* di una patologia, che può avere esito fatale o non fatale. I DALYs vengono calcolati dalla somma degli anni di vita persi (YLL) a causa della mortalità precoce, e degli anni di vita vissuti con disabilità (YLD). Dunque, un DALY rappresenta 1 anno di vita sana perso a causa della disabilità o della mortalità causata dalla malattia.

Secondo le stime del *Global Burden of Disease*, nel 2016 l'Epilessia ha causato circa 13,5 milioni di DALYs ed è stata responsabile approssimativamente dello 0,6% del carico totale di malattia ^[28]. Considerando i tassi di DALYs standardizzati per età e per tutti i disturbi neurologici per area geografica, l'Epilessia si è classificata tra il secondo e l'ottavo posto a seconda dell'area considerata. **In Italia, parte dell'area occidentale europea, l'Epilessia si posiziona al sesto posto tra i disturbi neurologici per misura della perdita di salute dovuta al *burden* della patologia.** Complessivamente, le aree con il *burden* maggiore di Epilessia sono l'Africa sub-Sahariana meridionale (secondo posto del *ranking*) e l'Asia centrale (terzo posto) ^[28].

Considerando il tasso di DALYs standardizzati per età, per l'Epilessia è stato stimato un tasso pari a 182,6 DALYs per 100.000 soggetti (95% CI; 148,9-223,5). Gli uomini presentano un tasso notevolmente più elevato, con 201,2 DALYs per 100.000 soggetti (95% CI; 167-241) rispetto alle donne, che registrano 163,6 DALYs per 100.000 individui (96% CI; 131-204) ^[28].

In Italia, il numero di DALYs associati a malattie neurologiche è pari a circa 2,7 milioni, con un tasso standardizzato per età pari a 2,7 per 100.000 persone ^[28]. Considerando il peso dell'Epilessia pari al 0,13% tra tutte le malattie neurologiche e rapportandolo alla stima italiana, è possibile definire il numero di DALYs associato all'Epilessia, che corrisponde a circa 350.000, con un tasso rapportato pari a 0,35 per 100.000 individui.

L'andamento epidemiologico in termini di prevalenza, mortalità e DALYs ha subito variazioni significative tra il 1990 e il 2016. Infatti, la prevalenza di Epilessia idiopatica, standardizzata per età, è aumentata del 6%, mentre i tassi di mortalità e DALYs standardizzati per età sono diminuiti rispettivamente del 25,5% e del 19,4% ^[29]. Tali dati dimostrano un *trend* positivo per quanto concerne l'andamento della malattia, sia in termini di sopravvivenza, sia di qualità della vita. L'effetto è dovuto probabilmente all'implementazione delle strutture sanitarie e dei percorsi di accesso alle terapie e diagnosi sempre più precoci.

1.4 • EPIDEMIOLOGIA

1.4.1 • Prevalenza

Il tasso di prevalenza globale dell'Epilessia è di 6,38 casi ogni 1.000 abitanti (95% CI; 5,57-7,30), che si estende fino a 7,60 casi ogni 1.000 abitanti (95% CI; 6,17-9,38) se si considera la prevalenza nel corso della vita ^[30]. Esaminando alcune variabili come l'età e l'indice demografico, **la prevalenza tende a variare**. Infatti, nella popolazione anziana la prevalenza aumenta con l'aumentare dell'età: nella fascia di età 55-64 il tasso di prevalenza è pari a circa 9 casi ogni 1.000 abitanti, e aumenta fino a circa 12 casi ogni 1.000 abitanti nella fascia di età 85-94 ^[31]. Un ulteriore aspetto rilevante ai fini della variabilità della prevalenza è il **fattore demografico**. Per esempio, nei Paesi a basso reddito si registra un tasso di prevalenza maggiore ^[32]. Alcuni studi svolti in singole nazioni riportano dati ben al di sopra del dato di prevalenza globale ^[30], come ad esempio in Camerun, dove è stato registrato il dato più elevato in assoluto, con una prevalenza pari a 104,97 casi ogni 1.000 abitanti ^[33].

Sulla base dei dati disponibili, è possibile affermare che la prevalenza può differire ampiamente in Nazioni diverse e che esiste una tendenza in aumento della prevalenza nella popolazione anziana e nelle popolazioni dei Paesi in via di sviluppo ^[31].

1.4.2 • Incidenza

Il tasso di **incidenza globale** dell'Epilessia è pari a **61,44 casi ogni 100.000 persona-anno** (95% CI; 50,75-74,38), mentre l'incidenza cumulativa si attesta intorno a 67,77 casi ogni 100.000 abitanti (95% CI; 56,69-81,03) ^[30]. Considerando i fattori demografici, l'incidenza varia da 24,0 a 71,0 casi ogni 100.000 persona-anno nei Paesi ad alto reddito e aumenta fino a 190,0 casi ogni 100.000 persona-anno nei Paesi a medio o basso reddito^[31]. Un esempio è l'elevatissimo tasso d'incidenza cumulativa rilevato nella zona delle Ande in Ecuador con 189,96 casi ogni 100.000 abitanti (95% CI; 160,70-224,55) ^[34].

Inoltre, nella popolazione anziana over 65 anni, il tasso d'incidenza è circa il doppio di quello misurato nella popolazione giovane, ovvero pari a circa 100 casi ogni 100.000 persona-anno ^[31].

1.4.3 • Epidemiologia in Italia

In Italia, la prevalenza dell'Epilessia si attesta a **7,9 casi ogni 1.000 abitanti** (95% CI; 7,8-8,1), con una leggera differenza tra uomini e donne (8,1 vs. 7,7 rispettivamente) ^[35]. Rapportando il dato di prevalenza con quello relativo al censimento della popolazione secondo le stime ISTAT 2024 ^[36], il numero di PcE in Italia è di oltre 500.000 individui, corrispondente a circa **l'1% della popolazione italiana**.

L'incidenza di Epilessia in Italia si attesta intorno ai 33,5 casi ogni 100.000 abitanti (95% CI; 30,0-37,4), con una differenza minima (non significativa) tra uomini e donne (31,5 vs. 35,5 rispettivamente) ^[35], con conseguente stima di circa 20.000 nuovi casi di Epilessia ogni anno.

Dati di proiezione epidemiologica per aree regionali

Al fine di analizzare più nel dettaglio la distribuzione epidemiologica italiana sul territorio nazionale è stata condotta un'analisi basata sullo studio di *Giussani et al.* del 2014, rapportata alla popolazione ISTAT attuale.

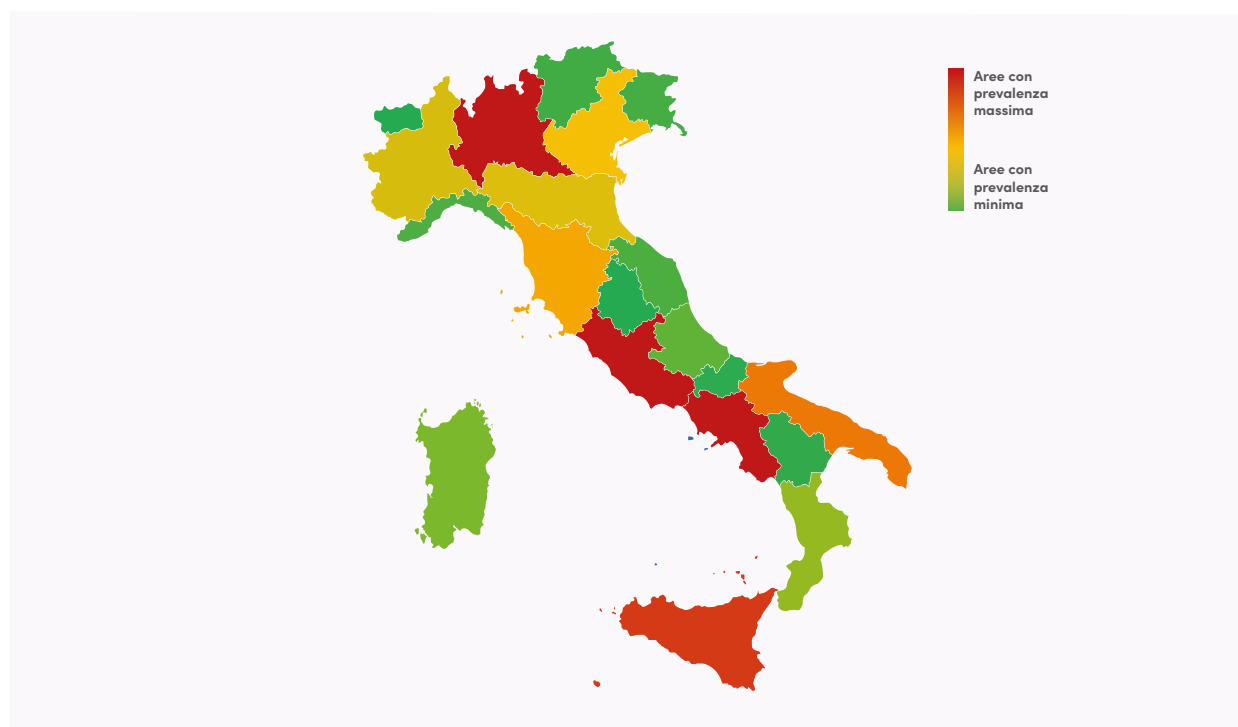
Lo studio di *Giussani et al.* rappresenta attualmente lo studio metodologicamente più robusto condotto su un campione di popolazione esclusivamente italiana, distribuita lungo tutto il territorio nazionale. Il rationale dell'analisi, svolta prima per macroarea regionale e successivamente per fascia di età e singola regione, è stato quello di creare una proiezione dei pazienti mappati nello studio nel contesto attuale, al fine di stimare un potenziale numero di PcE nel contesto italiano, identificando le aree maggiormente colpite dalla patologia (in base alla distribuzione epidemiologica) e le fasce di età più a rischio.

Sono stati esaminati i dati di prevalenza ed incidenza relativi a 3 macroaree regionali: nord, centro e sud Italia (**Figura 1**).

Per quanto concerne la **prevalenza**, l'area con il tasso maggiore è il sud Italia, con 8,4 casi ogni 1.000 abitanti ^[35] (95% CI; 8,1-8,8), corrispondente a poco più di 166.000 persone affette dalla patologia. L'area con il tasso di prevalenza minore è il centro Italia, con 7,1 casi ogni 1.000 abitanti (95% CI; 6,8-7,4), ovvero 83.000 individui malati. Il nord Italia si posiziona tra il centro ed il sud, con 7,8 casi ogni 1.000 abitanti (95% CI; 7,6-8,1) ^[35], che corrisponde a circa 213.000 PcE. Il tasso di prevalenza più in linea con quello nazionale è quello dell'area nord, mentre emerge una discrepanza tra il centro ed il sud Italia.

Un ulteriore aspetto riguarda il *delta* nei tassi di prevalenza divisi per fasce di età. Infatti, è nota una tendenza in crescita nelle fasce *under 24* e *over 75* anni (media di 10,2 casi ogni 1.000 abitanti), mentre un *trend* inverso è noto per le fasce comprese tra i 25 e i 74 anni (media di 7,2 casi ogni 1.000 abitanti).

Non si notano differenze di rilievo tra uomini e donne, ad eccezione della fascia *over 75*, dove si registra un tasso più elevato tra gli uomini rispetto alle donne (rispettivamente 11,2 vs. 9,7 casi ogni 1.000 abitanti) ^[35].

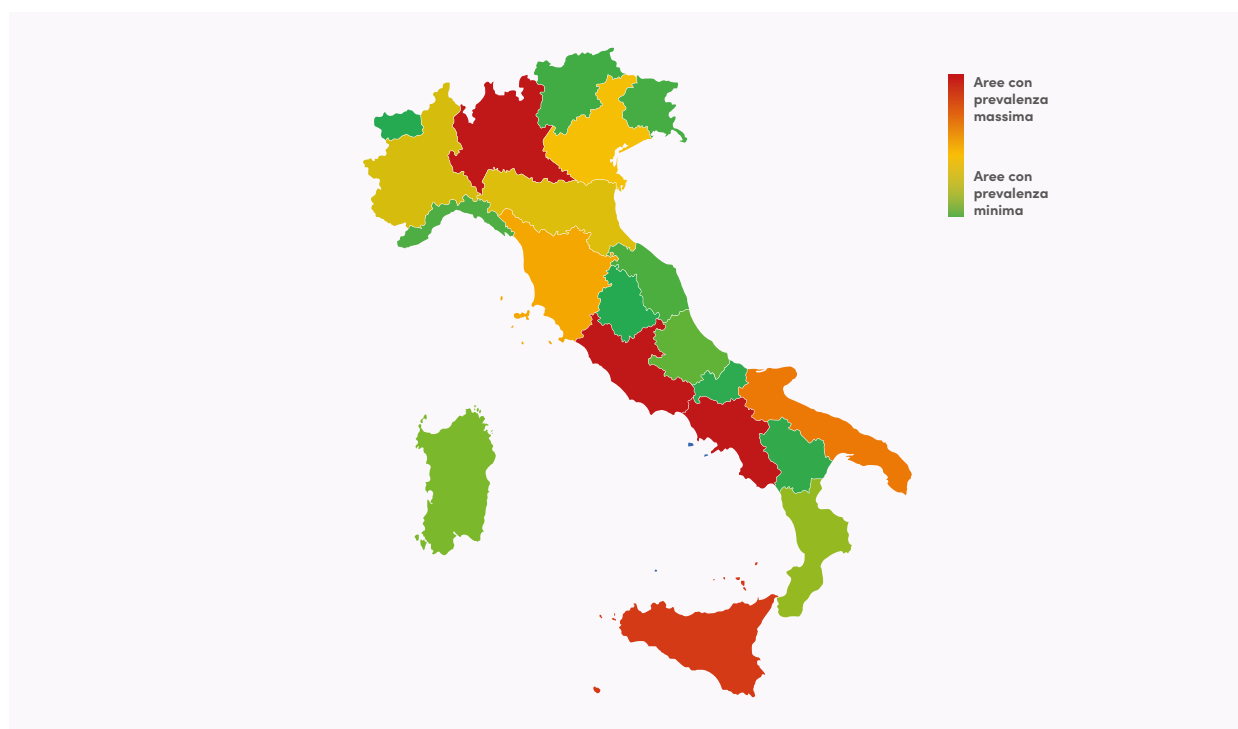
Figura 1 • Prevalenza dell'Epilessia per macroarea regionale

Per quanto riguarda i dati di **incidenza**, si osserva una variazione nella distribuzione tra le diverse macroaree (**Figura 2**). Il tasso di incidenza più elevato si registra nuovamente nel sud Italia, dove l'incidenza registrata è di 35,6 nuovi casi ogni 100.000 abitanti (95% CI; 29,7-42,5), corrispondente a circa 7.000 nuovi casi l'anno. Al contrario, il tasso di incidenza minore si riscontra nell'area del nord Italia con 31,9 nuovi casi ogni 100.000 abitanti (95% CI; 26,9-37,7), corrispondenti a circa 8.700 nuovi casi ogni anno. Nel centro Italia si registra il tasso di incidenza intermedio, pari a 33,3 nuovi casi ogni 100.000 abitanti (95% CI; 26,1-42,6), ovvero poco meno di 4.000 nuovi casi all'anno ^[35].

Rispetto al *trend* rilevato nella prevalenza, nella distribuzione del tasso di incidenza vi è un *delta* più significativo tra le varie fasce di età. In particolare, nella fascia *under 24*, il tasso di incidenza medio è di 30 nuovi casi ogni 100.000 abitanti, mentre nella fascia compresa tra i 25 e i 64 anni di età si osserva un calo fino a 21,7 nuovi casi ogni 100.000 abitanti. Il tasso di incidenza tende ad aumentare progressivamente nella fascia di età 65-74, raggiungendo i 47,6 nuovi casi ogni 100.000 abitanti, e raggiunge il picco massimo negli *over 75* con un tasso di 80,8 nuovi casi ogni 100.000 abitanti.

Per quanto riguarda, invece, l'andamento del tasso di incidenza tra uomini e donne, si nota un notevole *delta* nella fascia *under 15*, con un tasso nettamente più elevato nelle donne, rispetto agli uomini (rispettivamente 48,3 vs. 14,6 nuovi casi ogni 100.000 abitanti). Tale *trend* tende ad invertirsi nella fascia *over 75*, con un aumento dell'incidenza negli uomini rispetto alle donne (rispettivamente 86,8 vs. 77,2 nuovi casi ogni 100.000 abitanti) ^[35].

Figura 2 • Incidenza dell'Epilessia per macroarea regionale



Prevalenza e incidenza distribuite per fasce di età in Italia

Al fine di comprendere più nel dettaglio quale sia la distribuzione epidemiologica italiana delle PcE, sono stati stimati i dati di prevalenza ed incidenza per fasce di età partendo dallo studio di *Giussani et al.* del 2014 ^[35]. Le fasce di età considerate corrispondono a quelle analizzate nello studio di partenza. Successivamente, è stato possibile calcolare la prevalenza e l'incidenza per singola regione e per singola fascia di età.

Le fasce di età esaminate e i rispettivi tassi di prevalenza ed incidenza sono riassunti in **Tabella 1**.

Tabella 1 • Dati di prevalenza ed incidenza dell'Epilessia per fasce di età

Fascia di età	Prevalenza (casi ogni 1.000 abitanti)	Incidenza (casi ogni 100.000 abitanti-anno)
0-14 anni	10,2	30,6
15-24 anni	10,1	29,8
25-34 anni	8,3	19,3
45-54 anni	6,7	14,3
35-44 anni	6,6	25,0
55-64 anni	6,7	28,1
65-74 anni	7,9	47,6
≥75 anni	10,3	80,8

Dall'analisi epidemiologica è emerso che l'Epilessia si manifesta più frequentemente nelle fasce di età al di sotto dei 25 anni e al di sopra dei 75 anni, mentre si verifica meno comunemente nella fascia compresa tra i 35 e i 64 anni. Questo dato assume un valore significativo di rilevanza sociale, poiché riflette una maggiore prevalenza nelle fasce di età più vulnerabili e fragili.

Complessivamente, l'analisi ha permesso di stimare il numero potenziale di PcE per ogni regione e fascia di età considerata. Sebbene i tassi di prevalenza ed incidenza derivino da uno studio datato, l'utilizzo della popolazione attuale, suddivisa per regione e fasce di età, conferisce maggiore significatività e robustezza ai risultati dell'analisi. È importante sottolineare che i dati epidemiologici riportati sono solo una stima del numero potenziale di PcE sul territorio nazionale e non devono essere interpretati come dati epidemiologici effettivi.

1.4.4 • Mortalità e sopravvivenza

Le PcE possono essere soggette ad una aspettativa della vita minore, rispetto ad un soggetto sano. Tuttavia, ad oggi non sono stati effettuati sufficienti studi sulla popolazione, costituendo di fatto un *unmet need*.

Le **cause di morte** nelle PcE sono di vario tipo e possono essere strettamente correlate o meno alla patologia ^[37]. Tra le cause non correlate alla malattia, registrate in regime di ricovero, in dimissione e in terapia, prevalgono le polmoniti, con una frequenza variabile tra il 5% e il 25% dei casi. Altri eventi noti sono le neoplasie (5%-26%), eventi cerebrovascolari (12%-17%), eventi accidentali (1%-16%) e suicidio (1%-21% dei casi) ^[38].

Le cause di morte correlate alla patologia includono eventi come lo stato epilettico (SE) e la morte improvvisa e inattesa in Epilessia (SUDEP) ^[37].

La **SUDEP** viene definita come una «*morte improvvisa, inaspettata, testimoniata o non testimoniata, non traumatica e non da annegamento in PcE, con o senza evidenza di crisi ed escluso lo SE documentato, in cui l'esame post-mortem non rivela una causa tossicologica o anatomica di morte*» ^[39]. Si ipotizza che i meccanismi fisiopatologici alla base degli eventi di SUDEP possano essere aritmie cardiache letali, disfunzioni autonome e compromissione della regolare funzione respiratoria ^[40]. I fattori di rischio maggiormente noti includono un'età compresa tra i 20 e i 40 anni, il sesso maschile, una maggiore durata dell'Epilessia e una frequenza elevata di crisi tonico-cloniche generalizzate (GTC) ^[37]. La SUDEP ha un'incidenza compresa tra 0,09 e 2,4 casi ogni 1.000 anno-persona, con una variabilità a seconda dell'età (1,1 casi ogni 1000 nei bambini di età inferiore ai 16 anni vs. 1,3 casi negli adulti over 50 ^[41]) e del grado di severità della malattia ^[39].

Per quanto riguarda lo **SE**, la mortalità uno SE non refrattario, il secondo uno SE è principalmente associata alla mancata risposta alla terapia farmacologica. Vengono distinti tre gruppi di PcE: il primo presenta uno SE non refrattario, il secondo uno SE refrattario (RSE), il terzo uno SE super refrattario (SRSE), con un tasso di mortalità che varia dal 37,5 % al 39,5% ^[38]. Un'analisi retrospettiva di larga scala sul principale database sanitario tedesco rileva rispettivamente per il SE non refrattario un tasso di mortalità pari al 9,6 %, per RSE una mortalità pari al 15,0 % e per SRSE pari al 39,9% ^[42]. Questi dati mostrano un aumento progressivo della mortalità con

l'aggravarsi della refrattarietà dello SE, è tuttavia importante notare che altri studi potrebbero riportare tassi di mortalità differenti, riflettendo differenze nei campioni e nelle metodologie di ricerca ^[38].

Considerando la popolazione generale, la mortalità varia a seconda dell'area geografica di riferimento. Nei Paesi ad elevato reddito, il tasso standardizzato di mortalità è compreso tra i 1,6 e 3,0 casi ogni 1.000 abitanti ^[43], mentre nei Paesi in via di sviluppo può raggiungere i 19,8 casi ogni 1.000 abitanti ^[44] (95% CI; 9,7–45,1). L'**indice di mortalità** è generalmente più elevato nella popolazione di sesso maschile rispetto a quella di sesso femminile, con una tendenza maggiore verso i soggetti in età avanzata, spesso correlato ad uno SE Non Convulsivo (SENC) e a una scarsa aderenza di trattamento ^[29].

La sopravvivenza nell'Epilessia è legata a diversi fattori, tra cui la **diagnosi precoce**, seguita da un corretto approccio di cura. I soggetti che ricevono una terapia adeguata e tempestiva possono raggiungere, nel medio-lungo termine, uno stato di sopravvivenza libero da crisi epilettiche nel 70% dei casi ^[38]. Uno studio a lungo termine condotto su un pool di PcE austriaci, monitorati per un periodo di oltre 30 anni, ha dimostrato che la sopravvivenza cumulativa varia dal 77% per i soggetti liberi dalle crisi, a circa il 60% per quelli con crisi epilettiche ^[38].

Generalmente, l'Epilessia è associata ad un tasso di mortalità prematura circa tre volte superiore rispetto alla popolazione generale ^[43]. Inoltre, l'area geografica ha un impatto significativo sulla sopravvivenza sia in termini di accesso alle terapie e alla diagnosi precoce, sia in termini di comorbidità e stato di malattia. Per approfondire tali aspetti saranno necessari ulteriori studi sulla popolazione, con un maggiore focus sulla mortalità e sui fattori di rischio che, ad oggi, costituiscono di fatto un *unmet need*.

1.5 • DIAGNOSI E TRATTAMENTI

1.5.1 • La diagnosi di Epilessia

Per effettuare una corretta diagnosi di Epilessia, a partire dalle manifestazioni di una crisi, occorre innanzitutto raccogliere un'anamnesi dettagliata al fine, quando possibile, di comprendere il tipo di crisi e di porre fin da subito una **diagnosi differenziale** con altri disturbi parossistici su base non epilettica (crisi psicogene non epilettiche, parasonnie, disturbi parossistici del movimento, patologie cardiache, attacchi ischemici transitori) ^[45]. Dal momento che la base fondamentale della diagnosi di Epilessia è proprio la raccolta delle notizie cliniche (da parte del PcE o del testimone della crisi), nell'epoca attuale risulta di grande utilità la possibilità di visionare *home video* realizzati con il cellulare.

Dopo una singola crisi o episodi ripetuti è necessario eseguire un esame elettroencefalografico (EEG) *standard*, che, sebbene abbia una sensibilità ridotta negli adulti e maggiore nei bambini, aiuta nella diagnosi e nella possibilità di prevedere la ricorrenza delle crisi nei successivi 12 mesi, specialmente quando si riscontrano anomalie epilettiformi.

L'EEG rimane il *gold standard* come esame neurofisiologico di riferimento, sia per impostare la diagnosi iniziale, che per controllare il decorso della patologia, e deve essere eseguito in Centri per l'Epilessia che utilizzano le metodiche più moderne, tra cui la possibilità di video-

registrare contemporaneamente il comportamento della PcE (Video-EEG). Infine, in alcune forme di Epilessia e di Encefalopatia epilettica, l'EEG può mostrare dei pattern caratteristici che convalidano e supportano l'ipotesi diagnostica ^[45].

Come riportato dal **Documento di consensus nazionale** sulla telemedicina per la neurofisiologia clinica redatto dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), esistono diversi tipo di registrazione EEG:

- standard;
- con contemporanea registrazione del Video, sia in regime ambulatoriale che di ricovero (praticata su più giorni consecutivi);
- dopo privazione di sonno, in corso di sonno notturno;
- dinamico (12 o 24h);
- con metodiche invasive (elettrodi intracerebrali).

L'epilettologo sceglierà quello più adatto alla PcE a seconda dei dati clinici a sua disposizione ^[45].

Per **identificare l'eziologia** strutturale è fondamentale il ricorso al *Neuroimaging*, in particolare alla Risonanza Magnetica cerebrale (RM), che deve essere eseguita secondo uno standardizzato protocollo internazionale [HARNESS - **Report SPECIALE (LICE.IT)**] ^[83].

1.5.2 • Trattamento delle diverse forme di Epilessia

L'Epilessia è una patologia neurologica cronica che richiede trattamenti personalizzati, variabili a seconda del tipo e alla gravità della malattia. Ad oggi, le principali alternative terapeutiche includono:

- **farmaci anticrisi**, definiti in questo modo perché agiscono tenendo sotto controllo le crisi, ma non direttamente sul processo patogenetico sottostante;
- **interventi neurochirurgici curativi**, in cui l'identificazione della specifica zona cerebrale da cui si originano le crisi e la sua asportazione - quando possibile - può comportare la risoluzione della sintomatologia critica;
- **interventi neurochirurgici palliativi**, atti a ridurre il numero delle crisi, come la callosotomia;
- **terapie alternative**, come le diverse tecniche di neurostimolazione o la dieta chetogenica che possono facilitare il controllo delle crisi nei casi particolarmente farmacoresistenti ed in quelli non candidabili alla chirurgia.

La scelta del tipo di trattamento è, quindi, influenzata dalla diagnosi specifica della forma di Epilessia (sia clinica, che eziologica) ed è fondamentale che questa decisione venga presa dall'epilettologo in pieno accordo con la PcE con i suoi familiari/*caregivers*. Per una buona riuscita della cura è infatti importante una compliance ottimale che si ottiene con più facilità quando il rapporto medico-paziente è ben impostato ed empatico.

Trattamenti farmacologici

Il primo approccio terapeutico per il trattamento dell'Epilessia prevede la somministrazione di farmaci anticrisi noti come *Antiseizure Medications* (ASMs). L'obiettivo primario è quello di identificare un farmaco efficace, sicuro e ben tollerato dalla PcE. L'epilettologo prescrive come primo farmaco **il più efficace e meglio tollerato per curare quella specifica forma di Epilessia**, tenendo conto anche dell'età e del genere della PcE. L'epilettologo, per la scelta terapeutica, può basarsi sulle più recenti Linee Guida (LG) internazionali ^[80], e LG e raccomandazioni italiane, a cura di LICE ^[81-84], descritte nel paragrafo successivo «*Linee guida di trattamento*».

Con il primo farmaco, in genere, si riesce a controllare le crisi in circa il 50% dei casi di prima diagnosi. Se le crisi persistono nonostante la prima terapia, si passa ad una seconda linea in monoterapia o all'aggiunta di un secondo farmaco, scelto anche in base al meccanismo d'azione. Con questo aggiustamento terapeutico si ottiene un buon controllo delle crisi in un altro 10% circa delle PcE. Se ulteriormente le crisi recidivano, occorrerà ricorrere a politerapie più complesse, che però consentono risultati meno rilevanti (5-7%). Ne consegue che **oltre un terzo delle PcE non risponde adeguatamente al trattamento con almeno due farmaci anticrisi attualmente disponibili** ed è quindi considerato farmacoresistente[†].

Se la terapia porta alla remissione completa delle crisi, le LG raccomandano di proseguire il trattamento per 2-3 anni, dopodiché è possibile valutare la sospensione dei farmaci, da effettuare sotto stretto controllo dell'epilettologo e con le modalità documentate dalle evidenze scientifiche. Le percentuali di recidiva delle crisi dopo la sospensione sono variabili e dipendono dalla forma di Epilessia e da altri fattori, tra cui la precocità dell'intervento iniziale.

Secondo il rapporto ufficiale dell'ILAE, si considerano risolte le forme di Epilessia infantile *self-limited* una volta trascorsa l'età applicabile e le Epilessie in cui le crisi sono assenti da almeno 10 anni con la sospensione della terapia da almeno 5 anni ^[3].

Una lista di farmaci attualmente approvati da AIFA e disponibili in Italia per il trattamento delle varie forme di Epilessia è rappresentato nella tabella seguente (**Tabella 2**). I farmaci non rimborsati ma disponibili sono contrassegnati da asterisco.

[†]Definizione di Epilessia farmacoresistente proposta *ad hoc* dalla Task Force ILAE ^[74].

Tabella 2 • Trattamenti farmacologici anticrisi disponibili in Italia . Fonte "Banca data AIFA Ri-assunto Caratteristiche del Prodotto (RCP)

Principio attivo	Indicazione terapeutica	Indicazione in monoterapia	Indicazione in <i>add-on</i>
acido valproico ^[46]	<p>1. Trattamento dell'Epilessia generalizzata, in particolare in attacchi di tipo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • assenza • mioclonico • tonico-clonico • atonico • misto <p>2. Trattamento dell'Epilessia parziale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • semplice o complessa • secondariamente generalizzata <p>Trattamento di sindromi specifiche (<i>West, Lennox-Gastaut</i>)</p>	F, G	F, G
brivaracetam ^[47]	Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in soggetti adulti, adolescenti e bambini a partire da 2 anni di età con Epilessia		F
cannabidiolo ^[48]	<p>1. Terapia aggiuntiva, in associazione con clobazam, per le crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) o a sindrome di Dravet (DS) nei pazienti a partire da 2 anni di età</p> <p>2. Terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche associate a sclerosi tuberosa complessa (TSC) nei pazienti a partire da 2 anni di età</p>		F, G
carbamazepina ^[49]	<p>1. Compresse/Compresse a rilascio modificato:</p> <ul style="list-style-type: none"> • epilessie (psicomotorie o temporali, crisi generalizzate tonico-cloniche, forme miste, crisi focali) • nevralgie essenziali del trigemino • mania <p>2. Sciroppo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stati convulsivi dell'infanzia oltre alle indicazioni sopra. <p>Può essere somministrato sia in mono che in politerapia. Di norma non agisce sul piccolo male (assenze) e sugli attacchi mioclonici</p>	F, G	F, G
cenobamato ^[50]	Terapia aggiuntiva delle crisi convulsive a insorgenza focale con o senza generalizzazione secondaria in pazienti adulti affetti da Epilessia che non sono stati adeguatamente controllati nonostante una storia di trattamento con almeno 2 medicinali antiepilettici		F

Principio attivo	Indicazione terapeutica	Indicazione in monoterapia	Indicazione in add-on
clobazam ^[51]	Terapia aggiuntiva negli adulti e nei bambini con più di 2 anni di età, se il trattamento standard con uno o più anticonvulsivi non ha funzionato e nei bambini da 1 mese a 2 anni di età soltanto in situazioni eccezionali, quando vi sia una chiara indicazione di Epilessia		
clonazepam * ^[52]	Maggior parte delle forme cliniche epilettiche nel neonato e nel bambino: <ul style="list-style-type: none"> • piccolo male tipico o atipico • crisi tonico-cloniche generalizzate, primarie o secondarie • stato di male in tutte le sue espressioni cliniche • Epilessia dell'adulto e nelle crisi focali 		F, G
eslicarbazepina ^[53]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Monoterapia nel trattamento delle crisi epilettiche a esordio parziale, con o senza generalizzazione secondaria, negli adulti con Epilessia di nuova diagnosi 2. Terapia aggiuntiva negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età superiore ai 6 anni con crisi epilettiche a esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria 	F	F
etosuccimide ^[54]	Trattamento del piccolo male epilettico	G	
felbamato ^[55]	Non è indicato come trattamento antiepilettico di prima scelta. Terapia aggiuntiva per il trattamento di adulti e bambini di età pari o superiore a 4 anni portatori di sindrome di Lennox-Gastaut e che siano refrattari a tutti gli altri medicinali antiepilettici. Un'accurata valutazione dell'efficacia di felbamato deve essere eseguita dopo 2 o 3 mesi di trattamento. Solo i pazienti che hanno ottenuto significativi miglioramenti clinici nelle convulsioni (per esempio una notevole riduzione nella frequenza delle convulsioni oppure nella loro gravità) durante tale periodo di tempo devono continuare il trattamento con felbamato		F, G
fenitoina ^[56]	Indicato per il controllo dello stato epilettico di tipo tonico-clonico (grande male) e per la prevenzione e il trattamento di crisi che compaiono durante o dopo interventi di neurochirurgia e/o gravi traumi cranici	F, G	F, G

Principio attivo	Indicazione terapeutica	Indicazione in monoterapia	Indicazione in <i>add-on</i>
fenobarbital ^[57]	Indicato nelle convulsioni tonico-cloniche del grande male e nelle convulsioni corticali focali. Può essere usato nella detossificazione dal barbiturismo cronico	F, G	
gabapentin ^[58]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Terapia aggiuntiva nel trattamento di attacchi epilettici parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria negli adulti e nei bambini dai 6 anni in poi 2. Monoterapia nel trattamento delle convulsioni parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria negli adulti e negli adolescenti dai 12 anni di età in poi 	F	F
lacosamide ^[59]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Monoterapia nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età con Epilessia. 2. Terapia aggiuntiva: <ul style="list-style-type: none"> • nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età con Epilessia; • nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età con Epilessia generalizzata idiopatica 	F	F, G
lamotrigina ^[60]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Adulti ed adolescenti di età pari o superiore a 13 anni: <ul style="list-style-type: none"> • trattamento aggiuntivo o in monoterapia delle crisi convulsive parziali e generalizzate, comprese le crisi tonico-cloniche • crisi convulsive associate alla sindrome di Lennox-Gastaut. Lamictal è somministrato come terapia aggiuntiva ma può essere il farmaco antiepilettico con cui iniziare nella sindrome di Lennox-Gastaut 2. Bambini ed adolescenti da 2 a 12 anni di età: <ul style="list-style-type: none"> • trattamento aggiuntivo delle crisi convulsive parziali e generalizzate, comprese le crisi tonicocloniche e le crisi associate alla sindrome di Lennox-Gastaut • monoterapia delle crisi convulsive di assenza tipiche 	F, G	F, G

Principio attivo	Indicazione terapeutica	Indicazione in monoterapia	Indicazione in add-on
levetiracetam ^[61]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Monoterapia nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti ed adolescenti a partire dai 16 anni di età con Epilessia di nuova diagnosi. 2. Terapia aggiuntiva: <ul style="list-style-type: none"> • nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza secondaria generalizzazione in adulti, adolescenti, bambini ed infanti a partire da 1 mese di età con Epilessia • nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti ed adolescenti a partire dai 12 anni di età con Epilessia Mioclonica Giovanile • nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti ed adolescenti a partire dai 12 anni di età con Epilessia Generalizzata Idiopatica 	F	F, G
oxcarbazepina ^[62]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Trattamento delle crisi epilettiche parziali con o senza crisi tonico-cloniche secondariamente generalizzate 2. Sia in monoterapia che in terapia aggiuntiva negli adulti e nei bambini di età uguale o superiore ai 6 anni 	F	F
perampanel ^[63]	Trattamento aggiuntivo di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, in pazienti adulti e adolescenti dai 12 anni di età affetti da Epilessia; trattamento aggiuntivo di crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, in pazienti adulti e adolescenti dai 12 anni di età affetti da Epilessia generalizzata idiopatica		F, G
pregabalin ^[64]	Terapia aggiuntiva negli adulti con attacchi epilettici parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria		F
primidone ^[65]	Trattamento del grande male e dell'Epilessia psicomotoria (Epilessia del lobo temporale). Efficace anche in pazienti resistenti ad altre terapie, affetti da forme idiopatiche, post-traumatiche, associate a chiari segni di lesione cerebrale o con modificazioni specifiche del tracciato EEG. Può anche essere utilizzato nella terapia delle crisi focali o Jacksoniane, delle crisi miocloniche e acinetiche		
rufinamide ^{*[66]}	Terapia aggiuntiva nel trattamento di crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox-Gastaut, in pazienti di età pari o superiore a 1 anno		F, G

Principio attivo	Indicazione terapeutica	Indicazione in monoterapia	Indicazione in add-on
stiripentolo ^{*[67]}	Indicato per l'uso in associazione con clobazam e valproato nella terapia aggiuntiva delle crisi tonico-cloniche refrattarie al trattamento con clobazam e valproato in pazienti con Epilessia mioclonica severa dell'infanzia (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI, sindrome di Dravet)		
tiagabina ^[68]	Trattamento, in aggiunta ad altri antiepilettici, delle crisi convulsive parziali con o senza generalizzazione secondaria, non controllate in maniera soddisfacente da altri medicinali antiepilettici. Il medicinale deve essere usato soltanto in pazienti adulti e negli adolescenti di età superiore a 12 anni		F
topiramato ^[69]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Monoterapia negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età superiore ai 6 anni con crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria, e crisi tonico-cloniche generalizzate primarie 2. Terapia aggiuntiva nei bambini a partire dai 2 anni di età, negli adolescenti e negli adulti con crisi di origine parziale, con o senza generalizzazione secondaria o crisi tonico-cloniche generalizzate primarie e per il trattamento di crisi associate alla sindrome di Lennox-Gastaut 	F, G	F, G
vigabatrin ^[70]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Trattamento in associazione con altri medicinali antiepilettici per pazienti con Epilessia parziale resistente con o senza generalizzazione secondaria e cioè in quei pazienti in cui tutte le altre associazioni siano risultate inadeguate o non siano state tollerate 2. Monoterapia nel trattamento di spasmi infantili (Sindrome di West) 		F
zonisamide ^[71]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Monoterapia nel trattamento di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, negli adulti con Epilessia di nuova diagnosi 2. Terapia aggiuntiva nel trattamento di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, negli adulti, negli adolescenti e nei bambini a partire da 6 anni di età 	F	F

**farmaci non rimborsati; tutti i trattamenti riportati sono disponibili in Italia; F: crisi ad esordio focale con o senza evoluzione bilaterale; G: crisi ad esordio generalizzato.*

Fonti: RCP

I Farmaci Anticrisi di nuova generazione generalmente presentano una migliore tollerabilità rispetto a quelli di vecchia generazione ^[72, 73].

Nelle pazienti di sesso femminile, la scelta del farmaco deve considerare numerosi fattori, tra cui l'**interazione con i contraccettivi orali e la teratogenicità in caso di gravidanza**. Oltre un terzo delle PcE è farmacoresistente, cioè non risente in modo efficace del trattamento con almeno due farmaci anticrisi idonei per quel tipo di Epilessia, somministrati in mono- o *add-on* alla dose massima indicata e ben tollerata ^[74].

In questi casi, un'alternativa terapeutica efficace è il trattamento chirurgico, scelto in base alle caratteristiche di quel singolo paziente dopo uno studio pre-chirurgico appropriato ^[75].

Trattamenti alternativi

La **stimolazione del nervo vago (VNS)** consiste nell'impianto, in anestesia generale, al di sotto della clavicola sinistra di un generatore di corrente, trasmessa al nervo vago attraverso un elettrodo impiantato sottocute. Il meccanismo preciso attraverso il quale la stimolazione del nervo vago riduce l'eccitabilità cerebrale non è ancora completamente compreso; tuttavia questa terapia alternativa è autorizzata per il trattamento delle Epilessie particolarmente resistenti ai farmaci anticrisi. Gli eventi avversi sono generalmente lievi e comprendono raucedine, parestesia, dolore alla gola, tosse e dispnea ^[76].

Un approccio terapeutico alternativo ai trattamenti convenzionali è la **dieta chetogenica** ad alto contenuto di grassi e bassissimo contenuto di carboidrati e di proteine. Nonostante il meccanismo alla base degli effetti anticrisi della dieta chetogenica non sia chiaro, tale approccio dietetico ha dimostrato un impatto positivo riguardo la riduzione delle crisi e il miglioramento delle funzioni comportamentali e cognitive ^[77]. Inoltre, la dieta chetogenica è il trattamento di scelta per i pazienti con *deficit* di proteina di tipo 1 trasportante il glucosio (GLUT1) o di piruvato deidrogenasi (PDH) ^[78]. Tuttavia, la dieta chetogenica è controindicata in alcune condizioni cliniche, come il disturbo dell'ossidazione o del trasporto degli acidi grassi, il *deficit* di piruvato carbossilasi e la porfiria ^[79]. Questo tipo di trattamento va impostato e seguito presso Centri specializzati dove opera personale adeguatamente preparato.

Linee guida di trattamento

L'Epilessia è una patologia neurologica complessa che richiede un approccio diagnostico e terapeutico ben strutturato, basato su Linee Guida riconosciute a livello scientifico nazionale e internazionale. Le raccomandazioni che ne derivano rappresentano strumenti essenziali per una corretta gestione delle PcE, garantendo una migliore qualità di cura e promuovendo l'utilizzo delle terapie più efficaci disponibili.

Le ultime **Linee Guida 2022 del National Institute for Health and Care Excellence (NICE)** ^[80] forniscono una sintesi chiara e dettagliata delle raccomandazioni attuali per la gestione dell'Epilessia. Queste indicazioni sottolineano l'importanza di una diagnosi accurata e tempestiva della patologia, fornendo informazioni specifiche su quali esami di laboratorio e di *neuroimaging* devono essere condotti nelle diverse situazioni cliniche. Inoltre, le linee guida NICE evidenziano l'importanza di un adeguato monitoraggio e trattamento della

patologia, sottolineando la necessità e l'importanza di un trattamento personalizzato in base alle esigenze della singola PcE, quali l'età, il genere, il tipo di crisi epilettiche, la gravità dei sintomi e la presenza di comorbidità. La prima linea di trattamento raccomandata prevede la somministrazione di un farmaco anticrisi appropriato, selezionato in base al tipo di crisi e alle caratteristiche del paziente. È importante un attento monitoraggio al fine di valutare l'efficacia del farmaco e gestire eventuali eventi avversi. Se il trattamento farmacologico dovesse fallire, le Linee Guida raccomandano altre terapie come la chirurgia. Parallelamente, il supporto psicologico le PcE e per i loro familiari potrebbe contribuire a migliorare significativamente la qualità della vita e l'aderenza al trattamento.

A livello nazionale sono state rilasciate diverse linee guida e raccomandazioni di **LICE**. Tra le più recenti sono note:

- **Documento sull'utilizzo appropriato dei farmaci equivalenti e originatori in Epilessia (2020)** ^[81]: le raccomandazioni riportate nel documento rappresentano un aggiornamento delle precedenti linee guida LICE sull'uso dei farmaci generici nell'Epilessia (2006) ^[82] e sono state pubblicate in inglese su Epilepsia. Nel documento viene raccomandato ai medici prescrittori di:
 - informare i pazienti sull'esistenza di farmaci generici all'inizio della terapia, evidenziando i vantaggi di costo;
 - spiegare dettagliatamente natura e caratteristiche dei farmaci generici ai pazienti e *care-giver*;
 - avvisare il paziente di eventuali modifiche nella confezione o forma del farmaco in caso di sostituzione con il generico;
 - considerare la sostituzione con il generico in pazienti con controllo incompleto delle crisi, previa discussione;
 - evitare la sostituzione tra *originator* e generico in pazienti in remissione clinica, motivando la scelta;
 - preferire lo stesso produttore per i farmaci generici, indicando la non sostituibilità nella prescrizione;
 - controllare i livelli plasmatici del farmaco in caso di sostituzione necessaria;
 - evitare la sostituzione tra formulazioni a rilascio modificato e immediato;
 - in casi particolari, - motivare esplicitamente la non sostituibilità del farmaco brand con un generico.

Le linee guida mirano a garantire un uso appropriato e sicuro dei farmaci antiepilettici generici, considerando le diverse esigenze individuali dei pazienti.

- **Raccomandazioni per l'uso della Risonanza Magnetica Strutturale in pazienti con Epilessia: report condiviso della Commissione ILAE per le Neuroimmagini (2019)** ^[83]. Il documento sottolinea l'importanza dell'uso della MR come metodo di valutazione del paziente con Epilessia raccomandando l'uso della MR attraverso il protocollo HARNES-MRI, che, in combinazione con tecniche di *post-processing*, ha dimostrato di rivelare lesioni cerebrali non visibili con la neuroradiologia convenzionale, offrendo maggiori opportunità per trattare chirurgicamente l'Epilessia. Inoltre, le raccomandazioni enfatizzano la necessità di una formazione continua del personale, per migliorare le competenze nell'ambito del *neuroimaging* dell'Epilessia ed ottimizzare il processo di diagnosi e trattamento della patologia.

- **Position paper LICE sulla terapia dello Stato Epilettico (2019)** ^[84]: il documento è stato redatto con lo scopo di formare neurologi/epilettologi e tutto il personale coinvolto nella gestione dello stato epilettico (SE). Vengono analizzati differenti studi su farmaci anticrisi impiegati nella pratica clinica in differenti stadi di SE, al fine di individuare le *best practice* nella gestione delle PcE. Il documento specifica che le Linee Guida di riferimento sulla gestione dello SE rimangono quelle del 2006 ^[85], ma considera anche studi di letteratura emersi successivamente per uniformare gli interventi dei clinici nella gestione dello SE.

Oltre alle linee guida e raccomandazioni sopramenzionate, LICE ha pubblicato ulteriori documenti sulla sospensione dei farmaci epilettici ^[86], sulla diagnosi e terapia della prima crisi epilettica ^[87] e sulle convulsioni febbrili ^[88]. Inoltre, sono state pubblicate le recentissime linee guida sul NORSE (*New Onset Refractory Status Epilepticus*) consultabili dal sito **LICE**.

Per quanto riguarda la cura e la gestione delle PcE in età pediatrica, sono state inoltre pubblicate **le Linee Guida della Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SINPIA)** ^[89] in collaborazione con l'ospedale Meyer.

Negli ultimi anni, i membri della LICE hanno inoltre partecipato attivamente alla stesura dei **Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA)** in 5 regioni italiane: Emilia-Romagna, Veneto, Lombardia, Toscana e Sardegna. Le tematiche e gli approfondimenti sul *patient journey* di una PcE sono approfonditi e consultabili nel capitolo **[3.2 Gestione dell'Epilessia - analisi dei percorsi di cura](#)**.

Tutte le pubblicazioni in merito a linee guida, raccomandazioni e PDTA sono pubblicati e a disposizione sul sito web della LICE al seguente indirizzo web: **[LICE - Lega Italiana Contro l'Epilessia](#)**.

1.6 • UNMET NEED

1.6.1 • Background

L'Epilessia è una condizione che comporta **significative conseguenze neurobiologiche, cognitive, psicologiche e sociali, con un alto impatto sulle attività di vita quotidiana dei pazienti e caregiver** ^[2]. La maggior frequenza di comorbidità sia psichiatriche che somatiche contribuisce notevolmente ad incrementare la complessità di questa condizione, a tal punto che alcuni autori hanno proposto di considerare l'Epilessia come la **somma di crisi e comorbidità causate da una disfunzione sistemica** ^[90]. Inoltre, circa una PcE su tre può non rispondere adeguatamente ai farmaci anticrisi, presentando una **Epilessia refrattaria ai farmaci o Drug Resistant Epilepsy (DRE)**. Tale condizione è variabile e influenzata da molteplici fattori, tuttavia accentua notevolmente il carico di malattia, portando ad un aumento della mortalità prematura, dell'incidenza di malattie e ad una peggiore QoL rispetto all'Epilessia controllata.

Generalmente elementi quali *deficit* cognitivi, *stress* psicologico, maggior carico di lavoro per i *caregiver*, limitate opportunità educative e lavorative, stigmatizzazione ed isolamento sociale contribuiscono ad aggravare la severità della condizione ^[91]. Dal punto di vista sociale, esiste, infatti, un notevole stigma, sia percepito che attuato, nei confronti delle PcE, che, determina un impatto ancor più significativo su istruzione, occupazione, inclusione sociale e QoL delle PcE ^[92], con conseguenze discriminanti e, in alcune situazioni limite, lesive dei diritti della Persona ^[93].

Con una QoL inferiore rispetto alla popolazione generale, le PcE necessitano non solo di supporto clinico appropriato, ma manifestano bisogni specifici dal punto di vista psicologico, sociale e ambientale ^[94]. Nei Paesi a basso e medio reddito, le carenze nella fornitura di cure per l'Epilessia sono ampiamente documentate; tuttavia, anche nei paesi economicamente più sviluppati, l'Epilessia rimane una condizione disabilitante ^[95,96]. Un **bisogno insoddisfatto o unmet need** sussiste proprio laddove è presente una condizione impattante su numerosi aspetti della vita quotidiana e dove i trattamenti che potrebbero migliorare la salute delle PcE ^[97] sono indisponibili e inefficaci. Le PcE, così come chi soffre in generale di malattie croniche, lamentano infatti livelli più elevati di bisogni insoddisfatti rispetto alla popolazione generale, con percentuali maggiori che variano dal 17,9% al 37,8% in più.

A livello mondiale, negli ultimi vent'anni, le principali organizzazioni di riferimento dedicate alla salute e all'Epilessia, come l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), la ILAE e l'*International Bureau for Epilepsy* (IBE) hanno condotto e continuano a condurre attività e campagne di sensibilizzazione e comunicazione per migliorare la QoL delle PcE e per ridurre lo stigma ad essa associato. Il documento programmatico più importante è l'**Intersectoral Global Action Plan on Epilepsy and other neurological disorders (IGAP)**, approvato dalla WHO nel 2022, che sottolinea la necessità di un'azione coordinata a livello globale per affrontare le difficoltà e le disparità di accesso alle cure. Con un piano decennale, l'IGAP si pone come obiettivo la promozione di una risposta coordinata tra Paesi al fine di migliorare l'accesso alle terapie, prevenire nuovi casi, garantire una diagnosi appropriata, e promuovere la salute lungo tutto il corso della vita delle PcE e da altri disturbi neurologici ^[98]. Nel seguente capitolo, una descrizione dei bisogni insoddisfatti più ricorrenti è fornita sulla base di un'importante revisione sistematica e di alcune indagini condotte a livello nazionale da esperti dei Centri di Riferimento per l'Epilessia della LICE ^[94, 99, 100], con un focus rispetto ad accessibilità ed esperienza della PcE verso i percorsi di diagnosi e cura.

1.6.2 • Accesso alle cure

L'accesso alle cure per le PcE non riguarda solo la presenza di servizi sanitari adatti, ma anche la loro qualità e adeguatezza rispetto alle necessità specifiche dei singoli individui. I bisogni insoddisfatti delle PcE si possono manifestare lungo tutto la storia della loro esperienza della condizione, dalla fase iniziale di presa in carico e indagini diagnostiche, alle fasi di trattamento, *follow-up* e di proseguimento delle attività di vita quotidiana. Gli ostacoli sono molteplici: inaccessibilità sul territorio alle strutture e ai professionisti sanitari di competenza, tempistiche non idonee alla presa in carico, mancanza di un gruppo multidisciplinare e di percorsi strutturati per diagnosi, cura ed assistenza sanitaria e sociosanitaria ^[95]. Inoltre, gli *unmet need* delle PcE scaturiscono da aspetti qualitativi del percorso di cura, quali una difficoltà a comunicare ed interagire con i professionisti sanitari, la problematica nel reperire informazioni circa la propria attuale condizione e prognosi, fino ad aspettative non coerenti rispetto alla vita quotidiana e al decorso della condizione.

In riferimento al percorso diagnostico, le LG di riferimento per l'Epilessia prodotte da LICE e NICE raccomandano che tutti gli adulti e bambini che presentano una prima crisi dovrebbero essere visti quanto prima possibile da un epilettologo esperto ^[80, 101]. Tuttavia, è frequente che le PcE accedano a reparti ospedalieri di emergenza-urgenza dove non sono disponibili tali figure professionali. Anche successivamente alla prima visita, accade comunemente che la PcE presa in carico non venga indirizzata a specialisti adeguati. Una *survey* somministrata a medici specialisti coinvolti nella gestione dell'Epilessia a livello nazionale riporta infatti che **solo nel 35% dei casi le PcE vengono prese in carico dagli specialisti idonei nei centri ospedalieri o universitari**. Questo scenario comporta un elevato rischio di percorsi diagnostici inappropriati ed un'alta probabilità di trattamenti inadeguati. Una diagnosi errata/ritardata e la conseguente scelta di un farmaco non adatto possono determinare non solo l'assenza di beneficio clinico, ma anche effetti di tossicità a lungo termine ed effetti avversi dovuti a interazioni tra farmaci, con un impatto negativo sulla prognosi del paziente. Le organizzazioni regionali e nazionali dovrebbero quindi considerare attentamente come un percorso diagnostico non strutturato possa riflettersi negativamente sulla qualità delle cure e sui costi diretti e indiretti di gestione.

Nella definizione e attuazione dei percorsi di diagnosi e cura, un ostacolo rilevante in Italia è rappresentato dalla **scarsa diffusione di percorsi strutturati e riconosciuti ufficialmente**, quali i PDTA o, quando presenti, da una loro mancata implementazione ^[102]. La difformità nell'applicazione delle LG e di procedure sul territorio nazionale, insieme alla priorità di valutare e colmare i diversi gap emersi, sono oggetto dell'indagine di studio del capitolo **3.2 Gestione dell'Epilessia - analisi dei percorsi di cura**.

Infine, in riferimento alla disponibilità di servizi sanitari in Italia, un'accessibilità disomogenea alle cure è dovuta alla **dislocazione geografica dei centri di eccellenza**, con una prevalenza nel Nord del paese. Nel dettaglio, rispetto ai 72 centri approvati dalla LICE, 35 sono nel Nord, 18 nel Centro Italia e 19 nel Sud Italia e Isole; nessun centro in Basilicata e Valle d'Aosta ha chiesto l'accreditamento a LICE[‡].

[‡]Dato aggiornato al 31 agosto 2024

1.6.3 • L'esperienza della Persona con Epilessia

Una comprensione autentica dei bisogni non soddisfatti delle PcE richiede un approccio completo che consideri l'intera esperienza vissuta dall'individuo. Numerose ricerche qualitative hanno esaminato le esperienze soggettive dei pazienti, focalizzandosi sui loro pensieri e vissuti, sia durante i percorsi di diagnosi e cura sia nella gestione della vita quotidiana con l'Epilessia.

Il percorso di adattamento a seguito di una prima crisi può scatenare preoccupazioni e problemi psicologici, spesso derivanti dalla **perdita percepita di controllo della persona**. Questa tematica rappresenta un aspetto significativo nella vita di una PcE ed è frequentemente segnalata nella letteratura qualitativa, con un impatto che riguarda adulti, bambini e adolescenti. Inoltre, questa problematica è correlata con una paura della ricorrenza delle crisi e con una difficoltà nel perseguire gli obiettivi e attività personali.

Ad esempio, uno studio ha rilevato che le persone di età superiore ai 65 anni percepiscono l'Epilessia come una forza esterna estremamente negativa, imprevedibile e minacciosa, oltre a considerarla qualcosa di separato dalla propria identità. Essi avvertivano, oltre ad una perdita di controllo e di indipendenza, un timore dello stigma, che risulta essere uno degli aspetti più significativi e persistenti di questa malattia ^[105]. Lo **stigma sociale** si manifesta attraverso errati e persistenti pregiudizi o incomprensioni pubbliche, come il pensiero che le PcE siano «possedute». Lo stigma è descritto nel *Report ILAE Task Force on Stigma in Epilepsy* come «un attributo che è profondamente discriminativo e può avere un effetto distruttivo sull'identità personale e sociale». La stigmatizzazione delle PcE contribuisce significativamente a una minore salute mentale e peggiore QoL, fattori che sono percepiti spesso in maniera più acuta che gli effetti stessi delle crisi ^[93], riducendo le loro opportunità legate all'istruzione, all'occupazione e alle relazioni sociali ^[103]. È stato dimostrato come l'utilizzo stesso del termine «epilettico» contribuisca alla produzione dello stigma ^[103].

Un passo importante per comprendere meglio lo stigma correlato all'Epilessia è quello di misurare accuratamente gli atteggiamenti o le percezioni dello stesso nelle PcE (auto-stigma) e nelle Persone con cui interagiscono, tra cui professionisti sanitari, educatori e la popolazione generale (stigma attuato). Rispetto agli interventi volti alla riduzione dello stigma, una revisione della letteratura scientifica ha prodotto una classificazione di interventi, divisi in quattro categorie ^[104]:

- **interventi di sensibilizzazione pubblica** attraverso lezioni, intrattenimento, pubblicità, contenuti *web*, annunci pubblici, opuscoli e giornate di *awareness*;
- **programmi educativi** nelle scuole, per promuovere la consapevolezza dell'Epilessia e la gestione delle crisi tramite video, lezioni, storie, fumetti;
- **interventi mirati ai pazienti** quali *coping*, autostima, autogestione, internalizzazione dello stigma, supporto dei pari e dei familiari;
- **politiche** antidiscriminatorie e per l'impiego del lavoratore.

Un altro aspetto critico è la **relazione con gli epilettologi** durante il percorso diagnostico. Uno studio qualitativo condotto su cinque Paesi europei ^[105] ha evidenziato che un maggior tempo trascorso con gli specialisti permette alle PcE di acquisire una migliore comprensione delle informazioni necessarie per capire l'Epilessia e le sue cause e di sentirsi supportati e rassicurati,

rendendoli più facilmente inclini a riadattarsi alla nuova condizione.

Oltre al tempo di visita, la qualità delle informazioni scambiate e le modalità di comunicazione risultavano fattori impattanti: per esempio, le PcE percepivano con preoccupazione un dialogo con il medico incentrato esclusivamente su quali attività da evitare, anziché su un elenco di comportamenti sicuri che avrebbero potuto mantenere ^[105]. Su questo aspetto, lo studio guidato dal Prof. Mecarelli conferma che lo strumento della Medicina Narrativa o medicina praticata con competenze narrative rappresenta per i clinici un importante tassello per istaurare una efficace relazione medico-paziente, focalizzandosi non solo sugli aspetti clinici e biologici, ma anche sulle conseguenze psicologiche, sociali ed ontologiche della condizione sulle PcE ^[94]. Lo stesso WHO e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) raccomandano l'utilizzo della ricerca narrativa per migliorare le politiche sanitarie, soprattutto per la gestione di complesse condizioni quali l'Epilessia ^[25, 93].

Poichè nel processo di riadattamento alla nuova condizione, la sussistenza di problematiche psicologiche quali attacchi di panico, ansia e depressione comune, chi ha ricevuto supporto psicologico ha beneficiato in positivo di questo aspetto. Inoltre, per quanto riguarda l'età pediatrica, è stato raccomandato un coinvolgimento dei bambini per comprendere la loro patologia all'interno del processo diagnostico, mediante l'aiuto di genitori, *caregiver* e professionisti, come strategia per ridurre la percezione di non consapevolezza. Anche sulla base di precedenti studi, la creazione e la promozione di **un network di supporto psicologico** per le PcE e per i loro *caregiver* potrebbe migliorare l'aspetto psicosociale, riducendo lo *stress* e contribuendo a migliorare contestualmente il decorso della condizione.

A ragione della complessità di questa condizione, i bisogni insoddisfatti sono dunque identificabili a molteplici livelli del percorso di vita della PcE, sussistendo:

- ad un **livello di cura**, laddove l'inaccessibilità ai servizi necessari e ai professionisti sanitari di competenza, e l'assenza di percorsi multidisciplinari coordinati e omogenei sul territorio, determina dei *gap* nella gestione dello stato di salute dell'individuo;
- al **vissuto della PcE** nel momento in cui un inadeguato supporto psicologico ed emotivo da parte di tutti gli attori coinvolti conduce ad un mancato adattamento o ad un comportamento maladattativo dell'individuo verso il nuovo stato d'essere;
- a **livello di relazione ed interazione** con il mondo circostante, familiare, scolastico, lavorativo e personale, con un impatto significativo prodotto dalla sensazione di perdita di controllo della propria persona e dal diffuso stigma sociale, spesso alimentato da una scarsa consapevolezza ed informazione sulla natura della condizione epilettica ^[105].

Azioni urgenti e concrete sono dunque richieste per colmare gli *unmet need* delle PcE, sulla base degli interventi raccomandati dal piano decennale IGAP. Queste azioni includono incentivi alla ricerca per migliorare la gestione clinica della condizione, con l'introduzione di nuovi farmaci anti-crisi con maggiore tollerabilità e minori eventi avversi; investimento nella costruzione di servizi sanitari e sociosanitari con percorsi appropriati ed omogenei a livello nazionale; campagne di *awareness* e comunicazione a scuola e nei luoghi pubblici per sensibilizzare i cittadini; politiche a livello nazionale per regolamentare i diritti delle PcE ^[104].

1.7 • Prospettive future

Data la complessità e l'eterogeneità dell'Epilessia, è fondamentale che le PcE continuino a ricevere un'**assistenza personalizzata ed efficace adatta alle loro specifiche esigenze**. Il panorama dell'Epilessia è in rapida evoluzione, con nuove terapie emergenti che ridefiniscono continuamente il campo della ricerca clinica. Attualmente, sono in corso differenti studi sulla *safety* e sull'efficacia a lungo termine dei trattamenti di differente tipologia (es. l'efficacia a lungo termine dei cannabinoidi). Inoltre, emergono studi sulla potenziale combinazione di vari approcci terapeutici, con il fine di identificare la corretta strategia di trattamento personalizzata per la PcE. Inoltre, la ricerca ha portato alla scoperta di nuovi meccanismi molecolari come la terapia genica e l'optogenetica, che renderanno le opzioni terapeutiche dell'Epilessia sempre più personalizzate ^[106].

Come prospettiva futura, l'**applicazione dell'AI** e degli **algoritmi di apprendimento** automatico alla ricerca e al trattamento dell'Epilessia possono condurre verso ulteriori scoperte anche in campo diagnostico. Gli algoritmi basati sull'AI possono, ad esempio, processare grandi quantità di dati provenienti da esami clinici (come gli EEG o l'*editing* genetico dei pazienti) al fine di identificare modelli comuni di risposta ad uno specifico trattamento o di gestione di una tipologia di crisi ben definita ^[107, 108]. Inoltre, l'AI potrebbe essere integrata con sistemi di neurostimolazione a circuito chiuso in modo da monitorare eventuali crisi in tempo reale e personalizzare la neuromodulazione, migliorando il controllo delle crisi e la QoL dei PcE ^[109-112].

La collaborazione tra ricercatori, medici e partner industriali sarà fondamentale per realizzare il pieno potenziale di queste terapie innovative e far progredire la cura dell'Epilessia verso nuove frontiere. L'obiettivo della ricerca e dei progressi nel campo della gestione dell'Epilessia è quello di migliorare la vita delle PcE, offrendo loro un maggiore controllo delle crisi, una migliore QoL e una rinnovata speranza per il futuro.

BIBLIOGRAFIA

1. Strzelczyk, A., et al., The impact of epilepsy on quality of life: Findings from a European survey. *Epilepsy & Behavior*, 2023. 142: p. 109179.
2. Fisher, R.S., et al., Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 2005. 46(4): p. 470-2.
3. Fisher, R.S., et al., ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014. 55(4): p. 475-82.
4. Fisher, R.S., et al., Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017. 58(4): p. 522-530.
5. Scheffer, I.E., et al., ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017. 58(4): p. 512-521.
6. Balestrini, S., et al., The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disord*, 2021. 23(1): p. 1-16.
7. Pitkänen, A. and J. Engel, Jr., Past and present definitions of epileptogenesis and its biomarkers. *Neurotherapeutics*, 2014. 11(2): p. 231-41.
8. Borges, K., et al., Neuronal and glial pathological changes during epileptogenesis in the mouse pilocarpine model. *Exp Neurol*, 2003. 182(1): p. 21-34.
9. Liu, D.S., et al., Lamina-specific changes in hippocampal GABA(A)/cBZR and mossy fibre sprouting during and following amygdala kindling in the rat. *Neurobiol Dis*, 2009. 35(3): p. 337-47.
10. Vivash, L., et al., Changes in hippocampal GABAA/cBZR density during limbic epileptogenesis: relationship to cell loss and mossy fibre sprouting. *Neurobiol Dis*, 2011. 41(2): p. 227-36.
11. Thijs, R.D., et al., Epilepsy in adults. *The Lancet*, 2019. 393(10172): p. 689-701.
12. Pitkänen, A., Drug-mediated neuroprotection and antiepileptogenesis: animal data. *Neurology*, 2002. 59(9 Suppl 5): p. S27-33.
13. Kobow, K., et al., Finding a better drug for epilepsy: antiepileptogenesis targets. *Epilepsia*, 2012. 53(11): p. 1868-76.
14. Williams-Karnesky, R.L., et al., Epigenetic changes induced by adenosine augmentation therapy prevent epileptogenesis. *J Clin Invest*, 2013. 123(8): p. 3552-63.
15. Machnes, Z.M., et al., DNA methylation mediates persistent epileptiform activity in vitro and in vivo. *PLoS One*, 2013. 8(10): p. e76299.
16. Keezer, M.R., S.M. Sisodiya, and J.W. Sander, Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*, 2016. 15(1): p. 106-15.
17. Ottman, R., et al., Comorbidities of epilepsy: results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. *Epilepsia*, 2011. 52(2): p. 308-15.
18. Kanner, A.M., et al., Mood and Anxiety Disorders and Suicidality in Patients With Newly Diagnosed Focal Epilepsy. *Neurology*, 2023. 100(11): p. e1123-e1134.
19. Giussani, G., et al., Comorbidities in patients with epilepsy: Frequency, mechanisms and effects on long-term outcome. *Epilepsia*, 2021. 62(10): p. 2395-2404.
20. Gaitatzis, A., S.M. Sisodiya, and J.W. Sander, The somatic comorbidity of epilepsy: a weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia*, 2012. 53(8): p. 1282-93.
21. Ehrlich, T., et al., Beyond depression: The impact of executive functioning on quality of life in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 2019. 149: p. 30-36.
22. Pirio Richardson, S., et al., Improvement in seizure control and quality of life in medically refractory epilepsy patients converted from polypharmacy to monotherapy. *Epilepsy & Behavior*, 2004. 5(3): p. 343-347.
23. Kwan, P., et al., Association of subjective anxiety, depression, and sleep disturbance with quality-of-life ratings in adults with epilepsy. *Epilepsia*, 2009. 50(5): p. 1059-1066.
24. Chesi, P., et al., Epileptologists telling their experiences caring for patients with epilepsy. *Seizure - European Journal of Epilepsy*, 2021. 85: p. 19-25.
25. Chesi et al., Storie di e lavoro. Tra prospettive occupazionali e occupazione. 2021.
26. Siarava, E., et al., Depression and quality of life in patients with epilepsy in Northwest Greece. *Seizure*, 2019. 66: p. 93-98.
27. Izci, F., et al., Impact of aggression, depression, and anxiety levels on quality of life in epilepsy patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016. 12: p. 2595-2603.
28. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 2017. 390(10100): p. 1260-1344.
29. Beghi, E., The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*, 2020. 54(2): p. 185-191.
30. Fiest, K.M., et al., Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 2017. 88(3): p. 296-303.
31. Beghi, E., et al., The epidemiology of epilepsy in older adults: A narrative review by the ILAE Task Force on Epilepsy in the Elderly. *Epilepsia*, 2023. 64(3): p. 586-601.
32. WHO, EPILEPSY. A public health imperative. 2019.
33. Prischich, F., et al., High prevalence of epilepsy in a village in the Littoral Province of Cameroon. *Epilepsy*

- Res, 2008. 82(2-3): p. 200-10.
34. Placencia, M., et al., Epileptic seizures in an Andean region of Ecuador. Incidence and prevalence and regional variation. *Brain*, 1992. 115 (Pt 3): p. 771-82.
 35. Giussani, G., et al., Prevalence and incidence of epilepsy in a well-defined population of Northern Italy. *Epilepsia*, 2014. 55(10): p. 1526-33.
 36. ISTAT, Popolazione residente 1° Gennaio. 2024.
 37. O'Neal, T.B., et al., Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Neurol Int*, 2022. 14(3): p. 600-613.
 38. Trinkka, E., et al., Mortality, and life expectancy in Epilepsy and Status epilepticus—current trends and future aspects. *Frontiers in Epidemiology*, 2023. 3.
 39. Giussani, G., et al., Sudden unexpected death in epilepsy: A critical view of the literature. *Epilepsia Open*, 2023. 8(3): p. 728-757.
 40. Ryvlin, P., et al., Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *The Lancet Neurology*, 2013. 12(10): p. 966-977.
 41. Sveinsson, O., et al., The incidence of SUDEP: A nationwide population-based cohort study. *Neurology*, 2017. 89(2): p. 170-177.
 42. Strzelczyk, A., et al., Costs, length of stay, and mortality of super-refractory status epilepticus: A population-based study from Germany. *Epilepsia*, 2017. 58(9): p. 1533-1541.
 43. Thurman, D.J., et al., The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 2017. 58(1): p. 17-26.
 44. Levira, F., et al., Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 2017. 58(1): p. 6-16.
 45. Leibetseder, A., et al., How to distinguish seizures from non-epileptic manifestations. *Epileptic Disorders*, 2020. 22(6): p. 716-738.
 46. AIFA, RCP acido valproico.
 47. AIFA, RCP brivaracetam.
 48. AIFA, RCP cannabidiolo.
 49. AIFA, RCP carbamazepina.
 50. AIFA, RCP cenobamato.
 51. AIFA, RCP clozabam.
 52. AIFA, RCP clonazepam.
 53. AIFA, RCP eslicarbazepina.
 54. AIFA, RCP etosuccimide.
 55. AIFA, RCP felbamato.
 56. AIFA, RCP fenitoina.
 57. AIFA, RCP fenobarbital.
 58. AIFA, RCP gabapentin.
 59. AIFA, RCP lacosamide.
 60. AIFA, RCP lamotrigina.
 61. AIFA, RCP levetiracetam.
 62. AIFA, RCP oxcarbazepina.
 63. AIFA, RCP perampanel.
 64. AIFA, RCP pregabalin.
 65. AIFA, RCP primidone.
 66. AIFA, RCP rufinamide.
 67. AIFA, RCP stiripentolo.
 68. AIFA, RCP tiagabina.
 69. AIFA, RCP topiramato.
 70. AIFA, RCP vigabatrin.
 71. AIFA, RCP zonisamide.
 72. Andress, D.L., et al., Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol*, 2002. 59(5): p. 781-6.
 73. Harden, C.L., Menopause and bone density issues for women with epilepsy. *Neurology*, 2003. 61(6 Suppl 2): p. S16-22.
 74. Kwan, P., et al., Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010. 51(6): p. 1069-77.
 75. Brown, M.G., et al., Curative and palliative MRI-guided laser ablation for drug-resistant epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018. 89(4): p. 425-433.
 76. Riva, A., et al., New Trends and Most Promising Therapeutic Strategies for Epilepsy Treatment. *Front Neurol*, 2021. 12: p. 753753.
 77. Garcia-Penas, J.J., [Epilepsy, cognition and ketogenic diet]. *Rev Neurol*, 2018. 66(S01): p. S71-s75.
 78. Nangia, S., et al., Is the ketogenic diet effective in specific epilepsy syndromes? *Epilepsy Res*, 2012. 100(3): p. 252-7.
 79. Kossoff, E.H., et al., Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*, 2009. 50(2): p. 304-17.
 80. NICE, Epilepsies in children, young people and adults guideline. 2022.
 81. LICE, Utilizzo appropriato dei farmaci equivalenti e originatori in 2020.
 82. Emilio Perucca, F.A., Giuseppe Capovilla, Bernardo Dalla Bernardina, Roberto Michelucci, Gaetano Zaccara, Raccomandazioni del Gruppo di Studio LICE in Merito all'Utilizzo di Prodotti Generici di Farmaci Antiepilettici. 2006.
 83. Andrea Bernasconi, F.C., William H. Theodore, Ravnor S. Gill, Matthias and R.E.H. J. Koepp, Graeme D. Jackson, Paolo Federico, Angelo Labate, Anna Elisabetta Vaudano, Ingmar Blümcke, Philippe Ryvlin, Neda Bernasconi, Raccomandazioni per l'uso della Risonanza Magnetica Strutturale in pazienti con Epilessia: report condiviso della Commissione ILAE per le Neuroimmagini. 2020.

- 84.** LICE, La terapia dello Stato Epilettico. 2019.
- 85.** Fabio Minicucci, G.M., Emilio Perucca, Giuseppe Capovilla, Federico Vigeveno e Paolo Tinuper, Trattamento dello stato epilettico nell'adulto. 2006.
- 86.** Ettore Beghi, G.G., Salvatore Grosso, Alfonso Iudice, Angela La Neve, Francesco Pisani, Luigi M. Specchio, Alberto Verrotti, Giuseppe Capovilla, Roberto Michelucci, Gaetano Zaccara, Sospensione dei farmaci antiepilettici. 2013.
- 87.** Ettore Beghi, G.D.M., Giuseppe Gobbi, Edvige Veneselli, Diagnosi e terapia della 1° crisi epilettica. 2006.
- 88.** LICE, Linee guida per la gestione delle "convulsioni febbrili". 2007.
- 89.** SINPIA, Il trattamento in età pediatrica. 2017.
- 90.** Yuen, A.W.C., M.R. Keezer, and J.W. Sander, Epilepsy is a neurological and a systemic disorder. *Epilepsy Behav*, 2018. 78: p. 57-61.
- 91.** Billakota, S., O. Devinsky, and K.W. Kim, Why we urgently need improved epilepsy therapies for adult patients. *Neuropharmacology*, 2020. 170: p. 107855.
- 92.** Kwon, C.S., et al., Systematic review of frequency of felt and enacted stigma in epilepsy and determining factors and attitudes toward persons living with epilepsy-Report from the International League Against Epilepsy Task Force on Stigma in Epilepsy. *Epilepsia*, 2022. 63(3): p. 573-597.
- 93.** WHO, Improving the lives of people with epilepsy: a technical brief. 2022.
- 94.** Mecarelli, O., G. Di Gennaro, and F. Vigeveno, Unmet needs and perspectives in management of drug resistant focal epilepsy: An Italian study. *Epilepsy Behav*, 2022. 137(Pt A): p. 108950.
- 95.** Mahendran, M., K.N. Speechley, and E. Widjaja, Systematic review of unmet healthcare needs in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2017. 75: p. 102-109.
- 96.** Reid, A.Y., et al., Epilepsy is associated with unmet health care needs compared to the general population despite higher health resource utilization--a Canadian population-based study. *Epilepsia*, 2012. 53(2): p. 291-300.
- 97.** Allin, S., M. Grignon, and J. Le Grand, Subjective unmet need and utilization of health care services in Canada: what are the equity implications? *Soc Sci Med*, 2010. 70(3): p. 465-472.
- 98.** WHO, Intersectoral global action plan on epilepsy and other neurological disorders 2022-2031. 2023.
- 99.** Giussani, G., et al., The management of epilepsy in clinical practice: Do the needs manifested by the patients correspond to the priorities of the caring physicians? Findings from the EPINEEDS Study. *Epilepsy Behav*, 2020. 102: p. 106641.
- 100.** Enia, G., et al., The management of epilepsy in clinical practice: Do the timing and severity of the disease influence the priorities of patients and the caring physicians? Data from the EPINEEDS study. *Epilepsy Behav*, 2021. 114(Pt A): p. 107201.
- 101.** Mecarelli, O.e.a., Models of care and relevance of territorial management in assisting Persons with Epilepsy. 2023.
- 102.** Zaccara, G., et al., Clinical pathways of epileptic seizures and status epilepticus: results from a survey in Italy. *Neurol Sci*, 2020. 41(6): p. 1571-1575.
- 103.** Austin, J.K., et al., Epilepsy-related stigma and attitudes: Systematic review of screening instruments and interventions - Report by the International League Against Epilepsy Task Force on Stigma in Epilepsy. *Epilepsia*, 2022. 63(3): p. 598-628.
- 104.** Chakraborty, P., et al., Stigma reduction interventions for epilepsy: A systematized literature review. *Epilepsy Behav*, 2021. 114(Pt B): p. 107381.
- 105.** Graham-Rowe, E., et al., Unmet needs of people with epilepsy: A qualitative study exploring their journey from presentation to long-term management across five European countries. *Front Neurol*, 2023. 14: p. 1130817.
- 106.** Ghosh, S., et al., A Comprehensive Review of Emerging Trends and Innovative Therapies in Epilepsy Management. *Brain Sciences*, 2023. 13(9): p. 1305.
- 107.** Gopinath, N., Artificial intelligence and neuroscience: An update on fascinating relationships. *Process Biochemistry*, 2023. 125: p. 113-120.
- 108.** Kaur, T., et al., Artificial Intelligence in Epilepsy. *Neurol India*, 2021. 69(3): p. 560-566.
- 109.** Shehab, M., et al., Machine learning in medical applications: A review of state-of-the-art methods. *Comput Biol Med*, 2022. 145: p. 105458.
- 110.** Contreras, L.F.H., et al., Neuromorphic Neuromodulation: Towards the next generation of on-device AI-revolution in electroceuticals. *arXiv preprint arXiv:2307.12471*, 2023.
- 111.** Yoo, J. and M. Shoaran, Neural interface systems with on-device computing: machine learning and neuromorphic architectures. *Curr Opin Biotechnol*, 2021. 72: p. 95-101.
- 112.** Pal Attia, T., et al., Epilepsy Personal Assistant Device-A Mobile Platform for Brain State, Dense Behavioral and Physiology Tracking and Controlling Adaptive Stimulation. *Front Neurol*, 2021. 12: p. 704170.

I COSTI DELL'EPILESSIA: ANALISI DI *COST OF ILLNESS* IN ITALIA

2



2 • I COSTI DELL'EPILESSIA: ANALISI DI COST OF ILLNESS IN ITALIA

Executive summary

L'Epilessia rappresenta una sfida significativa per i sistemi sociosanitari, sia da un punto di vista clinico, sia da un punto di vista sociale ed economico. La patologia, infatti, non solo comporta un maggiore utilizzo di risorse sanitarie, ma impatta negativamente sulla QoL delle PcE. Ne consegue che per identificare i costi complessivi legati alla patologia non bisogna includere esclusivamente quelli diretti sanitari, relativi all'assistenza specialistica, ospedaliera, e farmaceutica, ma anche i costi indiretti derivanti dalla perdita di produttività del paziente e del *caregiver*, nonché dalla stigmatizzazione sociale. L'analisi del *burden* economico dell'Epilessia, pertanto, non può limitarsi alla stima dei soli costi legati al consumo di risorse sanitarie a carico del SSN, ma deve includere tutte le voci di costo a carico del paziente, delle famiglie e del Sistema Sociale nel suo complesso.

Per quantificare il peso economico dell'Epilessia in Italia, è stato costruito un modello di *Cost of Illness* (CoI), che ha esaminato i costi diretti e indiretti legati al trattamento e alla gestione delle PcE. I costi diretti sono stati stimati analizzando i dati provenienti dal flusso della Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO) nazionale e dai database amministrativi sanitari della ASL Umbria 2.

In particolare, il modello ha identificato i soggetti con diagnosi di Epilessia per i quali è stato stimato il consumo medio di risorse e la relativa valorizzazione economica in termini di assistenza farmaceutica, ospedaliera, specialistica ambulatoriale e di laboratorio. I dati relativi ai costi indiretti legati alla patologia sono stati desunti dalle evidenze scientifiche ad oggi disponibili in letteratura.

Nello specifico, nel periodo 2017-2021, in Italia sono stati ospedalizzati con diagnosi di Epilessia circa 55.706 soggetti all'anno, per un totale di 69.575 ricoveri. Si è osservata una riduzione costante nel numero di soggetti e di ricoveri fino al 2019, con un decremento più marcato nel 2020, correlabile alla pandemia da COVID-19.

Il valore medio annuo delle ospedalizzazioni con diagnosi principale o secondaria di Epilessie e crisi ricorrenti è risultato pari a circa € 250 milioni, con un *trend* in aumento nel periodo 2017-2019 e in diminuzione nel 2020-2021.

Per ciò che riguarda i ricoveri selezionati è stata analizzata la mobilità regionale, che interessa, in media, l'11,5% dei ricoveri con diagnosi di Epilessia e si evidenzia un gradiente geografico, con le regioni meridionali caratterizzate da valori della mobilità passiva sistematicamente superiori rispetto alla media nazionale.

Inoltre, per valutare l'associazione tra la presenza di centri dedicati all'Epilessia e l'indice di attrattività delle regioni, sono state confrontate le percentuali di mobilità attiva nei ricoveri per Epilessia con quelle di tutti i ricoveri. La differenza tra queste proporzioni è stata correlata con la distribuzione percentuale dei centri per regione e i risultati non mostrano una correlazione significativa.

Per quantificare la spesa, è stata condotta un'analisi longitudinale che ha preso come riferimento i dati della ASL Umbria 2, che nel 2021 ha individuato 4.120 assistiti con Epilessia, con una prevalenza di 1,1 per 100 residenti. La spesa media annua per paziente legata a farmaci, assistenza specialistica e ospedalizzazioni è risultata pari a € 765.

Infine, sono stati applicati i dati di prevalenza e i costi registrati nella ASL Umbria 2 alla popolazione nazionale. Si stima, quindi, che in Italia ci siano circa 659.970 PcE, con una spesa a carico del SSN di circa € 505 milioni l'anno. Considerando anche i costi indiretti, l'impatto economico complessivo dell'Epilessia in Italia risulterebbe pari a € 1,67 miliardi l'anno.

I risultati dell'analisi, pertanto, evidenziano un considerevole impatto economico dell'Epilessia, confermando il peso significativo dei costi indiretti sulla spesa totale legata al trattamento e alla gestione della patologia. Questi dati sottolineano l'importanza di valutare non solo gli esiti clinici dell'Epilessia, ma anche quelli connessi alla gestione degli aspetti cognitivi, affettivi, emotivi e, in generale, legati alla QoL dei pazienti e dei loro *caregiver*. In un contesto caratterizzato da complessità di gestione, necessità di presa in carico a più livelli e notevole impatto su pazienti e *caregiver*, i risultati emersi da questo lavoro si configurano come un importante contributo al fine di fornire ai decisori informazioni utili a disegnare percorsi che consentano di migliorare la gestione delle PcE, garantendo, al tempo stesso, la migliore allocazione delle risorse disponibili.

2.1 • QUADRO INTRODUTTIVO

L'Epilessia rappresenta una sfida significativa per i sistemi sociosanitari, sia da un punto di vista clinico che sociale ed economico. La patologia, infatti, non solo comporta un maggiore utilizzo di risorse sanitarie, ma impatta negativamente sulla QoL delle PcE, contribuendo a un incremento della disabilità e alla riduzione della capacità produttiva. Ne consegue che i **costi sanitari diretti**, come quelli legati ai farmaci anticrisi e alle terapie diagnostiche e chirurgiche, rappresentino solo una parte dell'impatto economico che la patologia genera sul sistema sociale. Una parte significativa del carico finanziario e sociale associato alla gestione della malattia è costituito, infatti, dai **costi indiretti**, legati a perdita di produttività e alla disabilità, nonché alla stigmatizzazione sociale ^[1-6]. Oltre all'impatto sulla capacità produttiva dei pazienti e dei *caregiver*, infatti, l'Epilessia è ancora accompagnata da uno stigma sociale che può ostacolare ulteriormente l'inserimento lavorativo e sociale dei pazienti.

Un ulteriore aspetto è legato ai costi, sanitari e non sanitari, direttamente a carico della PcE e delle famiglie (spesa *out of pocket*), in quanto spesso richiedono **cure specialistiche e continuative**, nonché **supporto psicologico e sociale** per gestire gli effetti fisici ed emotivi della malattia, che non sempre, o non completamente, sono coperte dal SSN e dal Sistema Sociale.

In letteratura sono disponibili alcuni studi internazionali che hanno stimato il **burden economico** dell'Epilessia, evidenziando come i costi indiretti rappresentino circa il 52% del totale, mentre i costi diretti dei trattamenti terapeutici e i costi assistenziali costituiscono rispettivamente il 16% e il 32% ^[1-6]. A livello nazionale, uno studio di *Mennini et al., 2022* ^[7] ha stimato l'impatto economico dell'Epilessia legato alle prestazioni ospedaliere (ricoveri ordinari e accessi in *day hospital*) e alle prestazioni previdenziali relative agli assegni ordinari di invalidità e alle pensioni di inabilità. Nello specifico, l'analisi ha evidenziato come, tra il 2009 e il 2015, i costi previdenziali legati ad Epilessia ammontassero a 171 milioni di euro, sottolineando una correlazione con l'aumento delle pensioni di invalidità (+26%).

Ciò premesso, in virtù della carenza di evidenze aggiornate sul *burden* socioeconomico dell'Epilessia, questo capitolo ha l'obiettivo di quantificare il peso economico della patologia in Italia, mediante la costruzione di un modello di *Cost of Illness* in grado di stimare i costi diretti ed indiretti legati al trattamento e alla gestione dei pazienti.

2.2 • METODOLOGIA

Gli studi di *Cost of Illness* permettono di avere una visione completa dell'impatto socioeconomico di una malattia, fornendo una panoramica dei costi associati al trattamento e alla gestione della patologia. La tipologia di costi inclusa nello studio definisce la prospettiva dell'analisi: se la scelta ricade sull'inclusione dei soli costi diretti sanitari, ossia quelli sostenuti dal SSN per la gestione e il trattamento delle PcE, la prospettiva dell'analisi sarà quella del SSN; se si considerano anche i costi indiretti, come la perdita di produttività da parte del paziente o del *caregiver*, o le spese completamente a carico dei pazienti per la gestione e il trattamento della malattia (spesa *out-of-pocket*), la prospettiva sarà quella sociale.

In questo contesto, sono stati considerati sia i costi diretti sanitari, stimati utilizzando dati provenienti dai *database* amministrativi sanitari nazionali e regionali, sia i costi indiretti, desunti dalle evidenze scientifiche ad oggi disponibili in letteratura ^[8-10].

2.2.1 • Fonte dei dati

Flusso della Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO) nazionale

Nella SDO vengono registrate tutte le ospedalizzazioni in regime ordinario e diurno effettuate negli ospedali pubblici e privati accreditati presenti sul territorio nazionale. La SDO comprende informazioni anagrafiche e cliniche del paziente, per il quale è disponibile un codice identificativo anonimizzato. Le diagnosi e le procedure eseguite durante il ricovero sono classificate mediante il sistema internazionale delle malattie (ICD 9 CM). Tali dati sono disponibili per il periodo 2017-2021.

Sistemi Informativi Sanitari (SIS) della ASL Umbria 2

I SIS della ASL Umbria 2 raccolgono tutte le informazioni relative all'assistenza ospedaliera, farmaceutica e specialistica ambulatoriale fornita agli assistiti della ASL specifica. In particolare, i dati resi disponibili per lo studio provengono dai flussi:

- **SDO**, contenente le stesse informazioni del flusso nazionale, relative alle strutture ospedaliere presenti nel territorio della ASL;
- **specialistica ambulatoriale**, che registra tutte le prestazioni previste dal livello di assistenza specialistica ambulatoriale, cioè le visite e le prestazioni specialistiche, le attività di consultorio materno-infantile e le prestazioni di diagnostica strumentale e di laboratorio, nonché tutte le prestazioni, sia diagnostiche sia terapeutiche, previste dal nomenclatore di cui al DM 22.7.96 e successive modificazioni e integrazioni, svolte presso **presidi** ambulatoriali sia pubblici sia privati accreditati;
- **farmaceutica convenzionata**, che registra tutte le erogazioni di medicinali a carico del SSN (fascia A) da parte delle farmacie pubbliche e private presenti nel territorio;
- **farmaceutica ad erogazione diretta o per conto**, che include le prestazioni farmaceutiche distribuite direttamente dalle strutture sanitarie e quelle somministrate nel corso di un trattamento soggette a rimborso diretto in base a disposizioni regionali o nazionali.

Attraverso il codice identificativo anonimizzato è stato effettuato un *linkage* deterministico a livello del singolo utilizzatore tra le differenti fonti amministrative per il periodo di analisi 2020-2022.

La banca dati della ASL Umbria 2 è stata utilizzata in diversi studi pubblicati su riviste scientifiche *peer reviewed* e/o presentati a convegni nazionali e internazionali, garantendone, quindi, la robustezza e la rappresentatività ^[11-16].

2.2.2 • Metodi

Analisi trasversale flusso SDO

La popolazione in studio è costituita da tutti i soggetti con Epilessia.

L'identificazione della popolazione è avvenuta selezionando tutti i ricoveri acuti e post-acuti (riabilitazione e lungodegenza) in regime ordinario o *day hospital* con diagnosi principale o secondaria di Epilessie e crisi ricorrenti (ICD9CM 345.xx).

Per ogni anno è stato calcolato il numero di pazienti ospedalizzati, il volume di ricoveri, le giornate di degenza in regime ordinario e il valore economico. La valorizzazione economica dei ricoveri individuati è stata effettuata ipotizzando che in ogni regione i ricoveri siano stati remunerati secondo i valori delle tariffe di riferimento nazionali (DM 18.10.2012) e che la casistica sia stata raggruppata secondo il sistema di classificazione *Diagnosis Related Group (DRG)* versione 24.

Per i ricoveri selezionati è stata analizzata la mobilità regionale, calcolando la percentuale di mobilità passiva sul totale dei ricoveri dei residenti (indice di fuga) e la percentuale di mobilità attiva sul totale di ricoveri regionali (indice di attrazione).

Analisi longitudinale SIS Umbria 2

L'analisi longitudinale è stata sviluppata individuando le PcE, prevalenti nel 2021. La selezione della coorte è stata effettuata individuando gli assistiti nella ASL Umbria per i quali si verificava almeno uno dei criteri di eleggibilità seguenti:

- esenzione per Epilessia (codice 017.345)
- almeno un ricovero per Epilessia
- consumo di farmaci anticrisi nel 2021, con PDC (*proportion of days covered*) nell'anno precedente $\geq 50\%$.

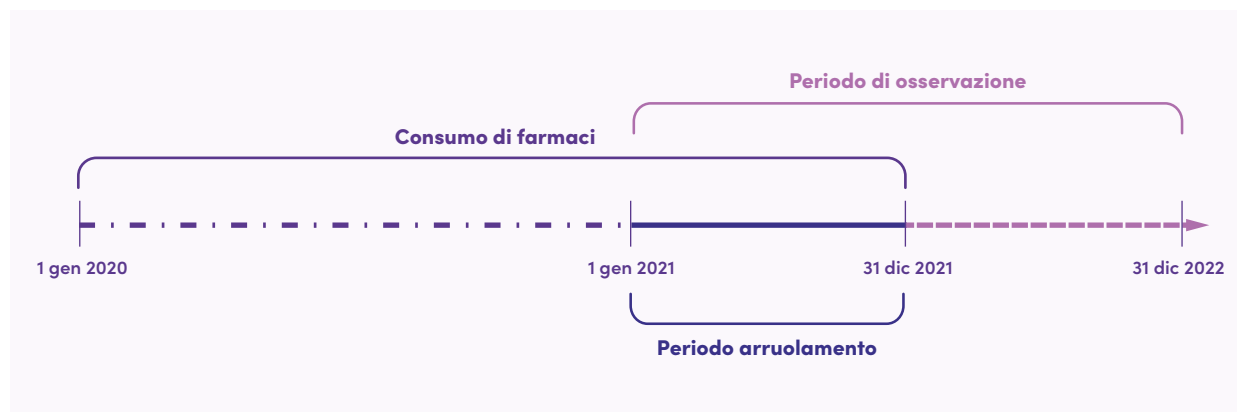
I pazienti selezionati sono stati seguiti per un periodo massimo di 1 anno, con fine del *follow-up* al 31 dicembre 2022. Grazie al *linkage* tra le diverse fonti dati è stato possibile stimare la spesa a carico del SSN sommando i costi dei ricoveri, della farmaceutica diretta e convenzionata e delle visite specialistiche ambulatoriali effettuate durante il *follow-up*. Per l'assistenza ospedaliera sono stati considerati esclusivamente i ricoveri per DRG relativi a Convulsioni e cefalea, età < 18 anni (DRG 026), Convulsioni, età > 17 anni con CC (DRG 562) e Convulsioni, età > 17 anni senza CC (DRG 563). Per l'assistenza farmaceutica sono state considerate tutte le erogazioni di farmaci anticrisi (ATC N03A)[§], mentre per l'assistenza specialistica sono state considerate le prestazioni riportate in appendice.

Il costo dei ricoveri è stato stimato con il tariffario regionale per le prestazioni ospedaliere della regione Umbria vigente nell'anno di dimissione, mentre il costo dei farmaci è stato determinato utilizzando il prezzo di rimborso regionale vigente al momento della dispensazione e,

[§]Inserire la nota "L'*Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System* tradotto in italiano come Sistema di classificazione Anatomico Terapeutico e Chimico, è il sistema di codifica utilizzato per la classificazione sistematica dei farmaci ed è creato e mantenuto dal Centro Collaboratore del WHO ^[18].

infine, le prestazioni specialistiche ambulatoriali sono state calcolate con il tariffario regionale vigente nell'anno di erogazione della prestazione.

Figura 1 • Schema di arruolamento dell'analisi longitudinale

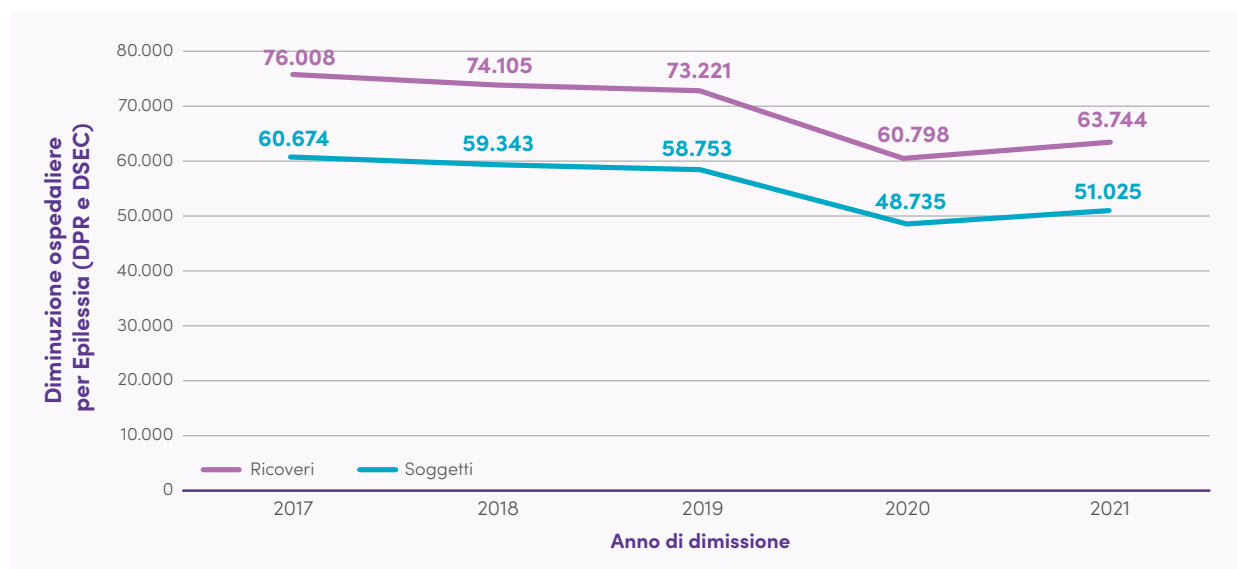


2.3 • RISULTATI

2.3.1 • Analisi SDO Italia

Nel periodo 2017-2021, annualmente sono stati ospedalizzati in media 55.706 soggetti con diagnosi di Epilessia, per un totale di 69.575 ricoveri. L'analisi temporale evidenzia una costante riduzione sia del numero di soggetti sia del numero di ricoveri tra il 2017 e il 2019, con un deciso decremento nel 2020, correlato alla pandemia da COVID-19, e un successivo aumento nel 2021, nel quale si registrano comunque meno ricoveri rispetto al 2019 (**Figura 2**).

Figura 2 • Dimissioni per diagnosi principale o secondarie di Epilessie e crisi ricorrenti - Italia 2017-2021



La **distribuzione dei ricoveri per DRG** evidenzia una notevole variabilità della casistica in funzione della metodologia di selezione applicata; considerando esclusivamente la diagnosi

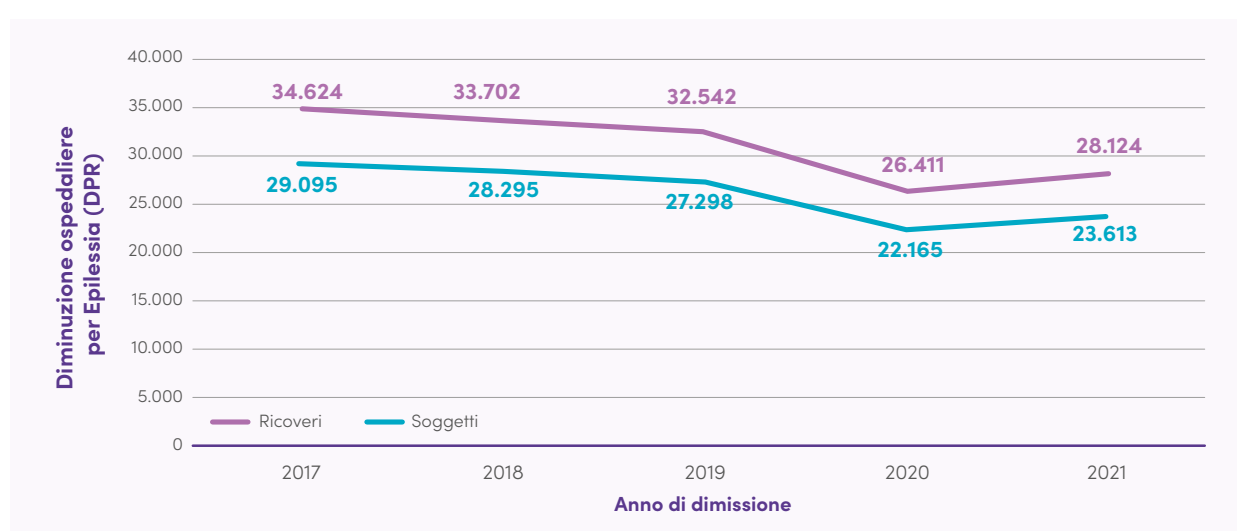
principale, il 97,7% dei ricoveri si distribuisce nei 3 DRG relativi a convulsioni e cefalea. Per i **ricoveri individuati tramite diagnosi secondarie**, invece, la distribuzione è più eterogenea: il DRG più frequente è relativo a «*Emorragia intracranica o infarto cerebrale*» (7,5% dei ricoveri totali) e la frequenza cumulata dei primi 10 DRG rappresenta solo il 26,1% del campione (**Tabella 1**).

Tabella 1 • Primi 10 DRG delle dimissioni per diagnosi principale o secondarie di Epilessie e crisi ricorrenti - Italia 2017-2021

DRG	Descrizione	Totale	Diagnosi principale	Diagnosi secondaria
026	Convulsioni e cefalea, età < 18 anni	20,5%	45,1%	0,3%
563	Convulsioni, età > 17 anni senza CC	14,4%	31,8%	0,0%
562	Convulsioni, età > 17 anni con CC	9,5%	20,8%	0,1%
470	Non attribuibile ad altro DRG	0,6%	0,7%	0,5%
002	Craniotomia, età > 17 anni senza CC	0,5%	0,5%	0,6%
014	Emorragia intracranica o infarto cerebrale	4,1%	0,0%	7,5%
012	Malattie degenerative del sistema nervoso	3,2%	0,0%	5,8%
087	Edema polmonare e insufficienza respiratoria	2,2%	0,0%	3,9%
016	Malattie cerebrovascolari aspecifiche con CC	2,0%	0,0%	3,6%
034	Altre malattie del sistema nervoso con CC	1,9%	0,0%	3,5%
Totale		59,0%	99,0%	26,1%

L'analisi dei ricoveri è stata quindi replicata considerando solo le dimissioni con diagnosi principale di Epilessie e crisi ricorrenti. Il numero di soggetti scende a 26.093 ed il numero di ricoveri a 31.081, mentre l'andamento temporale è sovrapponibile a quello evidenziato nell'analisi precedente (**Figura 3**).

Figura 3 • Dimissioni per diagnosi principale di Epilessie e crisi ricorrenti - Italia 2017-2021



L'**eterogeneità della casistica** in relazione alla strategia di selezione delle diagnosi influisce significativamente sull'analisi della degenza media e del valore economico medio per ricovero nell'ambito dell'Epilessia.

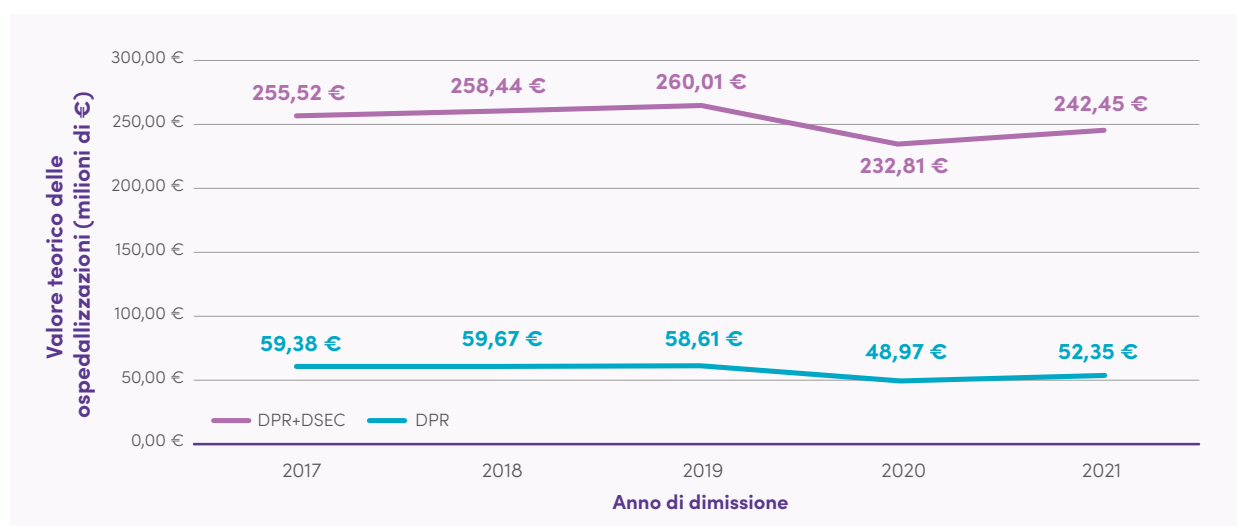
Nella selezione con tutte le diagnosi, infatti, la degenza media è pari a 12,2 giornate, con un valore medio per ricovero di € 3.591; selezionando solo i ricoveri con diagnosi principale di Epilessia, invece, la durata di degenza scende a 7,3 giornate per un valore di € 1.795 per ricovero (**Tabella 2**).

Tabella 2 • Degenza media e valore medio delle dimissioni per Epilessie e crisi ricorrenti per campo di diagnosi - Italia 2017-2021

Anno	Diagnosi principale o secondaria			Diagnosi principale		
	Ricoveri	Degenza media (STD)	Valore medio (STD)	Ricoveri	Degenza media (STD)	Valore Medio (STD)
2017	76.008	12,0 (21,5)	3.362 € (5.252 €)	34.624	7,3 (9,8)	1.715 € (2.318 €)
2018	74.105	12,3 (21,7)	3.488 € (5.479 €)	33.702	7,3 (9,4)	1.771 € (2.319 €)
2019	73.221	12,2 (19,0)	3.551 € (5.306 €)	32.542	7,3 (9,9)	1.801 € (2.440 €)
2020	60.798	12,6 (19,7)	3.829 € (5.869 €)	26.411	7,4 (10,9)	1.856 € (2.662 €)
2021	63.744	12,5 (20,1)	3.803 € (5.778 €)	28.124	7,4 (10,0)	1.864 € (2.502 €)
Totale	347.876	12,2 (20,8)	3.591 € (5.346 €)	155.403	7,3 (9,7)	1.795 € (2.359 €)

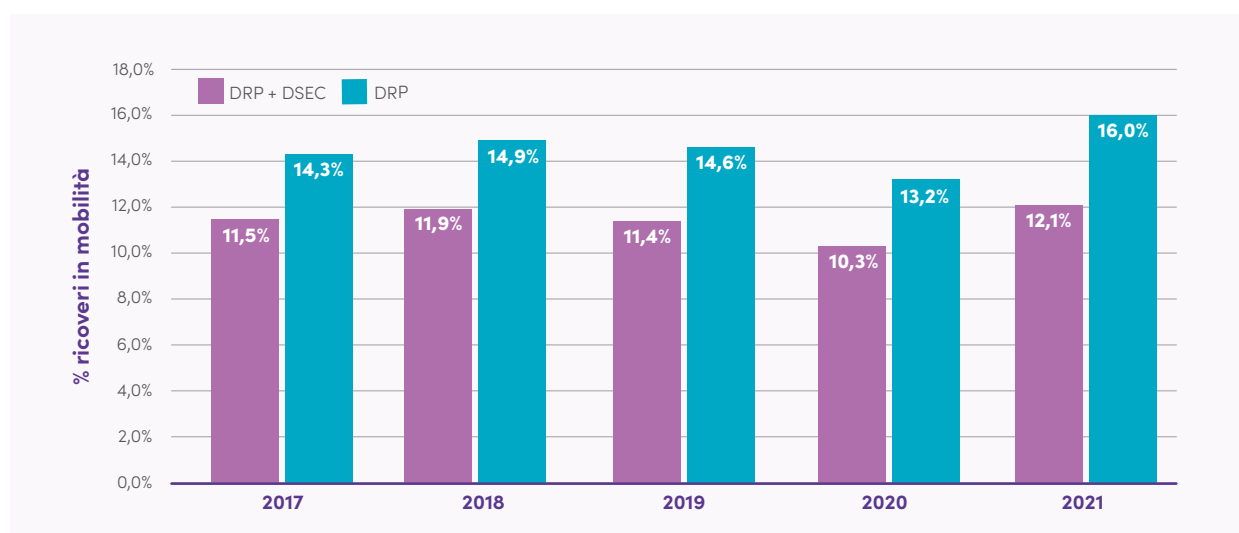
Il valore medio annuo delle ospedalizzazioni con diagnosi principale o secondaria di epilessie e crisi ricorrenti è risultato pari a circa € 250 milioni, con un *trend* in aumento nel periodo 2017-2019 e una riduzione nel 2020-2021. Selezionando solo i ricoveri per diagnosi principale, il valore medio annuo scende a € 55,8 milioni, con un *trend* in riduzione che segue quello osservato per i volumi di ricoveri (**Figura 4**).

Figura 4 • Valore economico delle dimissioni per diagnosi principale e secondaria di Epilessie e crisi ricorrenti - Italia 2017-2021



La **mobilità** interessa, in media, l'11,5% dei ricoveri con Epilessia in diagnosi principale o secondaria e il 14,6% di quelli in cui la diagnosi è presente nel campo principale. L'andamento temporale mostra una sostanziale stabilità tra il 2017 e il 2019, mentre dopo la flessione osservata nel 2020, si è registrato un aumento della mobilità che nel 2021 ha raggiunto valori superiori rispetto a quelli osservati nel periodo pre-pandemia (**Figura 5**).

Figura 5 • Percentuale di dimissioni per diagnosi principale e secondaria di Epilessie e crisi ricorrenti effettuate in mobilità - Italia 2017-2021



L'analisi regionale della mobilità, effettuata per l'ultimo anno disponibile, evidenzia il noto **gradiente geografico nord-sud**: tutte le regioni del Nord, ad eccezione della Valle d'Aosta e della Provincia Autonoma Di Trento, presentano valori della mobilità passiva inferiori rispetto alla media nazionale. Di contro, tutte le regioni del Sud, ad eccezione della Sardegna, presentano valori superiori rispetto alla media. Per quanto riguarda la mobilità attiva, le regioni a maggior attrazione sono Molise (73,6% dei ricoveri effettuati riguardano residenti in altre regioni), Lazio (22,7%), Liguria (22,4%) e Toscana (21,1%) (**Tabella 3**).

Tabella 3 • Mobilità delle dimissioni con diagnosi principale o secondaria di Epilessie e crisi ricorrenti - Italia 2021

Regione	Ricoveri dei residenti	% mobilità passiva	Ricoveri in regione	% mobilità attiva
ITALIA	63.744	12,1%	63.744	12,1%
Piemonte	4.437	10,2%	4.160	4,3%
Valle d'Aosta	125	20,8%	112	11,6%
Lombardia	7.676	5,8%	8.211	11,9%
P.A. Bolzano	609	4,9%	634	8,7%
P.A. Trento	533	12,2%	513	8,8%
Veneto	5.069	5,2%	5.233	8,2%
F.V. Giulia	1.620	9,2%	1.559	5,6%
Liguria	2.047	10,3%	2.368	22,4%
E. Romagna	5.493	5,4%	5.756	9,7%
Toscana	4.363	4,6%	5.277	21,1%
Umbria	1.416	18,7%	1.244	7,5%
Marche	1.885	11,7%	1.835	9,3%
Lazio	8.023	5,1%	9.854	22,7%
Abruzzo	1.509	29,7%	1.131	6,2%
Molise	338	31,4%	878	73,6%
Campania	5.437	24,5%	4.221	2,8%
Puglia	4.422	15,1%	3.926	4,4%
Basilicata	775	31,6%	583	9,1%
Calabria	1.876	33,2%	1.290	2,8%
Sicilia	4.001	13,6%	3.546	2,6%
Sardegna	1.521	9,4%	1.413	2,5%
Stato estero	569	100,0%		

Le stesse caratteristiche della mobilità passiva si verificano per i ricoveri con diagnosi principale di Epilessia e crisi ricorrenti. La maggiore quota di ricoveri in mobilità attiva si registra sempre in Molise (84,5%), Toscana (28,4%), Lazio (26,5%) e Liguria (22,2%) (**Tabella 4**).

Tabella 4 • Mobilità delle dimissioni con diagnosi principale di Epilessie e crisi ricorrenti - Italia 2021

Regione	Ricoveri dei residenti	% mobilità passiva	Ricoveri in regione	% mobilità attiva
ITALIA	28.124	16,0%	28.124	16,0%
Piemonte	1.503	15,4%	1.334	4,7%
Valle d'Aosta	51	23,5%	48	18,8%
Lombardia	3.607	5,7%	4.030	15,6%
P.A. Bolzano	314	4,5%	335	10,4%
P.A. Trento	279	15,4%	255	7,5%
Veneto	2.585	6,0%	2.733	11,1%
F.V. Giulia	780	14,9%	716	7,3%
Liguria	643	15,7%	697	22,2%
E. Romagna	2.406	7,4%	2.491	10,5%
Toscana	1.707	6,3%	2.236	28,4%
Umbria	637	25,1%	509	6,3%
Marche	571	20,1%	531	14,1%
Lazio	4.224	6,0%	5.401	26,5%
Abruzzo	566	49,3%	310	7,4%
Molise	167	38,9%	656	84,5%
Campania	2.811	32,2%	1.960	2,8%
Puglia	1.815	21,5%	1.519	6,2%
Basilicata	402	38,6%	266	7,1%
Calabria	766	46,6%	423	3,3%
Sicilia	1.434	20,8%	1.164	2,4%
Sardegna	553	11,2%	510	3,7%
Stato estero	303	100,0%		

Per esaminare l'eventuale associazione tra la presenza di centri dedicati all'Epilessia e l'indice di attrattività delle diverse regioni, sono state confrontate le percentuali di mobilità attiva osservate nei ricoveri per Epilessia (**Tabella 4**) con quelle osservate considerando tutti i ricoveri, indipendentemente dalla diagnosi. La differenza tra le proporzioni è stata correlata con la distribuzione percentuale dei centri per regione. I risultati non mostrano una correlazione statisticamente significativa: ad esempio, in Lombardia sono presenti 14 centri per Epilessia (21,9% del totale) e la mobilità ospedaliera per Epilessia è superiore di 4,4 punti percentuali rispetto a quella complessiva. Nel Lazio sono presenti 8 centri e la mobilità attiva per Epilessia è più del

doppio di quella totale (26,5% rispetto al 10,6%). Di contro, per la Puglia, dove sono presenti 5 centri, non si registrano sostanziali differenze nella mobilità attiva (+0,7 punti percentuali) e per il Piemonte, nonostante la presenza di 7 centri per Epilessia, la mobilità attiva risulta più bassa di 1,7 punti percentuali rispetto a quella complessiva (**Tabella 5**).

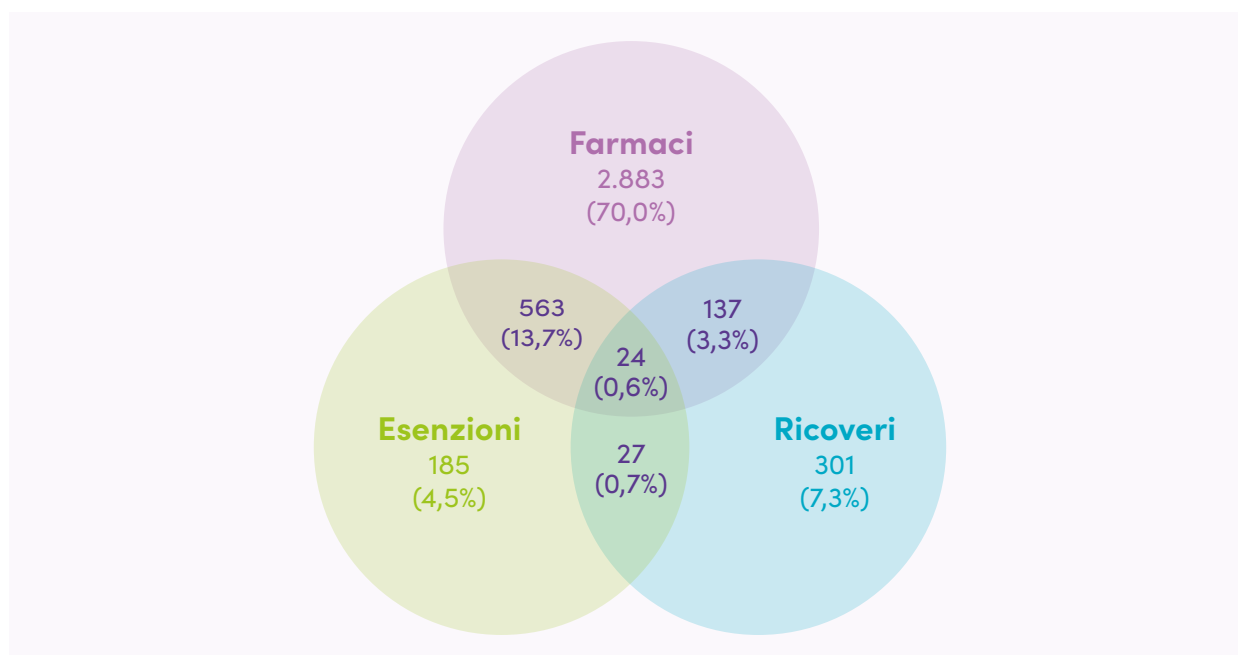
Tabella 5 • Mobilità attiva dei ricoveri totali e dei ricoveri con diagnosi principale di Epilessia, per regione e numero di centri per Epilessia - Italia 2021

Regione	Mobilità attiva complessiva (a)	Mobilità attiva per Epilessia (b)	Δ (b) - (a)	Numero di centri per Epilessia
ITALIA	8,9%	16,0%	7,1%	64
Piemonte	6,6%	4,9%	-1,7%	7
Valle d'Aosta	12,5%	17,0%	4,5%	0
Lombardia	11,3%	15,8%	4,4%	14
P.A. Bolzano	6,6%	10,5%	3,9%	0
P.A. Trento	10,1%	7,6%	-2,5%	0
Veneto	9,8%	7,3%	-2,5%	3
F.V. Giulia	8,8%	7,3%	-1,5%	1
Liguria	11,3%	22,6%	11,3%	2
E. Romagna	15,1%	10,8%	-4,3%	5
Toscana	9,5%	28,4%	18,9%	3
Umbria	12,2%	6,2%	-6,0%	1
Marche	10,6%	14,3%	3,7%	3
Lazio	10,6%	26,5%	16,0%	8
Abruzzo	11,0%	7,2%	-3,8%	1
Molise	34,3%	84,5%	50,2%	1
Campania	3,6%	2,8%	-0,8%	2
Puglia	5,5%	6,2%	0,7%	5
Basilicata	16,2%	7,2%	-9,1%	0
Calabria	2,9%	3,4%	0,5%	2
Sicilia	2,2%	2,5%	0,3%	2
Sardegna	1,7%	3,7%	2,0%	4

2.3.2 • Analisi longitudinale SIS Umbria 2

Nel 2021 sono stati individuati 4.120 assistiti con Epilessia nella ASL Umbria 2, corrispondenti ad una prevalenza di 1,1 per 100 residenti. Le PcE trattate sono risultate 3.607 (87,5%), quelle ospedalizzate 489 (11,9%) e quelle con esenzione 799 (19,4%). La distribuzione dei soggetti selezionati per fonte è riportata in **Figura 6**.

Figura 6 • Distribuzione dei soggetti con Epilessia individuati per fonte - ASL Umbria 2 - anno 2021



I soggetti selezionati risultano equidistribuiti per genere, 51% uomini e 49% donne (**Figura 7**), ed hanno un'età media di 59 anni (**Figura 8**), 55 per gli uomini e 61 per le donne.

Figura 7 • Distribuzione per sesso delle PcE - ASL Umbria 2 - anno 2021

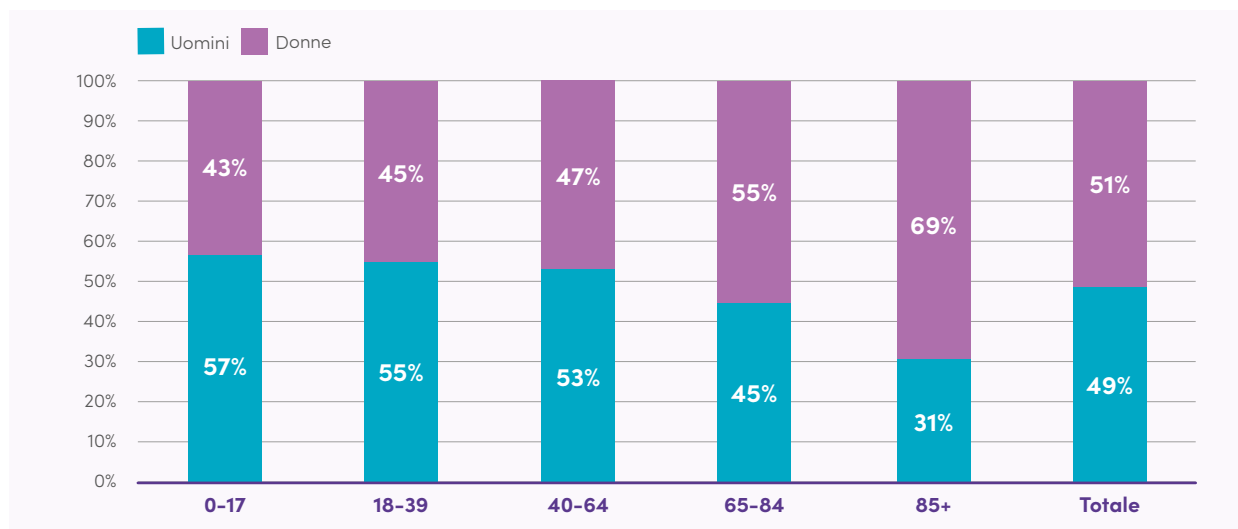
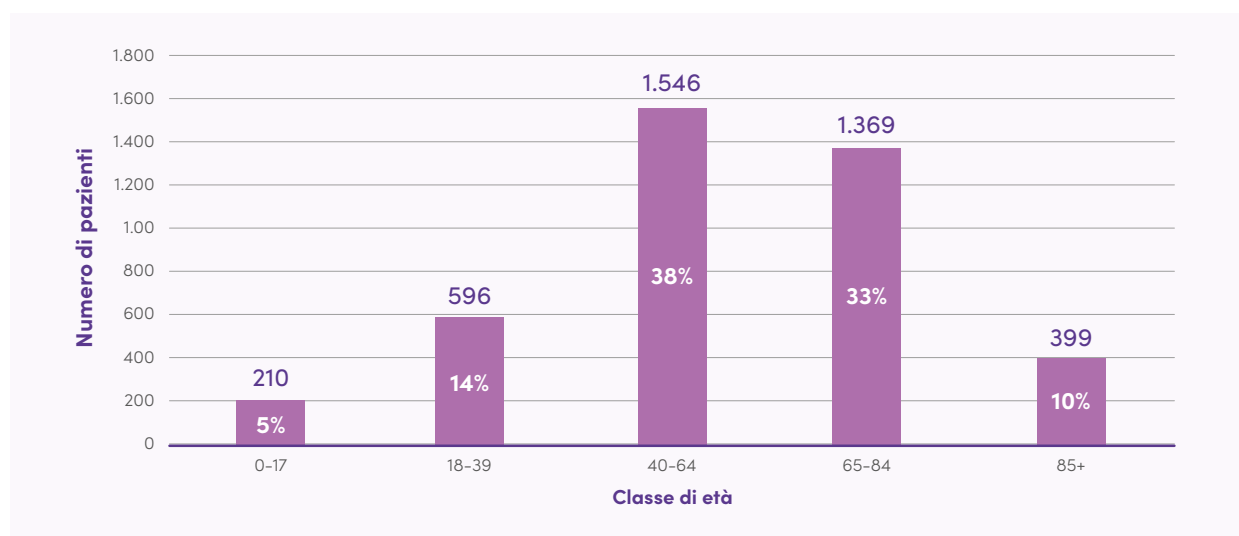


Figura 8 • Distribuzione per Classe di età delle PcE - ASL Umbria 2 - anno 2021

La **spesa media per paziente** nei 12 mesi di *follow-up* è risultata pari a € 765 di cui € 432 (56,4%) per farmaci, 217 (28,3%) per assistenza specialistica e € 117 (15,3%) per ospedalizzazioni; la spesa è pressoché sovrapponibile tra uomini e donne (**Tabella 6**).

Tabella 6 • Spesa media annua (e deviazione standard) per PcE per sesso - ASL Umbria 2

Genere	Farmaci	Ricoveri	Specialistica	Totale
Uomini	431 € (630 €)	117 € (1.160 €)	206 € (322 €)	754 € (999 €)
Donne	432 € (644 €)	117 € (1.161 €)	227 € (303 €)	776 € (981 €)
Totale	432 € (637 €)	117 € (1.160 €)	217 € (312 €)	765 € (989 €)

La **spesa media annua** risulta inversamente proporzionale all'età: è più alta per le PcE minorenni (€ 1.183) e si riduce progressivamente fino agli over 85 (€ 639). Queste differenze sono imputabili principalmente alla variazione nella domanda di assistenza sanitaria, infatti la spesa ospedaliera pesa in media per il 53% nella fascia 0-17, mentre per le fasce di età più avanzate aumenta il peso dell'assistenza farmaceutica e specialistica (**Tabella 7**).

Tabella 7 • Spesa media annua (e deviazione standard) per PcE per classe di età - ASL Umbria 2

Classe di età	Farmaci	Ricoveri	Specialistica	Totale
0-17	391 € (608 €)	628 € (1.431 €)	164 € (206 €)	1.183 € (1.389 €)
18-39	578 € (874 €)	59 € (876 €)	180 € (277 €)	817 € (1.085 €)
40-64	447 € (659 €)	56 € (1.043 €)	226 € (372 €)	729 € (957 €)
65-84	401 € (546 €)	110 € (1.097 €)	246 € (294 €)	757 € (923 €)
85+	279 € (304 €)	195 € (1.290 €)	165 € (183 €)	639 € (870 €)
Totale	432 € (637 €)	117 € (1.160 €)	217 € (312 €)	765 € (989 €)

2.3.3 • Analisi di *Cost of Illness* a livello nazionale

Applicando la prevalenza e i costi registrati nella ASL Umbria 2 alla popolazione nazionale residente al 2021, si stimerebbero 659.970 PcE in Italia e una spesa a carico del SSN di € 505 milioni (IC95% € 360 - € 650 milioni) (**Tabella 8**).

Tabella 8 • Stima dei costi sanitari diretti per Epilessia - Italia

Genere	Pazienti	Farmaci	Ricoveri	Specialistica	Totale
Uomini	324.936	140.081.730 €	38.071.992 €	66.976.984 €	245.130.707 €
Donne	335.033	144.848.758 €	39.114.640 €	75.971.601 €	259.934.999 €
Totale	659.970	284.930.488 €	77.186.632 €	142.948.585 €	505.065.705 €

Considerando anche i costi indiretti, che in letteratura sono stimati pari a circa € 1.764 - € 1.900 per PcE ^[17], si otterrebbe un'ulteriore spesa di circa € 1.164 milioni (IC95% € 861 - € 1.556 milioni). L'impatto economico complessivo dell'Epilessia in Italia sarebbe quindi pari a € 1,67 miliardi l'anno (**Tabella 9**).

Tabella 9 • *Cost of Illness* dell'Epilessia in Italia

	Costi SSN	Costi indiretti	Totale
Per paziente	765 €	1.764 €	2.529 €
Totale	505.065.705 €	1.164.186.247 €	1.669.251.952 €

2.4 • CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE E DIREZIONI FUTURE

L'analisi ivi presentata si è proposta di valutare i costi diretti e indiretti associati al trattamento dell'Epilessia.

L'adozione di una prospettiva sociale è da ritenersi di particolare rilevanza in questa patologia, considerandone l'impatto non solo sulla vita della PcE, ma anche su quella della famiglia/*caregiver*, a causa delle comorbidità ad essa frequentemente associate, che richiedono percorsi riabilitativi ed assistenziali finalizzati ad una presa in carico globale del paziente.

I risultati dell'analisi hanno confermato l'**impatto considerevole dei costi indiretti sulla spesa totale** legata al trattamento dell'Epilessia, mettendo in luce l'importanza di valutarne non solo gli esiti clinici, ma anche quelli connessi alla gestione degli aspetti cognitivi, affettivi, emotivi e, in generale, legati alla QoL delle PcE e dei loro *caregiver*.

Appare evidente la necessità di un **approccio globale e multidisciplinare all'Epilessia**, che tenga conto dei molteplici livelli coinvolti nella definizione dell'efficacia dei trattamenti e che includa la valutazione di indicatori legati alla QoL salute correlata e al benessere bio-psi-co-sociale dei pazienti.

In conclusione, all'interno di uno scenario caratterizzato da complessità di gestione, necessità di presa in carico a più livelli e notevole impatto su pazienti e *caregiver*, i dati emersi da questo lavoro si configurano come un importante contributo al fine di fornire ai decisori informazioni utili a disegnare percorsi che consentano di migliorare la gestione delle PcE, garantendo, al tempo stesso, la migliore allocazione delle risorse disponibili.

BIBLIOGRAFIA

1. Cross JH. Epilepsy in the WHO European region: fostering epilepsy care in Europe. *Epilepsia*. 2011 Jan;52(1):187-8.
2. Josephson CB, Patten SB, Bulloch A, Williams JVA, Lavorato D, Fiest KM, Secco M, Jette N. The impact of seizures on epilepsy outcomes: A national, community-based survey. *Epilepsia*. 2017 May;58(5):764-771.
3. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, Scorza FA, Sander JW, Tomson T; Epidemiology Commission of the International League Against Epilepsy. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017 Jan;58(1):17-26.
4. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol*. 2018 Mar 1;75(3):279-286.
5. Costa J, Fareleira F, Ascensão R, Borges M, Sampaio C, Vaz-Carneiro A. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2011 Jul;52(7):1280-91.
6. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000 Feb 3;342(5):314-9. doi: 10.1056/NEJM200002033420503. PMID: 10660394.
7. Mennini FS, Sciattella P, Scortichini M. Socio-economic impact of epilepsy in Italy. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2022 Jun 28;9(Suppl 2):10-13.
8. Hodgson TA. Cost of Illness in cost-effectiveness analysis: a review of the methodology, *Pharmacoeconomics* 1994;6:536-52.
9. Luce BR, Manning WG, Siegel JE, Lipscomb J. Estimating costs in cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press, 1996.
10. Rice DP. Cost of Illness studies: what is good about them? *Injury Prevention* 2000;6:177-9.
11. Sciattella P. et al., Healthcare resource utilization, cardiovascular event rate and use of lipid-lowering therapies in secondary prevention of ASCVD in hospitalized patients in Italy. *Advances in Therapy* (2022): 1-14.
12. Sciattella P. Suboptimal lipid-lowering therapy in secondary prevention of atherosclerotic CVD incurs high cost in Italy. *PharmacoEconomics & Outcomes News* 891 (2021): 26-13.
13. Kearney M. et al. EE533 Healthcare Resource Utilization (HCRU) and Related Direct Healthcare Costs for Patients with Metastatic Urothelial Cancer (MUC): Findings from a Retrospective Observational Cohort Study in a Clinical Practice Setting in Italy. *Value in Health* 26.12 (2023): S154.
14. Sciattella P et al. Rehospitalization due to Cardiovascular Events in Secondary Prevention Patients Treated with Lipid-Lowering Therapies in Italy. *ISPOR Europe* (2019).
15. Mennini F. S. et al. EE239 Real-World Analysis and Economic Evaluation of the Freestyle Libre System in Selected Districts in Italy: The Reconnect Study. *Value in Health* 25.12 (2022): S100.
16. Sciattella P. et al. PCV35-Secondary Prevention For Cardiovascular Disease: Definition Of Population And Evaluation Of Outcomes Using Real World Data. *Value in Health* 21 (2018): S98.
17. E. Berghi, et al. Il Libro bianco dell'Epilessia in Italia. UCB Pharma SpA, Italia (2019).
18. 18. Classificazione ATC. [Available from: <https://www.fascicolosanitario.gov.it/sistema-di-codifica-atc>].

APPENDICE

Tabella A • Elenco delle prestazioni specialistiche diagnostiche e di laboratorio considerate nell'analisi dei costi

Codice	Descrizione
91.49.2	PRELIEVO DI SANGUE VENOSO
90.62.2	EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.
90.16.3	CREATININA [S/U/dU/La]
90.04.5	ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT) [S/U]
90.09.2	ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT) [S]
90.27.1	GLUCOSIO [S/P/U/dU/La]
90.25.5	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (gamma GT) [S/U]
90.44.1	UREA [S/P/U/dU]
90.37.4	POTASSIO [S/U/dU/(Sg)Er]
90.44.3	URINE ESAME CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO
90.14.3	COLESTEROLO TOTALE
90.40.4	SODIO [S/U/dU/(Sg)Er]
90.43.2	TRIGLICERIDI
90.14.1	COLESTEROLO HDL
89.7	VISITA GENERALE
90.43.5	URATO [S/U/dU]
90.82.5	VELOCITÀ DI SEDIMENTAZIONE DELLE EMASIE (VES)
89.01	ANAMNESI E VALUTAZIONE, DEFINITE BREVI
90.42.1	TIREOTROPINA (TSH)
90.11.4	CALCIO TOTALE [S/U/dU]
90.38.4	PROTEINE (ELETTROFORESI DELLE) [S]
90.10.4	BILIRUBINA TOTALE
90.72.3	PROTEINA C REATTIVA (Quantitativa)
90.23.5	FOSFATASI ALCALINA
90.22.5	FERRO [S]
90.22.3	FERRITINA [P/(Sg)Er]
90.42.3	TIROXINA LIBERA (FT4)
90.44.5	VITAMINA D
90.75.4	TEMPO DI PROTROMBINA (PT)
90.03.4	ACIDO VALPROICO
90.15.4	CREATINCHINASI (CPK o CK)
90.76.1	TEMPO DI TROMBOPLASTINA PARZIALE (PTT)

Codice	Descrizione
90.06.4	ALFA AMILASI [S/U]
90.13.5	COBALAMINA (VIT. B12) [S]
90.23.2	FOLATO [S/(Sg)Er]
90.32.5	MAGNESIO TOTALE [S/U/dU/(Sg)Er]
90.43.3	TRIODOTIRONINA LIBERA (FT3)
90.10.5	BILIRUBINA TOTALE E FRAZIONATA
91.52.1	LEVETIRACETAM
89.13	VISITA NEUROLOGICA
89.14	ELETTROENCEFALOGRAMMA
90.21.7	FENOBARBITALE
90.42.5	TRANSFERRINA [S]
90.12.3	CARBAMAZEPINA
89.52	ELETTROCARDIOGRAMMA
90.65.1	FIBRINOGENO FUNZIONALE
90.07.5	AMMONIO [P]
88.91.2	RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DEL CERVELLO E DEL TRONCO ENCEFALICO
90.38.5	PROTEINE [S/U/dU/La]
88.91.1	RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DEL CERVELLO E DEL TRONCO ENCEFALICO
90.54.4	ANTICORPI ANTI TIREOGLOBULINA (AbTg)
91.51.9	LAMOTRIGINA
91.52.5	OXCARBAZEPINA /S
89.14.2	ELETTROENCEFALOGRAMMA CON PRIVAZIONE DEL SONNO
91.54.9	TOPIRAMO
89.17	POLISONNOGRAMMA
90.20.2	ETOSUCCIMIDE
89.19.1	ELETTROENCEFALOGRAMMA CON VIDEOREGISTRAZIONE
90.09.3	BARBITURICI
90.09.4	BENZODIAZEPINE
94.12.1	VISITA PSICHIATRICA DI CONTROLLO
90.71.3	PIASTRINE (Conteggio) [(Sg)]
94.09	COLLOQUIO PSICOLOGICO CLINICO
94.19.1	COLLOQUIO PSICHIATRICO
89.19.2	POLIGRAFIA CON VIDEOREGISTRAZIONE
90.37.5	PRIMIDONE

ACCESSO ALLE CURE

3



3 • ACCESSO ALLE CURE

3.1 • ANALISI DEI MODELLI DISTRIBUTIVI

Le modalità distributive del farmaco in Italia hanno impatti significativi su vari attori e sulla catena del farmaco, incluso sulla gestione finanziaria del SSN, sulla coordinazione e logistica regionale e sul grado di accesso del paziente al farmaco.

In base all'ordinamento normativo italiano, i farmaci sono classificati in tre aree assistenziali: area della terapia intensiva ospedaliera (H), area della presa in carico e della continuità terapeutica (H-T) e area della cronicità (T). I tre modelli distributivi principali sono la Distribuzione Diretta (DD), la Distribuzione per Conto (DPC) e la Distribuzione Convenzionata (DC).

La DD viene principalmente utilizzata per farmaci ad alta specializzazione e di appannaggio dei centri ospedalieri prescrittori specializzati. Questo modello consente una stretta supervisione della terapia da parte del personale ospedaliero e una maggiore sicurezza nella gestione dei farmaci ad alto rischio.

La DPC, invece, si concentra sulla continuità assistenziale tra il *setting* ospedaliero e quello territoriale, permettendo ai pazienti di ritirare i farmaci presso farmacie di comunità convenzionate. Tuttavia, la dispersione dei pazienti tra diverse farmacie può rendere difficile il monitoraggio dell'aderenza terapeutica.

L'ultima modalità (DC) coinvolge farmacie pubbliche e private e mira a migliorare l'accesso dei pazienti al farmaco sul territorio. Gli aggiornamenti normativi recenti prevedono un ampliamento del ruolo delle farmacie convenzionate nella gestione della terapia farmacologica e nella promozione della compliance terapeutica. La DC può essere influenzata dalle politiche regionali, con una certa variazione nei farmaci concessi e nei costi del servizio tra le diverse regioni italiane.

La facoltà delle regioni, istituita con legge L.405/2001, di definire il canale di dispensazione tra DD e DPC dei farmaci di classe A e A-PHT ha generato un quadro di eterogeneità sul territorio nazionale nel mix distributivo selezionato dalle singole regioni per farmaci appartenenti a una stessa categoria.

Inoltre, all'interno di un unico modello di DD o DPC, sono in uso forme dispensative ibride tra le regioni. Ad esempio, alcune regioni per la DD prevedono la spedizione del medicinale al domicilio del paziente, mentre per la DPC esistono vari modelli applicabili nella catena logistica di distribuzione.

Gli aggiornamenti normativi già introdotti, come il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), il DM77 di attuazione e la legge di Bilancio 2024, influenzano direttamente i modelli distributivi e aprono opportunità che mirano a migliorare l'aderenza terapeutica e la gestione della spesa farmaceutica.

Una revisione della legislazione in materia di distribuzione dei farmaci è considerata necessaria per adattare il quadro normativo alle esigenze attuali e future del Sistema Sanitario italiano, tenendo conto dell'evoluzione delle terapie farmacologiche e delle ne-

cessità dei pazienti, tra cui le PcE.

È necessario, quindi, un quadro normativo chiaro e coerente, sviluppato con il contributo di tutti gli *stakeholder* (pazienti, operatori sanitari, industria farmaceutica e autorità regolatorie).

Per ciò che riguarda i farmaci anticrisi, essi sono identificati dal codice ATC N03A e sono categorizzati dal WHO come farmaci essenziali e appartengono in prevalenza alla classe A.

Alcuni di questi farmaci soprattutto quelli rimborsati recentemente, sono inclusi nel Pronuario Ospedale Territorio (PHT), con variabilità nell'uso di DD, DPC o entrambi i modelli da parte delle diverse regioni.

I farmaci rimborsati da più tempo invece sono distribuiti uniformemente in distribuzione convenzionata per trattamenti cronici non ospedalieri.

La discussione sui modelli distributivi per i farmaci per le PcE si inserisce in una visione più ampia dei percorsi di cura e modelli organizzativi regionali. Minime modifiche al sistema attuale possono avere un impatto significativo sull'intera filiera farmaceutica.

La complessità del panorama farmaceutico e le criticità nell'accesso uniforme ai farmaci per le PcE, richiedono una *governance* rinnovata: è fondamentale garantire un'equa accessibilità ai farmaci in tutta Italia, indipendentemente dal canale distributivo selezionato dalle regioni.

Nuove modalità di dispensazione possono migliorare l'accessibilità ai farmaci e integrare le esigenze degli *stakeholders* del sistema

Infatti, una maggiore accessibilità ai farmaci può migliorare l'aderenza al trattamento, ma deve essere integrata con altri fattori del percorso del farmaco, dalla prescrizione al monitoraggio continuo.

La consegna a domicilio dei farmaci a prescrizione specialistica (*home delivery*) è un'altra modalità distributiva e consente di erogare medicinali in DD presso la struttura più vicina o al domicilio dei pazienti.

Questa modalità infatti, facilita i pazienti fragili, anziani, non autosufficienti e quelli in aree scarsamente collegate, migliorando l'aderenza terapeutica e alleviando il carico dei *caregiver*, fornisce fornendo i medicinali nelle quantità appropriate e nei tempi indicati al paziente, riduce gli sprechi rispetto alla pratica ospedaliera ed è coniugata con un'applicazione informatica che monitori aderenza, persistenza e eventi avversi, con un ritorno a clinici e farmacisti che possono monitorare i dati e informazioni utili condivisi dal paziente.

È auspicabile che, nella scelta della migliore modalità distributiva per i farmaci anticrisi, le Regioni basino le loro valutazioni su metriche che possano mettere il paziente al centro, garantendo accessibilità, adeguando numero di punti di accesso/centri dispensatori distribuiti omogeneamente, e chiarezza informativa, con una comunicazione esaustiva ai pazienti e *caregiver* sulle opzioni di supporto disponibili e sul percorso del paziente.

3.1.1 • Quadro introduttivo sui modelli distributivi

La scelta di un modello distributivo del farmaco tra quelli attualmente presenti in Italia determina conseguenze importanti su tutta la catena del farmaco e sui vari attori coinvolti nel Sistema Salute. Queste includono l'accessibilità del paziente al medicinale, la logistica delle farmacie ospedaliere, private e dei distributori intermedi, la sostenibilità economica del SSN^[1]. In virtù del processo di invecchiamento della popolazione e dell'aumento dell'incidenza delle patologie croniche, è cruciale considerare la tipologia di farmaco e di paziente, i costi diretti sopportati dal SSN, tra cui i ricoveri impropri causati da scarsa aderenza terapeutica e quelli indiretti a carico della società, al fine di promuovere appropriate modalità distributive che supportino l'efficienza complessiva dei servizi di cura ai pazienti con malattie croniche. Pertanto, una comprensione delle caratteristiche principali dei modelli di distribuzione del farmaco risulta essenziale per valutare l'impatto che un preciso metodo di erogazione di un farmaco anticrisi può avere sulla PcE, sugli attori coinvolti nella filiera del farmaco e sull'intero sistema economico-sanitario. Questo capitolo si concentra sulla descrizione dei meccanismi di distribuzione, ricostruendo un quadro degli aspetti organizzativi, d'acquisto e di spesa, e delineando le necessità presenti e future per la PcE sul territorio nazionale.

L'ordinamento normativo italiano classifica i farmaci in tre «*setting assistenziali*» sulla base delle loro caratteristiche e della valutazione tecnico-scientifica di AIFA effettuata durante l'iter di negoziazione della rimborsabilità dei farmaci^[2-3], distinguendo tre aree (**Figura 1**):

- **area H (farmaci di classe H)**. Rientrano in questa classe i farmaci della terapia intensiva ospedaliera. Lo strumento utilizzato è il Prontuario Terapeutico Ospedaliero (PTO) e i farmaci sono dispensati esclusivamente dalla Farmacia Ospedaliera o dal servizio farmaceutico territoriale di ASL ai pazienti ospedalizzati in regime ordinario o *day hospital*, in ospedalizzazione domiciliare o in *setting* ambulatoriali dedicati.
- **area H-T (farmaci di classe A-PHT)**. Comprende i medicinali della presa in carico e della continuità terapeutica tra l'ospedale e il territorio. Lo strumento è il Prontuario Ospedale Territorio (PHT) ed i medicinali sono prevalentemente soggetti a prescrizione specialistica con piano terapeutico.
- **area T (farmaci di classe A)**. Quest'ultima classe raggruppa i medicinali della cronicità o delle terapie a breve termine che non richiedono ospedalizzazione. Lo strumento è il Prontuario Farmaceutico Nazionale (PFN), la prescrizione può essere effettuata dai Medici di Medicina Generale (MMG) o dai pediatri di libera scelta (PLS) e la distribuzione è, da convenzione, effettuata da parte delle farmacie di comunità pubbliche e private.

Figura 1 • Sintesi aree assistenziali e loro classificazione per terapie, prontoario e modalità di distribuzione nel SSN

CONTESTO ASSISTENZIALE	AREA H	AREA H-T	AREA T
TERAPIE	Terapia ospedaliera	Continuità terapeutica Ospedale-Territorio	Cronicità
PRONTUARIO	PTO - Prontoario Terapeutico Ospedaliero	PHT - Prontoario Distribuzione Diretta Ospedale - Territorio	PFN - Prontoario Farmaceutico Nazionale
MODALITÀ DI DISTRIBUZIONE	Farmacia Ospedaliera	DD - Farmacia Ospedaliera DPC - Farmacie Territoriali	Farmacie territoriali

Fonte: Indagine conoscitiva su Distribuzione Farmaci L.405/2001. Audizione presso XII Commissione (Affari Sociali). 22 marzo 2022. Dott.ssa Venturini Francesca. Società Italiana di Farmacia Clinica e Terapia (SIFACT) [4].

Alle tre aree descritte in **Figura 1** corrispondono, quasi direttamente, i tre modelli distributivi attualmente in uso: Distribuzione Diretta (DD), Distribuzione per Conto (DPC), Distribuzione Convenzionata (DC). La distribuzione del farmaco è regolamentata per quanto riguarda DD e DPC dalla legge di riferimento n. 347 del 2001, convertito dalla legge n. 405 del 2001 Gazzetta Ufficiale «*Particolari Modalità di erogazione di medicinali agli assistiti*» e dalla Determina AIFA del 29/10/2004, mentre nuove disposizioni in materia sono state introdotte nella recente Legge di Bilancio 2024 [5-7].

Distribuzione Diretta (DD)

La DD consiste nella dispensazione di farmaci di classe H e A-PHT direttamente ad opera delle **Farmacie Ospedaliere e dei punti di distribuzione all'interno delle Aziende Sanitarie (ASL, Ospedali)**. Rientrano nella DD quelle prestazioni farmaceutiche erogate alla dimissione da ricovero o a seguito di visita specialistica, limitatamente al primo ciclo terapeutico completo, così come ai pazienti cronici soggetti a piani terapeutici e ai pazienti in assistenza domiciliare, residenziale o semiresidenziale. Le condizioni di patologie di questi pazienti richiedono una comunicazione costante tra centro prescrittore e farmacista ospedaliero, una stretta verifica della *compliance* del paziente, un monitoraggio del profilo di beneficio/rischio ed una sorveglianza epidemiologica dei nuovi farmaci. Per queste ragioni, il 70% di questi farmaci è soggetto a sistemi di controllo della prescrizione e della dispensazione, che possono avvenire esclusivamente a livello ospedaliero e includono Registri di monitoraggio AIFA o Piani Terapeutici *web-based* [8].

Nel sistema della DD, l'acquisto dei farmaci avviene in modo **centralizzato da parte del SSN** attraverso procedure pubbliche che consentono l'acquisto al prezzo più conveniente di quantitativi predeterminati, in seguito a una pianificazione dei fabbisogni assistenziali. Questa modalità di erogazione permette dunque di assistere i pazienti con terapie di esclusiva pertinenza specialistica e di provvedere a distribuire tramite centri di riferimento regionali i farmaci di

classe A e H per il loro utilizzo presso il domicilio del paziente ^[9].

In conformità con gli obiettivi di sviluppo dell'assistenza territoriale e di miglioramento dell'accessibilità dei servizi sanitari al cittadino, secondo le linee progettuali sostenute dal PNRR - Missione 6, le farmacie delle strutture sanitarie regionali potranno dispensare i farmaci anche presso le strutture territoriali quali Case e Ospedali di Comunità ^[10]. La DD non comporta oneri esterni della filiera distributiva, ma solo costi collegati all'attività interna delle farmacie ospedaliere e di eventuali altri punti distributivi nelle Aziende Sanitarie.

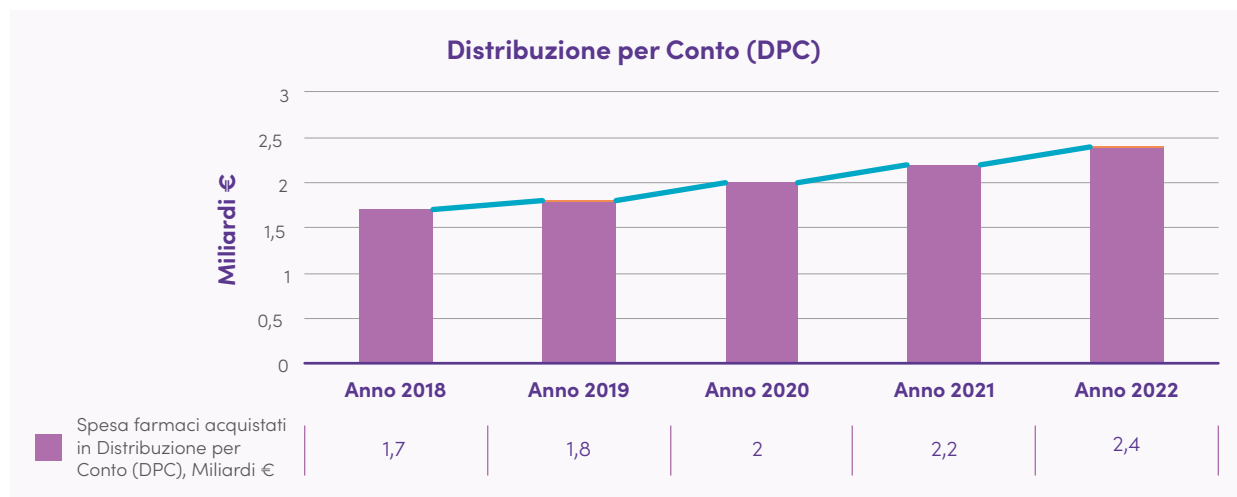
Per ulteriori informazioni su processi di acquisto e *trend* di spesa vedi «**APPROFONDIMENTO 1**».

Distribuzione per Conto (DPC)

La DPC consiste in una forma di distribuzione diretta in cui i farmaci inclusi dall'AIFA nel prontuario ospedale-territorio (A-PHT) sono **acquistati dalle Aziende Sanitarie e dispensati dalle farmacie di continuità** (Grossista e/o Farmacia) **convenzionate con il SSN** ^[8,11]. I farmaci di classe A-PHT sono forniti su prescrizione specialistica con piano terapeutico per specifiche patologie croniche, con l'obiettivo di garantire, attraverso la DPC, continuità assistenziale tra la terapia intensiva (ospedale) e la cronicità (medicina territoriale). La scontistica applicata a questi farmaci tramite acquisto centralizzato da parte del SSN è analoga a quella della DD, e permette di salvaguardare la gestione finanziaria del SSN e delle regioni attraverso il contenimento della spesa farmaceutica, assicurando nel contempo il monitoraggio delle prescrizioni in tempo reale e l'alleggerimento della logistica delle farmacie ospedaliere ^[12]. La DPC è stata il canale di distribuzione in maggiore crescita negli ultimi anni, **registrando un aumento del 9,4% nel 2022** rispetto all'anno precedente (**Figura 2**). Questo incremento può essere correlato all'espansione dell'offerta dei farmaci erogati nelle farmacie territoriali, avviata durante l'emergenza sanitaria pandemica con l'obiettivo di ridurre gli spostamenti dei pazienti e favorire un accesso più agevole ai farmaci tramite la rete capillare delle farmacie sul territorio ^[13]. Per il cittadino, la prossimità di accesso delle farmacie territoriali facilita soprattutto le fasce più fragili, evitando in tal modo l'obbligo di raggiungere l'azienda ospedaliera prescrittrice o ASL di riferimento. È possibile tuttavia che si verifichi un doppio passaggio del paziente in farmacia, nel caso il medicinale non sia immediatamente disponibile al ritiro ^[11]. In secondo luogo non è possibile garantire con sicurezza uno stretto monitoraggio dell'aderenza alla terapia anche da parte del farmacista dispensatore, in quanto l'assistito ha la facoltà di ritirare le prescrizioni rivolgendosi a diverse farmacie, non necessariamente la stessa.

La DPC, a differenza della DD, prevede un costo del servizio, ovvero la remunerazione da corrispondere da parte delle Regioni e Pubbliche Amministrazioni agli operatori intermedi, come il Farmacista di Comunità e i distributori intermedi, per l'erogazione dei farmaci. La legge di riferimento 405/2001 ha sancito la possibilità di disciplinare la DPC tramite accordi tra Assessorati alla sanità di ogni singola regione e Associazioni Sindacali delle farmacie convenzionate pubbliche e private. Significativa è la variabilità di tale costo del servizio tra le regioni, con tariffe in media più alte al Centro e minori al Nord, che contribuiscono ad un quadro disomogeneo di spesa per gli stessi farmaci sul territorio nazionale ^[14].

Figura 2 • Spesa per farmaci acquistati dalle ASL nel 2022 in modalità di Distribuzione per Conto (DPC) in valore assoluto (miliardi €)



Fonte: Federfarma. *La spesa farmaceutica nel 2022. Analisi dell'andamento della spesa farmaceutica convenzionata a livello nazionale e regionale;* 2023 Maggio 2023 ^[13].

La Legge 405/2001 ha stabilito la facoltà delle singole Regioni di intervenire sui meccanismi di distribuzione dei farmaci, tramite misure per l'accertamento e copertura di eventuali disavanzi e norme regionali idonee a contenere la spesa. Ne deriva la discrezionalità regionale di optare per una o entrambe le forme distributive tra DD e DPC per le classi di farmaci idonee, che ha tuttavia generato nel tempo una situazione altamente frammentata in termini di modalità di distribuzione di queste stesse categorie di farmaci tra territori. La frammentazione si manifesta con disparità sia a livello regionale che, talvolta, a livello locale tra le ASL all'interno della stessa regione, con un impatto negativo sull'uniformità di accesso dei cittadini a farmaci della stessa categoria ^[4].

Distribuzione Convenzionata (DC)

La DC consiste nella dispensazione di medicinali erogati in regime di convenzione con il SSN da parte di farmacie pubbliche e private. All'interno della farmaceutica convenzionata, rientrano i farmaci di classe A ed eventuali farmaci di classe C che le singole Regioni o Province autonome rendano concedibili a seguito di aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza (LEA) ^[15]. Le farmacie acquistano il farmaco e lo distribuiscono direttamente al consumatore, e vengono successivamente remunerate dal SSN per il servizio con un sistema misto di quote fisse e variabili. La DC è in assoluto il canale più uniforme sul territorio italiano, con criticità limitate. Per un approfondimento sui meccanismi di acquisto e sui trend di spesa della DC si rimanda alla sezione «**APPROFONDIMENTO 1**».

Il modello DC è interessato dalle nuove disposizioni della legge di bilancio 2024, le quali prevedono una modifica delle modalità di distribuzione dei farmaci, associata anche alla revisione del meccanismo di remunerazione delle farmacie convenzionate. L'obiettivo è aumentare il grado di capillarità distributiva dei medicinali, favorendo gli assistiti nell'accesso in termini di prossimità, migliorare l'aderenza alla terapia e governare la spesa farmaceutica per gli

acquisti diretti. Viene dunque introdotto l'aggiornamento del prontuario della continuità assistenziale ospedale-territorio (PHT), che individua l'elenco vincolante di medicinali che, per le loro caratteristiche farmacologiche, possono transitare dal regime di classificazione A-PHT alla classe A (Art. 1, comma 224) ^[7]. Un maggiore utilizzo del canale della DC rispetto alla DD favorirebbe la *compliance* terapeutica grazie al ruolo chiave del farmacista e faciliterebbe l'accesso al farmaco sul territorio. Come conseguenza, si stima che la riduzione di 1,2 milioni di ricoveri impropri dovuti a mancata aderenza alla terapia, possa portare ad un risparmio di 3,7 miliardi di euro al SSN ^[16, 17].

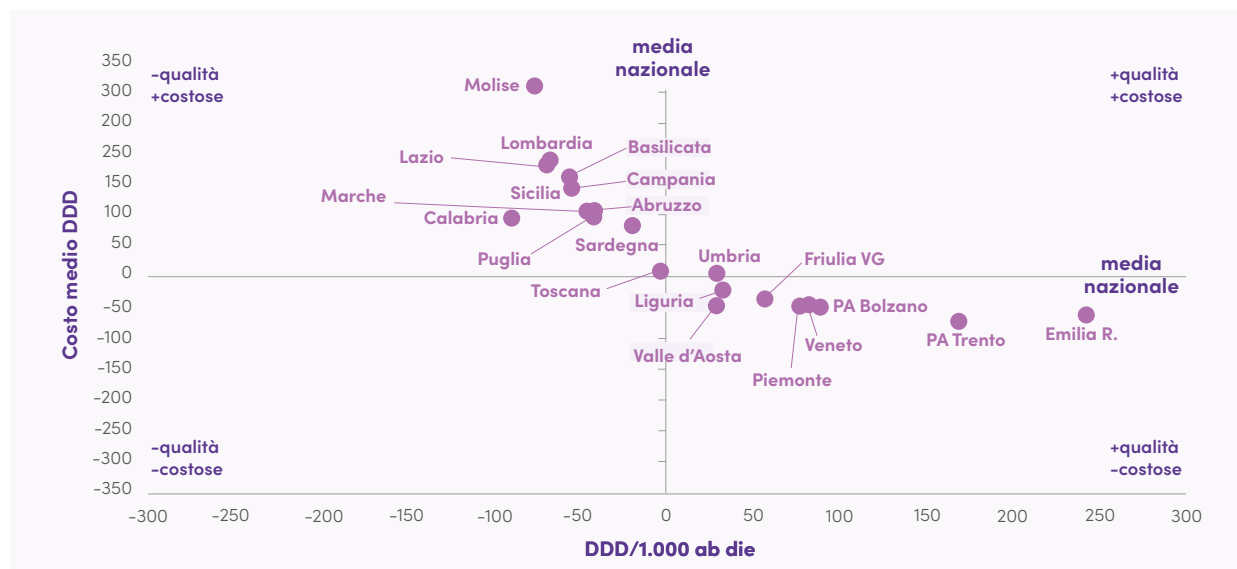
3.1.2 • Eterogeneità delle modalità distributive a livello regionale

Come precedentemente introdotto, la facoltà delle regioni, istituita con legge L.405/2001, di definire il canale di dispensazione tra DD e DPC dei farmaci di classe A e A-PHT ha generato un quadro di eterogeneità sul territorio nazionale nel mix distributivo di farmaci appartenenti a una stessa categoria. Tale problematica è ancora più rilevante considerando che, anche all'interno di uno stesso modello di DD o DPC, sono attualmente in uso forme dispensative ibride tra regioni. Ad esempio, per la DD alcune regioni prevedono la spedizione del medicinale al domicilio del paziente, mentre per la DPC esistono diversi modelli applicabili nella catena logistica di distribuzione ^[18]. Poiché i farmaci utilizzati per l'Epilessia rientrano in prevalenza nelle classi A e A-PHT, una disamina delle caratteristiche e degli effetti della scelta di canale di erogazione, sia esso DD o DPC, risulta essenziale al fine di sviluppare strategie future che possano favorire un accesso più equo e sostenibile alle PcE.

La DD comprende farmaci di fascia A e H che vengono dispensati nei presidi ospedalieri e nelle aziende sanitarie locali. Specificatamente, i farmaci di classe H rappresentano il 65% della spesa della DD mentre l'80% delle confezioni erogate concerne farmaci classificati in A-PHT. Un'analisi relativa all'anno 2020 evidenzia una significativa **variabilità regionale**, in termini di quantità e costo medio dei farmaci erogati in DD (**Figura 3**). Alcune regioni, quali l'Emilia-Romagna hanno, infatti, erogato nel 2020 una maggiore quantità di farmaci a costi più bassi rispetto alla media nazionale. Altre regioni, tra cui Lombardia e Lazio, hanno dispensato, invece, una minore quantità di farmaci in DD rispetto alla media nazionale, ma ad un costo medio più elevato.

All'eterogeneità regionale relativa a farmaci, quantità e spesa per la DD si è aggiunto nel recente periodo lo sviluppo, in diverse regioni italiane, di modalità ibride di DD che prevedono la consegna del farmaco al domicilio del paziente (*home delivery*) seguendo il modello dei Programmi di Supporto ai Pazienti (*Patient Support Program*), che hanno fornito già da diversi anni risultati promettenti nell'organizzazione delle cure al domicilio del paziente.

Figura 3 • Farmaci erogati in Distribuzione Diretta (DD): variabilità regionale per quantità e costo medio DDD 2020

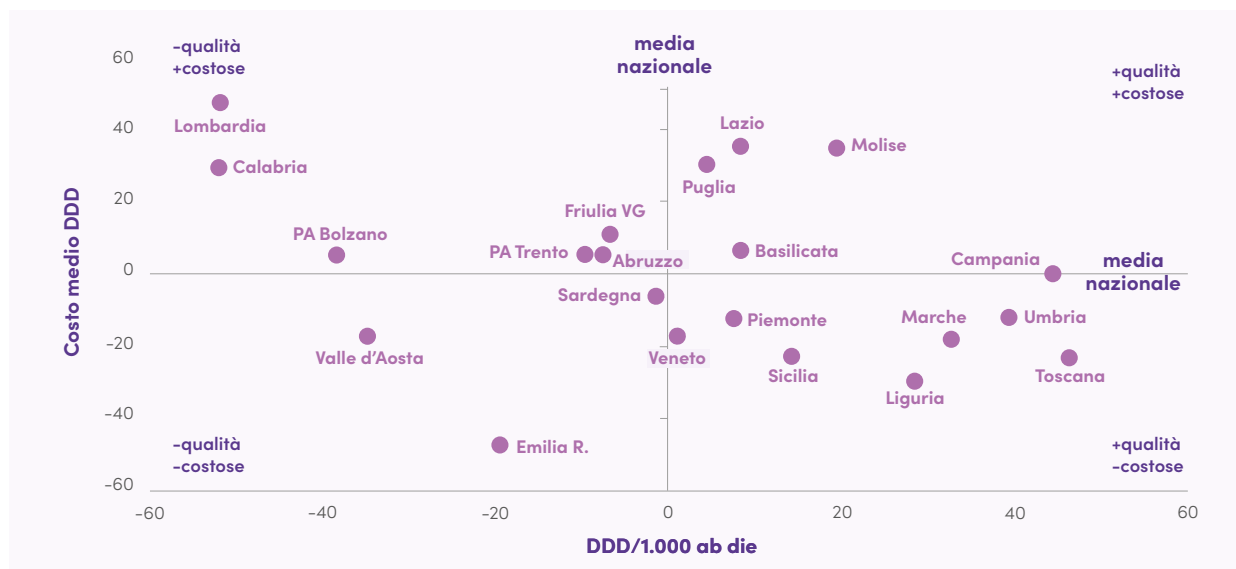


Fonte: AIFA. Indagine conoscitiva in materia di «distribuzione diretta» dei farmaci per il tramite delle strutture sanitarie pubbliche e di «distribuzione per conto» per il tramite delle farmacie convenzionate con il servizio sanitario nazionale e attuazione dell'art. 8 del decreto-legge n. 347 del 2001 (legge n. 405 del 2001). Audizione AIFA del 1 marzo 2022^[19].

La DPC, che prevede la dispensazione attraverso le farmacie convenzionate, si applica quasi esclusivamente ai farmaci classificati in fascia A (96% A-PHT), con circa l'80% delle confezioni destinate al trattamento di pazienti cronici^[14]. In virtù dell'autonomia concessa alle regioni rispetto agli accordi con gli attori della distribuzione, il primo elemento di forte variabilità è rappresentato dal costo del servizio. La situazione più recente registra il costo più basso al Nord con 3,51 € pro capite rispetto al Sud con 6,76 € pro capite, mentre al Centro il costo raggiunge gli 8,86 € pro capite. Così come per la DD, anche la DPC rivela una marcata variabilità regionale nel 2020 sia per quantità di farmaci erogati, sia per il costo medio (**Figura 4**). Inoltre, modalità distinte di logistica di dispensazione sono presenti tra le diverse regioni^[14].

Dal momento che la DPC rappresenta la forma distributiva maggiormente in crescita nel periodo 2018-2022 (**Figura 2**), l'assenza di una tariffa omogenea a livello nazionale negli accordi tra regioni e distributori può costituire un ostacolo significativo per garantire un accesso equo e uniforme ai farmaci di classe A-PHT e la sostenibilità economico-finanziaria dei servizi regionali. Pertanto, alcune azioni concrete sono auspicabili, come l'uniformazione del costo di acquisto a livello nazionale. Ciò consentirebbe al costo della DPC di riflettere un'omogeneità nel processo di dispensazione, armonizzando le scelte regionali e determinando una stabilizzazione dei prezzi a livello nazionale^[12].

Figura 4 • Farmaci erogati in distribuzione per conto (DPC): variabilità regionale per quantità e costo medio DDD 2020



Fonte: AIFA. Indagine conoscitiva in materia di «distribuzione diretta» dei farmaci per il tramite delle strutture sanitarie pubbliche e di «distribuzione per conto» per il tramite delle farmacie convenzionate con il servizio sanitario nazionale e attuazione dell'art. 8 del decreto-legge n. 347 del 2001 (legge n. 405 del 2001). Audizione AIFA del 1 marzo 2022 ^[19].

Il SSN e le Regioni sono dunque chiamati ad acquisire elementi di costo e di tipo tecnico-organizzativo, che possono giocare un ruolo chiave per raggiungere un efficientamento dei meccanismi dispensativi, garantire la sostenibilità finanziaria ed una maggiore omogeneità di cura a livello nazionale.

Apprendere dati precisi sui volumi di consumo e spesa ed identificare meglio le terapie la cui gestione assistenziale e monitoraggio sono possibili a livello territoriale permetterebbe una previsione più accurata dei benefici economici derivanti dalle procedure ad evidenza pubblica per i farmaci identificati. Questo porterebbe ad uniformità della lista dei prodotti erogati in DD e DPC sul territorio e complessivamente ad una migliore *governance* del processo di acquisto e dispensazione dei farmaci ^[8].

L'elaborazione di indicatori *standard* su tutto il territorio per la scelta del canale di distribuzione, oltre all'istituzione di un tavolo tecnico composto dai principali *stakeholder* del sistema, sono dunque ritenuti cruciali per monitorare nel tempo gli effetti dei differenti modelli organizzativi e l'impatto delle modifiche apportate ^[6].

3.1.3 • Impatto dei modelli distributivi nel trattamento della Persona con Epilessia

Le differenti modalità di distribuzione dei farmaci attraverso i servizi di DD e DPC sono in grado di offrire diversi benefici significativi per i pazienti con patologie croniche come le PcE. Tuttavia, la frammentazione e le notevoli disparità regionali precedentemente menzionate devono essere affrontate in una visione complessiva e con priorità, al fine di garantire un'accessibilità capillare ai farmaci su tutto il territorio nazionale.

La **ridefinizione dei modelli distributivi** attualmente presenti in Italia e il loro impatto sui pazienti cronici, tra cui le PcE, è da considerare anche in virtù del PNRR e del Decreto Ministeriale 77/2022. Inoltre, per rispondere al principio di prossimità della cura e dell'assistenza, la Legge di Bilancio 2024 ha previsto la riorganizzazione della modalità di distribuzione di alcuni medicinali, per aumentarne la loro capillarità distributiva e favorire i cittadini nell'accesso ai farmaci. Con cadenza annuale AIFA è chiamata ad aggiornare il prontuario della continuità assistenziale ospedale-territorio, individuando l'elenco vincolante dei medicinali che possono transitare dal regime di classificazione A-PHT alla classe A, e l'elenco vincolante dei medicinali del PHT non coperti da brevetto che possono essere dispensati in regime convenzionale attraverso le farmacie aperte al pubblico. Inoltre, AIFA provvede a cambiare il sistema di remunerazione delle farmacie per il rimborso dei farmaci erogati in regime di SSN che, dal 1° marzo 2024, è sostituito da una quota variabile e da quote fisse (la remunerazione non interviene sul prezzo di vendita al pubblico dei medicinali di classe A, che rimane invece invariato) ^[20]. La Legge si prefigge di riorganizzare la distribuzione dei medicinali associata a un nuovo modello di remunerazione delle farmacie convenzionate, rivedendo dunque un assetto distributivo considerato superato. L'obiettivo è di aumentare la capillarità distributiva, favorire gli assistiti nell'accesso al farmaco in termini di prossimità e affrontare la necessità di una più equa distribuzione dei farmaci sul territorio nazionale.

Da quanto descritto è indubbio che, nella prospettiva dei pazienti, le modifiche introdotte dalla Legge di Bilancio 2024 porterebbero ad un miglioramento del percorso paziente, in considerazione della possibilità di ricevere l'intera terapia in un unico punto di accesso.

Le **linee di indirizzo della Legge di Bilancio 2024** rimodellano vari servizi intermedi rispetto all'assistenza dei pazienti fragili e cronici in Italia, con particolare attenzione all'ambito della territorialità, influenzando anche le future modalità distributive ^[4]. Inoltre, la Legge pone attenzione alla valutazione di parametri quali accessibilità e aderenza terapeutica e di come essi possano subire variazioni in virtù di una transizione da classe A-PHT a classe A. La valutazione degli effetti di un passaggio da una forma distributiva all'altra è applicabile trasversalmente ai medicinali, tuttavia, essa assume una rilevanza maggiore per l'Epilessia, in considerazione delle profonde implicazioni psico-sociali che sono associate a questa condizione e che, come già descritto nel **Patologia, cure e nuove prospettive**, concorrono alla presenza di diversi *unmet needs* ^[21].

I farmaci anticrisi, identificati dal codice ATC N03A[¶], sono categorizzati dal WHO come farmaci essenziali. Questi farmaci, come riportato in **Tabella 1**, sono suddivisi nei seguenti livelli chimici: Barbiturici e derivati (es. fenobarbital e primidone), derivati dall'Idantoina (es. fenitoina), derivati da Oxazolidina, derivati dalla Succinimide (es. etosuccimide), derivati benzodiazepinici (es. clonazepam), derivati da Carbossamide (es. carbamazepina ed eslicarbazepina), derivati dagli acidi grassi (es. acido valproico, tiagabina e vigabatrin), altri anticrisi (es. lamotrigina, levetiracetam, zonisamide, topiramato, lacosamide, cenobamato, brivaracetam, perampanel).

I farmaci anticrisi appartengono in prevalenza alla classe A. Una parte di questi, in particolare le molecole rimborsate più recentemente, è inserita nell'area della continuità terapeutica tra ospedale e territorio PHT, soggetta dunque ai vantaggi economici derivanti da un acquisto centralizzato da parte di ASL e aziende ospedaliere e soggetta a modalità distributive quali DD e/o DPC. In linea con quanto detto in precedenza rispetto all'autonomia delle regioni verso la dispensazione di medicinali di classe A-PHT, la **Tabella 1** testimonia la variabilità nell'utilizzo di DD, DPC o entrambe i modelli per le stesse classi farmaceutiche. Molecole che sono invece rimborsate in Italia da maggior tempo sono, come previsto per il trattamento di patologie croniche che non richiedono ospedalizzazione, inserite uniformemente in distribuzione convenzionata.

[¶]L'Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC), tradotto in italiano come Sistema di classificazione Anatomico Terapeutico e Chimico, è il sistema di codifica utilizzato per la classificazione sistematica dei farmaci ed è creato e mantenuto dal Centro Collaboratore del WHO ^[22].

Tabella 1 • Modalità di distribuzione dei principali farmaci antiepilettici in 6 regioni italiane

PRINCIPIO ATTIVO	CODICE ATC	CLASSE	PHT	CAMPANIA	LAZIO	LOMBARDIA	PIEMONTE	PUGLIA	SICILIA
Eslicarbazepina	N03AF04	A	Sì	DPC	DPC	DD	DPC	DPC	DPC
Perampanel	N03AX22	A	Sì	DPC	DPC	DD-DPC	DPC	DPC	DPC
Brivaracetam	N03AX23	A	Sì	DPC	DPC	DD-DPC	DPC	DPC	DPC
Cenobamato	N03AX25	A	Sì	DPC	DD	DD-DPC	DD	DD	DPC
Lacosamide	N03AX18	A*							
Lamotrigina	N03AX09	A							
Levetiracetam	N03AX14	A							
Fenobarbital	N03AA02	A							
Primidone	N03AA03	A							
Topiramato	N03AX11	A							
Acido valproico	N03AG01	A							
Zonisamide	N03AX15	A*							
Carbamazepina	N03AF01	A							
Etosuccimide	N03AD01	A	NO						
Oxcarbazepina	N03AF02	A							
Fenitoina	N03AB02	A							
Rufinamide	N03AF03	A*							
Tiagabina	N03AG06	A							
Vigabatrin	N03AG04	A							
Felbamato	N03AX10	A							
Stiripentolo	N03AX17	C, NC*							
Gabapentin	N02BF01	A							
Pregabalin	N02BF02	A							
Clobazam	N05BA09	A							

Analisi svolta attraverso Farmadati.it [23]. Laddove non esplicitamente espresso, in caso di classe farmaceutica di tipo A si assume che la modalità di distribuzione del farmaco sia convenzionata; non sono state considerate classi farmaceutiche H di utilizzo ospedaliero. (*) indica non rimborsabilità per alcune specifiche indicazioni terapeutiche.

3.1.4 • Nuovi modelli di efficienza per il futuro

La scelta del modello distributivo, come mostrato in figura 5, determina effetti significativi su:

- **il paziente**, poiché accessibilità e aderenza terapeutica influenzano il percorso e gli esiti clinici. Inoltre, anche eventuali costi indiretti quali trasporto dei pazienti e tempo del *caregiver* per l'approvvigionamento dei farmaci dovrebbero essere considerati;
- **i servizi sanitari regionali**, la cui adozione di modelli differenti ha un impatto sulla sostenibilità economico-finanziaria e sui processi organizzativi d'acquisto e dispensativi. Per esempio, l'adozione della DD si collega al costo del personale e delle strutture per garantire il servizio di dispensazione farmaceutica in ospedale o ASL;
- **il SSN**, in termini di costi complessivi (diretti e indiretti) e di raggiungimento dei risultati di salute previsti dai LEA;
- **la filiera farmaceutica** nel suo complesso, in quanto responsabile delle fasi di spedizione, logistica, stoccaggio e dispensazione dei medicinali. Il profitto, l'organizzazione e l'attività dei distributori intermedi e finali (farmacie) è influenzata dall'adozione di un particolare modello distributivo.

Figura 5 • La scelta del modello distributivo e gli effetti sul sistema



Per efficientare la distribuzione e migliorare l'uniformità di accesso ai farmaci antiepilettici, è possibile fare riferimento alle conclusioni dell'indagine conoscitiva AIFA (marzo 2022) e al documento messo a punto nell'ambito del Congresso Nazionale della Società Italiana dei Farmacisti Ospedalieri (SIFO) del 2023, composto da una pluralità di entità associative di categoria, quali SIFO, Federazione degli Ordini dei Farmacisti Italiani FOFI, Federfarma e A.A.SO. FARM, che affrontano il tema delle necessarie revisioni dei canali Distributivi ^[4, 9,24].

Per i principi attivi in fascia A-PHT come gli antiepilettici precedentemente menzionati, già attualmente dispensati da alcune regioni tramite DPC, è considerato prioritario ottenere un resoconto da parte dei Servizi Farmaceutici Regionali sull'**esperienza acquisita con questa forma di distribuzione**. Tale rapporto potrebbe supportare il processo di valutazione da parte del legislatore verso una maggiore omogenizzazione delle modalità distributive su tutta Italia.

Un ulteriore aspetto riguarda la predominanza della somministrazione orale per i farmaci antiepilettici indicati in precedenza, il che facilita eventuali transizioni da DD a DPC. Va considerata anche la relativa frequenza dei *follow-up* clinici necessari: infatti, in situazioni che richiedono visite specialistiche frequenti, l'adozione della DPC potrebbe risultare meno vantaggiosa; al contrario, essa potrebbe essere più adatta per quei pazienti il cui controllo della terapia farmacologica non richiede continui aggiustamenti della posologia.

In conclusione, indipendentemente dal canale distributivo selezionato per una determinata classe di farmaci, si dovrebbe mirare a uniformarne l'**equa accessibilità a livello italiano**. È importante considerare che in Italia circa la metà dei pazienti non assume regolarmente la terapia prescrittiva, determinando un mancato raggiungimento degli obiettivi di salute, un maggior tasso di ricoveri impropri e una notevole inefficienza per il Sistema nel suo complesso ^[25]. Una maggiore accessibilità ai farmaci sicuramente favorisce l'aderenza al trattamento; tuttavia, è fondamentale integrare questo aspetto nel contesto di tutti i fattori che influenzano il percorso del farmaco, dalla prescrizione e dispensazione fino al monitoraggio continuo.

In generale, la discussione sulla revisione dei modelli distributivi per i farmaci per le PcE si inserisce inevitabilmente in una visione complessivamente più ampia dei percorsi di cura e dei modelli organizzativi a disposizione delle regioni per la gestione della patologia. Per questo motivo, l'implementazione di PDTA rappresenta uno strumento di *governance* dei processi sanitari in grado di integrare gli interventi sanitari richiesti con i modelli organizzativi più adeguati alla Persona con patologia cronica. Nonostante l'importanza di questo strumento, la limitata presenza di PDTA attivi per l'Epilessia sul territorio nazionale ed il limitato monitoraggio di processi ed esiti pongono seri ostacoli al controllo dell'impatto che i differenti schemi distributivi per gli stessi farmaci possono produrre sul percorso terapeutico, soprattutto in termini di efficacia, sicurezza e aderenza terapeutica. Un'indagine sull'Epilessia e sui PDTA è proposta in maggiore dettaglio nel capitolo **3.2 Gestione dell'Epilessia - analisi dei percorsi di cura**.

3.1.5 • Proposte per il futuro dei modelli distributivi: chiarezza informativa e *home delivery*

In aggiunta ad una revisione dei modelli distributivi esistenti, appaiono promettenti nuove modalità di dispensazione già inserite nei modelli attuali, che possono garantire una migliore accessibilità ai farmaci ed integrare le diverse necessità e caratteristiche degli *stakeholders* del sistema. Uno di questi modelli prevede la consegna dei farmaci a **prescrizione specialistica direttamente al domicilio** (*home delivery*) e, durante la pandemia, ha permesso di ridurre l'esposizione al rischio di contagio per anziani e persone fragili con patologie croniche. Con questa modalità dispensativa, i servizi farmaceutici delle strutture pubbliche erogano il medicinale in DD presso la struttura più vicina al domicilio del paziente o allo stesso domicilio per pazienti in condizione di non autosufficienza. L'associazione dell'*home delivery* al canale DD è iniziata ed è stata garantita nel periodo pandemico grazie alla cooperazione *multistakeholder* tra aziende ospedaliere, protezione civile, associazioni pazienti e aziende farmaceutiche ^[26]. Tale forma distributiva a domicilio consente, inoltre, di agevolare i pazienti più fragili, anziani, non autosufficienti e coloro che vivono in aree scarsamente collegate, eliminando la necessità di doversi recare in ospedale per ritirare le terapie. Questo non solo migliora l'aderenza terapeutica, ma allevia i *caregiver* già gravati dal carico assistenziale. Infine, a vantaggio del Sistema Salute, l'*home delivery* fornisce il medicinale al paziente nelle quantità appropriate e nei tempi indicati nella prescrizione ^[27]. Questo approccio si distingue dalla pratica ospedaliera che prevede la consegna di medicinali in grado di coprire più mesi di terapia ai pazienti cronici, che può condurre a sprechi in caso di cambiamenti nella terapia, comparsa di effetti collaterali o decessi ^[18].

È, tuttavia, essenziale riconoscere come la scarsa interazione tra professionisti qualificati possa determinare eventuali rischi sulla corretta aderenza terapeutica ed assunzione dei medicinali. Inoltre, questo sistema non permette un monitoraggio continuo del percorso assistenziale del paziente, a differenza della DD in ospedale, che prevede controlli più frequenti da parte del clinico e del farmacista ospedaliero. Per ovviare a questi svantaggi, la SIFO ha comunicato l'avvio di un progetto per la realizzazione di un'applicazione informatica che, a completamento del servizio logistico di *home delivery*, possa rappresentare uno strumento di monitoraggio dell'aderenza, persistenza ed eventuale comparsa di eventi avversi ^[28]. La condivisione di queste informazioni con i clinici e i farmacisti del centro ospedaliero di riferimento consentirebbe di valutare tempestivamente rivalutazioni cliniche e/o riadattamenti delle terapie farmacologiche.

Attualmente, l'implementazione di servizi ibridi di DD con consegna a domicilio per i farmaci antiepilettici è frammentata ed è più basata da isolate iniziative locali, richiedendo risorse aggiuntive per una sua piena implementazione. Tuttavia, esiste il potenziale per integrare queste iniziative in modo strutturato e uniforme nei programmi di sviluppo dell'assistenza territoriale, in linea con la Missione 6 del PNRR sulle Reti di prossimità e le strutture di telemedicina per l'assistenza sanitaria territoriale, come definito nel Decreto Ministeriale 71. Ciò potrebbe includere la DD dei farmaci direttamente al domicilio del paziente o presso strutture come le Case di Comunità o gli Ospedali di Comunità.

La complessità del panorama illustrato e le molteplici criticità esistenti riguardo all'equità nell'accesso al farmaco per i cittadini, e specificatamente per i pazienti affetti da cronicità quali le PcE, sono accompagnate dall'osservazione che anche una minima modifica al sistema attuale può generare un effetto significativo sull'intera filiera farmaceutica. Ne emerge la necessità di una rinnovata *governance* della farmaceutica e dei modelli distributivi, fondamentale per garantire un sistema stabile da un punto di vista sanitario, organizzativo ed economico. Un quadro normativo chiaro e coerente, sviluppato attraverso un processo consultivo inclusivo con tutti gli *stakeholder* del settore-compresi pazienti, operatori sanitari, industria farmaceutica e autorità regolatorie. Ciò dovrebbe promuovere un accesso omogeneo e funzionale ai farmaci, assicurando che le PcE possano ottenere facilmente i trattamenti necessari, indipendentemente dalla loro posizione geografica o dalle loro risorse economiche. Infatti, nell'ottica di garantire un accesso ai farmaci antiepilettici equo e sostenibile per le PcE, le Regioni dovrebbero effettuare la scelta della migliore modalità distributiva basandosi su metriche e indicatori che mettano il paziente al centro, idealmente considerando:

- **accessibilità**, garantendo idonee numeriche di punti di accesso/centri dispensatori per l'erogazione del farmaco e la loro omogenea distribuzione geografica sul territorio, (pianificati con Servizio Farmaceutico Ospedaliero per la DD e Servizio Farmaceutico Territoriale per la DPC);
- **chiarezza informativa**, garantendo una comunicazione adeguata e esaustiva ai pazienti e ai *caregiver* delle opzioni supporto disponibili sul territorio regionale, con indicazioni chiare e univoche del loro *patient journey* e dei punti di accesso.

APPROFONDIMENTO 1 • Meccanismi di acquisto e *trend* di spesa dei modelli distributivi

MECCANISMI DI ACQUISTO E *TREND* DI SPESA DEI MODELLI DISTRIBUTIVI

Gli acquisti diretti, ovvero DD e DPC, inclusi i gas medicinali, hanno registrato, da dicembre 2018 a dicembre 2022, un aumento della spesa pari al 24,5%. Nonostante nel 2022 vi sia stato un aumento del Fondo Sanitario Nazionale (FSN) e una rimodulazione del tetto della Spesa per Acquisti Diretti (passata dal 6,89% al 7,85% sul FSN), lo sfondamento del tetto è stato solo parzialmente contenuto, con conseguente applicazione dei *payback* previsti a carico dell'Industria e delle Regioni ^[6,29]. La manovra finanziaria 2024 prevede una rideterminazione del tetto di spesa per gli Acquisti Diretti nella misura del 8,5% del FSN e del tetto di spesa per Farmaceutica Convenzionata pari a 6,6% del FSN ^[30, 31]. Gli acquisti diretti, ovvero DD e DPC, inclusi i gas medicinali, hanno registrato, da dicembre 2018 a dicembre 2022, un aumento della spesa pari al 24,5%. Nonostante nel 2022 vi sia stato un aumento del FSN e una rimodulazione del tetto della Spesa per Acquisti Diretti (passata dal 6,89% al 7,85% sul FSN), lo sfondamento del tetto è stato solo parzialmente contenuto, con conseguente applicazione dei *payback* previsti a carico dell'Industria e delle Regioni ^[6, 29]. La manovra finanziaria 2024 prevede una rideterminazione del tetto di spesa per gli Acquisti Diretti nella misura del 8,5% del FSN e del tetto di spesa per Farmaceutica Convenzionata pari a 6,6% del FSN ^[30, 31].

Distribuzione Diretta (DD)

L'acquisto dei farmaci in DD avviene a livello centralizzato da parte del Servizio Sanitario tramite le procedure ad evidenza pubblica che permettono condizioni di acquisto più favorevoli rispetto al canale convenzionato. Il Servizio Sanitario Regionale acquista i farmaci con procedure centralizzate la cui base d'asta è rappresentata o dal prezzo massimo di cessione al SSN (comprensivo delle scontistiche obbligatorie con il SSN ed eventualmente negoziate dalle imprese farmaceutiche con AIFA) o da un *benchmark* con le stazioni appaltanti di altre Regioni. Tale modalità, oltre agli sconti previsti per legge, attiva una reale concorrenza alla scadenza del brevetto, tra originatore e generici o biosimilari con risparmi sul prezzo di acquisto anche superiori al 50%. Ciò permette di perseguire l'innovazione, garantendo accessibilità e sostenibilità finanziaria dei volumi di spesa regionali [8]. Il recente rapporto dell'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali relativo all'anno 2022 ha stimato che, a livello nazionale, la spesa per farmaci in DD ha avuto un'incidenza percentuale del 75,3%, pari ad un valore complessivo di 7,1 miliardi euro e pro-capite di 121,1 euro ^[14]. Una stratificazione rispetto alla spesa per classe di farmaci in DD, rivela che i farmaceutici di classe H rappresentano la quota principale, con un'incidenza per spesa pari al 66,7% e con un valore equivalente di 4,7 miliardi euro; a seguire i farmaci di classe A che incidono sulla spesa per 33,3% con un valore stimato di circa 2,4 miliardi di euro; infine, i farmaci di classe C con una quota marginale pari al 1,3% e un valore di 96 milioni di euro. Relativamente al consumo di farmaci erogati in DD, i farmaci di classe A ne rappresentano la quota principale pari al 56,6%. La spesa relativa a farmaci di classe H ha mostrato un andamento crescente passando da 3,5 miliardi di euro nel 2018 ai 4,7 miliardi di euro nel 2022, probabilmente in ragione dell'aumento del costo medio DDD dei farmaci appartenenti a questa

fascia di rimborsabilità, particolarmente evidente nell'anno 2020 e maggiormente stabile nell'ultimo biennio. Spesa crescente è stata accertata anche per i farmaci di classe C della DD, che sono passati dai 64 milioni di euro del 2018 ai 96 milioni del 2022. Una stratificazione dei farmaci a maggiore spesa in DD secondo categoria ha inquadrato gli antineoplastici e immunomodulatori come categoria a valore più alto (spesa pro-capite pari a 64,61 euro), seguiti dagli antibiotici generali ad uso sistemico (spesa pro-capite pari a 13,77 euro), e farmaci su sangue ed organi emopoietici (spesa pro-capite pari a 11,55 euro).

Distribuzione per Conto (DPC)

L'impatto della spesa per DPC nel 2022 sulla spesa farmaceutica nazionale ha avuto un'incidenza percentuale del 24,7%, per un valore complessivo pari a 2,3 miliardi di euro e un valore pro-capite di 39,8 euro. Analizzando le categorie ATC a maggiore spesa erogate in DPC, i farmaci attivi sul sangue e organi emopoietici costituiscono la categoria a spesa prevalente (spesa pro-capite pari 14,22 euro), seguiti da farmaci attivi sull'apparato gastrointestinale e metabolismo (spesa pro-capite pari 12,24 euro) e farmaci antineoplastici ed immunomodulatori (spesa pro-capite pari a 4,50 euro) ^[14]. Il costo del servizio è molto variabile, con incidenze percentuali rispetto al prezzo SSN che vanno dal 5 al 390%, in media più alto al Centro, seguito da Sud e Isole e minore al Nord. La maggior parte delle regioni presenta costi del servizio «fixed o flat», che rimangono indipendenti dal prezzo del farmaco, mentre un gradiente crescente in funzione del prezzo del farmaco si osserva in alcune regione come Lazio e Marche ^[13].

Distribuzione Convenzionata (DC)

Il Monitoraggio AIFA della Spesa Farmaceutica Nazionale e Regionale relativa al periodo gennaio-dicembre 2022, riporta un valore nazionale di spesa convenzionata** pari a 7,67 miliardi di euro, denotando un lieve aumento (+1,2%) rispetto al 2021 pari a 91,9 milioni ^[29]. I consumi denotano un discreto aumento rispetto al 2021 (+2,1%) così come l'incidenza del ticket totale (+1,4%). Questo *trend* di aumento della spesa si pone in controtendenza rispetto agli anni precedenti: l'analisi storica della spesa, infatti, mostra dal 2018 al 2021 una progressiva riduzione della farmaceutica convenzionata. Il tetto di spesa della distribuzione convenzionata era stato modificato nel 2021 dal 7,96% al 7,0% del FSN, rimanendo dunque capiente nel 2022, dove la spesa convenzionata ha avuto un'incidenza sul FSN pari al 6,43%. Tuttavia, similmente alla DPC, anche la DC presenta alcune differenze circa le strategie organizzative e dispensative delle regioni, con un conseguente impatto difforme sulla spesa farmaceutica. Considerando, infatti, il periodo 2018-2022, un *trend* decrescente della spesa convenzionata si può osservare per Umbria (-8,9%), Abruzzo (-7,7%), Marche (-6,6%) e Liguria (-5,3%), Piemonte (-5,4%) e Lazio (-5,2%). In direzione contraria si pone la Lombardia, che, con un incremento percentuale di spesa convenzionata pari a 5,5%, registra uno sfioramento del tetto regionale insieme a Campania, Basilicata, Abruzzo, Calabria, Puglia e Sardegna ^[32].

** Valore calcolato al netto degli sconti, della compartecipazione totale (ticket regionali e compartecipazione al prezzo di riferimento) e del *payback* 1,83% versato alle Regioni dalle aziende farmaceutiche.

3.2 • GESTIONE DELL'EPILESSIA - ANALISI DEI PERCORSI DI CURA

Executive Summary

Data la difformità di organizzazione ed erogazione dei servizi sanitari nelle diverse realtà regionali, sussiste ad oggi un'area grigia di ricerca rispetto all'utilizzo dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) o al suo mancato utilizzo, verso appropriatezza delle cure ed equità di accesso ai servizi per le PcE nel territorio italiano. E' stata, pertanto, condotta un'indagine per comprendere il ruolo attuale dei PDTA Epilessia in Italia, identificare i requisiti essenziali di tali percorsi e individuare le modalità ottimali per la loro progettazione e piena attuazione.

Questa analisi ha integrato strumenti di ricerca quali-quantitativi: *desk research*, interviste semi-strutturate/*survey* a epilettologi, *content analysis* ed *expert consensus*. La *desk research*, basata sulla revisione della letteratura scientifica e sulla mappatura dei processi, ha identificato i passaggi principali e le aree critiche dei percorsi di cura per l'Epilessia in Italia. Infatti, dall'analisi della letteratura emerge in maniera preliminare una marcata disomogeneità nel panorama nazionale rispetto alla definizione di PDTA per standardizzare l'assistenza delle PcE. In Italia, all'inizio di questa indagine (giugno 2023), erano presenti solo quattro PDTA attivi per l'Epilessia nelle regioni Emilia-Romagna, Lombardia, Veneto e Toscana. Solo successivamente alla chiusura dell'indagine è stato pubblicato anche il PDTA per l'Epilessia di Regione Sardegna (Delib.G.R. n. 11/14 del 30/04/24). È bene tuttavia sottolineare che la presenza formale dei PDTA non equivalga a una loro diretta implementazione; pertanto, l'indagine condotta ha voluto comprendere eventuali criticità e bisogni di intervento anche per una loro effettiva applicazione.

Successivamente a questa *desk research* sono state effettuate interviste singole a 10 *Key Opinion Leaders (KOLs)*, come rappresentanti regionali e di macroarea LICE, appartenenti sia a regioni con PDTA deliberato sia a regioni senza PDTA, permettendo, attraverso una *content analysis*, di raccogliere informazioni sugli *unmet needs*, definire i requisiti minimi per un PDTA Epilessia e delineare azioni concrete per lo sviluppo e l'implementazione. L'analisi dei dati raccolti tramite queste *survey* ha evidenziato diverse problematiche, come la frammentazione della rete, percorsi poco standardizzati, mancanza di risorse e di monitoraggio efficace. Rispetto ai requisiti minimi di un PDTA Epilessia, i risultati delle *survey* hanno chiaramente indicato la necessità di definire con maggior chiarezza le risorse esistenti sul territorio, i modelli di cura, gli attori e le responsabilità all'interno dei PDTA rispetto alle macro-fasi di inquadramento clinico ed epidemiologico, diagnosi, trattamento, gestione e *follow-up*, gestione delle emergenze, integrazione ospedale-territorio, monitoraggio e interventi di natura comunicativa. Per la tematica che riguarda gli interventi e le azioni finalizzati a una progettazione/miglioramento dei percorsi di gestione delle PcE, affrontata nella fase finale di discussione, è emersa la necessità di prioritizzare un'allocazione più efficiente di risorse, coinvolgere il personale amministrativo

per supportare i medici, implementare i processi delle infrastrutture digitali, allineandoli con digitalizzazione e telemedicina secondo il PNRR, rafforzare gli interventi di natura educativa per ridurre lo stigma e gestire le Epilessie in contesti come scuole e luoghi di lavoro.

In seguito, i risultati sono stati condivisi e discussi in una tavola rotonda, dalla quale è emerso un consenso sull'importanza del PDTA per migliorare l'organizzazione delle cure, nonostante la complessità della patologia. L'obiettivo strategico è l'implementazione di PDTA regionali calibrati alle specificità locali, potenziando la collaborazione con le istituzioni e migliorando la gestione delle risorse.

Inoltre, nella *round table*, sono state concordate priorità di intervento a livello *macro* (pubblicazione dell'analisi, definizione di un modello comune di PDTA, valutazione dell'implementazione regionale, stima epidemiologica, analisi dell'impatto economico) e a livello *meso/micro* (coinvolgimento istituzionale, sensibilizzazione dei professionisti, collaborazione con le associazioni pazienti, mappatura dello stato attuale, inserimento di contenuti pratici nei PDTA).

Quest'analisi costituisce un punto di partenza indispensabile e metodologicamente solido per identificare le differenze regionali in Italia, promuovendo la conoscenza delle azioni necessarie per garantire un accesso uniforme e appropriato ai servizi per le PcE.

3.2.1 • Quadro introduttivo

Come ampiamente descritto nei capitoli precedenti, l'**Epilessia** rappresenta una **condizione neurologica cronica, contraddistinta da fenomeni ricorrenti e incontrollati chiamati crisi, che determinano conseguenze neurobiologiche, cognitive e psicologiche con alto impatto sulla QoL** ^[33]. Le PcE hanno, infatti, ridotto accesso alle opportunità educative e incontrano ostacoli verso lo svolgimento delle attività scolastiche e lavorative. Inoltre, l'Epilessia non controllata è spesso associata a significative disfunzioni psicologiche, con una ridotta QoL e con un rischio più alto di morte prematura ^[34]. Le implicazioni significative per la gestione di questa condizione nei settori medico, sociale ed economico rappresentano tematiche attuali per migliorare l'assistenza alle PcE, anche in virtù degli impegni presi dall'UE e dal paese Italia con la WHO per un piano decennale verso il rafforzamento della cura e dei servizi, l'accesso ai farmaci essenziali, il miglioramento della farmacovigilanza, lo sviluppo della ricerca, dell'assistenza e il contrasto alla discriminazione e allo stigma ^[35]. Un **accesso limitato alle cure** e la **mancata appropriatezza dei percorsi sociosanitari** forniti dalle organizzazioni regionali contribuiscono infatti alla permanenza di bisogni insoddisfatti o *unmet needs*, a causa di diverse barriere, quali costi, distanza, tempi di attesa, assenza parziale o totale dei servizi necessari ^[21].

I **PDTA hanno dimostrato di rappresentare un importante strumento per assicurare un'appropriatezza e coordinata presa in carico** dei PcE in quanto permettono di analizzare, riprogettare e monitorare i processi primari, standardizzarli verso la migliore assistenza sanitaria e adattare le LG alle risorse locali, al fine di ottenere delle risposte personalizzate ai bisogni specifici delle PcE ^[36]. In Italia, all'inizio dell'indagine ivi presentata (giugno 2023) erano presenti solo quattro PDTA attivi per l'Epilessia nelle regioni Emilia-Romagna, Lombardia, Veneto e Toscana ^[37]. Solo successivamente alla chiusura dell'indagine (febbraio 2024) è stato pubblicato anche il PDTA per l'Epilessia di Regione Sardegna (Delib. G.R. n. 11/14 del 30/04/24). Numerose informazioni rispetto ai percorsi e ai servizi presenti ad oggi sul territorio italiano per l'Epilessia sono ricavabili dai documenti condivisi da LICE e, in maniera pressoché eterogenea, dalle stesse istituzioni regionali ^[38-41]. Tuttavia, data la difformità di organizzazione ed erogazione dei servizi sanitari nelle diverse realtà regionali, sussiste ad oggi un'area grigia di ricerca rispetto all'utilizzo del PDTA o al suo mancato utilizzo, con potenziale impatto verso appropriatezza delle cure ed equalità di accesso ai servizi per le PcE nel territorio italiano. Ne consegue pertanto che sia fondamentale comprendere il ruolo attuale dei PDTA sull'Epilessia in Italia, identificare i requisiti essenziali di tali percorsi e individuare le modalità ottimali per la loro progettazione e piena attuazione. Inoltre, risulta essenziale condurre un'indagine per esplorare il punto di vista dei principali *case manager* di questa condizione, ossia i medici specialisti in epilettologia rappresentanti delle varie regioni italiane, per ottenere una comprensione effettiva dei bisogni attuali, specifici e diversificati sul territorio nazionale.

Il contesto di sintesi delineato si rivela un ottimo punto di partenza per definire il *framework* di ricerca dell'analisi, partendo dalla specificazione della *research question*. Nello specifico il presente lavoro intende provare a rispondere alla seguente domanda di ricerca:

«Qual è il ruolo attuale dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) per l'Epilessia in Italia, e come possono essere implementati e/o migliorati per ottimizzare la gestione e il trattamento della malattia?»

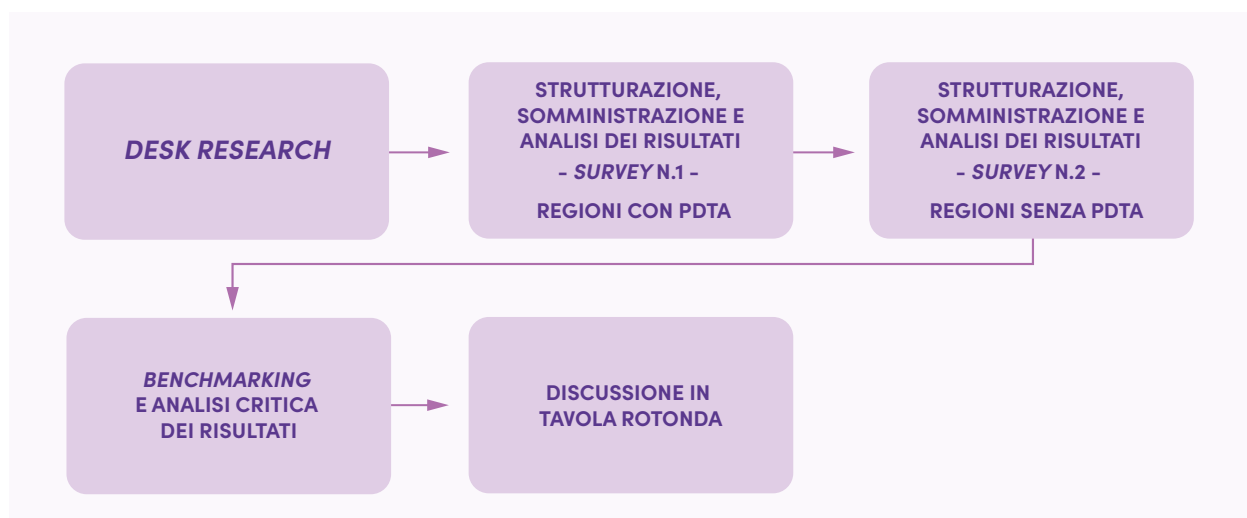
Muovendo da questa *research question*, l'analisi svolta si pone dunque come obiettivo quello di ottenere una rappresentazione realistica delle necessità e degli interventi da adottare all'interno dei differenti contesti regionali rispetto alla presenza, assenza, applicazione e future progettazione ed implementazione di un PDTA Epilessia. È stata pertanto condotta un'indagine semi-qualitativa condotta con specialisti esperti nel campo dell'epilettologia, i quali sono a conoscenza dei percorsi sanitari presenti nelle regioni di rappresentanza del paese Italia.

3.2.2 • Metodologia

L'impianto metodologico della ricerca è basato sui principi di **Value Based Healthcare** e di **Implementation Science Approach** ^[42-44]. Con *Value Based Healthcare* si intende la ricerca di generazione di valore nei confronti del paziente, figura centrale dell'intero processo di ricerca, e con il termine "valore" si definiscono i risultati sanitari per unità di costi ^[44]. Con *Implementation Science Approach* si definisce l'identificazione delle migliori azioni finalizzate a raggiungere l'efficacia dell'implementazione del modello attraverso il coinvolgimento delle figure professionali presenti nel PDTA, in questo caso i referenti LICE, specialisti in epilettologia ^[42,43]. L'indagine adotta una metodologia basata sull'uso di strumenti di ricerca quali-quantitativi quali *desk-research*, interviste semi-strutturate/*survey* ai KOL, *content analysis* ed *expert consensus*, prevedendo il coinvolgimento di clinici specialisti in Epilessia, della società scientifica LICE.

Il disegno di studio è stato articolato secondo gli *step* operativi indicati in **Figura 1**. Ulteriori dettagli metodologici sono forniti nell'«**Approfondimento 1**».

Figura 1 • Step metodologia di analisi PDTA Epilessia



3.2.3 • Risultati

In questo capitolo, sono presentati i risultati dello studio effettuato, in conformità degli *step* indicati in metodologia (**Figura 1**).


3.2.3.1 • *Desk research*

La ricerca *online*, finalizzata a comprendere la **presenza a livello regionale di PDTA Epilessia**, ha permesso la definizione di un primo *output* di ricerca con identificazione delle regioni con presenza di PDTA (Emilia-Romagna, Lombardia, Veneto, Toscana), con assenza di PDTA (Valle d'Aosta, Piemonte, Liguria, Friuli-Venezia Giulia, Trentino-Alto Adige, Marche, Lazio, Abruzzo, Umbria, Molise, Campania, Puglia, Basilicata, Calabria, Sicilia e Sardegna) e individuazione di delibere regionali rispetto alla definizione di un PDTA per l'Epilessia.

Una fase successiva, volta a confermare gli esiti della ricerca *online* attraverso il supporto di un esperto, ha permesso di delineare il reale stato dell'arte. L'*output* finale di questo *step* di analisi è sintetizzato nella tabella seguente.

Tabella 1 • Stato dell'arte rispetto ai PDTA Epilessia in Italia

	Regioni	Stato dell'arte
NORD	Valle D'Aosta	No
	Piemonte	No*
	Liguria	No
	Lombardia	Sì
	Veneto	Sì
	Friuli-Venezia Giulia	No
	Trentino-Alto Adige	No
	Emilia-Romagna	Sì
CENTRO	Toscana	Sì
	Marche	No
	Lazio	No
	Umbria	No
	Abruzzo	No
	Molise	No
SUD	Campania	No**
	Puglia	No
	Calabria	No
	Basilicata	No
	Sicilia	No
	Sardegna	No***



*Il documento preliminare per un PDTA Epilessia, pubblicato dalla Regione Piemonte e dall'Agenzia Regionale per i Servizi Sanitari (AReSS) Piemonte nel 2010, non è stato pubblicato in un Decreto Regionale, né applicato alla pratica clinica ^[46].

**Regione Campania ha avviato un processo per la creazione di un PDTA Epilessia nel giugno 2021, istanza accolta a livello regionale nell'Agosto 2021, ma non proseguita a causa di pandemia di COVID-19 ^[47]. Attualmente è stata completata la fase di ricognizione delle risorse esistenti in Campania, condotta tramite survey.

***In data 5/2/23 è stato rinominato un Tavolo Tecnico col compito di redigere, oltre al PDTA epilessie e stato epilettico, anche un progetto di rete integrata di cure del epilessie. Il lavoro del tavolo è giunto a termine e il PDTA è stata approvato e pubblicato post la conclusione della presente indagine (Delib.G.R. n. 11/14 del 30/04/24).

Dai risultati di questa fase, emerge in maniera preliminare una marcata **disomogeneità nel panorama nazionale rispetto alla definizione di PDTA per standardizzare l'assistenza delle PcE**. È infatti visibile una chiara disparità geografica, con le regioni del nord Italia che hanno già adottato un PDTA Epilessia (Lombardia, Veneto ed Emilia-Romagna) insieme a una regione del centro Italia (Toscana). È bene tuttavia sottolineare che la presenza formale dei PDTA non garantisce necessariamente un'applicazione completa degli stessi. Di conseguenza, l'indagine condotta successivamente è finalizzata a comprendere eventuali criticità e bisogni di intervento per poter assicurare una sua effettiva applicazione. Dalla lettura critica dei PDTA reperiti tramite *desk research* è stato poi possibile identificare le macro-fasi costituenti i percorsi di diagnosi, trattamento e assistenza della PcE. Queste macro-fasi identificate sono state in seguito utilizzate come domini da indagare all'interno delle *survey* N.1 e N.2 somministrate rispettivamente ai referenti LICE delle regioni con PDTA e senza PDTA.

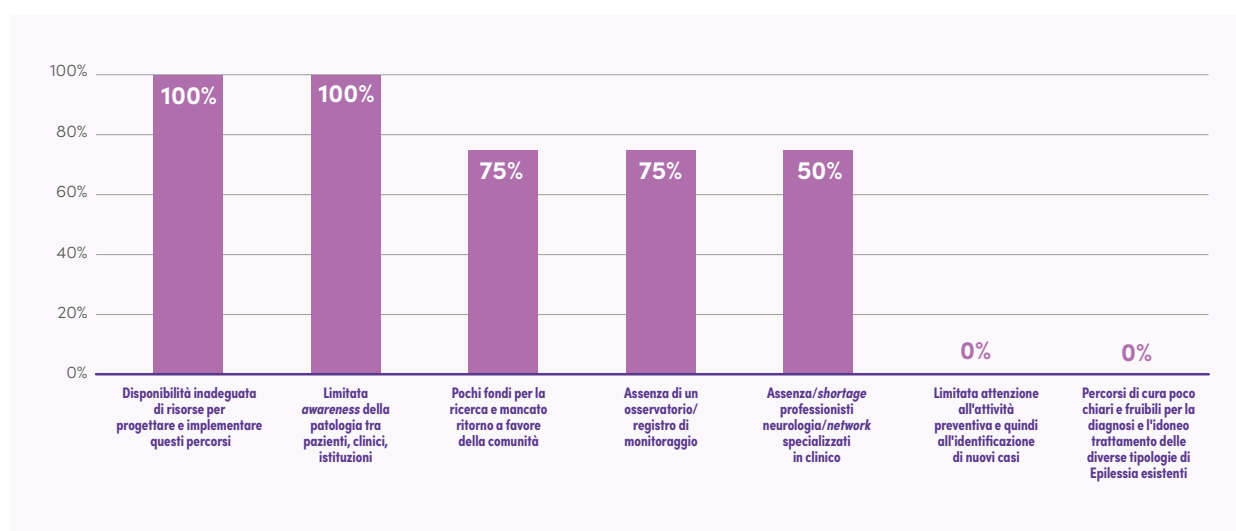
Le 7 macro-fasi indagate sono le seguenti:

- inquadramento clinico ed epidemiologico;
- diagnosi;
- trattamento;
- gestione e *follow-up*;
- gestione delle emergenze;
- integrazione ospedale-territorio;
- monitoraggio.

I risultati della *survey* N.1 e N.2, ottenuti tramite intervista guidata, sono stati organizzati ed esposti secondo un approccio quali-quantitativo, sulla base di quanto descritto in metodologia. Di seguito sono riportate le considerazioni di sintesi delle *survey* N.1 e N.2., i dettagli grafici delle risposte sono invece disponibili negli "**APPROFONDIMENTI 2 e 3**".

Considerazioni di sintesi per i PDTA Epilessia esistenti

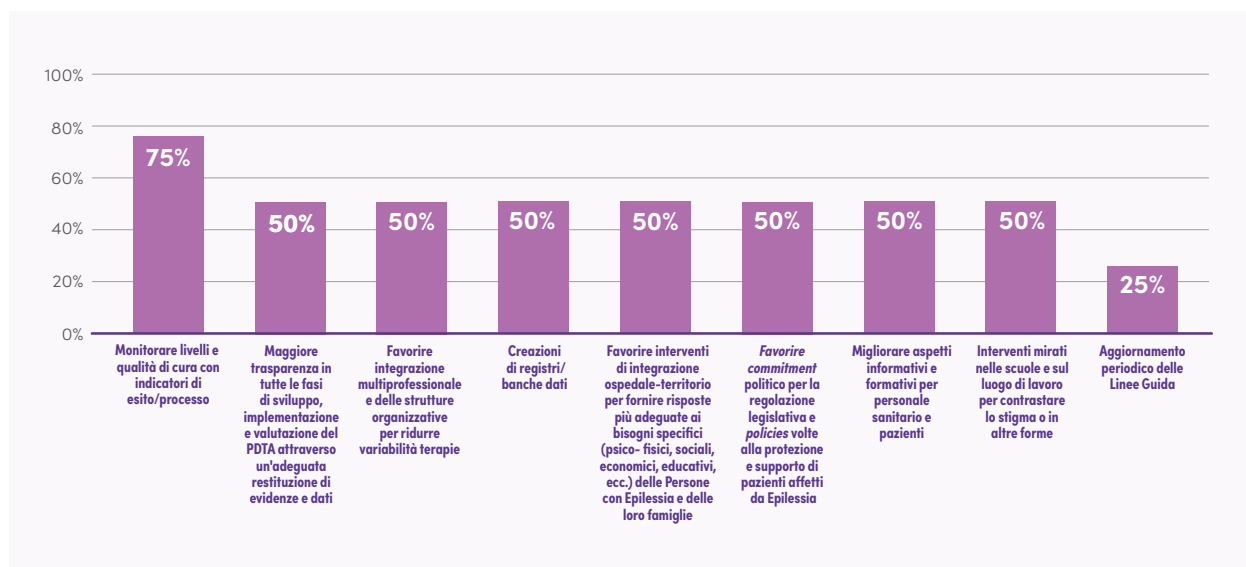
Figura 2 • Criticità per l'implementazione efficace dei PDTA



Le principali **criticità riscontrate e implementazione dei PDTA per l'Epilessia** nelle regioni in cui questo strumento è in uso includono (**Figura 2**):

- «*Inadeguata disponibilità di risorse*» per progettare e implementare i percorsi (100%) – La mancanza di risorse economiche e sanitarie è considerata un limite fondamentale, impedendo lo sviluppo e l'implementazione di percorsi terapeutici strutturati e l'accesso a tecnologie diagnostiche e chirurgiche avanzate o innovative. Si lega anche alla riscontrata «*Scarsità di fondi per la ricerca e mancanza di un ritorno per la comunità*» (75%) – La limitata disponibilità di finanziamenti destinati alla ricerca compromette la possibilità di innovazione e di miglioramento delle terapie, ostacolando il ritorno di benefici concreti per i professionisti sanitari coinvolti e le PcE.
- «*Limitata awareness della patologia*» (100%) – Una insufficiente consapevolezza dell'Epilessia tra pazienti, clinici e istituzioni rappresenta una criticità specifica, portando spesso a una sottovalutazione dei bisogni legati alla gestione della malattia.
- «*Assenza di un osservatorio o registro di monitoraggio*» (75%) – La mancanza di strumenti di monitoraggio sistematico limita la raccolta di dati di *follow-up*, fondamentali per un miglioramento continuo delle cure e per decisioni basate su dati aggiornati.
- «*Carente numero di specialisti in neurologia e nel network clinico*» (50%) – La scarsità di professionisti esperti in epilettologia limita le possibilità di un'adeguata implementazione dei PDTA, ostacolando l'accesso a cure specialistiche.

Figura 3 • Azioni prioritarie per l'implementazione efficace dei PDTA Epilessia

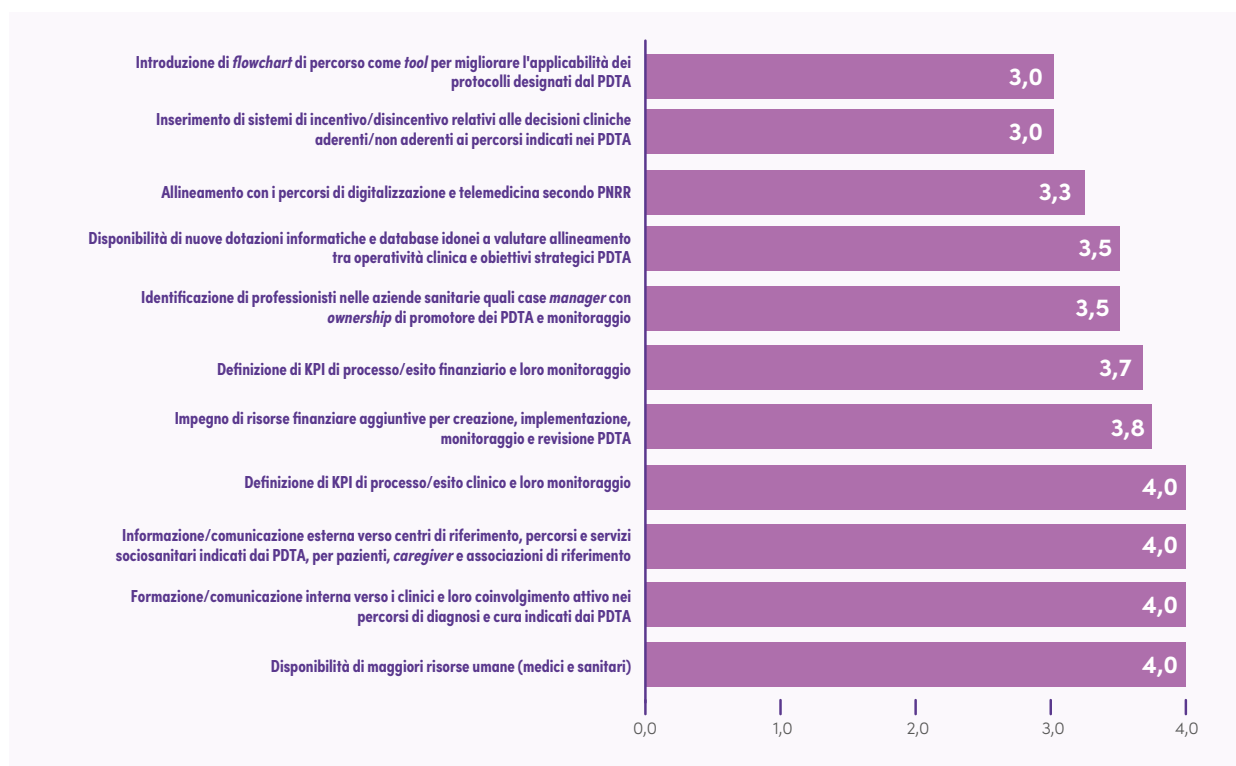


Dall'analisi delle criticità, i referenti individuano con concordanza le **aree d'intervento considerate prioritarie per il miglioramento dei PDTA esistenti** in ambito Epilessia (**Figura 13**): il 75% ritiene essenziale un «**monitoraggio strutturato e sistematico dei livelli e qualità delle cure**» tramite indicatori di esito e processo per valutare l'efficacia dei percorsi terapeutici e garantirne l'adattamento nel tempo, e la metà (50%) sottolinea la necessità di *maggiore trasparenza nelle fasi di sviluppo, implementazione e valutazione dei PDTA attraverso una restituzione di evidenze e dati*» ai professionisti coinvolti, che consentirebbe un accesso continuo a evidenze

aggiornate, migliorando la pratica clinica. Quest'ultima attività si correla con l'importanza attribuita alla «**creazione di registri e banche dati centralizzati**» a livello regionale, per migliorare la raccolta e la gestione dei dati clinici, nonché al **potenziamento «dell'integrazione tra ospedale e territorio»**. Queste misure favorirebbero un approccio multidisciplinare, permettendo di rispondere meglio alle necessità specifiche delle PcE, inclusi aspetti psicologici, sociali e educativi.

Per ottenere tali risultati, **è richiesto «supporto politico e normativo»**, indicato come prioritario dal 50% degli intervistati. La presenza di un *commitment* istituzionale è vista come essenziale per la creazione di **policies a sostegno delle PcE**, con un focus specifico sulle attività di «**contrasto allo stigma**». Sempre il 50% degli intervistati ritiene infatti rilevanti «*programmi di formazione e sensibilizzazione*» in scuole, luoghi di lavoro e associazioni sportive per ridurre lo stigma sociale associato alla malattia. Il *ruolo delle società scientifiche* come la LICE, già impegnata in attività di comunicazione, emerge come cruciale nel sostenere queste iniziative, utilizzando canali digitali e eventi pubblici per ampliare la consapevolezza sulla patologia e sull'importanza dei PDTA, rafforzando così il processo di diffusione della conoscenza.

Figura 4 • Requisiti essenziali per l'implementazione efficace dei PDTA Epilessia



I referenti intervistati delineano, infine, alcuni **requisiti essenziali**, definiti come **priorità fondamentali** per garantire un'efficace implementazione dei PDTA specifici per l'Epilessia (**Figura 4**):

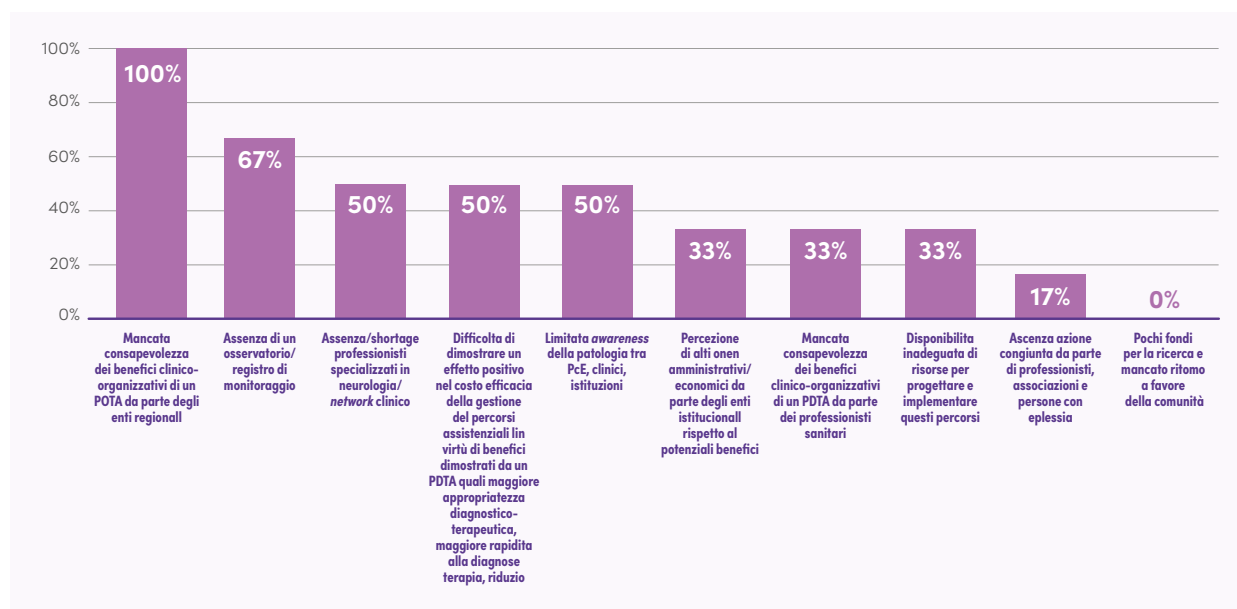
1 • Risorse umane e finanziarie: La disponibilità di adeguate risorse umane e finanziarie è ritenuta indispensabile per la realizzazione e il mantenimento dei PDTA. La carenza di personale limita la possibilità di applicare questi percorsi in modo efficace, mentre fondi aggiuntivi sono necessari per garantire che i processi vengano implementati, monitorati e aggiornati in maniera costante.

- 2 • **Monitoraggio attraverso KPI (Key Performance Indicator):** I referenti concordano sull'importanza della definizione di KPI per valutare sia gli esiti clinici sia quelli finanziari. Un numero limitato di indicatori, misurati in modo costante nel tempo, permette una valutazione continua dell'efficacia del PDTA, lasciando spazio alle singole aziende sanitarie per monitorare ulteriori aspetti specifici.
- 3 • **Comunicazione e coinvolgimento:** È essenziale garantire una comunicazione efficace, sia internamente (coinvolgendo i clinici nei percorsi di diagnosi e cura) sia esternamente (informando centri di riferimento, pazienti e *caregiver* sui percorsi disponibili). Questo approccio contribuisce a una maggiore adesione ai PDTA e alla sensibilizzazione delle parti interessate, agevolando il percorso del paziente.
- 4 • **Infrastruttura tecnologica e digitalizzazione:** L'adeguamento tecnologico, attraverso nuove dotazioni informatiche e l'allineamento con le iniziative di digitalizzazione e telemedicina del PNRR, è considerato un elemento chiave per migliorare la produttività e facilitare la gestione dei dati, favorendo uno scambio informativo efficiente e una maggiore integrazione tra ospedale e territorio.
- 5 • **Strumenti operativi e incentivi:** Infine, l'introduzione di strumenti pratici come *flowchart* e sistemi di incentivo/disincentivo per le decisioni cliniche è ritenuta utile per migliorare l'applicabilità dei PDTA, fornendo un supporto strutturato per le decisioni e l'aderenza ai protocolli.

In sintesi, **il successo dei PDTA dipende da un equilibrio tra risorse adeguate, monitoraggio strutturato, comunicazione efficace e supporto tecnologico.** Questi elementi, combinati, permettono una gestione più coerente e mirata dei percorsi terapeutici, rispondendo ai bisogni dei pazienti e agli obiettivi di cura.

Considerazioni di sintesi per le regioni senza PDTA per l'Epilessia

Figura 5 • Criticità per la creazione di PDTA Epilessia



Le **principali criticità** identificate come ostacoli **alla progettazione e implementazione di un PDTA** per l'Epilessia nelle regioni prive di tale strumento includono (Figura 5):

- «*Mancata consapevolezza dei benefici clinico-organizzativi da parte degli enti regionali*»: segnalata dall'83% degli intervistati, risulta la criticità principale, evidenziando la necessità di sensibilizzazione istituzionale.
- «*Assenza di un osservatorio o registro di monitoraggio*»: citata dal 67%, questa mancanza limita il controllo e la raccolta di dati.
- «*Scarsità di professionisti specializzati in neurologia e nel network clinico*» e «*difficoltà nel dimostrare l'efficacia dell'implementazione di un PDTA in termini di costo-beneficio*» sono indicati dal 50% del campione.

Dall'analisi delle criticità, i referenti individuano le **aree d'intervento considerate prioritarie** per la creazione e l'implementazione di un PDTA per l'Epilessia, dove emergono in particolare:

- 1 • **Collaborazione territoriale**: è considerato fondamentale favorire l'integrazione tra i diversi professionisti sanitari coinvolti nel percorso assistenziale (MMG, PLS), per garantire una gestione omogenea e continua delle PcE.
- 2 • **Documento condiviso**: è ritenuto importante preparare un documento ufficiale che standardizzi i percorsi assistenziali a livello regionale, illustrando sia i benefici per le PcE sia i vantaggi organizzativi per il Sistema Sanitario derivanti dall'adozione di un PDTA.
- 3 • **Impegno politico e legislativo**: il coinvolgimento politico è visto come cruciale per l'attuazione di *policies* di supporto e protezione per le PcE, con l'obiettivo di creare un quadro normativo che agevoli l'implementazione di percorsi assistenziali dedicati.
- 4 • **Monitoraggio della qualità delle cure**: è considerato importante l'utilizzo di indicatori di

esito e di processo per monitorare i livelli e la qualità delle cure, assicurando una gestione efficace e migliorando costantemente gli interventi per le PcE.

5 • Registri e banche dati centralizzate: la creazione di registri e *database* regionali specifici per l'Epilessia è vista come una misura strategica per centralizzare i dati, favorire la ricerca e ottimizzare la pianificazione sanitaria.

Ulteriori aspetti considerati essenziali includono «*l'azione comunicativa*» da parte di clinici, associazioni e PcE, rivolta sia alle istituzioni per sollecitare un intervento attivo, sia alla cittadinanza per ridurre lo stigma sociale legato all'Epilessia. Infine, l'organizzazione di «*congressi e eventi formativi*» è ritenuta fondamentale per promuovere l'integrazione multiprofessionale e ridurre la variabilità terapeutica sul territorio nazionale, espandendo la conoscenza dell'Epilessia tra i professionisti sanitari.

Figura 6 • Requisiti essenziali per la preparazione e implementazione di PDTA Epilessia



I referenti intervistati delineano alcuni **requisiti essenziali** (Figura 6), per garantire un'efficace implementazione dei PDTA specifici per l'Epilessia:

- 1 • Identificazione di *case manager*:** La presenza di professionisti nelle aziende sanitarie che fungano da *case manager*, con una responsabilità diretta nella promozione e monitoraggio dei PDTA, è considerata fondamentale. Questo ruolo aiuterebbe a garantire una gestione efficace e continua del percorso assistenziale.
- 2 • Formazione e comunicazione interna:** Un aspetto cruciale è il coinvolgimento attivo e continuo dei clinici attraverso programmi di formazione e comunicazione interna. Questo mira a garantire che tutti i professionisti sanitari siano informati e consapevoli delle linee guida indicate dai PDTA.

- 3 • Informazione esterna verso la rete di supporto:** La comunicazione esterna verso centri di riferimento, servizi sociosanitari, *caregiver* e associazioni risulta altrettanto rilevante per migliorare la consapevolezza e il supporto fornito alle PcE.
- 4 • Digitalizzazione e telemedicina:** L'allineamento con i percorsi di digitalizzazione e telemedicina previsti dal PPNRR è considerato molto importante per modernizzare e ottimizzare i flussi di lavoro e migliorare l'accessibilità delle cure.
- 5 • Risorse finanziarie e umane:** È necessaria la disponibilità di maggiori risorse finanziarie e umane, oltre a dotazioni informatiche adeguate, per sostenere la creazione, implementazione e revisione periodica dei PDTA.
- 6 • Flowchart di percorso:** L'introduzione di *flowchart* specifiche per i percorsi assistenziali potrebbe migliorare l'applicabilità dei protocolli previsti dal PDTA, facilitando il lavoro dei professionisti.

Inoltre, viene segnalata la necessità di **strumenti di misurazione semplici e concreti**, con pochi indicatori chiari per monitorare l'implementazione del PDTA, che, correlati alla presenza di una rete di comunicazione già strutturata a livello regionale, potrebbero agevolare l'intero processo di adozione e miglioramento continuo.

3.2.3.4 • Analisi critica risultati

Infine, sulla base delle evidenze emerse dalle due *survey* quali-quantitative, è stata condotta una rielaborazione critica in relazione a ai tre principali domini identificati: «*issues & unmet needs, requisiti minimi PDTA Epilessia, azioni e interventi per progettare/migliorare il PDTA Epilessia*».

Come illustrato in **Figura 7**, questi domini sono interconnessi e di seguito presentati secondo una logica di processo: partendo dall'analisi degli *issues & unmet needs* dei percorsi di cura e assistenza dell'Epilessia e dalla definizione globale dei requisiti minimi di un PDTA, è possibile in seguito definire le azioni da adottare per progettare (regioni senza PDTA) e migliorare (regioni con PDTA) questo strumento.

Figura 7 • Modalità di presentazione dei risultati finali



Issues & Unmet Needs dei percorsi di cura attuali

Un accesso limitato alle cure e la mancata appropriatezza dei percorsi sociosanitari forniti dalle organizzazioni regionali possono essere fattori che contribuiscono ai bisogni insoddisfatti (*Unmet Needs*). Questi bisogni insoddisfatti si verificano quando le PcE non ricevono l'assistenza di cui hanno bisogno a causa di diverse barriere, quali costi, distanza, tempi di attesa, assenza parziale o totale dei servizi necessari ^[21]. Le interviste condotte, indagando il punto di vista dei referenti LICE, hanno permesso di ricostruire le criticità presenti sul territorio nazionale rispetto ai servizi di cura e assistenza per le PcE, sia nelle regioni dove un PDTA è già presente, che in quelle che ancora non hanno adottato questi strumenti. I 4 livelli di indagine sono riassunti in **Figura 8**.

Figura 8 • Categorie indagate rispetto a *Issues & Unmet Needs* Epilessia



Negli attuali percorsi di cura

Le regioni che ad oggi non hanno adottato un PDTA Epilessia riportano che la gestione del percorso di cura e assistenza sia caratterizzata in larga prevalenza da una certa variabilità di interventi al di fuori dei distretti e centri di riferimento LICE. Questa mancanza di standardizzazione dei percorsi può rendere difficile l'identificazione degli specialisti idonei, ritardare potenzialmente la diagnosi e ridurre l'appropriatezza dei trattamenti indicati. Inoltre, l'assenza di strumenti come il PDTA e di professionisti riconosciuti per la sua applicazione e monitoraggio complica la stessa valutazione dell'appropriatezza delle cure e dei percorsi, rendendo concreto il rischio di utilizzo subottimale delle stesse. L'eterogeneità di cure e percorsi appare meno presente nelle regioni con PDTA Epilessia attivo, che riportano tuttavia l'esistenza di alcuni *unmet needs* per alcuni sottogruppi specifici di prestazioni, quali alcune procedure di neurodiagnostica, di chirurgia e servizi rivolti a Persone con fragilità, comorbidità e multi-disabilità.

Nelle diverse fasi del percorso

Nelle regioni senza PDTA, l'assenza di un *network* e rete centralizzata appare portare trasversalmente a una ridotta consapevolezza dell'appropriatezza dei servizi offerti: se un controllo dei servizi e della loro qualità appare robusto all'interno dei centri di riferimento specialistici

LICE, una frammentazione della rete è ritrovabile sul territorio. In queste regioni, i referenti riportano che l'inquadramento epidemiologico da parte degli enti centrali non è implementato adeguatamente (anche in quelle con PDTA attivo con sola eccezione della regione Veneto), che diagnosi, trattamento su sottogruppi specifici, *follow-up* ed integrazione ospedale-territorio risultano poco realizzate, mentre comunicazione interna ed esterna e monitoraggio risultano di fatto non implementati. Dalle interviste effettuate con i referenti delle quattro regioni con PDTA, emerge la necessità di implementare più profondamente alcune fasi specifiche, come l'indagine della conoscenza/comprendimento dei PDTA da parte della PcE e *caregiver*, insieme a un bisogno di maggiore integrazione con i servizi sociali per alcune fasce specifiche come la transizione da pediatrico ad adulto, soggetti anziani e/o con disabilità fisiche e psicologiche. Viene rimarcato inoltre che l'indicazione dei centri di riferimento dovrebbe essere maggiormente diffusa e comunicata a cittadinanza ed istituzioni in maniera più sistematica.

Come barriere all'erogazione di servizi

Una riflessione comune emerge dagli intervistati di tutte le regioni sull'inadeguata disponibilità di risorse umane, materiali ed infrastrutturali e sull'assenza, parziale o totale, di un sistema informatico e di tracciamento valido: nel primo caso, il coinvolgimento della regione per l'allocatione di risorse e la programmazione sanitaria, appare essenziale; nel caso del sistema informatico, una mancata interoperabilità di dati può ridurre la capacità di gestione di percorsi contraddistinti da multidisciplinarietà di intervento come quelli per l'Epilessia, rendere difficili monitoraggio e *follow-up*, comportare un mancato ritorno di dati utili a sanitari e organizzazioni per l'inquadramento epidemiologico. Le regioni che implementano PDTA Epilessia riscontrano difficoltà nella comunicazione tra i vari servizi sanitari della regione. Questo problema impedisce un'efficace implementazione del PDTA poiché le strutture sanitarie meno centrali potrebbero non essere informate sui centri specializzati di riferimento, ritardando i rinvii dei pazienti o non seguendo i percorsi stabiliti. Inoltre, è auspicato un maggiore coinvolgimento delle PcE e dei loro *caregiver* verso la comprensione dei percorsi e dei bisogni specifici.

Con quale ruolo per verifica e monitoraggio

Nelle regioni senza PDTA Epilessia ed in larga prevalenza nelle regioni con PDTA Epilessia non sono previsti criteri di verifica degli esiti e dei percorsi di assistenza di PcE o, se presenti, lo sono in maniera molto limitata. Poiché monitoraggio e *follow-up* rappresentano un elemento coesivo di tutti gli strumenti di *governance*, la mancanza di tali indicatori può rappresentare un ostacolo importante verso la risoluzione degli *Unmet Needs*. Una mancata restituzione dei dati ai sanitari e la mancanza di risorse umane ed economiche dedicate a queste attività sono viste come ostacoli importanti. Inoltre, bassa recettività della regione/istituzioni verso l'Epilessia, mancata consapevolezza dei benefici clinico-economico-organizzativi del PDTA da parte degli enti regionali, difficoltà nel dimostrare un impatto positivo di costo-efficacia dalla gestione dei percorsi attraverso applicazione di PDTA, ed assenza di un osservatorio e un *database* centralizzato, sono segnalati dai referenti LICE come ostacoli importanti. È possibile dunque identificare 3 livelli di *unmet needs*, in base alla presenza o assenza di PDTA Epilessia, come indicato in (Figura 9).

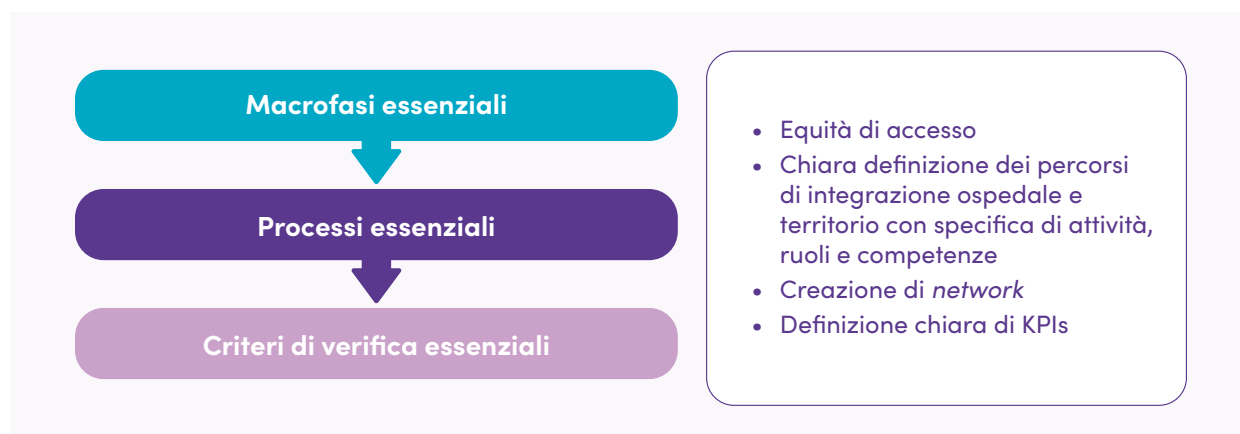
Figura 9 • Livelli di *Unmet Needs* per PDTA Epilessia



Requisiti minimi di un PDTA Epilessia

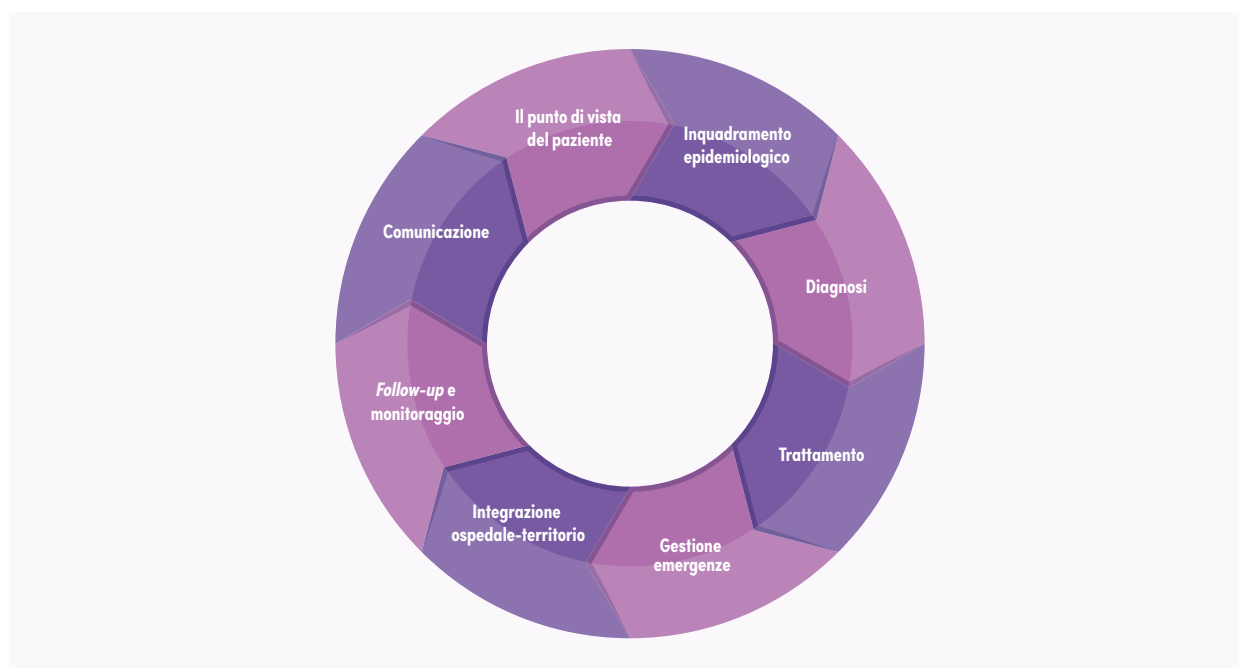
L'analisi dei requisiti minimi di un PDTA Epilessia efficace rappresenta uno *step* fondamentale per definire le caratteristiche, i contenuti, i processi e le misure di verifica essenziali per un PDTA Epilessia. Poiché il PDTA si configura come uno strumento flessibile, capace di adattarsi alle differenti specificità delle organizzazioni sanitarie regionali, è possibile definire sia elementi comuni che aspetti specifici per le regioni italiane.

Figura 10 • *Categorie indagate rispetto a requisiti minimi PDTA Epilessia*



Globalmente, gli intervistati hanno ritenuto importante che un PDTA Epilessia contenga le macro-fasi individuate nella **Figura 11**. Di seguito, si sintetizzano le ragioni che giustificano l'inclusione delle stesse all'interno di un PDTA Epilessia.

Figura 11 • Macrofasi essenziali di un PDTA Epilessia



Macrofasi essenziali

«*L'inquadramento epidemiologico*» è ritenuto essenziale per creare una presa di coscienza del *burden* della patologia da parte degli enti istituzionali ed una programmazione adeguata delle risorse e degli interventi necessari.

«*L'inquadramento diagnostico*» è considerato lo snodo essenziale in un PDTA Epilessia: un'identificazione chiara e tempestiva dei centri e degli specialisti di riferimento è ritenuta fondamentale per l'intero esito del percorso di cura. Due referenti riportano che ciò accade con maggiore facilità quando l'ingresso della PcE avviene tramite il Pronto Soccorso di grandi centri ospedalieri; laddove al contrario il primo interlocutore sia il MMG, è bene che le informazioni su esperti in epilettologia, sui centri specialistici e sul possibile PDTA presente nella Regione siano maggiormente diffusi.

Il «*trattamento*», macro-fase ritenuta altrettanto centrale in un PDTA Epilessia, è stata sviluppata in maniera approfondita dagli intervistati. Una caratteristica considerata essenziale è la distinzione nel trattamento di percorsi in funzione delle patologie e dell'età dei pazienti, con attenzione particolare verso la transizione da pediatrico ad adulto e a soggetti fragili quali l'anziano e la persona con pluridisabilità. Come per la *diagnosi*, anche in questo caso, una chiara identificazione degli attori coinvolti permetterebbe una migliore definizione di figure, tempi e responsabilità, non solo in ambito sanitario, ma anche sociale.

Riguardo la «*gestione delle emergenze*», un referente suggerisce che le LG di emergenza nazionale contengono già linee di indirizzo sugli interventi di primo soccorso ed emergenza e che pertanto questo dominio non debba essere specificatamente sviluppato nel PDTA. Due referenti segnalano che è necessario comunicare con chiarezza il *network* di centri specializzati per prendere in carico le emergenze.

«*L'integrazione ospedale-territorio*», con la presa in carico e l'intervento da parte dei servizi di prevenzione e sociali, seppur considerata essenziale, è ad oggi segnalata come maggiormente problematica. Tuttavia, come già menzionato, una maggiore definizione di ruoli, responsabilità ed interventi, potrebbe aiutare a migliorare questo aspetto e promuovere quei percorsi che prevedono la collaborazione multidisciplinare di professionisti sanitari e dei servizi sociali.

«*Follow up e monitoraggio*» sono ad oggi legati alla definizione dei criteri di monitoraggio degli enti ospedalieri, pertanto possono essere caratterizzati da una certa variabilità. Se teoricamente la presenza di numerosi indicatori permetterebbe una misurazione più consistente delle diverse macro-fasi di cui si compone il PDTA, questo aspetto si scontra con i reali tempi a disposizione dei professionisti sanitari e con la caratteristica di un PDTA quale strumento flessibile. Anche l'esperienza delle regioni con PDTA Epilessia attivo consolida l'idea che l'utilizzo di pochi, ma robusti indicatori concili la necessità di misurare gli interventi a *feasibility* dell'attività.

Rispetto alle fasi inizialmente incluse in un PDTA Epilessia, la *comunicazione* è stata aggiunta successivamente, in quanto ritenuta essenziale da larga parte dei referenti intervistati. Il termine *comunicazione* include più significati e attività correlate, ma si pone come macro-fase determinante per il trattamento di una patologia complessa come l'Epilessia, spesso sottostimata e poco conosciuta da parte di cittadini, sanitari ed istituzioni o contraddistinta da stigma sociale. Anche la «*comprensione e il punto di vista della Persona con Epilessia*» non sono stati inclusi inizialmente nei domini essenziali; tuttavia, alcuni referenti delle regioni con PDTA, hanno suggerito che un'indagine di ritorno che coinvolga chi usufruisce dei servizi e dei percorsi, possa favorire una maggiore comprensibilità di eventuali *gaps* o esigenze specifiche ad oggi non conosciuti. È comunque condiviso dai clinici che alcuni aspetti più tecnici del PDTA possano essere trasmessi alle PcE e ai loro *caregiver* grazie all'interfaccia dei sanitari. L'importanza di condividere le scelte, per esempio sui trattamenti, che impattano notevolmente sulla vita della PcE, emerge da alcuni *paper* qualitativi in letteratura come un fondamentale aspetto di *empowerment* per la ripresa del controllo sulla propria vita ^[48].

Processi essenziali

Rispetto ai processi che possono collegare le diverse macro-fasi sopra identificate, è stato segnalato dalle regioni senza PDTA che è necessaria l'identificazione di professionisti nelle aziende sanitarie quali *case manager* con *ownership* di promotore dei PDTA e monitoraggio, definendo ruoli, responsabilità e tempi di azione. Rispetto alla comunicazione è di comune riflessione che la conoscenza della patologia e dei percorsi sia essenziale da parte di tutti i professionisti del Sistema Sociosanitario. Si ritiene essenziale comunicare che il PDTA non rappresenta una limitazione dell'autonomia professionale, ma piuttosto uno strumento che garantisce una maggiore tutela delle scelte e delle decisioni cliniche. La *feasibility* di applicazione efficace ed efficiente di un PDTA Epilessia si lega all'indispensabilità di maggiori risorse umane per la stesura e l'implementazione del PDTA, che è stato indicato da tutti i referenti come punto essenziale per rendere applicativo e funzionante un PDTA Epilessia. Se un sistema digitale non valido e l'assenza di un *database*, erano stati già indicati come ostacoli alla realizzazione e funzionamento di un PDTA Epilessia, gli intervistati concordano sulla necessità di allineamento con i percorsi di digitalizzazione e telemedicina secondo PNRR, in modo tale da sfruttare gli investimenti già esistenti e in via di programmazione, secondo una direzione coerente di bene-

ficio per l'intero Sistema. Poiché il PDTA è stato segnalato come uno strumento utile a favorire l'interfaccia tra clinici e decisori regionali, non stupisce che, oltre gli indicatori clinici, alcuni referenti abbiano segnalato come la definizione di indicatori di processo/esito finanziario possa essere utile a dimostrare che l'appropriatezza delle cure secondo i PDTA contribuisce a una migliore *governance* regionale in termini di allocazione di risorse. In particolare, laddove il PDTA riesca a facilitare l'accesso delle PcE allo specialista più idoneo con tempistiche più adeguate, potrebbe limitare costi diretti e indiretti più elevati derivanti, ad esempio, da prescrizioni non appropriate (come esami diagnostici o trattamenti farmacologici non conformi alle linee guida), nonché ritardi nella diagnosi e nel trattamento.

Criteri di verifica essenziali

Rispetto ai criteri di verifica, un allineamento con criteri già presenti nelle aziende ospedaliere, un ritorno dei dati ai professionisti sanitari e un coinvolgimento di *top management* ospedaliero ed enti regionali della salute si pongono come requisiti essenziali per non creare carichi di lavoro aggiuntivi delle attività dei sanitari e per rendere i processi di *follow-up* realmente applicabili. Infine, per una implementazione efficace del PDTA, per ogni indicatore scelto sarebbe necessario definire modalità, tempi di raccolta, fonti informative, responsabilità di raccolta e informazione ai livelli decisionali, al fine di promuovere azioni correttive e di miglioramento. Delle possibili misure di *outcome*, indicatori di struttura, che comprendono i requisiti strutturali, tecnologici, organizzativi e professionali (STOP) delle strutture sanitarie, possono mostrare ad oggi eterogeneità tra le regioni. Sarebbe quindi auspicabile l'impiego di requisiti standardizzati a livello nazionale. Gli indicatori di esito, considerati importanti da larga parte del campione intervistato, sono già inclusi nei sistemi informativi aziendali. Essi possono essere inoltre soggetti a numerosi fattori di influenza (genetici, ambientali e socioeconomici). Per tale ragione, l'utilizzo di indicatori di processo quali *proxy* dei risultati dell'assistenza, è auspicabile quando basati su evidenze scientifiche robuste. Indicatori di equilibrio economico, sebbene ritenuti importanti per misurare l'impatto di un PDTA, non sono ritenuti appropriati rispetto a questo strumento e dovrebbero rimanere di responsabilità degli enti centrali.

Azioni e interventi da adottare per progettare/migliorare il PDTA Epilessia

In virtù dell'analisi effettuata rispetto ad *unmet needs* e requisiti essenziali di un PDTA Epilessia, è stato, infine, possibile formalizzare le azioni e le attività necessarie alla costruzione ed applicazione di un PDTA Epilessia. Poiché gli interventi segnalati come prioritari sono numerosi e differiscono in base all'assenza o presenza di PDTA, è qui proposta una classificazione degli interventi secondo una logica sequenziale, che segue i tre livelli identificati di *unmet needs* (Figura 9). L'analisi critica propone inizialmente le azioni necessarie per la progettazione di un PDTA sull'Epilessia per le regioni attualmente prive di tale strumento, al fine di collegare e adattare la rete dei servizi sanitari, attualmente frammentata. Successivamente, è poi definita, per tutte le regioni, una serie di interventi finalizzati all'integrazione dei servizi sociosanitari sul territorio. Infine, si procederà a delineare le azioni necessarie allo sviluppo ed all'ottimizzazione di questo strumento per affrontare le complessità rilevate nelle regioni che hanno già adottato il PDTA. La Figura 12 riassume gli *step* indicati.

Figura 12 • Categorie indagate rispetto ad azioni ed interventi da adottare rispetto a PDTA Epilessia



Progettazione del PDTA: costruzione della rete

Il coinvolgimento attivo della regione nella costruzione e applicazione dei PDTA rappresenta lo snodo primario da affrontare per permettere la realizzazione di una rete comune di servizi connessi tra loro. Rispetto alla sensibilità degli enti regionali verso l'adozione di un PDTA o, in senso ancora più ampio, verso la programmazione sanitaria, una forte eterogeneità è ad oggi presente a livello nazionale. La prima considerazione, condivisa con urgenza da alcune delle regioni prive di PDTA, riguarda la necessità di promuovere una maggiore interazione con le istituzioni regionali al fine di aumentare

la loro disponibilità e favorirne un'azione proattiva. Ciò potrebbe avvenire attraverso diverse modalità, tra cui:

- Condivisione di dati epidemiologici per aumentare consapevolezza del *burden* sanitario;
- Richiesta di tavoli di lavoro tra istituzioni e specialisti con presentazione di documenti di sintesi dei dati sanitari ed economico-sanitari disponibili;
- Promozione di una comunicazione con la regione su temi su cui potrebbe essere maggiormente sensibile, come un focus sull'impatto economico-finanziario positivo raggiungibile con l'utilizzo di un PDTA rispetto ai costi derivanti da inappropriatezza delle cure in sua assenza;
- Promozione dell'associazionismo dei pazienti, attività di *lobbying* e sviluppo degli interventi comunicativi da parte di LICE e Associazioni Pazienti.

Il secondo *step* di creazione di un PDTA Epilessia dovrebbe essere costituito dall'attività di *pianificazione o progettazione (ciclo PDCA)*, con esecuzione delle fasi di: selezione del problema di salute; costituzione del gruppo di lavoro; scelta dei criteri di inclusione ed esclusione dal PDTA; analisi critica della letteratura scientifica; revisione della pratica corrente; valutazione della sostenibilità; stesura del PDTA e sua rappresentazione grafica; pianificazione del sistema di valutazione: indicatori di processo e di esito, *audit* clinico; piano della diffusione, formazione e processo di crescita delle PcE e degli operatori ^[38].

L'integrazione dei servizi sociosanitari e del territorio: azioni comuni

Le attività di seguito descritte sono invece indicate come prioritarie da tutti i referenti sia per le regioni che hanno già in uso il PDTA, sia per le regioni prive di PDTA. Considerato che il primo snodo fondamentale del percorso è l'invio al Centro Epilessia, è indispensabile che la Persona con diagnosi sospetta o già formulata di Epilessia, sia indirizzato dal MMG, dai neurologi ospedalieri o territoriali e dal PLS al centro di riferimento in cui è presente l'epilettologo e il gruppo multidisciplinare costituito da tecnici di neurofisiopatologia, neuroradiologi, neurochirurghi, psicologi, pediatri/neuropsichiatri infantili. Per tale ragione, le attività volte a rendere chiara «*l'identificazione degli attori e del network e a favorire l'accessibilità*» a questi servizi sono ritenute fondamentali. A questo scopo diversi interventi paralleli sono stati proposti: innanzitutto il coinvolgimento, la diffusione e comunicazione di informazioni verso i sanitari potenzialmente coinvolti, siano essi ospedalieri o MMG, PLS, centri di neurologia. Parallelamente una comunicazione esterna che favorisca il riconoscimento e l'accessibilità ai centri specializzati sull'Epilessia da parte dei cittadini è considerata fondamentale. Poiché uno degli elementi critici uniformemente riconosciuto dalle regioni è la connessione ospedale-territorio, *l'integrazione di servizi* che hanno obiettivi e reti differenti, come il sanitario e sociale, non può che prevedere il coinvolgimento attivo dell'Ente Regionale, che è in grado di attivare le risorse idonee e rendere fluido l'organizzazione dell'intero percorso. Larga

parte dei referenti segnala, tuttavia, che sul territorio, non essendoci sistemi di verifica e monitoraggio come nelle aziende ospedaliere, è più complesso applicare i PDTA senza incontrare numerose criticità. Un referente indica che le attività previste dal PNRR per lo sviluppo dei servizi sociosanitari territoriali potrebbero contribuire al miglioramento di questa condizione, a patto che si tenga conto delle differenze regionali rispetto a servizi sociosanitari territoriali, mix pubblico-privato e risorse disponibili. Rispetto alle *risorse e strumenti* necessari, l'esiguità di personale sanitario che deve dedicarsi a numerose attività cliniche potrebbe essere, almeno parzialmente, compensato dalla formazione di personale amministrativo che possa alleggerire gli specialisti da alcune attività non cliniche. È stato suggerito, per esempio, l'istituzione di un gruppo regionale o sovragionale che si occupi della stesura stessa del PDTA rispetto ai contenuti non clinici. Per quanto riguarda le risorse, è segnalata da due referenti la mancanza di tecnologie di neurodiagnostica e per la chirurgia anche in centri specializzati: la destinazione di maggiori fondi e la programmazione sono dunque fondamentali per il reclutamento di risorse umane e l'utilizzo di tecnologie sanitarie adeguate. Nonostante oggi esista una certa eterogeneità sul territorio rispetto alle «*capacità delle dotazioni e dei sistemi informatici*» già in utilizzo, un'alta maggioranza dei referenti indica che un'azione fondamentale per assicurare un coordinamento della rete è l'adozione e l'utilizzo di:

- Registri/banche dati centralizzate per raccoglimento, analisi dati, processi di *audit* e stima epidemiologica, con previsione di un ritorno di dati agli stessi sanitari;
- Una cartella clinica informatizzata univoca e integrata che permetta l'interoperabilità di dati provenienti dalle strutture della rete sociosanitaria;
- Una rete telematica dedicata ai centri per l'Epilessia che consenta un dialogo sia tra i professionisti sia con i pazienti, riducendo quando possibile la necessità di quest'ultimi di spostarsi sul territorio, grazie a telemedicina.

Nondimeno, un sistema digitale efficiente che supporta numerose fasi di un PDTA Epilessia, può rivelare ed oggettivare criticità che ad oggi sul territorio sono presenti, ma che non sono facilmente identificabili per assenza di strumenti di *governance*, oltre che valutare se esiste una mancanza di allineamento tra raccomandazioni contenute e prestazioni erogabili.

La gestione della complessità: multidisciplinarietà ed interventi selettivi

Dal punto di vista dei referenti con PDTA Epilessia attivo nella propria regione, la complessità di gestione di alcuni sottogruppi particolari di popolazione, richiede uno sviluppo ulteriore dei contenuti del PDTA. Alcune aree come la transizione da pediatrico ad adulto e soggetti fragili, quali l'anziano e/o con multi-comorbidità, necessitano di interventi volti a favorire la «*collaborazione multidisciplinare*» da parte di professionisti sociosanitari e dei servizi sociali. La definizione del percorso, degli attori coinvolti e delle attività da implementare per questi bisogni, dovrebbero essere pertanto maggiormente dettagliate nei PDTA Epilessia. La comunicazione si pone come parte inte-

grante di un PDTA Epilessia, anche in virtù del basso livello di consapevolezza legata a questa patologia da parte di sanitari, cittadini e istituzioni. Internamente, per alcuni intervistati, il PDTA dovrebbe prevedere delle attività di «*formazione e informazione verso il personale medico e sanitario*» potenzialmente coinvolto, includendo oltre alle figure chiave ospedaliere quali epilettologi e neurologi, anche MMG ed infermieri del territorio, attraverso incontri, corsi di formazione ECM e diffusione di informazione agli specializzandi. Questa formazione può aiutare a rendere note le indicazioni contenute nei PDTA, che si basano su raccomandazioni con evidenza scientifica: per esempio, per casi selezionati, è noto dalla letteratura un sottoutilizzo degli interventi chirurgici, nonostante evidenze di efficacia e sicurezza ^[49].

Nel quadro dell'Epilessia, lo stigma determina un alto e negativo impatto dal punto di vista sociale, contribuendo al peggioramento stesso dello stato biopsicosociale della PcE ^[50]. Per tale ragione, nel PDTA Epilessia, a fronte delle iniziative già esistenti sul territorio nazionale da parte delle associazioni pazienti e LICE, è necessario, secondo i referenti, avere come obiettivo un profondo cambiamento culturale a partire dall'infanzia attraverso «*interventi mirati nelle scuole, nelle associazioni sportive e luoghi di lavoro*», anche attraverso altri canali di comunicazioni efficaci (per esempio social media, eventi fisici, ecc.) e secondo obiettivi, modalità di raggiungimento e azioni programmate in maniera sistematica. È bene inoltre ricordare che in alcune realtà regionali non sono presenti Associazioni Pazienti, con indebolimento delle possibilità di richiedere miglioramento della presa in carico e cura dei pazienti. Una più facile comunicazione tra professionisti, PcE e familiari ha permesso in alcune esperienze documentate il miglioramento della gestione delle crisi: per esempio, nell'ambito del progetto «*La scuola non ha paura delle crisi*» promosso dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, avviata nel 2016 in collaborazione con LICE, incontri periodici hanno preparato gli insegnanti ad affrontare le crisi epilettiche ^[51]. Grazie alle competenze acquisite, gli episodi critici sono stati gestiti in maniera idonea, riducendo il numero di accessi impropri al Pronto Soccorso. Ecco dunque come il PDTA, grazie alle attività di comunicazione programmate al suo interno, influenzi positivamente le altre fasi del percorso in esso contenute, con vantaggi sulla PcE (gestione adeguata dell'emergenza), sulle strutture (minori accessi in Pronto Soccorso) e sull'intero Sistema Salute (miglioramento dell'efficienza e capacità di gestione dei servizi sanitari). Di enorme importanza è naturalmente la comunicazione qualitativa tra gli specialisti medici e le PcE e familiari: tempi di visita adeguati, *medicina narrativa* e condivisione delle scelte sui trattamenti, sono stati identificati come fattori positivi per la PcE ^[52]. Un PDTA Epilessia dovrebbe dunque essere allineato a queste linee di indirizzo. La valutazione della comprensione del PDTA da parte delle PcE e dei loro familiari è infine auspicata per favorirne il coinvolgimento e intercettare eventuali bisogni.

In merito alle tutele legislative specifiche per le PcE, un referente sostiene la crucialità di un intervento normativo a livello nazionale. Tale intervento dovrebbe inserirsi in una riforma complessiva volta all'integrazione delle cure e all'implementazione di PDTA

regionali. Il ruolo attivo della regione per un *commitment* politico verso la regolazione legislativa e per la strutturazione di *policies* dedicate è considerato importante da metà del campione delle regioni con PDTA.

3.2.3.5 • Considerazioni di sintesi emerse dalla tavola rotonda

Il contenuto delle interviste e dell'analisi critica precedentemente descritte è stato approfondito in una tavola rotonda con referenti regionali LICE, il Presidente Nazionale e il *Past President* (alla data di svolgimento della tavola rotonda), che ha permesso di sintetizzare e consolidare i risultati emersi. Il confronto ha fornito una visione d'insieme della situazione regionale, identificando bisogni insoddisfatti (*unmet needs*), requisiti essenziali per un PDTA Epilessia, e azioni operative rapide.

Emerge consenso unanime sul **ruolo cruciale del PDTA nell'Epilessia** come strumento fondamentale per organizzare e migliorare i percorsi di cura, tenendo conto delle specificità regionali e della complessità della patologia. L'implementazione di PDTA regionali per l'Epilessia è ritenuta essenziale per affrontare le esigenze specifiche della malattia, riportando **vantaggi** quali:

- **Facilitazione del dialogo con le istituzioni regionali:** Il PDTA rende più agevole la comunicazione e la collaborazione con le istituzioni, permettendo di avanzare richieste di supporto mirato, ad esempio per risorse, tecnologie o personale. Questa collaborazione strutturata è vista come essenziale per colmare lacune assistenziali e per indirizzare investimenti specifici, come quelli per la chirurgia dell'Epilessia.
- **Migliore governance e ottimizzazione delle risorse:** Attraverso il PDTA, è possibile pianificare in modo più efficiente gli investimenti e la distribuzione delle risorse riducendo sprechi e sovrapposizioni, come nel caso della chirurgia dell'Epilessia. Questo aspetto è particolarmente rilevante per l'organizzazione delle reti di assistenza, come la creazione di centri specializzati, che possono ridurre la frammentazione dei servizi e garantire uniformità nel trattamento.
- **Standardizzazione dei percorsi assistenziali:** Un PDTA strutturato favorisce la creazione di un percorso assistenziale uniforme per le PcE, minimizzando le disparità tra le diverse aree geografiche. La standardizzazione consente di definire criteri chiari per la presa in carico, il *follow-up* e l'accesso a servizi di diagnosi e trattamento, facilitando così la gestione delle PcE in maniera coerente su tutto il territorio.

Persistono però delle **sfide e ostacoli alla corretta implementazione** e applicazione di questi strumenti:

- **Collaborazione limitata e difficoltà di dialogo istituzionale:** Una delle principali criticità emerse riguarda la scarsa cooperazione tra gli attori coinvolti nei PDTA e le difficoltà nel coordinarsi con le istituzioni regionali, che spesso operano con priorità e risorse differenti. Senza un dialogo continuo e un coordinamento efficace, l'implementazione del PDTA rischia di rimanere incompleta o non uniforme.

- **Carenza di dati e disomogeneità tra i centri:** La mancanza di dati epidemiologici aggiornati rappresenta un ulteriore ostacolo, limitando la possibilità di pianificare interventi basati su evidenze solide. Inoltre, la variabilità nel riconoscimento dei centri di eccellenza e l'assenza di criteri uniformi per valutare l'efficacia dei PDTA rendono più difficile assicurare che ogni regione adotti le stesse pratiche di qualità.
- **Contenuti pratici poco efficaci:** Molti dei contenuti operativi dei PDTA attuali risultano teorici e poco applicabili nella pratica quotidiana. Per rendere il PDTA realmente utile, è necessario sviluppare strumenti pratici, come linee guida operative e protocolli adattabili alle singole realtà locali e allineati rispetto alle prestazioni realmente erogabili, che agevolino il lavoro dei professionisti sanitari e ne migliorino l'efficacia.

Nonostante queste criticità, l'analisi condotta dimostra dei punti di forza importanti quali la partecipazione diffusa degli esperti, indice di forte interesse verso il tema, e l'approccio metodologico solido, utili per supportare l'adozione e implementazione dei PDTA, dimostrando i vantaggi concreti dell'iniziativa.

Inoltre, è stato possibile concordare con gli esperti le **priorità di intervento** facendo un distinguo **in funzione del livello di azione**. Le azioni implementabili a **livello macro** per migliorare l'accesso e l'uniformità dei percorsi assistenziali per le PcE in Italia includono:

- Pubblicare e divulgare i risultati dell'analisi per sensibilizzare sul tema.
- Definire un modello comune di PDTA Epilessia, basato sui migliori esempi esistenti e adattabile alle varie realtà regionali.
- Valutare lo stato di implementazione dei PDTA nelle regioni, effettuando una stima epidemiologica precisa tramite strumenti come il sistema ACG, e analizzare l'impatto economico del PDTA, con l'obiettivo di identificare indicatori di monitoraggio per valutare costantemente la qualità e l'efficacia del percorso.

A **livello meso/micro** è invece stato suggerito di:

- Promuovere un dialogo istituzionale con comunicazione efficace tramite LICE per favorire il coinvolgimento delle regioni.
- Sensibilizzare le figure professionali coinvolte, facilitando la comunicazione tra medici, pazienti e associazioni di riferimento.
- Mappare lo stato di implementazione del PDTA per ogni regione e aggiornare i contenuti del PDTA con strumenti pratici, utili per la gestione quotidiana della rete assistenziale.

Per implementare efficacemente questi interventi, è cruciale ottenere il consenso di tutti gli attori coinvolti nel PDTA. Senza un accordo condiviso, il rischio è che i PDTA rimangano inoperativi e che venga compromessa l'uniformità dei percorsi assistenziali per l'Epilessia.

Infine secondo il gruppo, i **next steps operativi** si delineano in:

- **Pubblicazione e diffusione dei risultati:** La pubblicazione dei risultati della presente analisi, inclusi gli studi epidemiologici ed economici, fornirà una base documentata per orientare decisioni future e per allocare le risorse in modo mirato.

- **Definizione di un modello comune di PDTA:** Lo sviluppo di un modello condiviso a livello nazionale permetterà di armonizzare le pratiche assistenziali, garantendo a tutte le PcE accesso a trattamenti e percorsi uniformi e basati su evidenze.
- **Analisi delle specificità regionali:** Valutare il posizionamento di ciascuna regione aiuterà a identificare le aree più critiche e a focalizzare gli interventi dove sono maggiormente necessari.
- **Organizzazione di workshop formativi multidisciplinari:** La formazione continua per i professionisti sanitari, attraverso *workshop* mirati, faciliterà la condivisione delle conoscenze e la collaborazione tra le varie figure coinvolte, migliorando la qualità complessiva dell'assistenza.

In conclusione, questi passi rappresentano un'opportunità fondamentale per rendere più omogenea e appropriata l'assistenza per le PcE in tutta Italia. Attraverso una struttura condivisa e un impegno coordinato tra istituzioni e professionisti, sarà possibile fornire un supporto più efficace e rispondere meglio ai bisogni delle PcE, garantendo così una maggiore equità di accesso ai servizi di cura e assistenza.

3.2.4 • Considerazioni conclusive e direzioni future

L'analisi sviluppata si distingue per il valore aggiunto di alcuni aspetti chiave. Anzitutto, la solidità metodologica rappresenta un pilastro fondamentale grazie a un approccio rigoroso e ben strutturato, l'indagine ha prodotto risultati affidabili, offrendo una base solida per decisioni future. La definizione sequenziale delle fasi ha inoltre facilitato l'identificazione di *best practice* e il *benchmarking*, ottimizzando i risultati.

Un altro punto di forza è stato il coinvolgimento di esperti referenti di diverse regioni italiane, che ha garantito una prospettiva ampia e adattata alle specificità regionali. Questo approccio ha permesso di cogliere sfide e opportunità in modo inclusivo, migliorando la pertinenza delle soluzioni proposte.

Infine, tra i risultati tangibili, l'analisi ha prodotto raccomandazioni concrete per azioni e politiche, capaci di tradurre conoscenze in interventi reali e utili per gli *stakeholder*.

Tuttavia, l'indagine presenta alcune limitazioni. Basandosi esclusivamente sul punto di vista di referenti con *background* clinico, rappresentativi della LICE, essa potrebbe non riflettere appieno tutte le complessità della gestione dell'Epilessia in Italia. La partecipazione di altri attori, come ricercatori, pazienti e *caregiver*, potrebbe infatti offrire prospettive complementari.

Questa analisi costituisce quindi un primo, indispensabile passo per identificare le eterogeneità territoriali e promuovere un accesso uniforme e appropriato ai servizi per PcE. È auspicabile proseguire con una nuova fase di ricerca, coinvolgendo tutti gli attori dei percorsi sociosanitari delle PcE in Italia, per approfondire contenuti, limiti e applicabilità dei PDTA. L'obiettivo finale è identificare i percorsi di diagnosi, cura e assistenza più idonei e fondati su evidenze scientifiche, rispondendo ai bisogni reali dei pazienti che convivono con questa patologia.

APPROFONDIMENTO 1. Note metodologiche

NOTE METODOLOGICHE

Desk research

In questa prima fase è stata condotta una ricerca della letteratura scientifica e divulgativa presso le banche dati biomediche (MEDLINE, EMBASE, SCHOLAR), le fonti principali sull'Epilessia in Italia (LICE) e i siti istituzionali regionali, incentrata sui PDTA Epilessia in Italia. Nel dettaglio, la ricerca ha avuto come obiettivo la definizione dei macro-*step* (fasi) dei percorsi e delle aree grigie che caratterizzano i PDTA Epilessia esistenti in Italia. Lo strumento della mappatura di processo o *process mapping* è stato utile allo svolgimento di questa fase preliminare di indagine, consentendo di definire i percorsi sottostanti alla gestione dell'Epilessia e le aree grigie esistenti ^[45].

Strutturazione e somministrazione survey N.1

Questa fase ha previsto la strutturazione della *survey* N.1 e la sottomissione della stessa tramite intervista *one-on-one* ai 4 referenti LICE delle regioni con un PDTA Epilessia esistente, ovvero Lombardia, Emilia-Romagna, Toscana e Veneto, con l'obiettivo di definire i requisiti minimi di un PDTA regionale. Nel dettaglio, l'analisi effettuata tramite *desk research* ha permesso di costruire i domini di indagine della *survey* N.1, la quale si compone di 16 domande totali con 7 domini che hanno focus su: contenuti PDTA (1 domanda), fasi del percorso (3 domande), barriere ed azioni efficaci (3 domande), fattori critici di successo (3 domande), verifica applicazione (2 domande), aggiornamento PDTA (1 domanda), considerazioni di sintesi (3 domande). Il questionario semi-chiuso, utile alla raccolta sia di dati quantitativi che di quelli qualitativi, è stato disegnato con 16 domande totali, di cui 13 a risposta chiusa e 3 domande a risposta aperta, con possibilità di commento libero da parte dell'intervistato. La *survey* ha previsto una somministrazione guidata, mediante intervista della durata di 60 minuti circa. Al termine delle interviste, è stata eseguita un'organizzazione delle risposte semi-chiuse per facilitare la successiva analisi critica, rispettando la suddivisione delle domande nei sette domini indicati.

Strutturazione e somministrazione survey N.2

Questa fase ha previsto la strutturazione della *survey* N.2 e la sottomissione della stessa tramite intervista *one-on-one* ai 6 referenti LICE delle regioni senza PDTA Epilessia, al fine di indagare la gestione delle PcE, evidenziare *issues* e *unmet needs* nella propria regione e condividere i requisiti minimi di un PDTA precedentemente individuati. Per mantenere la coerenza metodologica dell'analisi, la classificazione delle domande ha sempre seguito i 7 domini identificati nella prima *survey*. Una ridefinizione delle categorie di domanda, appartenenti ciascuna ai domini principali, è stata invece effettuata per allineare il disegno della *survey* N.2 alle caratteristiche delle regioni senza PDTA e all'obiettivo finale del progetto: nel dettaglio, la sezione "contenuti dei PDTA" è stato rimodulata come "Status quo attuale della presa in carico e gestione della Persona con Epilessia" con 3 sottodomini di indagine; le "fasi del percorso" hanno previsto una domanda sulle fasi teoriche e una domanda sulle azioni desiderate; nel dominio "verifica applicazione" è stata introdotta un'indagine aggiuntiva

sulle misure di *outcome* pratiche. In questo modo, l'analisi comprensiva di status quo, desiderato e azioni da adottare, inquadra ogni macroregione rispetto a livello di creazione ed implementazione del PDTA e può guidare la discussione finale in tavola rotonda verso un processo personalizzato di *decision-making* dei *next step* operativi.

Infine, rispetto all'obiettivo di definizione delle caratteristiche essenziali di un PDTA Epilessia, i dati emersi dalla *survey* N.1 sono stati presentati in sintesi ai referenti della *survey* N.2, per favorire un processo di *benchmarking* con le regioni che hanno già in adozione il PDTA Epilessia. Il questionario semi-chiuso è stato disegnato con 18 domande totali, di cui 15 domande a risposta chiusa e 3 domande a risposta aperta.

La *survey* ha previsto sempre un'intervista della durata di 60 minuti circa. Le sei interviste sono state effettuate nei mesi di gennaio e febbraio 2024. Al termine delle interviste, come per la *survey* N.1, è stata condotta un'organizzazione delle risposte semi-chiuse per facilitare la successiva analisi critica, rispettando la suddivisione delle domande nei 7 domini di studio.

Analisi critica risultati

Nell'effettuare questa analisi critica, il *file rouge* seguito fa riferimento all'obiettivo di questa analisi, ossia la raccolta di evidenza utili (i) alla definizione dei requisiti minimi di un PDTA Epilessia, (ii) all'evidenziazione di *issue and unmet needs* e (iii) all'indicazione delle azioni necessarie per il loro sviluppo ed implementazione. Tali evidenze saranno oggetto di condivisione e discussione di un tavolo di lavoro finalizzato a consolidare il *know-how* acquisito.

Ciò premesso, a livello metodologico l'analisi critica ha previsto due *step* successivi:

- Analisi quali-quantitativa di sintesi dei risultati ottenuti comparando gli output della *survey* N.1 con quelli della *survey* N.2;
- Elaborazione ed organizzazione delle risposte rispetto alla definizione finale *issues & unmet needs*, di requisiti essenziali, e delle azioni necessarie per l'effettiva costruzione (regioni senza) o miglioramento (nelle regioni con) di PDTA Epilessia.

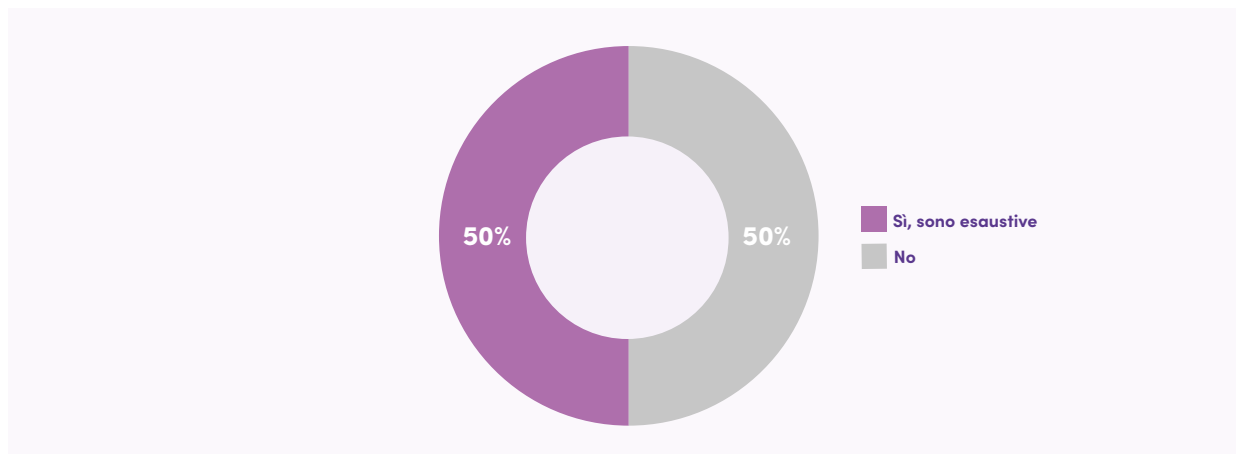
Discussione risultati in tavola rotonda

All'interno della tavola rotonda sono presentati e condivisi i risultati emersi dal progetto ai 10 referenti regionali LICE, il *Past President* Fondazione LICE e il *Past President* LICE alla data di svolgimento dell'indagine, al fine di consolidare il *know how*, sviluppare un *consensus* rispetto ai temi indagati e favorire la pianificazione di azioni programmatiche da parte delle regioni coinvolte.

APPROFONDIMENTO 2

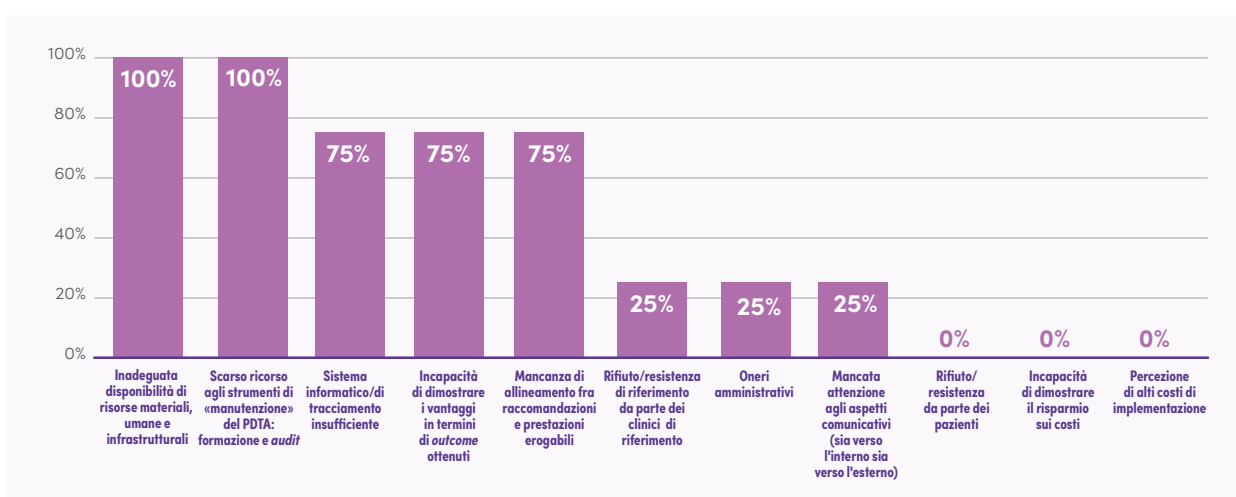
3.2.3.2 • Survey N.1 • Regioni con PDTA

Figura A2.1 • Contenuti dei PDTA Epilessia esistenti



I risultati della survey N.1 nelle regioni con PDTA per l'Epilessia evidenziano una concordanza dei referenti LICE: nelle regioni di appartenenza, i **PDTA presenti «contengono le informazioni necessarie, che risultano descritte in modo abbastanza completo ed esaustivo» (100%) (Figura A2.1)**. Tra i commenti addizionali, *l'ambito della disabilità* è stato riportato come area da sviluppare in maggior dettaglio nei prossimi aggiornamenti del PDTA. L'avanzamento della ricerca rispetto alle cure farmacologiche e alla diagnostica, quali i test di tipo genetico e *neuroimaging*, deve essere considerato con attenzione per aggiornare tempestivamente il PDTA.

Figura A2.2 • Importanza delle macrofasi all'interno dei PDTA esistenti



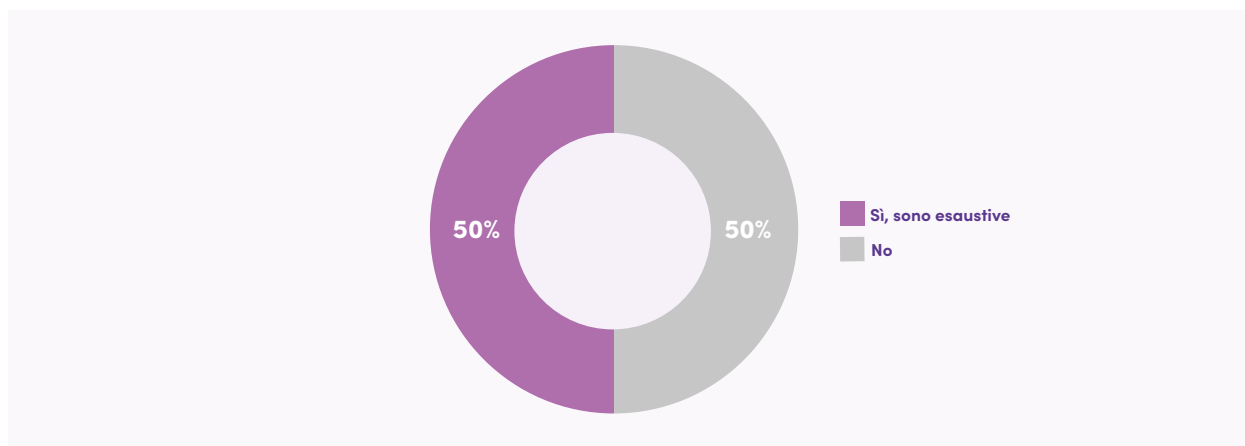
Nei PDTA analizzati, i referenti concordano sull'**importanza di definire all'interno di un PDTA macrofasi** quali (Figura A2.2): *«l'inquadramento clinico e epidemiologico e la diagnosi, il trattamento» (con percorsi in funzione della tipologia di paziente), la «gestione e follow-up e l'integrazione ospedale-territorio» (prevenzione, integrazione dei servizi socio-sanitari, transizione pediatrico-adulto, gravidanza e allattamento)*; ma anche la presenza di *«indicatori di monito-*

raggio/valutazione» per il PDTA e indicazioni per la «gestione delle emergenze». In particolare, è stato segnalato che:

- l'**inquadramento epidemiologico** locale permette una presa di coscienza del *burden* della patologia da parte degli enti regionali e una programmazione più realistica degli investimenti sanitari;
- la **classificazione dei percorsi di diagnosi e cura**, differenziando i percorsi tra pediatrico, adulto e transizione bambino-adulto, permette un trattamento aderente ai bisogni delle PcE;
- una **maggiore attenzione da parte degli attori coinvolti verso il rispetto degli indicatori** contenuti in esso potrebbe rendere il PDTA uno strumento efficace per migliorare la qualità dell'assistenza e garantire uniformità nei percorsi di cura dell'Epilessia a livello regionale.

Tali macro-fasi individuate nei PDTA per l'Epilessia in uso sono considerate esaustive dalla metà del campione intervistato (50%) (**Figura A2.3**), nonostante si raccomandi l'inserimento di **contenuti più specifici su soggetti fragili e disabilità**, di riportare con chiarezza il **network di centri per l'Epilessia sul territorio** e di definire in maniera più approfondita «**il ruolo dei servizi sociali**» per l'attività territoriale. Il PDTA dovrebbe inoltre **includere il punto di vista del paziente**, con un'indagine rivolta alla loro «**comprensione del PDTA**».

Figura A2.3 • Esaustività delle macro-fasi

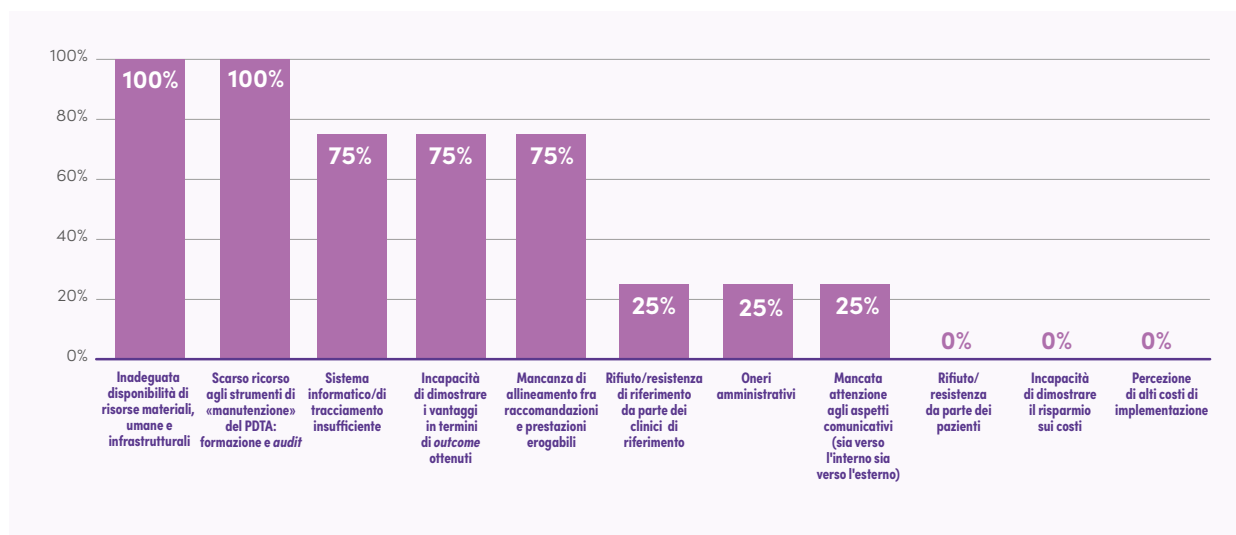


La corretta **definizione delle fasi** del PDTA e dei **professionisti responsabili** migliora la presa in carico, la specificità della diagnosi e può condurre ad *outcome* clinici migliori; renderebbe inoltre più chiari i percorsi extra-ospedalieri favorendo l'integrazione tra ospedale e territorio.

Con i referenti, inoltre, sono state valutate eventuali difficoltà riscontrate nell'implementazione di fasi specifiche identificate nei percorsi. Ad esempio, «**l'integrazione dei servizi socio-sanitari**», sebbene auspicabile, è di difficile attuazione in virtù del **disallineamento nei servizi sanitari e sociali offerti** nelle regioni in cui il PDTA è già presente. Anche la collaborazione multidisciplinare spesso è limitata dalla **mancanza di specialisti, di tempo e di risorse interne**, con l'area territoriale che risulta in molti casi fragile nella comunicazione tra MMG o PLS e neurologo. «**L'indisponibilità di dati epidemiologici ed economico-sanitari**» rappresenta ad oggi un ostacolo alla misurazione del miglioramento degli esiti e dei processi e dell'impatto economico-sanitario: senza la condivisione di questi dati ai clinici non è possibile comprendere l'impatto dell'implementazione di pratiche sanitarie appropriate.

Attuali barriere all'implementazione dei PDTA per l'Epilessia e azioni correttive

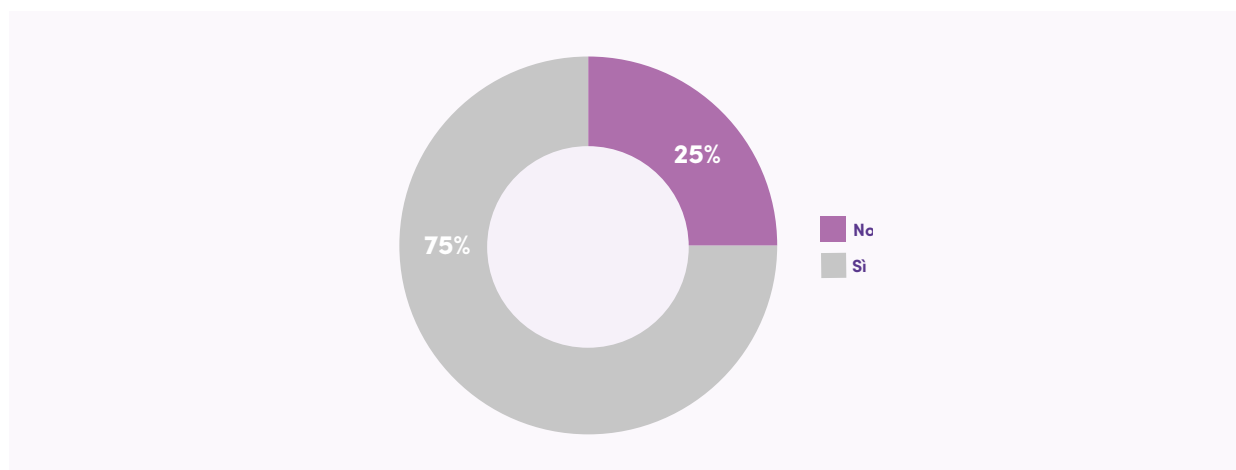
Figura A2.4 • Attuali barriere all'implementazione efficace dei PDTA esistenti



Tra le **principali barriere all'implementazione del PDTA per l'Epilessia (Figura A2.4)**, emerge il consenso unanime (100%) dei referenti LICE delle regioni dotate di PDTA riguardo «**all'inadeguata disponibilità di risorse**», sia materiali che umane e infrastrutturali, e allo **scarso utilizzo di strumenti di "manutenzione" del PDTA**, come *audit* e formazione continua. Un altro ostacolo significativo è rappresentato «**dall'insufficienza del sistema informatico e di tracciamento**», che limita attività cruciali come la raccolta, la condivisione e l'analisi dei dati, tra cui la stima epidemiologica. Questa carenza incide anche sul processo di valutazione dei benefici clinici, **ostacolando la misurazione degli outcome effettivamente ottenuti** con l'uso del PDTA.

Inoltre, il campione evidenzia la **difficoltà di allineare le raccomandazioni del PDTA con le prestazioni realmente erogabili**, spesso a causa di tecnologie sanitarie non adeguate alle linee guida del percorso stesso.

Figura A2.5 • Altre barriere



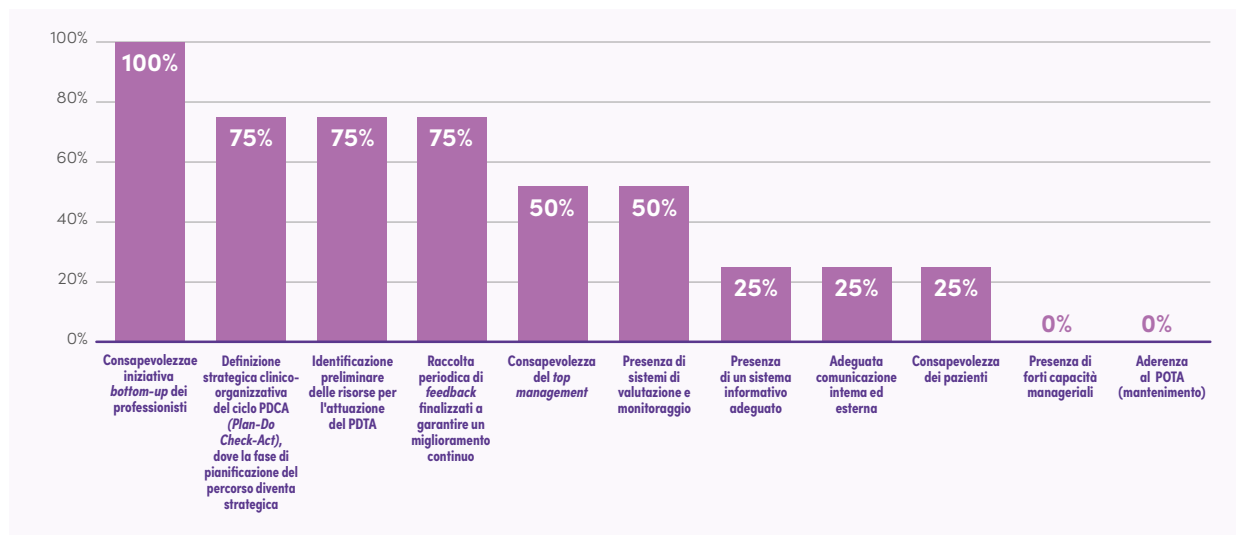
Ulteriori ostacoli all'efficace applicazione del PDTA (**Figura A2.5**) sono stati segnalati da tre referenti su quattro, tra cui **l'assenza di un linguaggio e di strumenti che facilitino la comprensione del PDTA** per sanitari e pazienti. Un problema rilevante è anche la **mancata identificazione e diffusione dei centri di riferimento a livello regionale**, che rischia di compromettere l'efficacia dell'implementazione. Infine, un referente segnala la criticità della **comunicazione con il territorio**: ospedali periferici o centri medici privati potrebbero non essere informati sui centri specializzati di riferimento, causando ritardi o mancati *referral* che hanno ripercussioni negative sul percorso di cura delle PcE.

Per superare/gestire meglio le barriere dei percorsi individuate in precedenza, gli intervistati hanno suggerito alcune **azioni desiderate**:

- **introdurre un case manager** per la gestione di alcune fasi complesse del percorso, come la transizione da pediatrico a adulto, come figura di raccordo tra paziente ed équipe multidisciplinare;
- **«presenza del personale amministrativo in alcune attività»** che ad oggi sono di competenza medica, in modo di poter ottimizzare il tempo degli specialisti verso la clinica ed il paziente; inoltre, **«l'utilizzo di migliori sistemi informatici e di tracciamento validi può ottimizzare costi e tempi del clinico»** verso attività non cliniche con vantaggi per paziente, medico, *management* ospedaliero;
- **segnalare** puntualmente nel PDTA **«i centri di riferimento del territorio e le loro attività»**, in modo tale da rendere visibile a sanitari e pazienti il *network* di centri e specialisti esistenti per l'Epilessia nella regione;
- **«pianificare incontri con direttori generali e top management locale»**, al fine di mostrare quali sono i vantaggi sanitari ed economici derivanti da un'applicazione sistematica del PDTA Epilessia e da una formazione dei professionisti coinvolti;
- **stimolare una maggiore comunicazione «con gli enti istituzionali per ambire ad un ruolo più attivo della Regione»** nel processo di misura degli *outcome*, nell'organizzazione di eventi di formazione per clinici e di informazione verso i cittadini;
- **istituzione di un gruppo di lavoro sovregionale** per affiancare i clinici nell'aggiornamento del PDTA sui contenuti comuni, lasciando successivamente alle regioni la declinazione relativa al proprio territorio.

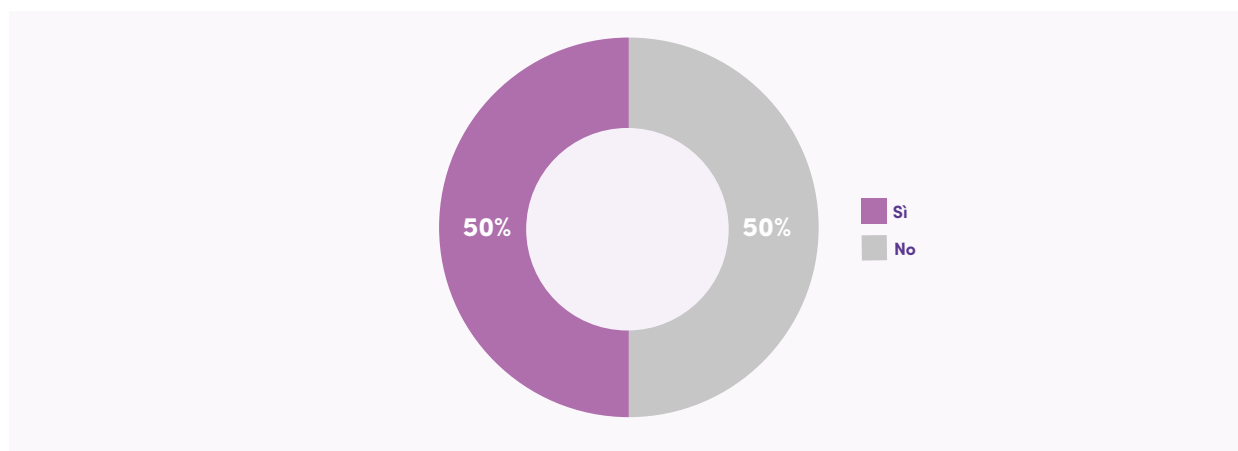
Fattori di successo e azioni operative per l'implementazione efficace dei PDTA nell'Epilessia

Figura A2.6 • Fattori critici di successo per l'implementazione efficace dei PDTA Epilessia esistenti



Nell'implementazione dei PDTA, è fondamentale identificare e comprendere, oltre alle barriere e limitazioni da superare, quali siano i **fattori critici di successo che ne garantiscano l'efficacia** (Figura A2.6). Tutti i referenti condividono che la «**consapevolezza e l'iniziativa bottom-up da parte dei professionisti**» sia fondamentale per il corretto utilizzo e applicazione del PDTA (100%). Sulla base dell'esperienza di un intervistato infatti, una maggiore **diffusione di conoscenze** sull'Epilessia **tra i clinici** ha permesso sia di coinvolgere il **top management ospedaliero**, sia la **Regione**; infatti, con l'obiettivo di sensibilizzare le istituzioni, diventa essenziale anche il **ruolo delle società scientifiche e associazioni di riferimento**. La «**definizione strategica clinico-organizzativa** (tramite il modello Plan Do Check Act)» in fase di pianificazione del PDTA, così come «**l'identificazione preliminare delle risorse necessarie per l'attuazione del PDTA e la raccolta periodica di feedback finalizzati a garantirne un miglioramento continuo**», sono inoltre stati considerati essenziali dalla prevalenza del campione (75%). Merita una menzione la specifica di un referente sulla necessità di **un'adeguata comunicazione** interna ed esterna: «**una formazione rivolta ai MMG**» potrebbe rendere più appropriato il *referral* ai clinici specializzati.

Figura A2.7 • Altri fattori di successo



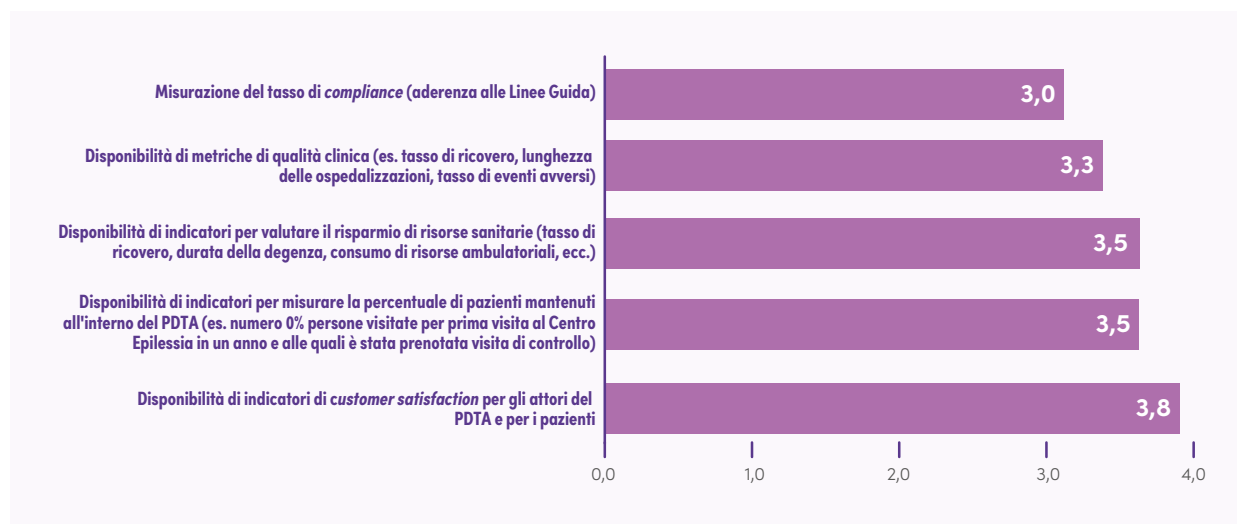
I fattori di successo precedentemente individuati per il PDTA Epilessia sono considerati esaustivi da due intervistati su quattro (50%) per la loro regione (Figura A2.7). Tra altri fattori di successo un referente ha posto il *focus* sull'importanza e la necessità di **ampliare il «contenuto dell'inquadramento epidemiologico»**, che potrebbe rendere la Regione più consapevole del corretto *burden* della patologia (potenzialmente sottostimata per l'Epilessia) **per garantire una «adeguata programmazione economico-sanitaria»**. Percorsi anche di tipo ECM potrebbero essere inseriti nel PDTA per affiancare ai contenuti scientifici un processo di diffusione delle conoscenze dei professionisti sanitari coinvolti nel percorso medico-assistenziale.

Ai quattro referenti è stato richiesto di proporre eventuali **azioni operative mirate a sostenere i fattori critici** di successo nell'implementazione efficace dei PDTA per l'Epilessia. Un referente riporta che la **«costruzione di un network intraregionale»** sia fondamentale, con l'indicazione e la **«diffusione dei centri specializzati della Regione»**, per favorire collaborazione tra i sanitari e facilità di accesso da parte dei pazienti. Pertanto, la **«declinazione del PDTA rispetto alle peculiarità del Servizio Sanitario Regionale»** è considerata necessaria per rendere questo strumento realmente applicabile nel contesto clinico. Uno specifico lavoro **«sulla raccolta dei dati per l'inquadramento epidemiologico»** è segnalato come prioritario per il coinvolgimento degli enti regionali. Un intervistato riconosce il **ruolo centrale delle associazioni nazionali pazienti** che sono state in grado di sensibilizzare gli enti istituzionali e di creare opportunità di miglioramento dei servizi a favore delle PcE. Il profondo lavoro della società scientifica LICE è stato indicato come necessario per promuovere eventi di conoscenza dell'Epilessia, informazione medico-sanitaria adeguata e fornire i contenuti scientifici per costruire ed implementare i PDTA esistenti. Infine, il **«ruolo della Regione è riconosciuto come determinante»** verso il recepimento delle esigenze di pazienti e sanitari.

Questi elementi chiave e le azioni per la loro realizzazione operativa, permettono di migliorare la qualità dell'assistenza, ottimizzare le risorse e promuovere un approccio integrato e centrato sul paziente, assicurando che ogni fase del percorso illustrato nei PDTA sia coordinata e rispondente alle esigenze specifiche delle PcE.

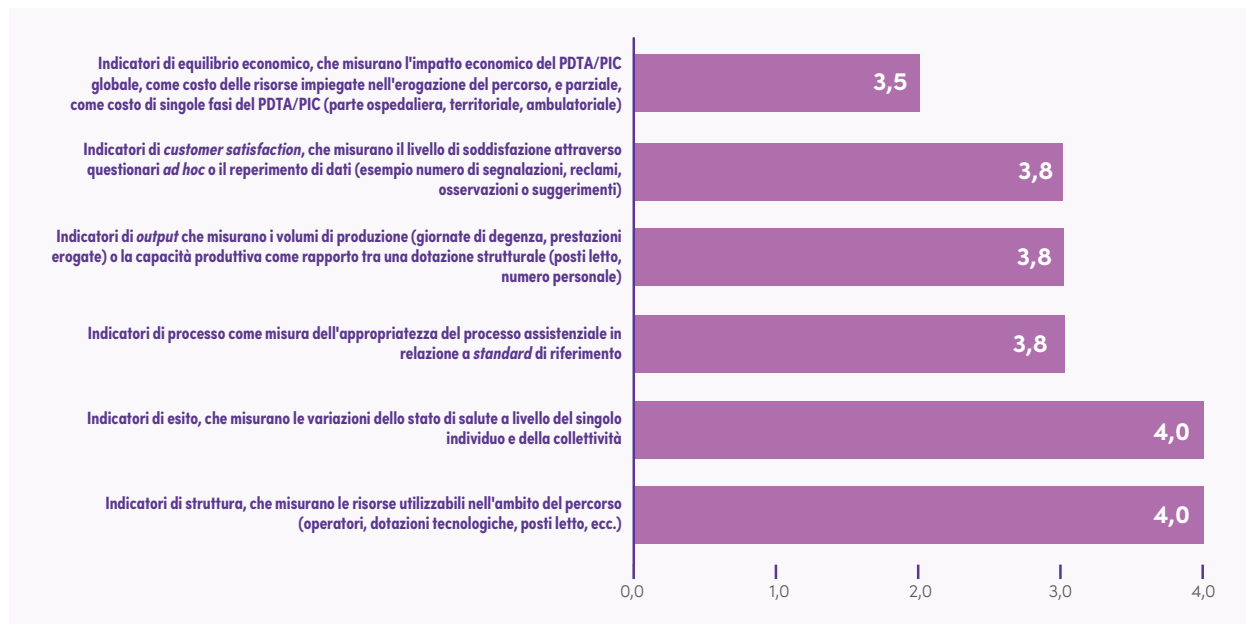
Strumenti di verifica dell'applicabilità del PDTA e giudizio sui KPI utilizzabili

Figura A2.8 • Importanza degli strumenti per la verifica dell'applicabilità dei PDTA Epilessia



Ai partecipanti è stato poi richiesto di indicare l'importanza di **strumenti per verificare l'applicabilità dei PDTA** (Figura A2.8). La disponibilità di «**indicatori di soddisfazione del paziente**» (*customer satisfaction*) per gli attori del PDTA e per i pazienti è stata considerata come molto importante in maniera quasi uniforme dagli intervistati. Questo indicatore però non viene ad oggi implementato nelle regioni con PDTA. Allo stesso modo, il campione reputa molto importante che i PDTA regionali contengano indicatori volti a misurare la percentuale di pazienti in visita e di *follow-up*, così come i tassi di ricovero e durata della degenza. Una misurazione della qualità clinica puntuale consentirebbe di identificare eventuali deviazioni dalla pratica clinica idonea, creando opportunità di miglioramento «*sia sanitario che economico*». Infine, sebbene teoricamente importante, i referenti considerano complesso e «*poco significativo*» misurare *il tasso di compliance* degli attori del processo di PDTA verso le linee di indirizzo contenute, in virtù della flessibilità clinica che è necessaria per trattare il paziente.

Figura A2.9 • Giudizio sui KPI utilizzabili per la valutazione dell'efficacia dei PDTA

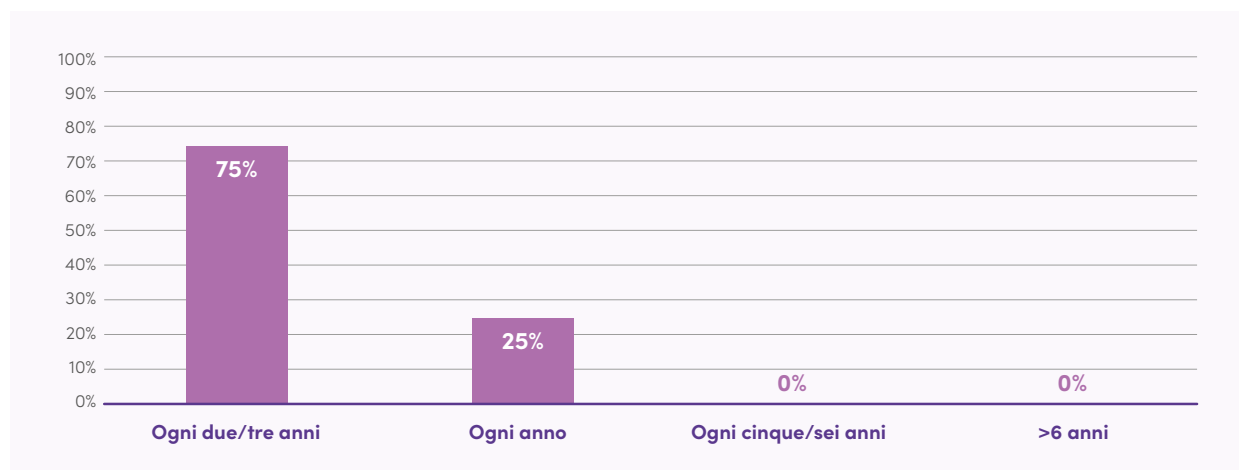


Nel contesto della **misurazione e valutazione dell'efficacia del PDTA**, i referenti hanno manifestato in modo omogeneo l'importanza di introdurre diversi tipi di indicatori (**KPI**) **per monitorare e ottimizzare i risultati** (Figura A2.9). In particolare, gli **indicatori di struttura** sono considerati cruciali: questi includono «*quei requisiti strutturali, tecnologici, organizzativi e professionali (STOP) delle strutture sanitarie*» (come posti letto, operatori, % pazienti in degenza, N. medio annuo di visite neurologiche e di controllo, % RM o esami strumentali, etc.) che quantificano le risorse complessive utilizzate dal sistema. Altrettanto essenziali sono gli «**indicatori di esito (outcome)**», che, riferendosi all'efficacia e impatto delle cure ricevute, valutano «*le variazioni dello stato di salute*» individuale e collettivo dei pazienti seguiti nel percorso. Tuttavia, si riconosce una ridotta robustezza nella misurazione di quest'ultimo KPI quando la PcE viene gestita al di fuori del centro ospedaliero, dove il monitoraggio può essere meno preciso. Allo stesso modo, gli «**indicatori di processo**», che valutano l'appropriatezza dell'assistenza rispetto agli standard di riferimento quali linee guida, possono fornire «*una buona proxy degli esiti assistenziali*», soprattutto quando sono basati su raccomandazioni cliniche consolidate.

Anche se, dal punto di vista teorico, tutti gli indicatori risultano rilevanti, nella pratica si riscontra una **carenza di «risorse umane ed economiche da poter dedicare a queste attività**, evidente soprattutto evidente nel caso della misurazione di **indicatori di soddisfazione del paziente** (*customer satisfaction*), spesso trascurati. Infine, si rileva ulteriore difficoltà nell'inserimento di «**indicatori economici e indicatori di realizzazione (output)**», che si concentrano sulla valutazione di attività e prestazioni che derivano dall'erogazione di servizi e cure (quantità e qualità immediata dei servizi erogati). Pure essendo più complessi da applicare e valutare, possono «*fornire informazioni preziose sull'appropriatezza dell'utilizzo delle risorse sanitarie*» a disposizione, se analizzati con un approccio flessibile e contestualizzato.

Frequenza di aggiornamento dei PDTA Epilessia in uso

Figura A2.10 • Frequenza di aggiornamento dei PDTA Epilessia in uso



Per garantire un costante aggiornamento ai fini di una corretta applicazione, il PDTA deve essere uno strumento flessibile, che non si addentri eccessivamente nei dettagli scientifici (già appannaggio dei professionisti coinvolti), ma che descriva e riporti i percorsi e processi più appropriati in modo chiaro e comprensibile. «**Aggiornare il PDTA ogni due/tre anni**» (Figura A2.10) è considerato un intervallo di tempo adeguato per integrare le novità in ambito clinico, diagnostico, terapeutico e di percorso assistenziale, mantenendo una compatibilità con le attività professionali. Questo periodo consente di includere le innovazioni risulta nelle tecniche diagnostiche, neuroradiologiche, genetiche e nei trattamenti farmacologici e chirurgici.

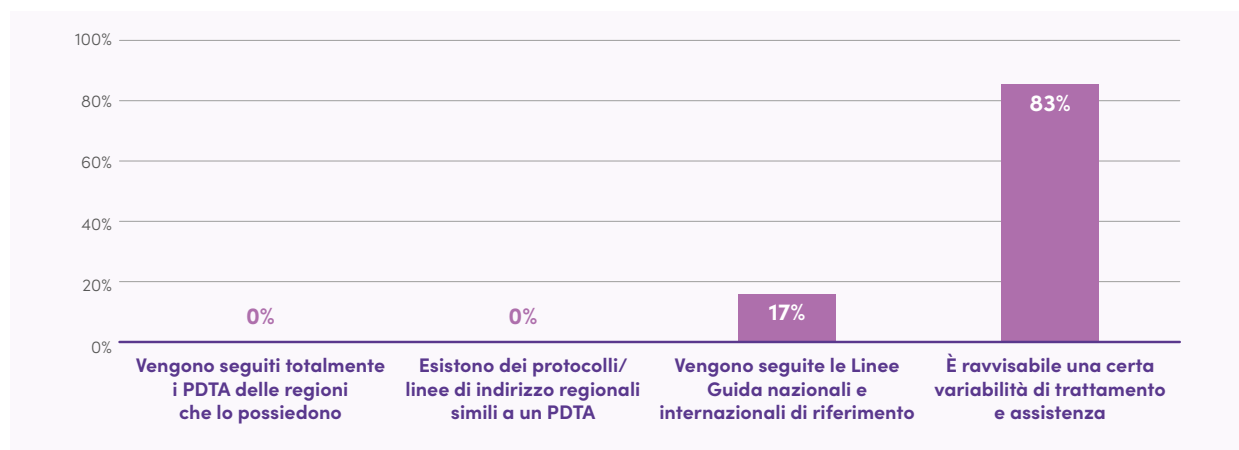
Un referente sottolinea l'importanza di una **revisione annuale dello status di attuazione** del PDTA da parte dell'azienda ospedaliera, pur concordando sull'opportunità di mantenere una cadenza più ampia per gli aggiornamenti di contenuto.

APPROFONDIMENTO 3

3.2.3.3 • Survey N.2 – Regioni senza PDTA

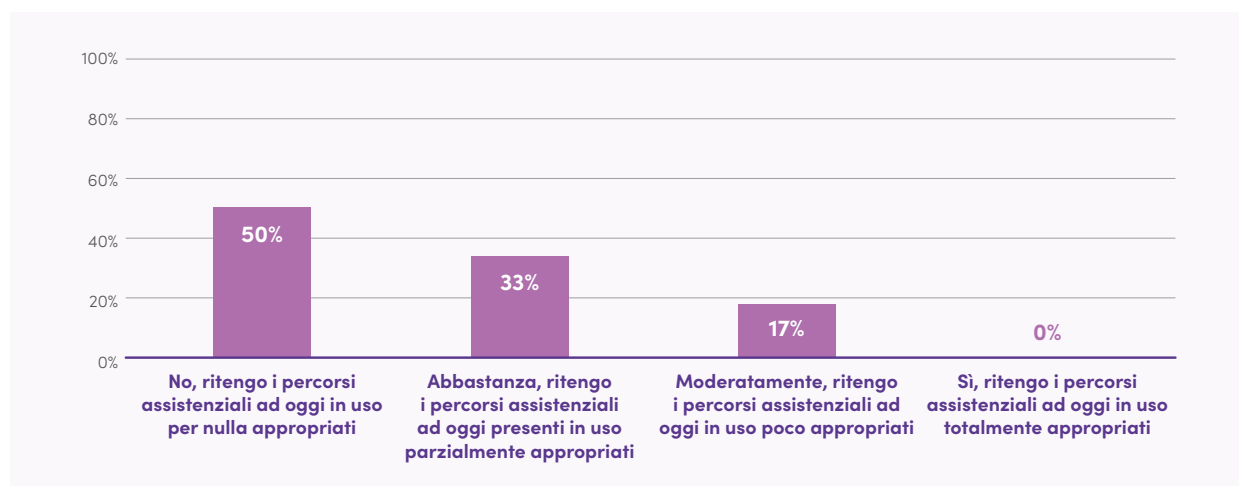
Questo Approfondimento si focalizza sull'analisi dei risultati della Survey N.2, condotta con i referenti LICE delle regioni che non hanno ancora adottato un PDTA per l'Epilessia.

Figura A3.1 • Attuale gestione dell'Epilessia



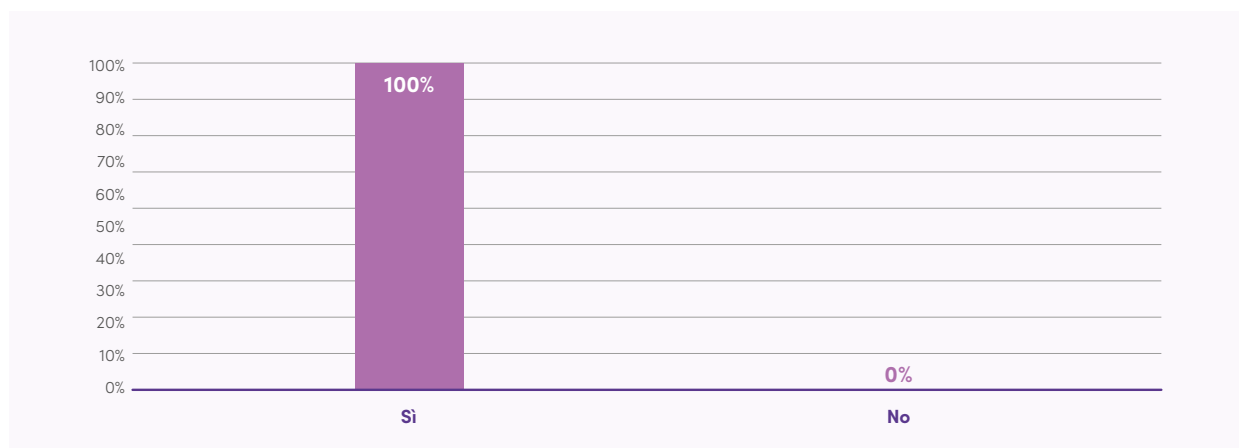
In queste regioni, la prima sezione della ricerca è volta a comprendere lo status quo dell'attuale presa in carico e gestione della patologia (Figura A3.1), evidenziando uno scenario frammentato nel quale gli intervistati concordano su una necessità di maggiore uniformità. L'83% degli intervistati riconosce una **significativa «variabilità nei trattamenti e nell'assistenza»** forniti alle PcE tra le regioni. Solo il 17% degli intervistati riporta di riferirsi puntualmente a linee guida nazionali o internazionali, mentre nessuno segue integralmente i PDTA di altre regioni, considerandolo eticamente e clinicamente inadatto. L'assenza di un coordinamento centrale impedisce di verificare l'aderenza effettiva della pratica clinica alle linee guida scientifiche, suggerendo che la variabilità potrebbe essere ridotta con un maggiore allineamento nazionale.

Figura A3.2 • Appropriata gestione dell'attuale gestione



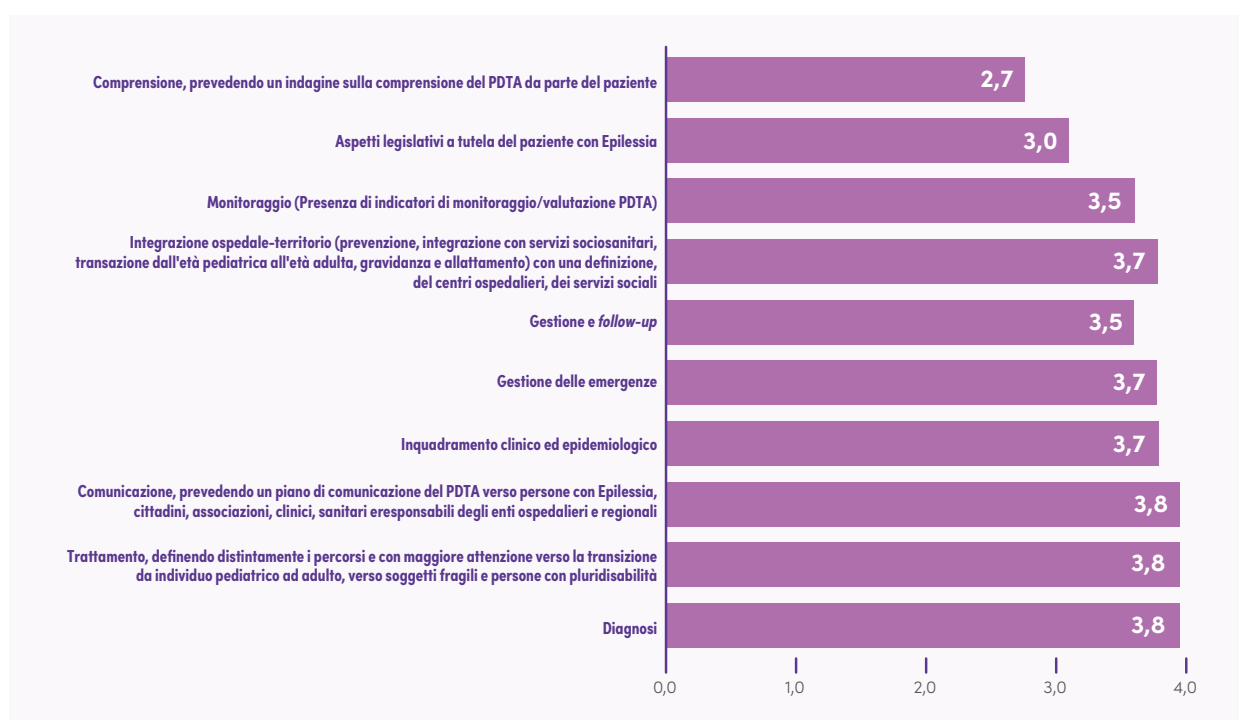
Infatti, in merito all'**attuale gestione del percorso di un PcE nelle regioni senza PDTA** (Figura A3.2), la metà del campione intervistato ritiene *i percorsi assistenziali in uso per nulla appropriati* nella gestione della PcE, due referenti (33%) abbastanza appropriati ed un referente li ritiene moderatamente appropriati. **Nessun intervistato considera i percorsi assistenziali in uso nella propria regione del tutto appropriati** alla gestione della PcE.

Figura A3.3 • Necessità di creazione di un PDTA



Di conseguenza, tutti i referenti delle regioni senza PDTA sono **concordi «sull'importanza della creazione di un PDTA Epilessia»** (100%; Figura A3.3), **come strumento di governance clinico-organizzativa** in grado di apportare vantaggi alle PcE (appropriatezza cure), agli enti responsabili della programmazione economico sanitaria (allocazione efficiente delle risorse), e ai professionisti sanitari (tutela medico-legale con percorsi definiti).

Figura A3.4 • Fasi teoriche da inserire in un PDTA Epilessia



Ai referenti intervistati è dunque stato richiesto di indicare e prioritizzare **le fasi teoriche fondamentali da includere nello sviluppo di un PDTA Epilessia (Figura A3.4)**. Al primo posto vi sono elementi quali «*diagnosi, trattamento*» (con attenzione alla specificità dei percorsi in base a condizioni e categorie di pazienti), «*comunicazione*» (sia interna verso il personale clinico, sia esterna verso pazienti e altre entità), «*inquadramento clinico ed epidemiologico e gestione delle emergenze*». Questi aspetti sono considerati di massima importanza, ottenendo i punteggi più alti (3,8).

«*Gestione e follow-up, integrazione ospedale-territorio e monitoraggio*» risultano anch'essi altamente valorizzati, indicando la necessità di un continuum assistenziale e di strumenti per la valutazione dei percorsi. Gli «*aspetti legislativi*» sono giudicati importanti ma con una rilevanza minore rispetto agli elementi clinici e organizzativi. Infine, la «*comprensione del PDTA*» da parte del paziente, pur ritenuta significativa, riceve un punteggio inferiore, evidenziando come alcuni contenuti del PDTA possano risultare troppo complessi per chi non è un operatore sanitario.

Dall'analisi emerge un **insieme di azioni chiave desiderate per l'implementazione di un PDTA** dedicato all'Epilessia:

- 1 • Evidenza dei Dati Epidemiologici:** Alcuni intervistati ritengono fondamentale l'elaborazione di dati epidemiologici a livello regionale, per sensibilizzare le istituzioni riguardo all'impatto sanitario ed economico dell'Epilessia, compresi i costi indiretti dovuti a un'eventuale inadeguatezza terapeutica.
- 2 • Standardizzazione della Gestione delle Emergenze e Diagnosi:** Due referenti sottolineano la necessità di migliorare e uniformare le procedure per la gestione delle emergenze e la fase diagnostica. Questi rappresentano i primi punti di contatto con il sistema sanitario e sono fondamentali per l'indirizzamento verso specialisti qualificati.
- 3 • Valutazione Multidisciplinare e Accesso alle Tecnologie Diagnostiche:** Per ottimizzare il percorso diagnostico, è raccomandata una valutazione multidisciplinare e l'impiego di tecnologie specializzate, come l'elettroencefalogramma e il neuroimaging. Tuttavia, alcune strutture lamentano la carenza di risorse per implementare queste pratiche.
- 4 • Coinvolgimento dell'Epillettologo e Riconoscimento del Team Specialistico:** È condivisa la necessità di includere l'epillettologo nel percorso di cura e di definire chiaramente i criteri per il suo coinvolgimento, insieme ad altri specialisti come neurochirurghi, psicologi, pediatri/neuropsichiatri infantili e neuroradiologi. La LICE è promotrice dei criteri di riconoscimento dei Centri Epilessia.
- 5 • Formazione del Medico di Medicina Generale (MMG):** Nonostante il ruolo chiave del MMG nel supporto territoriale, la sua conoscenza dei percorsi clinici disponibili è spesso limitata. È pertanto essenziale promuovere la diffusione di informazioni e il coinvolgimento dei MMG all'interno del PDTA.
- 6 • Riconoscimento e Integrazione dei Centri di Epilessia nel PDTA:** È ritenuto cruciale inserire e riconoscere formalmente i Centri di Epilessia regionali nel PDTA, per strutturare il percorso assistenziale e fornire maggiore coerenza nella presa in carico del paziente.
- 7 • Comunicazione con Pazienti e Caregiver:** La comunicazione rivolta ai pazienti e ai loro caregiver è particolarmente importante per la gestione delle emergenze, aiutandoli a de-

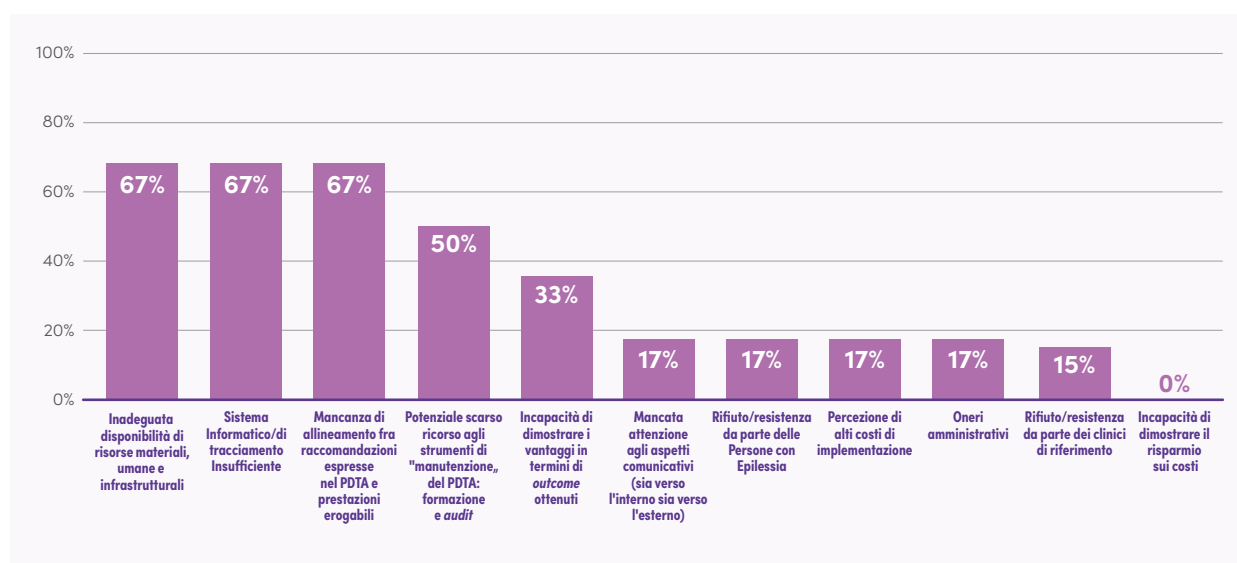
cidere quando è necessario recarsi al Pronto Soccorso e quando è possibile gestire le situazioni in autonomia.

- 8 • Rafforzamento Normativo:** Un intervistato segnala l'importanza di una legislazione di riferimento, suggerendo come esempio le normative adottate in Lombardia ed Emilia-Romagna.
- 9 • Integrazione Ospedale-Territorio:** Per migliorare la continuità assistenziale, è desiderabile una maggiore integrazione tra ospedale e territorio, con una chiara definizione dei ruoli e delle competenze dei diversi attori sanitari coinvolti nel PDTA.

Queste azioni riflettono un approccio strutturato e orientato a migliorare l'efficienza, la qualità e la coerenza del percorso di cura per l'Epilessia, sottolineando l'importanza di un sistema di rete che coinvolga diversi specialisti e strutture, supportato da formazione, comunicazione e adeguate risorse.

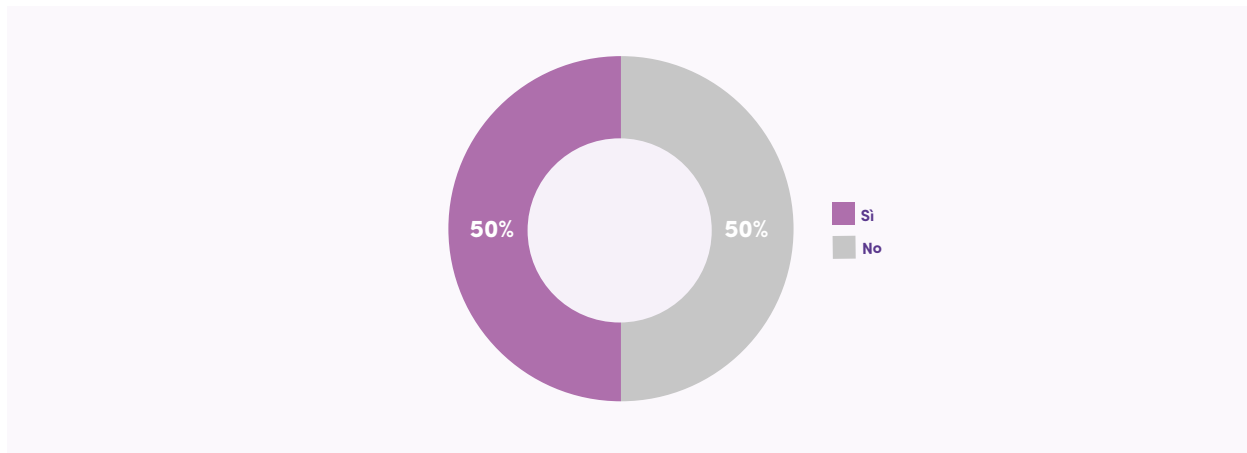
Attuali barriere alla creazione di PDTA per l'Epilessia e azioni correttive

Figura A3.5 • Attuali barriere alla creazione di PDTA Epilessia



La prevalenza del campione intervistato (67%) indica come le barriere principali alla creazione di PDTA (Figura A3.5) siano «un'inadeguata disponibilità di risorse (umane, materiali e infrastrutturali)», la carenza di un sistema informatico e di tracciamento adeguati e la disconnessione tra le raccomandazioni del PDTA e i servizi effettivamente erogabili. La metà del campione (50%) segnala anche un limitato utilizzo di strumenti di manutenzione del PDTA, come formazione e audit, mentre un terzo evidenzia la difficoltà di dimostrare i vantaggi in termini di outcome. Ulteriori ostacoli, identificati dal 50% del campione (Figura A3.6) includono la scarsa ricettività da parte degli enti istituzionali e, approfondendo l'ostacolo del sistema di tracciamento informatico, la mancanza di una cartella clinica informatizzata centralizzata inserita in un archivio regionale, che agevolerebbe il censimento dei pazienti epilettici e la raccolta di dati epidemiologici accurati.

Figura A3.6 • Altre barriere



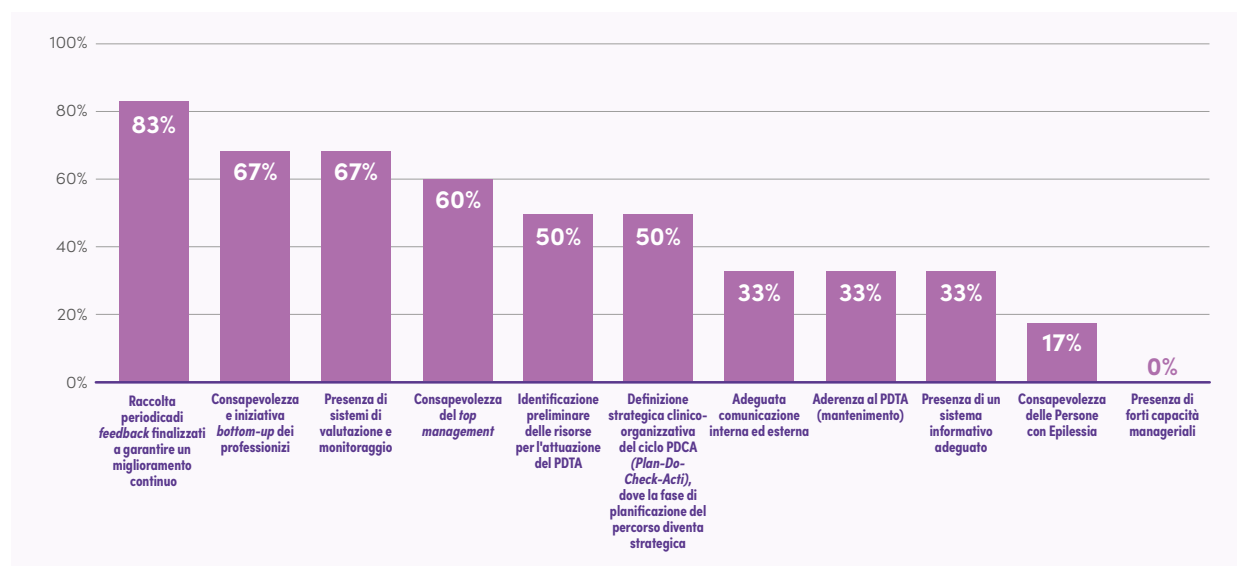
Con l'obiettivo di **favorire l'adozione del PDTA come strumento efficace per ottimizzare l'allocazione delle risorse e promuovere l'appropriatezza terapeutica**, i referenti hanno suggerito alcune **azioni desiderate** per superare le barriere individuate alla creazione di PDTA per l'Epilessia. Un referente consiglia «**azioni di lobbying**» per sensibilizzare le istituzioni regionali. Questa attività dovrebbe mettere in evidenza non solo le esigenze cliniche, ma anche l'impatto economico-sociale della patologia, inclusi i costi indiretti come l'assenza dal lavoro di pazienti e *caregiver*, spesso sottovalutati. Tra altre azioni proposte infatti vi sono:

- Creare una **rete integrata di cure** per garantire il coordinamento tra i servizi e rispondere alle esigenze formative del personale sanitario.
- Implementare una **cartella clinica informatizzata**, unica e interoperabile, per migliorare il monitoraggio e la gestione dei dati.
- Sviluppare una **rete telematica** dedicata ai centri per l'Epilessia, facilitando la comunicazione tra specialisti e riducendo gli spostamenti dei pazienti.
- Inserire personale amministrativo per alleggerire gli specialisti da compiti non clinici.

Queste misure mirano a rafforzare il sistema, migliorando la qualità dell'assistenza e la gestione complessiva della malattia a livello regionale.

Fattori di successo e azioni operative per la creazione e l'implementazione efficace di un PDTA nell'Epilessia

Figura A3.7 • Fattori critici di successo per l'implementazione di PDTA



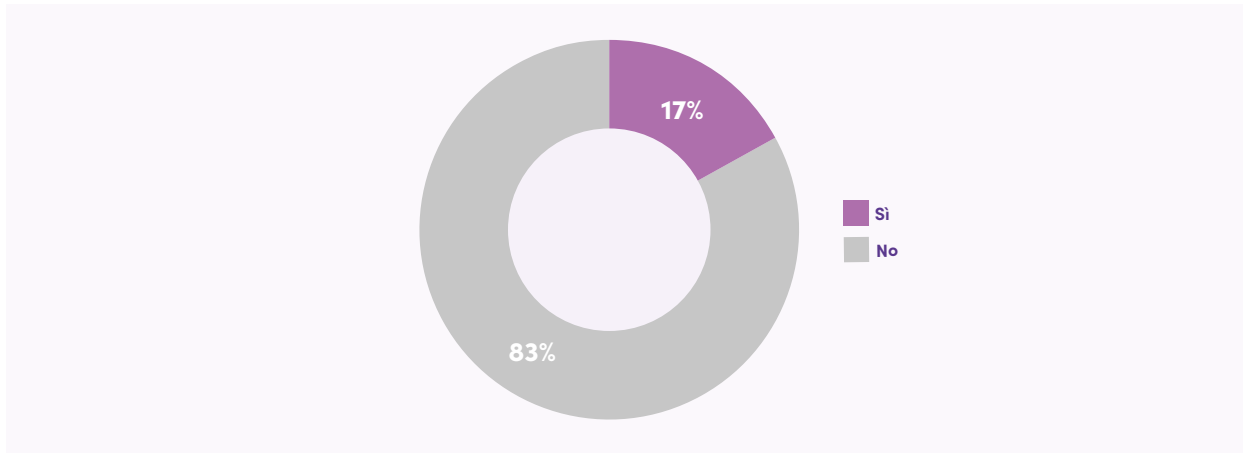
Tra i **fattori di successo** chiave ritenuti cruciali per la creazione e l'implementazione efficace di un PDTA nell'Epilessia (Figura A3.7), il consenso maggiore degli intervistati (83%), converge sulla necessità di una «raccolta periodica di feedback da parte di sanitari, pazienti e caregiver», con l'obiettivo di garantire un miglioramento continuo del percorso. Questo suggerisce che un **processo di valutazione costante** sia percepito come il fondamento **per adattare e ottimizzare il PDTA**.

Altri fattori rilevanti includono la «consapevolezza e l'iniziativa "bottom-up" dei professionisti sanitari e la presenza di sistemi di valutazione e monitoraggio», entrambi indicati dal 67% degli intervistati. Questi aspetti sottolineano l'importanza di **coinvolgere attivamente il personale sanitario e di dotarsi di strumenti di controllo** per misurare l'efficacia del percorso. Anche il «supporto e la consapevolezza del top management» sono ritenuti cruciali dal 60% degli intervistati, evidenziando come **l'appoggio della dirigenza** sia fondamentale per il successo di un PDTA.

Metà campione concorda che sia necessaria «una pianificazione accurata delle risorse e la definizione strategica clinico-organizzativa», basata su modelli come il ciclo PDCA (Plan-Do-Check-Act). Questi elementi riflettono la necessità di **strutturare in modo chiaro il percorso**, con una **visione strategica degli obiettivi, dei processi e delle azioni da intraprendere**. «La comunicazione interna ed esterna, l'aderenza al PDTA come forma di mantenimento e un sistema informativo adeguato» sono anch'essi considerati importanti, con un consenso del 33%, suggerendo che siano aspetti necessari per la coesione e l'efficacia del percorso, anche se con una priorità inferiore rispetto agli elementi precedenti. Solo il 17% degli intervistati sottolinea la consapevolezza delle PcE come fattore essenziale per il successo del PDTA, segno che la **sensibilizzazione dei pazienti** è importante ma percepita come meno prioritaria rispetto ad altri aspetti organizzativi. Infine, nessuno ha indicato come cruciale la presenza di forti capacità manageriali, probabilmente ritenendo più rilevanti altre competenze specifiche per la gestione del PDTA.

Un ulteriore fattore di successo, segnalato da uno degli intervistati (**Figura A3.8**), riguarda l'importanza di **promuovere aggregazione e associazionismo tra le PcE**. La mancanza di coesione tra le associazioni dei pazienti riduce infatti la rappresentatività e l'influenza di queste presso le istituzioni, limitando l'efficacia delle iniziative contro lo stigma sociale e la forza delle richieste per il miglioramento dei servizi di supporto.

Figura A3.8 • Altri fattori di successo

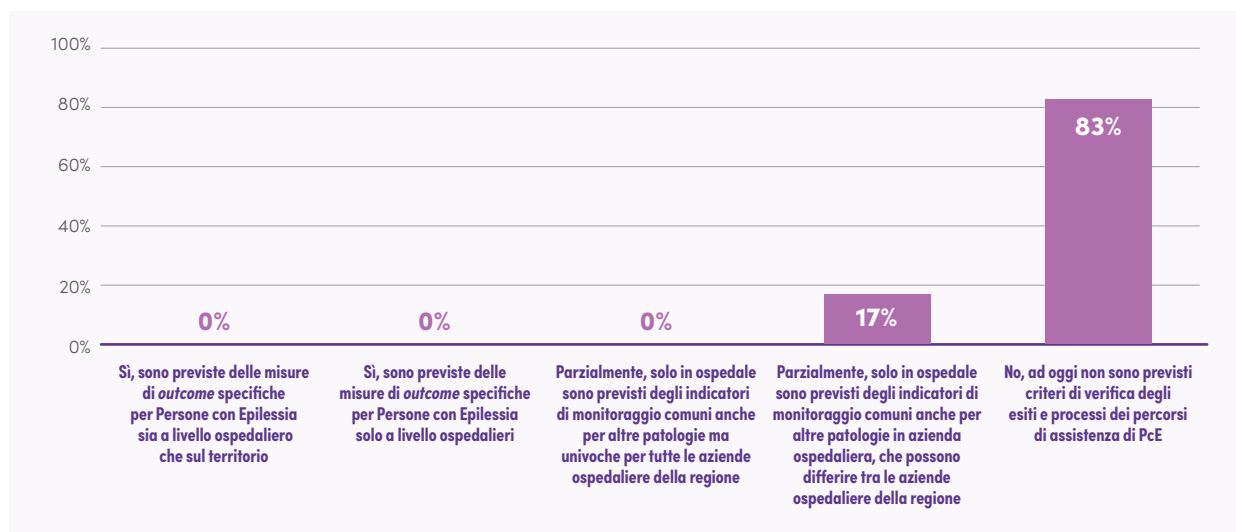


I referenti hanno proposto una serie di **azioni operative per sostenere i fattori critici** nella creazione e implementazione di un PDTA Epilessia efficace. È emersa la necessità di migliorare le strategie di comunicazione con gli enti regionali, rendendo prioritario un dialogo più strutturato e frequente. Per quanto riguarda i contenuti della **comunicazione con gli enti regionali**, alcuni referenti suggeriscono di puntare sull'informazione riguardo ai costi diretti e indiretti dell'Epilessia, un approccio che potrebbe rendere più chiara l'importanza economica e sociale di un PDTA strutturato. Un altro punto critico è la scarsa consapevolezza dei benefici di un PDTA. Secondo un referente, è essenziale far comprendere alle istituzioni i vantaggi concreti per pazienti, operatori sanitari e per l'intero sistema sanitario, dimostrando come l'adozione di un PDTA generi valore verso tutti gli *stakeholders* coinvolti. Per l'attuazione pratica del PDTA, i referenti sottolineano la necessità di **definire risorse dedicate e di costituire un team multidisciplinare qualificato**, che si occupi della gestione e del monitoraggio del percorso assistenziale, stabilendo canali di comunicazione sia interni sia verso i pazienti e le loro famiglie, in modo da garantire un feedback continuo. Un referente suggerisce l'organizzazione di **tavoli di lavoro multidisciplinari** che coinvolgano inizialmente epilettologi, neurologi e neuropsichiatri e, una volta definite le azioni concrete, anche Medici di Medicina Generale (MMG), i Pediatri di Libera Scelta (PLS) e gli operatori coinvolti in attività socio-assistenziali.

Infine, si evidenzia l'importanza di **promuovere un cambiamento culturale** societario fin dall'infanzia, attraverso interventi nelle scuole per sensibilizzare i giovani e combattere lo stigma sociale. Il **coinvolgimento delle Associazioni Pazienti** è ritenuto fondamentale in questo processo, poiché offre un supporto diretto alla sensibilizzazione e rafforza l'impatto delle iniziative anti-stigma.

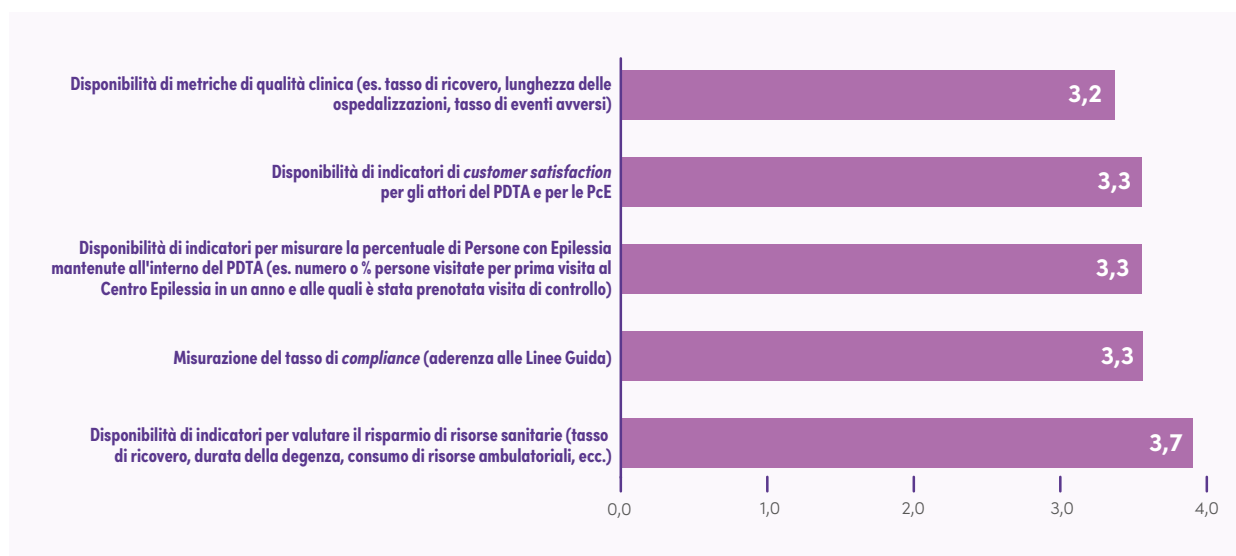
Strumenti di verifica in uso e misure di *outcome* pratici

Figura A3.9 • Strumenti di verifica degli esiti dei percorsi Epilessia in uso



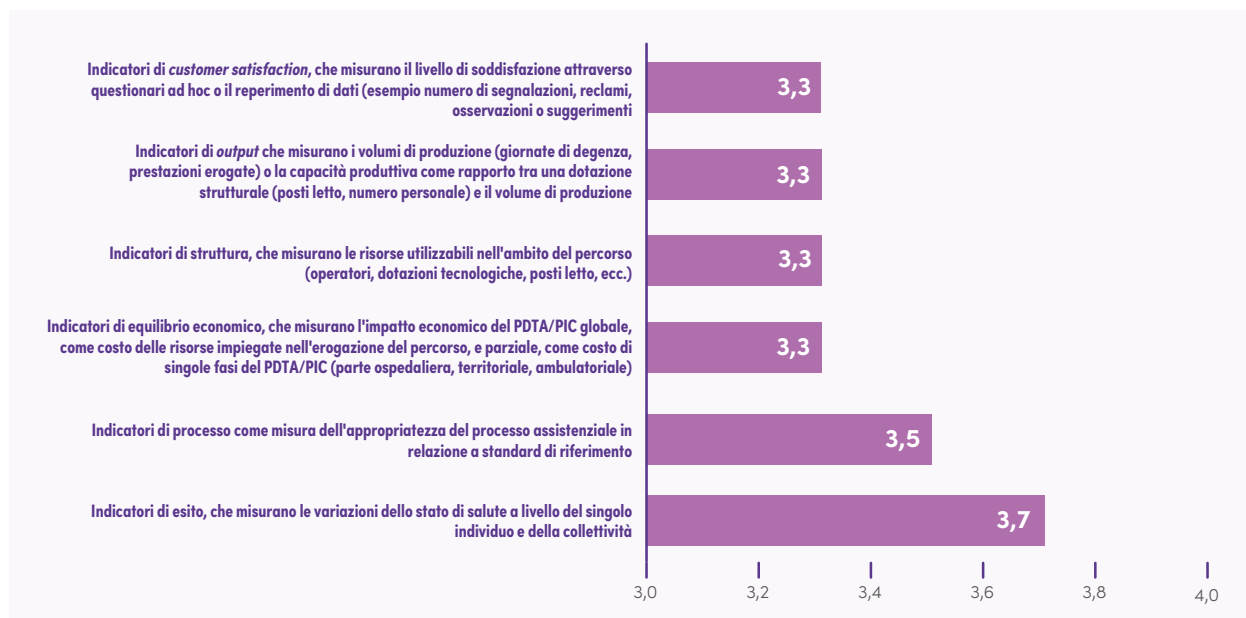
Rispetto all'attuale gestione dell'Epilessia nelle regioni senza il PDTA, la prevalenza del campione intervistato (83%) conferma che **ad oggi non sono previsti criteri di verifica degli esiti** dei percorsi di assistenza propri per le PcE (Figura A3.9) oppure, in alcuni casi, sono presenti in maniera molto limitata: il 17% riporta «*indicatori parzialmente disponibili, solo in ospedale sono previsti indicatori di monitoraggio comuni ad altre patologie, che possono differire tra le aziende ospedaliere della regione*». Un referente riporta tuttavia che alcuni indicatori specifici possono essere richiesti dai Controlli di Gestione delle diverse Aziende Ospedaliere.

Figura A3.9 • Criteri teorici per la verifica dell'applicabilità dei PDTA



Quando interrogati sui criteri teorici per la verifica degli esiti (**Figura A3.10**), i referenti concordano sull'**importanza di monitorare l'applicazione del PDTA** per l'Epilessia **tramite indicatori specifici**, evidenziando in particolare la «*disponibilità di indicatori per valutare il risparmio di risorse sanitarie*» come elemento prioritario (punteggio medio 3,7). Anche la misurazione di soddisfazione degli attori del PDTA e delle PcE (*customer satisfaction*), la percentuale di «*persone prese in carico all'interno del PDTA e la misurazione della compliance*» sono considerati rilevanti (punteggio medio 3,3), pur con la nota che la *compliance* a tutte le indicazioni del PDTA potrebbe essere difficile da misurare in virtù della flessibilità clinica necessaria nei percorsi di cura delle PcE. Rimane significativa, seppur leggermente inferiore (punteggio medio 3,2), anche la disponibilità di metriche di qualità clinica. In conclusione, emerge un consenso sulla necessità di indicatori mirati **per valutare l'efficacia e l'efficienza del PDTA, con particolare attenzione alla gestione delle risorse sanitarie**.

Figura A3.11 • Misure di *outcome* pratiche per la valutazione dell'efficacia dei PDTA

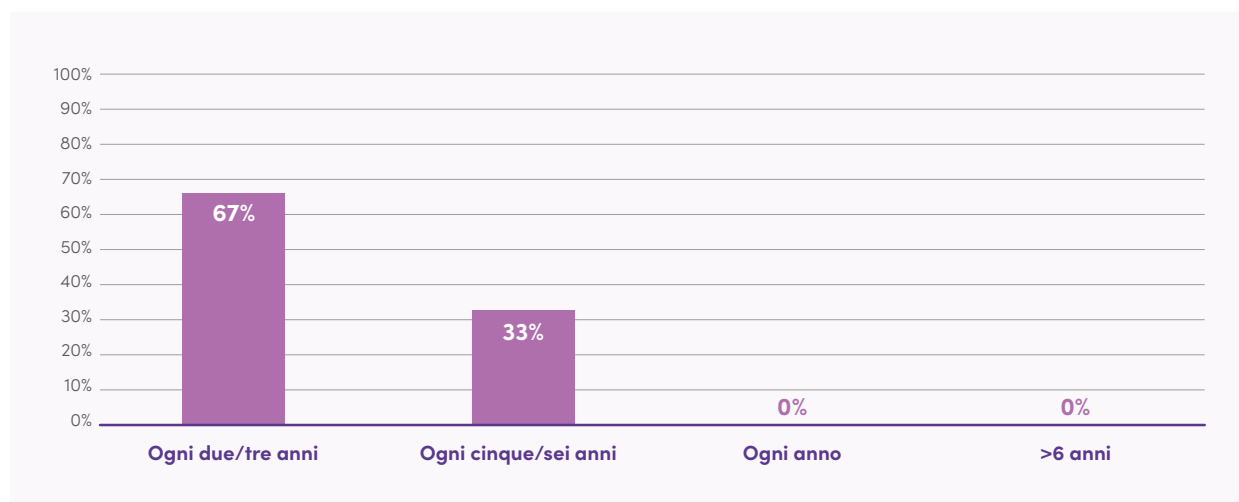


Per quanto riguarda la **misurazione pratica dell'efficacia** di un PDTA per l'Epilessia, i referenti concordano sull'importanza di diversi tipi di indicatori (**Figura A3.11**). Tra questi, gli «**indicatori di esito**» – che monitorano le variazioni dello stato di salute individuale e collettivo – risultano prioritari (punteggio medio di 3,7), seguiti dagli «**indicatori di processo**» (3,5), utili a valutare l'appropriatezza dell'assistenza rispetto agli standard.

Anche gli «**indicatori economici**», che quantificano l'impatto economico globale e delle singole fasi del PDTA, insieme a quelli di «*struttura, output, e customer satisfaction*», ottengono punteggi significativi (3,3). Tuttavia, un referente sottolinea che, nonostante il valore teorico di questi criteri per la politica sanitaria, sarebbe **preferibile concentrarsi su indicatori più semplici e pratici da misurare**, come il numero di pazienti in visita, in *follow-up*, o gli accessi al pronto soccorso, per ottenere una valutazione efficace e pragmatica.

Frequenza di aggiornamento ideale dei PDTA Epilessia

Figura A3.12 • Frequenza di aggiornamento teorica dei PDTA Epilessia



La maggioranza del campione (67%) riterrrebbe **opportuno aggiornare il PDTA Epilessia «ogni due/tre anni»** (Figura A3.12), mentre un terzo suggerisce un intervallo più ampio di *cinque/sei anni*. Alcuni contenuti legati all'avanzamento della comprensione e gestione della patologia Epilessia, come la definizione di farmacoresistenza, possono evolvere rapidamente, richiedendo un aggiornamento più frequente del PDTA. Tuttavia, un referente esprime perplessità sulla necessità di velocizzare il processo, ritenendo che l'aggiornamento delle conoscenze in questo ambito non sia così rapido da giustificare intervalli di revisione brevi. Un referente, di conseguenza, indica come periodo ideale tre/quattro anni, che consentirebbe di integrare nuove conoscenze e innovazioni cliniche senza compromettere l'operatività dei professionisti coinvolti nell'oneroso riaggiornamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Piccinni C, Martini N. L'effetto domino dei canali distributivi dei farmaci sulla gestione della cronicità. *Recenti Progressi in Medicina*. 2024;115(4):167-9.
2. Florio L, Doddo MT, Gambera M, et al. Aspetti e confronti regionali del processo di distribuzione per conto (DPC) in Italia: analisi del processo distributivo. *Clinico Economics Italian Articles on Outcomes Research*. 2016;11:1-13.
3. AIFA. Determinazione Agenzia Italiana del Farmaco AIFA. GU della Repubblica Italiana. 2004;Serie Generale n. 259 del 4 novembre 2004.
4. Venturini F. Indagine Conoscitiva su Distribuzione Farmaci L. 405/2001. Audizione presso XII Commissione (Affari Sociali); 2022 22/03/2022.
5. Italiano P. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, recante interventi urgenti in materia di spesa sanitaria. *Gazzetta Ufficiale*; 17 novembre 2001.
6. Medaglia M, Buzzetti G, Cossolo M, Deambrosis P, Scroccaro G. Il futuro delle forme di distribuzione dei farmaci di Servizio Sanitario Nazionale. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2024;11:17-21.
7. Deputati SdR-Cd. Legge di Bilancio 2024. 22 dicembre 2023.
8. Autonome CdRedP. Documento della Conferenza delle Regioni del 16 marzo. 22/03/2022.
9. Sottile I. I modelli distributivi del farmaco come strumento di governance e di accesso uniforme alle cure. *Bollettino SIFO*. 2022;68(6):430-4.
10. Salute Md. PNRR Salute - Riforma dell'assistenza territoriale [Available from: <https://www.pnrr.salute.gov.it/portale/pnrrsalute/dettaglioContenutiPNRRSalute.jsp?lingua=italiano&id=5898&area=PNRR-Salute&menu=riforme>].
11. De Rosa MM CGC, Bruno GM, et al. Analisi 2019 sugli accordi per la distribuzione per conto. *Clinico Economics*. 2020;15 (Italian articles on outcomes research):93-116.
12. Ambrogi N AS, Basadonna O, et al. . Distribuzione per conto: stato dell'arte e possibili miglioramenti. *Drugs in context*. 2023.
13. Federfarma. La spesa farmaceutica nel 2022. Analisi dell'andamento della spesa farmaceutica convenzionata a livello nazionale e regionale.; 2023 Maggio 2023.
14. AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2022. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. 2023.
15. Corrao G. Real World Evidence - Buone pratiche della ricerca basata sull'osservazione del mondo reale: Il Pensiero Scientifico Editore. 2019.
16. Armeni Patrizio CF, Otto Monica Manovra/ Legge di bilancio e modalità di distribuzione dei farmaci: luci e ombre dei potenziali impatti. *Il Sole 24 ore*. 2023.
17. B.D.C. Distribuzione dei farmaci. Entro il 30 marzo lista prodotti trasferiti dalla diretta o per conto alla convenzionata. Gemmato: "Rivoluzione straordinaria nella sua semplicità". *QuotidianoSanità*. 2024.
18. Veneto Rd. Aggiornamento del documento "Linee di indirizzo regionale. La continuità terapeutica ospedale - territorio" e relativi allegati. 2023.
19. AIFA. INDAGINE CONOSCITIVA IN MATERIA DI "DISTRIBUZIONE DIRETTA" DEI FARMACI PER IL TRAMITE DELLE STRUTTURE SANITARIE PUBBLICHE E DI "DISTRIBUZIONE PER CONTO" PER IL TRAMITE DELLE FARMACIE CONVENZIONATE CON IL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE E ATTUAZIONE DELL'ART. 8 DEL DECRETO-LEGGE N. 347 DEL 2001 (LEGGE N. 405 DEL 2001). 2022.
20. Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2024 e bilancio pluriennale per il triennio 2024-2026, GU n.303 del 30-12-2023 - Suppl. Ordinario n. 40 (30 dicembre 2023).
21. Mahendran M, Speechley KN, Widjaja E. Systematic review of unmet healthcare needs in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017;75:102-9.
22. Classificazione ATC. [Available from: <https://www.fascicolosanitario.gov.it/sistema-di-codifica-atc>].
23. FARMADATI. 2024 Available from: <https://www.farmadati.it/>.
24. SIFO F, Federfarma, [Assofarm. Documento tavolo tecnico per la revisione canali distributivi dei farmaci. 2023].
25. Silvia Calabria AC, Marco Cossolo, et al. Canali distributivi dei farmaci e PDTA. Il Pensiero Scientifico Editore. 2023.
26. *QuotidianoSanità*. Congresso Sifo/7. Farmaci a domicilio. Puntare sulla "home delivery" e andare oltre l'emergenza sanitaria: *quotidianosanità.it*; 2021 [Available from: https://www.quotidianosanita.it/lavoro-e-professioni/articolo.php?articolo_id=99119].
27. SIFO. Modelli a domicilio oltre la pandemia: da SIFO un progetto di "Home Delivery" - Agevolare i pazienti fragili o anziani nel percorso di dispensazione dei farmaci e realizzare il monitoraggio in tempo reale. In: SIFO, editor. XLII CONGRESSO SIFO2021.
28. Modelli a domicilio oltre la pandemia: da SIFO un progetto di 'Home Delivery' [press release]. XLII CONGRESSO SIFO2021.
29. AIFA. Monitoraggio della Spesa Farmaceutica Nazionale e Regionale Gennaio-Dicembre 2022. 19/07/2023.
30. Rodriguez G. Manovra. Arriva il via libera dal Senato. Il Fondo sanitario nazionale cresce di 3 miliardi. Risorse per nuovi contratti e abbattimento liste d'attesa. Ecco tutte le misure per la sanità. *QuotidianoSanità*; 2023 [Available from: <https://www.quotidianosanita.it/>].

- quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=119232].
31. Ore IS. Manovra: farmaci, tetto spesa ospedaliera in lieve calo a 8,5% e convenzionata a 6,8%. 26 ottobre 2023(01/12/2023).
 32. AIFA. Andamento della Spesa Farmaceutica nazionale e regionale nel periodo 2019-2022. Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e rapporti con le Regioni. 2023.
 33. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
 34. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
 35. WHO. Improving the lives of people with epilepsy: a technical brief. Geneva: World Health Organization; 2022.
 36. Tozzi VD. Gestione per processi e PDTA: alcune riflessioni. *Recenti Progressi in Medicina*. 2021;112(2):140-5.
 37. LICE. Linee guida, raccomandazioni e PDTA: Lega Italiana contro l'Epilessia; 2024 [Available from: https://www.lice.it/LICE_ita/lineeguida/lineeguida.php].
 38. Emilia-Romagna R. Aggiornamento Percorso Epilessia Linee di indirizzo per le Aziende Sanitarie dell'Emilia-Romagna per l'Organizzazione dell'Assistenza Integrata alla Persona con Epilessia 2022 [Available from: https://www.lice.it/pdf/EmiliaRomagna_DGR_1414-29.8.2022].
 39. Lombardia R. Percorsi diagnostico-terapeutici ed assistenziali in Lombardia 2020 [Available from: https://www.lice.it/pdf/DGR_3677_13_ottobre_2020.pdf].
 40. Toscana R. Percorso assistenziale per la presa in carico delle persone con 2019 [Available from: https://www.lice.it/pdf/PDTA_Regione_Toscana_Documento_Epilessie_03.05.19.pdf].
 41. Veneto R. Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) delle persone affette da 2021 [Available from: https://www.lice.it/pdf/2021.04.26_De-creto_11_Approvazione_PDTA_Epilessia.pdf].
 42. Dearing JW, Kee KF, Peng T-Q. 47Historical Roots of Dissemination and Implementation Science. In: Brownson RC, Colditz GA, Proctor EK, editors. *Dissemination and Implementation Research in Health: Translating Science to Practice*. Oxford University Press; 2017. p. 0.
 43. Eccles MP, Mittman BS. Welcome to Implementation Science. *Implementation Science*. 2006;1(1):1.
 44. Teisberg E, Wallace S, O'Hara S. Defining and Implementing Value-Based Health Care: A Strategic Framework. *Acad Med*. 2020;95(5):682-5.
 45. Ostinelli C. La mappatura e l'analisi dei processi gestionali: al cuore dell'ActivityBased Management. *LIUC Papers*. 1995;22.
 46. Piemonte R. PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE della EPILESSIA 2010
 47. Campania GRd. Costituzione Gruppo di lavoro per l'elaborazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale dei pazienti affetti da Epilessia 2021 [Available from: <https://www.aiopcampania.it/public/normativa/c1ade0b44485406395993f-35907f3ede.pdf>].
 48. Chakraborty P, Sanchez NA, Kaddumukasa M, Kajumba M, Kakooza-Mwesige A, Van Noord M, et al. Stigma reduction interventions for epilepsy: A systematized literature review. *Epilepsy Behav*. 2021;114(Pt B):107381.
 49. Mecarelli O, Di Gennaro G, Vigeveno F. Unmet needs and perspectives in management of drug resistant focal epilepsy: An Italian study. *Epilepsy Behav*. 2022;137(Pt A):108950.
 50. Billakota S, Devinsky O, Kim KW. Why we urgently need improved epilepsy therapies for adult patients. *Neuropharmacology*. 2020;170:107855.
 51. LICE OBG. La Scuola non ha paura delle crisi 2016 [Available from: <https://www.ospedalebambinogesu.it/la-scuola-non-ha-paura-della-crisi-137250/>].
 52. Graham-Rowe E, Katzer CB, Riaz S, Attwood A, Bates L, Sainz-Fuertes R, et al. Unmet needs of people with epilepsy: A qualitative study exploring their journey from presentation to long-term management across five European countries. *Front Neurol*. 2023;14:1130817.

ACRONIMI E ABBREVIAZIONI



ACRONIMI E ABBREVIAZIONI

A

AI Intelligenza Artificiale

AIFA Agenzia Italiana del farmaco

AReSS Agenzia Regionale per i Servizi Sanitari

ASL Azienda Sanitaria Locale

ASM_s *Antiseizure Medications* - Farmaci anticrisi

ATC *Anatomical Therapeutic Chemical*

C

CoI *Cost of Illness*

D

DALY *Disability-adjusted life-year*

DC Distribuzione Convenzionata

DD Distribuzione Diretta

DM Decreto Ministeriale

DPC Distribuzione per Conto

DRE *Drug Resistant Epilepsy* - Epilessia Farmacoresistente

DRG *Diagnosis Related Group*

DS *Dravet Syndrome* - Sindrome di Dravet

E

EEG Elettroencefalogramma

F

FOFI Federazione degli Ordini dei Farmacisti Italiani

FSN Fabbisogno Sanitario Nazionale

G

GLUT1 Proteina di tipo 1 trasportatrice di glucosio

H

HARNESS *Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences*

I

IBE *International Bureau for Epilepsy*

ICD *International Classification of Diseases*

IGAP *Intersectoral Global Action Plan on Epilepsy and other neurological disorders*

ILAE *International League Against Epilepsy*

ISS Istituto Superiore di Sanità

K

KOL *Key Opinion Leader*

KPI *Key Performance Indicator*

L

LEA Livelli essenziali di assistenza

LG Linee Guida

LGS *Lennox-Gastaut Syndrome* - *Sindrome di Lennox-Gastaut*

LICE Lega Italiana Contro L'Epilessia

N

NICE *National Institute for Health and Care Excellence*

M

MMG Medici di Medicina Generale

MRI *Magnetic Resonance Imaging* - *Risonanza magnetica*

P

PcE Persona con Epilessia

PDCA *Plan-Do-Check-Act*

PDH Piruvato deidrogenasi

PDTA Percorsi Diagnostico -Terapeutico Assistenziali

PFN Prontuario Farmaceutico Nazionale

PHT Prontuario Ospedale Territorio

PLS Pediatri di libera scelta

PNRR Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza

PTO Prontuario Terapeutico Ospedaliero

Q

QoL *Quality of Life* - *Qualità di vita*

R

RCP Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

RM Risonanza Magnetica

RSE *Refractory status epilepticus* - *Stato epilettico refrattario*

S

SDO Scheda di Dimissione Ospedaliera

SE Stato epilettico

SIFACT Società Italiana di Farmacia Clinica e Terapia

SIFO Società Italiana di Farmacia Ospedaliera

SINPIA Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza

SIS Sistemi Informativi Sanitari

SMEI *Severe myoclonic epilepsy in infancy* - Epilessia mioclonica severa dell'infanzia

SNC Sistema Nervoso Centrale

SRSE *Super-Refractory Status Epilepticus* - Stato epilettico super refrattario

SSN Servizio Sanitario Nazionale

STOP Requisiti strutturali, tecnologici, organizzativi e professionali

SUDEP *Sudden, unexpected death in epilepsy* - Morte improvvisa ed inaspettata in epilessia

T

TSC Complesso della Sclerosi Tuberosa

U

UE Unione Europea

USA *United State of America*

V

VNS *Vagus Nerve Stimulation* - Stimolazione del nervo vago

W

WHO *World Health Organization* - Organizzazione Mondiale della Sanità

Y

YLD *Years Lived with Disability*

YLL *Years of Life Lost*

CONCLUSIONI



CONCLUSIONI

L'Epilessia è una malattia neurologica cronica che si manifesta in forme anche molto varie tra loro ed è una condizione che comporta significative conseguenze neurobiologiche, cognitive, psicologiche e sociali, che contribuiscono notevolmente ad incrementare la complessità di questa patologia.

Inoltre, nella definizione e attuazione dei percorsi di diagnosi e cura, un ostacolo rilevante in Italia è rappresentato dalla scarsa diffusione di percorsi strutturati, quali i PDTA o, quando presenti, da una loro mancata applicazione. Basti pensare che solo nel 35% dei casi le PcE vengono prese in carico dagli specialisti idonei nei centri ospedalieri.

Questi fattori, aggiunti a un significativo stigma sociale correlato all'Epilessia, comportano un alto impatto sulla QoL delle PcE e dei loro *caregiver*, limitando significativamente l'autonomia individuale e le possibilità di inserimento delle PcE nei vari ambiti della vita sociale. In Italia, infatti, l'Epilessia si posiziona al sesto posto tra i disturbi neurologici per misura della perdita di salute dovuta al burden della patologia, rendendo necessario implementare politica di rilevanza sociale come interventi di sensibilizzazione pubblica e programmi educativi.

D'altro canto, il panorama dell'Epilessia è in rapida evoluzione, con nuove terapie emergenti che ridefiniscono continuamente il campo della ricerca clinica, e l'innovazione in ambito tecnologico può portare a una prospettiva futura di miglioramento tramite l'applicazione dell'AI e degli algoritmi di apprendimento automatico alla ricerca e al trattamento dell'Epilessia, con l'obiettivo un'assistenza personalizzata ed efficace adatta alle specifiche esigenze delle PcE e dei loro *caregiver*.

Inoltre, dall'analisi dei costi associati alla patologia emerge l'impatto considerevole dei costi indiretti sulla spesa totale sanitaria legata al percorso di cura per l'Epilessia, mettendo in luce l'importanza di valutarne non solo gli esiti clinici, ma anche quelli connessi alla gestione degli aspetti cognitivi, affettivi, emotivi e, in generale, legati alla QoL delle PcE e dei loro *caregiver*. Questi dati sono un importante contributo al fine di fornire ai decisori informazioni utili a ridisegnare percorsi che consentano di migliorare la gestione delle PcE, garantendo, al tempo stesso, la migliore allocazione delle risorse disponibili.

In questo contesto caratterizzato da una complessità di gestione, una necessità di presa in carico a più livelli e un notevole impatto su pazienti e *caregiver*, le analisi di contesto, le indagini e i tavoli di discussione hanno permesso di ottenere una ricognizione dello status quo nei differenti contesti regionali, ed è emerso un consenso unanime su come il PDTA Epilessia rappresenti uno strumento cruciale per migliorare l'organizzazione dei percorsi di cura e la collaborazione con le istituzioni regionali, consentendo richieste mirate di supporto per risorse e tecnologie specifiche, pur nella consapevolezza che la complessità della patologia rappresenta tutt'oggi una sfida gestionale importante.

Questo approccio di apertura e collaborazione, offrendo un'importante occasione di confronto per dialogare sulle sfide del percorso di cura, hanno evidenziato le aree di maggior criticità su cui poter intervenire alla luce delle "evidenze" raccolte, tenendo bene in vista l'obiettivo finale di migliorare la presa in carico delle Persone con Epilessia e gli esiti di salute, rendendo così la sanità più sostenibile ed efficace.

