

5i e che non abbiano raggiunto risposta clinica vengano trattati, nello scenario 'CON riociguat', con ERA + riociguat al fine di valutare il relativo impatto sul budget.

Dal momento che è pratica clinica comune che i pazienti siano rivalutati dopo circa 180 giorni per valutare se effettuare cambi terapeutici in base alla risposta clinica al trattamento, sulla scorta dei risultati dello studio RESPITE* è stato previsto che, dopo questo periodo, il 30% dei pazienti continui la terapia con riociguat, mentre il 70% dei pazienti aggiunga un prostanoido (PCA).

Nella coorte *real-life* considerata (n. = 177), i costi totali dei farmaci nello scenario 1 ammontavano a 18,9 milioni di euro versus i 16,8 milioni di euro dello scenario 2 (Tabella). In particolare, i costi di trattamento dei pazienti in cura con ERA + PDE-5i + PCA (n. = 35) nello scenario 1 sono stati di 7,9 milioni di euro, mentre nello scenario 2 i costi ammonterebbero a 5,9 milioni di euro, con un risparmio complessivo di 2 milioni di euro.

TABELLA - ANALISI DI BUDGET IMPACT: RISULTATI NELLA COORTE REAL LIFE

	Pazienti n.	Costo totale
Scenario 1 ('SENZA riociguat')	177	18.900.143 euro
Scenario 2 ('CON riociguat')	177	16.840.402 euro
Risparmio		2.059.741 euro -11%

L'analisi ha mostrato come la somministrazione di riociguat, prima di optare per i prostanoidi nei pazienti eleggibili, rappresenti una alternativa valida e sostenibile per il nostro SSN, perché consentirebbe un risparmio complessivo di 2 milioni di euro sulla spesa farmaceutica totale della popolazione trattata.

Queste stime devono tuttavia essere considerate conservative, dato che non includono altri costi sanitari diretti (ospedalizzazione, visite, etc), né i costi indiretti sostenuti dalla società. ■ ML

*Hoepfer MM et al, RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J* 2017; 50 (3). pii: 1602425. doi: 10.1183/13993003.02425-2016.

Medicina di precisione e medicina preventiva: due modelli a confronto

Psaty BM, Dekkers OM, Cooper RS

Comparison of 2 treatment models: precision medicine and preventive medicine

JAMA 2018; 320: 751-752

La medicina di precisione esprime un nuovo concetto in ambito sanitario basato sulle differenze individuali, che tiene in considerazione la variabilità genetica, dell'ambiente, delle caratteristiche del microbioma e dello stile di vita delle singole persone. Suo obiettivo principale è quello di combinare informazioni genetiche e dati clinici per personalizzare le cure, a seconda delle caratteristiche del paziente. Alla base c'è il presupposto che, confrontando i dati genetici delle persone con le conoscenze a disposizione sulle diverse malattie, sarà possibile ottenere diagnosi più accurate e terapie più efficaci.

Per questi motivi la medicina di precisione si applica perfettamente a patologie come l'emofilia B, causata da una mutazione genetica associata a bassi livelli di fattore IX, la cui terapia prevede tradizionalmente l'assunzione di fattore IX esogeno. Uno studio recente, pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, ha dimostrato l'efficacia della terapia genica in 10 pazienti, che per un anno non hanno dovuto ricorrere alla terapia usuale senza tuttavia andare incontro ad eventi di sanguinamento¹.

Il modello alla base della medicina di precisione differisce da quello della medicina preventiva. Generalmente le terapie e gli interventi di medicina preventiva hanno come target un fattore di rischio, per esempio l'ipertensione arteriosa, dove il *number needed to treat* (NNT) per prevenire un evento cardiovascolare può essere di 100 o più.

Esporre un'ampia fetta della popolazione ad una terapia che non ha benefici immediati sottintende l'utilizzo di un trattamento sicuro. Individuare gruppi ad alto rischio, compresi quelli definiti da punteggi di rischio genetico, diminuisce il NNT e, pertanto, rappresenta un approccio economicamente vantaggioso rispetto a quello della medicina di precisione.

La necessità di trattare molte persone per pre-

venire un evento riflette semplicemente il fatto che ad oggi la medicina preventiva utilizza un modello probabilistico per il trattamento farmacologico. La ricerca sta comunque investendo molto nel tentativo di identificare un sottogruppo biologico che tragga maggiori benefici da una terapia specifica, investimenti che possono o meno avere successo. Per dimostrare come un sottogruppo risponda diversamente dagli altri, è necessario un test formale per l'interazione, che richiede un campione di ampie dimensioni per avere una potenza adeguata. Inoltre, per modificare la pratica clinica in modo significativo, sono anche necessarie prove di validità clinica, nonché di utilità.

Tra tutte le aree in cui si sperimenta con successo il modello della medicina di precisione, il

trattamento dei tumori rappresenta una delle principali. I tumori, infatti, tendono a insorgere da varianti genetiche, spesso somatiche, che riguardano un insieme limitato di geni, e diversi nuovi trattamenti agiscono su queste varianti in modo efficace.

Sono, tuttavia, presenti dei limiti all'espansione di questa strategia terapeutica. Recentemente, infatti, sono stati condotti studi che valutavano l'efficacia di terapie in un gruppo di tumori e, nonostante questi mostrassero la stessa variante genetica, rispondevano diversamente al trattamento. Non solo la mutazione, quindi, ma anche il tipo di tumore, come altri fattori, sono in grado di influenzare il successo di un trattamento.

La selezione precisa dei pazienti maggiormente responsivi alle terapie rappresenta un obietti-

Morti da arma da fuoco: il primo studio internazionale retrospettivo getta nuova luce sulla gravità del problema

Rivara FP, Studdert DM, Wintemute GJ

Firearm-related mortality: a global public health problem

JAMA 2018; 320: 764-765

*The Global Burden of Disease 2016 Injury Collaborators
Global mortality from firearms, 1990-2016*

JAMA 2018; 320: 792-814

Nel 2006 la Dichiarazione di Ginevra sulla violenza armata e lo sviluppo affermava che il 90% delle morti violente si verifica al di fuori dei conflitti bellici. Dodici anni dopo, uno studio pubblicato sul *JAMA* che ha valutato la mortalità da armi da fuoco su scala mondiale nell'arco di 25 anni (1990-2016) conferma, attraverso dati inoppugnabili, la validità di quella affermazione e riporta che i due Paesi con mortalità più elevata da armi da fuoco sono il Brasile (con oltre 43.000 morti nel 2016) e gli USA (37.200 morti sempre nel 2016): insieme, le due nazioni totalizzano oltre il 30% di tutti i decessi per questa causa. Si tratta del primo studio globale sull'ar-

gomento e il suo scopo è dichiaratamente quello di evidenziare una correlazione fra la mortalità da armi da fuoco e la diffusione/disponibilità di armi a livello individuale.

Analizzando i dati più in dettaglio si scopre che, rispetto al 1990 in cui erano morti circa 209.000 individui, nel 2016 sono state oltre 250.000 le persone perite sotto i colpi di arma da fuoco: il 64% dei casi per omicidio, il 27% per suicidio e circa il 10% per lesioni accidentali; non solo ma, per ciascuno degli anni analizzati, il numero di morti per arma da fuoco è sempre stato superiore a quello registrato nelle zone di conflitto bellico (ad eccezione del tristemente noto genocidio avvenuto in Rwanda nel 1994).

Tornando alla classifica dei Paesi maggiormente coinvolti, i primi 5 in graduatoria sono, oltre al Brasile e agli Stati Uniti, il Messico, la Colombia, il Venezuela e il Guatemala: tutti insieme questi 6 Paesi sono responsabili di oltre il 50% dei morti, pur rappresentando solo il 10% della popolazione mondiale.

Unico dato parzialmente consolante, il rilievo che l'incidenza globale annuale di morti è leggermente calata dal 1990 al 2016, passando da 4,2 morti/100.000 a 3,4/100.000, anche se per molti Paesi, specie in America Latina, tale incidenza è rimasta costante o è aumentata.

Resta poi ampiamente confermata l'ipotesi che la maggiore disponibilità di armi da fuoco e la

vo ancora da raggiungere e, sebbene i progressi nella biologia del cancro siano stati sostanziali, tradurre queste conoscenze in benefici per la salute a lungo termine rimane difficile. I tumori sono malattie eterogenee, che possono presentare nuove mutazioni somatiche in grado di conferire resistenza.

Questi 2 modelli di trattamento medico, la medicina di precisione e la medicina preventiva, riflettono in parte le differenze nella biologia sottostante e in parte le differenze nello stato delle conoscenze scientifiche e cliniche. Al momento attuale i trattamenti medici, per così dire 'generalizzati', noti per essere efficaci, continueranno ad essere utilizzati fintantoché non saranno disponibili prove convincenti che terapie in sottogruppi di popolazione siano in grado di miglio-



capacità di controllo del mercato di armi da parte delle autorità di polizia a livello nazionale sono i fattori principalmente implicati nella diffusione degli episodi di violenza.

Molto interessante è la segnalazione che la disponibilità 'domestica' di armi da fuoco assume particolare rilievo nel determinare il numero di suicidi e di morti accidentali, sicché, quasi inaspettatamente, i decessi di questo tipo superano largamente, in molti Paesi, le morti per omicidio. Il trend appare particolarmente significativo nei Paesi più sviluppati. Emblematico è il caso degli Stati Uniti dove, malgrado l'inquietante frequenza di episodi drammatici di stragi in luoghi pubblici, il numero di suicidi per arma da fuoco nel 2016 è risultato esattamente il doppio degli omicidi. Ne deriva che la morte per arma da fuoco, sempre negli Stati Uniti, si colloca al dodicesimo posto fra le cause di morte. E gli USA sono, come si sa, al primo posto per possesso di armi da parte di civili, con una percentuale di 120,5

rare i risultati di salute. Nel frattempo la sanità pubblica deve continuare ad investire risorse per programmi di prevenzione efficaci nell'ambito delle malattie neoplastiche e cardiovascolari².

Elia Ferroni

UOC Servizio Epidemiologico Regionale e Registri
Azienda Zero - Regione del Veneto

BIBLIOGRAFIA

1. George LA, Sullivan SK, Giermasz A, et al. Hemophilia B gene therapy with high-specific-activity factor IX variant. *N Engl J Med* 2017; 377 (23): 2215-2227.
2. West KM, Blacksher E, Burke W. Genomics, health disparities, and missed opportunities for the nation's research agenda. *JAMA* 2017; 317 (18): 1831-1832.

armi per 100 persone (il 45% del totale di armi detenute privatamente nel mondo).

Che l'intervento di una legislazione restrittiva in questo campo possa essere importante nel limitare l'agghiacciante escalation di omicidi/suicidi per arma da fuoco sembrerebbe dimostrato dagli effetti di provvedimenti legislativi attuati in alcuni Stati: l'emanazione dell'Australian National Firearms Agreement, partorito dopo il massacro di Port Arthur del 1996, è stato accompagnato per esempio da un netto declino in quel Paese dei decessi per arma da fuoco, in particolare quelli dovuti a suicidio o a stragi di massa. Stime analoghe sono state fatte in Sud Africa, dove è stato osservato un netto decremento delle morti violente dopo l'adozione del Firearm Control Act nel 2000, e in Brasile dopo l'inasprimento delle misure legislative di controllo del mercato delle armi da fuoco attuato nel 2003.

Non è superfluo ricordare, infine, che lo studio pubblicato dal *JAMA* è stato possibile grazie al sostegno economico di istituzioni private, dal momento che, per effetto del cosiddetto emendamento Dickey del 1996, il governo degli Stati Uniti ha bloccato ogni tipo di finanziamento ai Centers for Disease Control and Prevention destinato alla ricerca in questo campo.

Giancarlo Bausano

Asl Roma 2