



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

 Regione Emilia-Romagna

Commissione Regionale Dispositivi Medici

(Determinazione Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali n. 13141/2008)

Stent coronarici a confronto: caratteristiche, evidenze cliniche, acquisti centralizzati

**Sintesi di dati e di esperienze
della Regione Emilia Romagna**



Ottobre 2011

Metodologia

Il presente documento si inserisce all'interno delle pubblicazioni della Commissione Regionale Dispositivi Medici operante presso la Direzione Generale Sanità e Politiche sociali. Tale Commissione, istituita con delibera di Giunta regionale, 1538/2008, si occupa del sistema di gestione dei dispositivi medici nelle Aziende sanitarie della Regione. La composizione è mista: diverse professionalità interagenti quali medici, ingegneri clinici, farmacisti e coordinatori infermieristici delle Aziende sanitarie condividono riflessioni sulla gestione dei dispositivi. I documenti prodotti sono redatti sulla base delle evidenze della letteratura e analisi sul campo.

Obiettivo

Questo documento si propone di analizzare le caratteristiche degli stent coronarici presenti sul mercato, riassumere l'impiego clinico nella Regione Emilia-Romagna alla luce delle evidenze di letteratura e illustrare un'esperienza di acquisto centralizzato in un'Area Vasta regionale, al fine di trasferire informazioni utili per le acquisizioni e scelte locali.

Autori

Il presente documento, scaturito dall'incontro della Commissione Regionale Dispositivi Medici del 16 maggio 2011 e dalle relazioni presentate, è stato preparato da:

Daniela Carati, Servizio Politica del Farmaco

Rossana De Palma, Elena Berti, Paolo Guastaroba e Simona Bartoli, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale

Giampiero Pirini, Gruppo Regionale Tecnologie Sanitarie

Nilla Viani, Direttore operativo Area Vasta Emilia Nord

Dichiarazione di conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non ricevere benefici o danni dalla pubblicazione del presente report. Nessuno degli Autori detiene o deteneva azioni, prestato consulenza o avuto rapporti personali con alcuno dei produttori dei dispositivi valutati nel presente documento.

Copia del documento in formato elettronico può essere richiesta alla Segreteria del Servizio Politica del Farmaco, Viale Aldo Moro 21, 40127 Bologna, email:

segrpfm@regione.emilia-romagna.it

oppure può essere scaricata dal sito internet al link:

<http://www.saluter.it/ssr/aree-dellassistenza/assistenza-farmaceutica/dispositivi-medici>

Limitazioni

Il presente documento è basato su informazioni disponibili al momento delle ricerche e non contiene riferimenti a successivi sviluppi o perfezionamenti della tecnologia oggetto di valutazione. Le considerazioni sull'efficacia, la sicurezza o la costo-efficacia della tecnologia oggetto di valutazione riportate nel documento sono pertanto non definitive e di carattere provvisorio.

Ogni riproduzione del documento o di parte dello stesso è vietata. Il contenuto intellettuale del documento è di proprietà della Regione Emilia-Romagna

Indice degli argomenti trattati

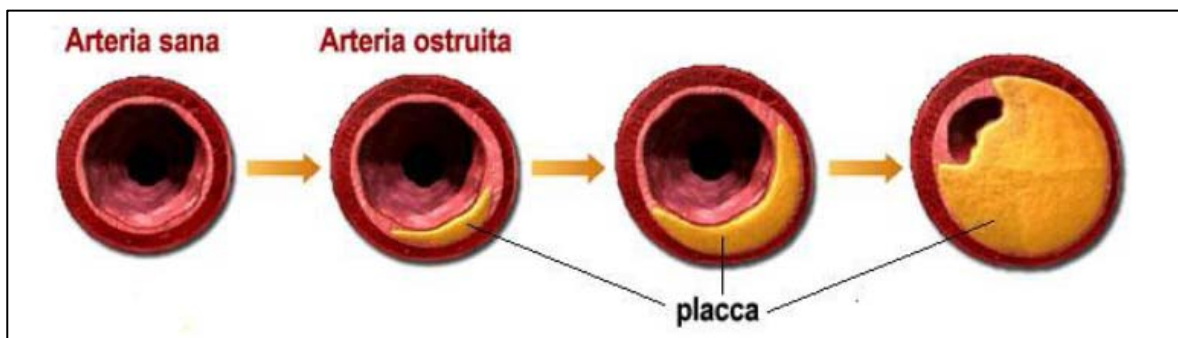
Introduzione	pag. 5
Le principali caratteristiche degli stent coronarici presenti nel mercato	pag. 7
L'utilizzo degli stent coronarici nella pratica clinica	pag. 14
Gli stent coronarici nell'Area Vasta Emilia Nord: modalità di acquisto centralizzato	pag. 27

Introduzione

L'aterosclerosi

La cardiopatia ischemica rappresenta la principale causa di morte per malattia nella popolazione adulta dei paesi occidentali. L'aterosclerosi è una malattia infiammatoria cronica delle arterie di grande e medio calibro che si instaura a causa di fattori di rischio cardiovascolare come fumo, ipercolesterolemia, diabete mellito, ipertensione, obesità e iperomocisteinemia. La lesione caratteristica dell'aterosclerosi è la placca aterosclerotica, ossia un ispessimento dell'intima (lo strato più interno delle arterie, che è rivestito dall'endotelio ed è in diretto contatto con il sangue) dovuto principalmente all'accumulo di materiale lipidico e alla proliferazione del tessuto connettivo. I vasi sanguigni in cui le placche comportano danni peggiori sono le arterie coronarie, il cui calibro è abbastanza ridotto (si va dai 3 ai 6 mm). Ne deriva una possibilità di occlusione maggiore rispetto alle altre arterie col rischio di angina pectoris ed infarto del miocardio. Nella maggior parte dei casi quindi l'intervento operatorio interessa le arterie coronarie.

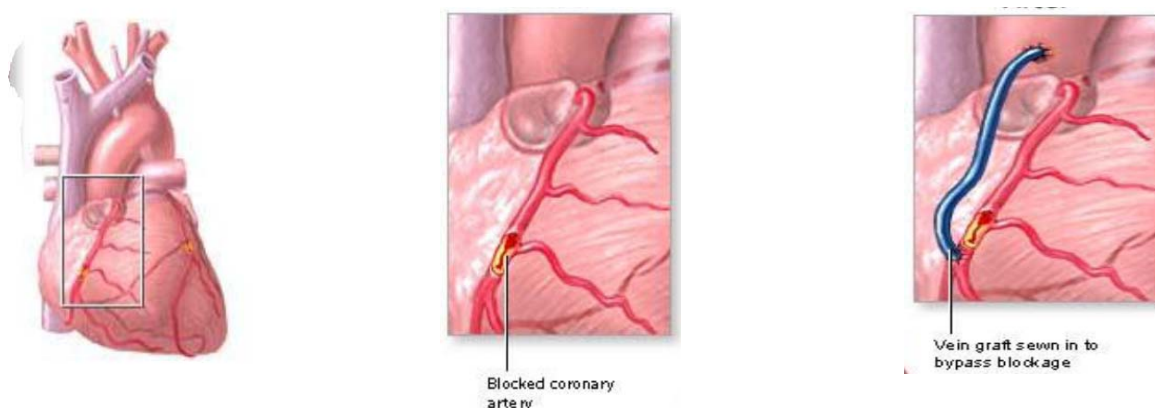
Figura 1 Aterosclerosi



Il by-pass aorto-coronarico

La prima tecnica utilizzata per effettuare la rivascolarizzazione è stata quella del by-pass aorto-coronarico, che consiste nel by-passare il restringimento coronarico ripristinando la circolazione attraverso un ponte venoso. I primi interventi di questo tipo vennero effettuati nel 1969. Il by-pass permette di superare un condotto vascolare ostruito parzialmente o totalmente innestando a monte ed a valle dell'ostruzione un tratto di vena prelevato dalle gambe (vena safena) o un tratto di arteria mammaria.

Figura 2 Il by-pass aorto-coronarico

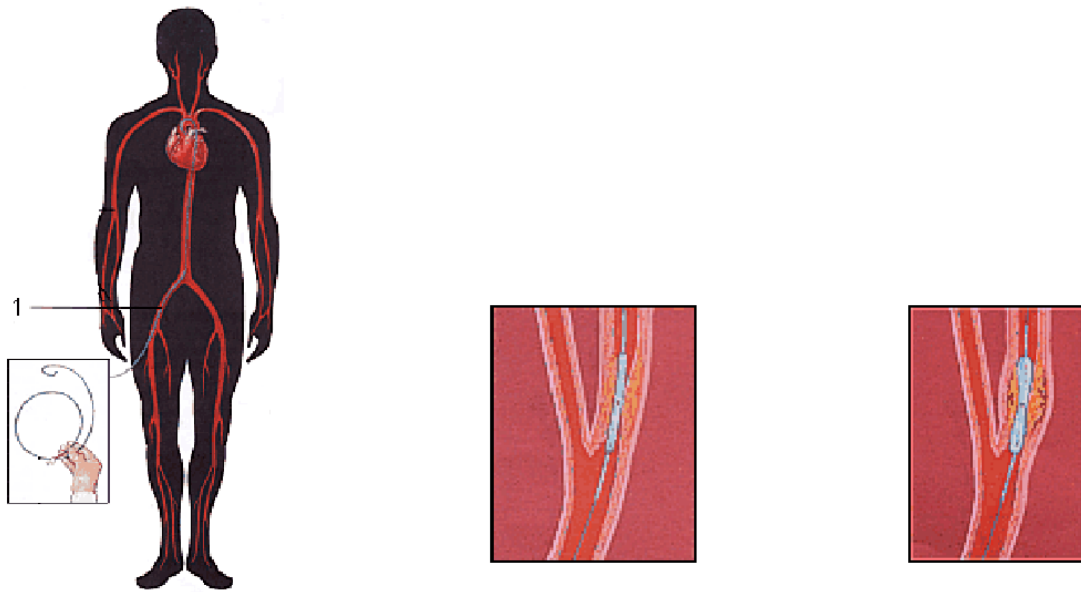


L'angioplastica

La procedura di angioplastica è stata introdotta per la prima volta nel 1976. La tecnica permette di raggiungere l'arteria ostruita a partire da una piccola incisione, praticata nel braccio (arteria radiale) o nella gamba (arteria femorale), tramite la quale si inserisce poi un catetere munito all'estremità di un piccolo palloncino.

Una volta raggiunta l'arteria interessata il palloncino viene gonfiato per spingere la placca contro le pareti e dilatare il lume del vaso, ripristinando il corretto flusso sanguigno.

Figura 3 La procedura di angioplastica



Nella maggior parte dei casi la procedura si completa con l'applicazione di una struttura metallica cilindrica cava a maglie detta "stent".

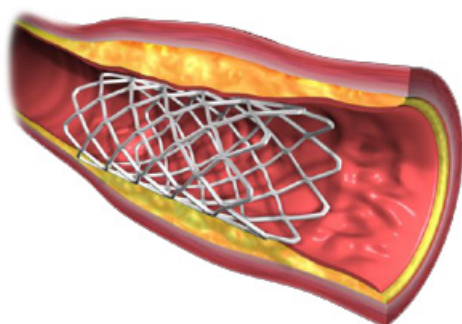
Il nome stent è stato scelto in onore di Charles T. Stent, un dentista inglese vissuto nel XIX secolo. Egli contribuì notevolmente allo sviluppo delle protesi odontoiatriche, realizzando un materiale per le impronte dentali a base di guttaperca (pianta malesiana contenente politerpeni). A partire dalla prima guerra mondiale si associarono al nome stent tutti i dispositivi medici (DM) di sostegno utilizzati in chirurgia.

Al giorno d'oggi gli stent vengono impiegati in maggior misura nei trattamenti di rivascularizzazione delle arterie, ma sono usati anche per rendere pervie altre strutture tubolari come le vene, il dotto biliare, l'esofago, il colon, la trachea, i bronchi, l'uretere, l'uretra.

Le principali caratteristiche degli stent coronarici presenti nel mercato

Alcune caratteristiche che gli stent devono possedere sono: la resistenza alla corrosione, l'inerzia, la biocompatibilità (bassa trombogenicità), la radiopacità, la facilità di posizionamento, la flessibilità, la forza radiale elastica (resistenza allo schiacciamento), l'adattabilità al vaso, la superficie di contatto metallo/parete il più contenuta possibile, il basso profilo d'ingresso del delivery system.

Figura 4 Sezione di arteria con stent metallico posizionato



La classificazione degli stent

I parametri di classificazione prendono in considerazione la "tipologia", la "geometria", i "materiali costruttivi" e il "trattamento" esterno del device.

Per quanto riguarda la tipologia, si possono distinguere Stent dilatabili a palloncino e Stent auto-espandibili. I primi sono adatti a placche estese su piccole lunghezze, di spessore consistente e di notevole compattezza. I secondi sono utilizzati in genere nei tratti di arteria particolarmente lunghi, tortuosi o disconnessi (come l'arteria iliaca esterna e quella femorale) ed in presenza di placche "soft", più facili da eliminare.

Gli stent possono avere una geometria ad anelli a celle aperte, per pazienti con ricrescita rapida dell'intima o ad anelli a celle chiuse, utilizzati in pazienti con ricrescita lenta dell'intima.

I materiali utilizzati possono essere i seguenti:

1. Inossidabile AISI 316L: Lega di ferro, cromo e nichel molto rigida e con ottima resistenza
2. Tantalio: Flessibile, alta resistenza alla corrosione radiopaco
3. Nitinol (Ni-Ti): Lega di Nichel e Titanio ad alta flessibilità, elevata resistenza allo schiacciamento, buona forza radiale, poca radiopacità e nessuna proprietà legata al paramagnetismo
4. Elgiloy (Cr-Co): Lega in cromo – cobalto a buona flessibilità, modesta radiopacità e con fenomeni di accorciamento nel tempo

Accanto agli stent metallici nudi (Bare Metal Stent -BMS) sono disponibili da tempo stent metallici medicati (Drug Eluting System - DES) ricoperti da farmaci immunosoppressivi ad azione citostatica (derivati della rapamicina quali sirolimus, everolimus, zotarolimus...), in grado di ridurre l'infiammazione ed ostacolare l'iperplasia neointimale, mantenendo il vaso pervio nel tempo, o farmaci antineoplastici (paclitaxel) con proprietà antimitotiche.

Gli stent a rilascio controllato di farmaco sono in grado di garantire un apporto costante di principio attivo nel sito di intervento più a lungo possibile, in modo da ritardare o scongiurare del tutto il pericolo di restenosi.

Più recentemente si sono resi disponibili sul mercato stent che rilasciano farmaci da un substrato biodegradabile: essi sono costituiti da un'intelaiatura metallica, un rivestimento e uno strato di un polimero biodegradabile contenente un farmaco. La gabbia dello stent può essere composta da acciaio inossidabile, nitinol, tantalio, leghe cromo-cobalto, platino, titanio o da altri materiali biocompatibili e da loro combinazioni. Il rivestimento è costituito da un monomero vinilico oppure epossidico. Il polimero biodegradabile rientra nel gruppo dei poliglicolidi, policaprolattone, policarbonati, polibutilene tereftalati, ed ha uno spessore compreso fra 1 e 200 micron. I principi attivi rilasciati possono essere per esempio agenti antineoplastici, antiproliferativi, antitrombotici, anticoagulanti, antibiotici e antinfiammatori (esempi: NOBORI, BIOMATRIX).

La ricerca riguardante gli stent è finalizzata a sviluppare rivestimenti con sostanze sempre più efficaci nel bloccare i fenomeni proliferativi eccessivi e sempre più favorevoli ai processi di riendotelizzazione dello stent, e si propone anche di realizzare stent "riassorbibili" o "biodegradabili", nei quali l'impalcatura a rete dello stent viene gradualmente riassorbita.

Gli stent (coronari e vascolari) secondo la Classificazione Nazionale dei DM (CND) e la presenza nel Repertorio nazionale

La CND riporta 8 livelli di classificazione per gli stent coronari.

Tabella 1 Gli stent coronari nella classificazione CND

P07040201	STENT CORONARICI
P0704020101	STENT CORONARICI NUDI (BMS)
P070402010101	STENT CORONARICI NUDI IN ACCIAIO INOSSIDABILE
P070402010102	STENT CORONARICI NUDI IN LEGHE METALLICHE DIVERSE DALL'ACCIAIO
P070402010199	STENT CORONARICI NUDI (BMS) - ALTRI
P0704020102	STENT CORONARICI RIVESTITI
P0704020103	STENT CORONARICI A CESSIONE DI FARMACO (DES)
P0704020104	STENT CORONARICI RIASSORBIBILI
P0704020199	STENT CORONARICI - ALTRI

Nel Repertorio Nazionale DM (dati a ottobre 2011) sono presenti ben 618 codici riferiti a stent coronari. Di questi 134 risultano in uso nel 1° semestre 2011 presso le Aziende sanitarie della nostra Regione

Tabella 2 La numerosità degli stent coronari presenti nel Repertorio Nazionale DM e presso la Regione Emilia-Romagna

CLASSIFICAZIONE CND	DESCRIZIONE CND	Numero di dispositivi iscritti in repertorio	Numero di dispositivi utilizzati in RER
P0704020101	STENT CORONARICI NUDI (BMS)	6	2
P070402010101	STENT CORONARICI NUDI IN ACCIAIO INOSSIDABILE	142	40
P070402010102	STENT CORONARICI NUDI IN LEGHE METALLICHE DIVERSE DALL'ACCIAIO	124	10
P070402010199	STENT CORONARICI NUDI (BMS) - ALTRI	4	1
P0704020102	STENT CORONARICI RIVESTITI	12	5
P0704020103	STENT CORONARICI A CESSIONE DI FARMACO (DES)	269	73
P0704020199	STENT CORONARICI - ALTRI	61	3
TOTALE		618	134

Prezzi di riferimento e modalità di rimborso

Il Ministero della Salute ha definito con Decreto Ministeriale 11/10/2007 i prezzi di riferimento per gli acquisti degli stent coronarici, da usare durante le fasi di acquisizione dei prodotti.

Tabella 3 Prezzi di riferimento per gli stent coronarici (2007)

Prezzi di riferimento per gli stent coronarici (DM 11/10/07)				
CODICE CND	TIPOLOGIA DI DISPOSITIVO	SPECIFICAZIONI TECNICHE	UNITA' DI MISURA	PREZZO BASE D'ASTA (euro)
P0704020101	Stent coronarici nudi	In acciaio inossidabile	Pezzo	505
P0704020101	Stent coronarici nudi	In cromo o cromo-cobalto	Pezzo	572
P0704020102	Stent coronarici rivestiti	In carbonio	Pezzo	557
P0704020103	Stent coronarici a cessione di farmaco antiproliferativo	----	Pezzo	1.486

La codifica DRG della procedura percutanea di inserzione di stent ha subito modifiche con il passaggio dalla versione n.19 (DRG 517) a quella n. 24 (DRG 556, 557, 558). Di seguito si riportano le tariffe massime regionali per ricovero ordinario vigenti nell'anno 2009.

Tabella 4 Ricoveri Per Acuti In Regime Ordinario - Tariffe regionali massime (Fonte: Agenas, 2009)

DRG vers. 24	556 - Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea con stent non medicato senza diagnosi cardiovascolare maggiore	557 - Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea con stent medicato con diagnosi cardiovascolare maggiore	558 - Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea con stent medicato senza diagnosi cardiovascolare maggiore
PIEMONTE	6.379	9.448	6.379
V.D'AOSTA	4.503	7.351	5.541
PA BOLZANO	8.769	8.769	8.769
PA TRENTO	10.524	10.524	10.524
VENETO	7.879	7.879	7.879
FRIULI V.G.	10.097	11.723	10.097
LIGURIA	5.238	8.550	6.444
EMILIA ROMAGNA	6.359	10.380	7.823
TOSCANA	7.114	9.283	7.114
UMBRIA	6.851	11.184	8.429
MARCHE	7.879	7.879	7.879
ABRUZZO	7.091	7.091	7.091
MOLISE	4.503	7.351	5.541
CAMPANIA	6.385	7.549	6.385
PUGLIA	7.755	7.755	7.755
BASILICATA	5.605	9.149	6.896
DRG vers. 19	517 - Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea con inserzione di stent nell'arteria coronarica senza IMA		
LOMBARDIA	6.842		
LAZIO	6.689		
SICILIA	7.217		

Volumi di attività e spesa

Le procedure di angioplastica coronarica (PTCA) sono aumentate nel corso degli ultimi anni (2004-2009) ed è incrementato progressivamente l'uso di stent nella PTCA.

Figura 5 Numero di PTCA effettuate in Italia e in Regione Emilia Romagna (2004-2009) (Fonte: Società italiana di cardiologia invasiva)

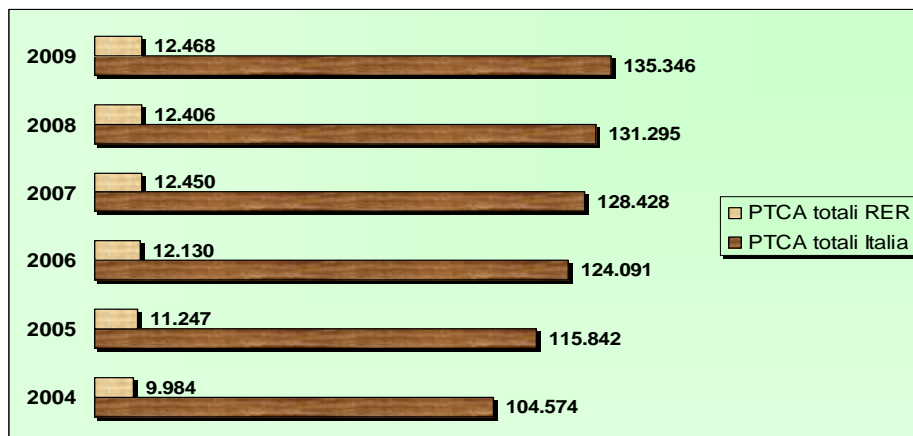
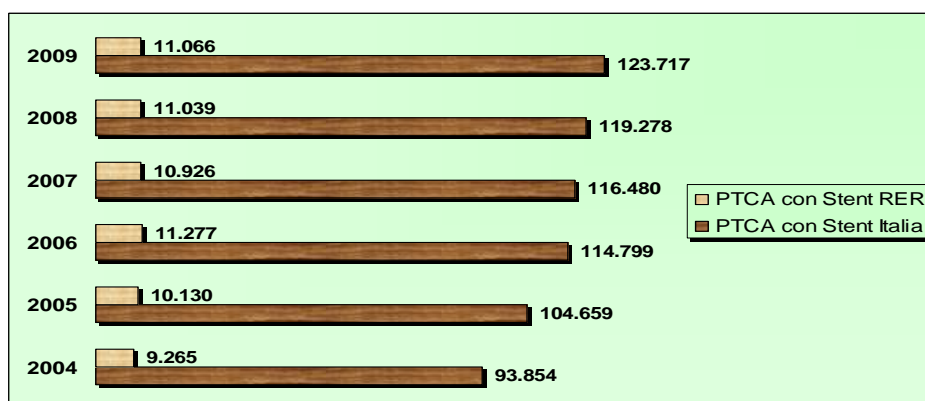


Figura 6 Numero di PTCA effettuate con stent in Italia e in Regione Emilia Romagna (2004-2009) (Fonte: Società italiana di cardiologia invasiva)



Sia a livello nazionale che a livello regionale si assiste nel periodo 2007-2009 ad un aumento dell'utilizzo di DES rispetto ai BMS pur registrandosi una leggera inflessione nel periodo 2007/2008.

Dai dati della Società italiana di cardiologia invasiva emerge che la Regione Emilia-Romagna utilizza una quota di DES inferiore rispetto a quella registrata a livello nazionale negli anni considerati.

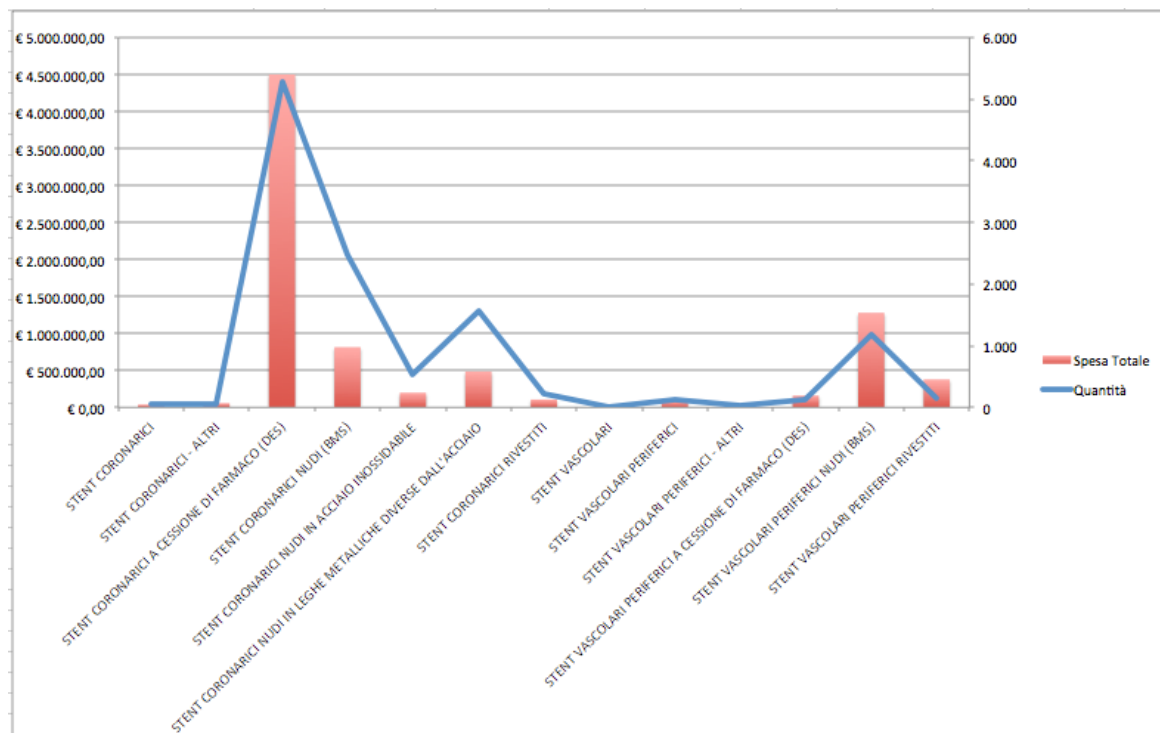
Dai dati dell'Osservatorio Regionale Tecnologie (Gruppo Regionale delle Tecnologie Sanitarie) della Regione Emilia-Romagna, nei primi 8 mesi del 2010, emerge che la Regione ha sostenuto una spesa totale per stent pari a € 8.161.292,36, di cui per stent coronarici di 6.204.438€. Pertanto, la stima annua di spesa è di circa 9.306.000€.

Il dato è stato ricavato considerando le referenze trasmesse dalle Aziende che presentano la codifica CND relativa agli stent, potrebbe pertanto essere sottostimato.

Tabella 5 Quantità e spesa per stent coronarici e periferici (8 mesi del 2010, Regione Emilia Romagna)

Etichette di riga	Quantità	Spesa Totale
STENT CORONARICI	58	€ 39.226,00
STENT CORONARICI - ALTRI	53	€ 58.142,40
STENT CORONARICI A CESSIONE DI FARMACO (DES)	5.281	€ 4.500.777,90
STENT CORONARICI NUDI (BMS)	2.485	€ 814.466,16
STENT CORONARICI NUDI IN ACCIAIO INOSSIDABILE	522	€ 199.291,24
STENT CORONARICI NUDI IN LEGHE METALLICHE DIVERSE DALL'ACCIAIO	1.568	€ 486.186,22
STENT CORONARICI RIVESTITI	213	€ 106.350,12
STENT VASCOLARI	7	€ 6.090,00
STENT VASCOLARI PERIFERICI	123	€ 88.666,00
STENT VASCOLARI PERIFERICI - ALTRI	23	€ 42.598,00
STENT VASCOLARI PERIFERICI A CESSIONE DI FARMACO (DES)	117	€ 160.860,80
STENT VASCOLARI PERIFERICI NUDI (BMS)	1.169	€ 1.279.556,33
STENT VASCOLARI PERIFERICI RIVESTITI	147	€ 379.081,19
Importo totale	11.766	€ 8.161.292,36

Figura 7 Quantità e spesa per stent coronarici e periferici (8 mesi del 2010, Regione Emilia Romagna)



Bibliografia

- 1- N. Nelken, P. A. Schneider, Advances in stent technology and drug eluting stents, *Surgical Clinics of North America*, 84 1203–1236 (2004).
- 2- Y. P. Kathuria, Some aspects of drug eluting stents, *International Journal of Cardiology*, 119 380-383 (2007).
- 3- M.N. Babapulle, M.J. Eiseberg, Coated Stent for the Prevention of Restenosis : Part II, *Circulation* 106 2859-2866 (2002).
- 4- R. Waksman, R. Pakala, Biodegradable and bioabsorbable stents, *Curr. Pharm. Des.*, 16(36)4041-4051 (2010)
- 5- Agenas, Sezione Monitoraggio Costi e Tariffe del SSN, I. Morandi, *Ricoveri Ospedalieri: I Sistemi Tariffari Regionali vigenti nell'anno 2009* (2010)
- 6- Società italiana di cardiologia invasiva:
http://www.gise.it/il_gise/122/attivita_dei_laboratori#

L'utilizzo degli stent coronarici nella pratica clinica

Gli stent dalle evidenze di letteratura all'esperienza regionale

Sono trascorsi quasi dieci anni da quando nell'aprile 2002, la ditta CORDIS commercializzò in Italia il primo stent a rilascio di farmaco sirolimus denominato CYPHER (Sirolimus Eluting Stent, SES) accompagnandolo da grandi aspettative giustificate dai risultati di un solo studio clinico controllato randomizzato, lo studio RAVEL¹, che indicava uno 0% di ristenosi rispetto ad un 23% nei pazienti trattati con lo stent tradizionale metallico.

Gli entusiasmi iniziali vennero via via ridimensionati dai risultati di studi clinici successivi che confermarono la superiorità dei DES rispetto agli stent metallici in termini di riduzione del rischio di ristenosi, ma in forma decisamente meno eclatante di quanto suggerito dalle prime sperimentazioni condotte su casistiche di pazienti particolarmente selezionate e non rappresentative della reale pratica clinica. Negli anni 2006-2007 vennero inoltre pubblicate le prime meta-analisi derivate dagli studi condotti fino a quel momento^{2,3}, che evidenziarono il dato allarmante di un incremento non trascurabile del rischio a distanza di trombosi acuta coronarica, evento critico spesso associato all'insorgenza di infarto miocardico acuto o decesso (tabella 1).

Tabella 1 La trombosi da "stent": definizioni e fattori predisponenti

A seconda del periodo che intercorre tra l'evento (trombosi) e l'intervento di posizionamento dello stent, si possono individuare le seguenti tipologie di trombosi:

1. acuta: meno di 24h
2. subacuta: meno di 30 giorni
3. tardiva: meno di 12 mesi
4. molto tardiva: più di 12 mesi

La trombosi da stent, secondo la definizione dell'Academic Research Consortium, si può definire:

- Certa: quando, in presenza di SCA, si ha evidenza angiografica o autoptica di trombo o occlusione
- Probabile: in presenza di IMA nel territorio vascolare interessato, con conferma angiografica o morte inspiegabile entro trenta giorni dalla procedura
- Possibile: tutte le morti inspiegabili che avvengono dopo 30 giorni dalla procedura

La conduzione di meta-analisi metodologicamente più rigorose, basate su una definizione condivisa di trombosi da stent e dati di follow up più lunghi fino a 5 anni, hanno recentemente riconfermato la riduzione del rischio di ristenosi e tranquillizzato l'intera comunità scientifica rispetto alla possibilità di aumentare nel lungo periodo il rischio di morte, infarto e trombosi⁴.

I DES hanno avuto da subito una rapida diffusione nella pratica clinica, soprattutto nella realtà USA (fino al 70% dei pazienti trattati con PTCA), ma anche in molti contesti europei, diffusione che ha portato a modificare in modo significativo i percorsi assistenziali dei pazienti con malattia coronarica, inducendo una riduzione del ricorso al bypass aorto-coronarico, a favore dell'intervento di angioplastica. In particolare, l'utilizzo nella pratica clinica dei DES ha visto da subito l'impiego esteso a categorie di pazienti diverse da quelle formalmente studiate nelle sperimentazioni cliniche e caratterizzate da lesioni coronariche multiple e più complesse.

Nel 2002, a fronte dell'arrivo di questa promettente tecnologia ma immatura in quanto a conoscenza sui suoi reali effetti, la regione Emilia Romagna definì un percorso di adozione critica caratterizzato da:

- elaborazione di indicazioni di utilizzo appropriato
- iniziale accordo con le ditte produttrici sul costo e successiva revisione della tariffe
- istituzione di un registro delle procedure

Le indicazioni generali di utilizzo formulate dalla Commissione Cardiologica e Cardiochirurgica Regionale individuarono nei pazienti ad alto rischio di eventi maggiori (MACE = mayor adverse cardiac envents) coloro che più di altri avrebbero potuto trarre beneficio dall'impiego dei DES.

La Regione Emilia-Romagna stipulò accordi con le ditte produttrici (Cordis e Boston Scientific) consentendo alle Aziende sanitarie della regione di acquisire questo tipo di stent ad un costo più contenuto rispetto al prezzo di listino (1900 vs i 2500 €), al fine di favorire la tempestiva disponibilità degli stent medicati a tutti i centri pubblici e privati. Nel 2003, in considerazione della verifica dell'uso appropriato dei DES e della quota dei volumi di attività basata sulla prevalenza stimata di pazienti ad alto rischio (circa il 30%) attribuibili all'impianto di tale dispositivo, venne effettuata una revisione della remunerazione (maggiorazione di 240 euro rispetto alla precedente valorizzazione di 7.006 euro) per gli interventi di angioplastica coronarica che comportò un incremento tariffario del DRG corrispondente compatibile con l'introduzione degli stent medicati (Delibera di Giunta - N. 2003/2169).

Nel 2006 la Food and Drug Administration (FDA) rivide le indicazioni all'uso dei DES, alla luce dei trial clinici e dei dati del registro svedese, distinguendo indicazioni "on label" e "off label", come indicato in tabella 2.

Tabella 2 Indicazioni all'uso dei DES della Food and Drug Administration (2006)

<u>Indicazioni "on label"</u>	
Pazienti con coronaropatia ischemica conseguente a lesioni de novo in arterie native con le seguenti caratteristiche:	
per DES tipo Cypher	per DES tipo Taxus
< 30 mm di lunghezza	< 28 mm di lunghezza
diametro compreso tra 2,5- 3,5 mm	diametro compreso tra 2,5- 3,75 mm
stenosi compresa tra 50% e 99%	stenosi compresa tra 50% e 99%
<u>Indicazioni "off label"</u>	
Sottogruppi di lesioni	
Malattia multivasale	
Malattia del tronco comune	
Lesioni in biforcazione	
Occlusioni croniche totali	
Ristenosi intrastent	
Piccoli vasi (diametro <2,5 mm) o grandi vasi (diametro >3,75 mm)	
Lesioni lunghe che richiedono stent multipli e/o embricati	
Graft in vena safena	
Lesioni contenenti trombo (infarto miocardico acuto)	
Sottogruppi di pazienti	
Diabetici	
Pazienti con insufficienza renale	

Sulla base delle evidenze della letteratura e dell'analisi delle informazioni ricavate dal registro REAL, nel giugno 2008 la Commissione Regionale Cardiologia e Cardiochirurgica confermò la validità del principio di riservare i DES ai pazienti ad alto rischio di eventi critici dopo PTCA, sottolineando contemporaneamente il limite della capacità di individuare questo sottogruppo di pazienti ed auspicando sul tema ulteriori ricerche⁵. Inoltre, raccomandò estrema cautela nell'utilizzo del device in presenza di:

- malattia coronarica multivasale o malattia del tronco comune;
- interventi di chirurgia programmati nell'arco dei 12 mesi successivi all'impianto di DES;
- interventi di PTCA primaria per infarto miocardico acuto (IMA).

Infine, raccomandò di trattare i pazienti che avevano ricevuto stent medicati con doppia antiaggregazione per 1 anno dall'impianto.

Recentemente, nel 2010, sono state pubblicate le linee-guida sulla rivascolarizzazione miocardica dalle società europee di Cardiologia (ESC) e di Chirurgia Cardio-Toracica (EACTS), che hanno raccomandato:

- l'utilizzo dei DES per la riduzione della ristenosi/riocclusione, in assenza di controindicazioni alla doppia terapia antiaggregante prolungata (Classe I, livello di evidenza A);
- i principi attivi: biolimus A9, sirolimus, zotarolimus, paclitaxel e everolimus;
- le controindicazioni cliniche relative all'utilizzo del DES:
 - o difficoltà nell'ottenere la storia clinica, in particolare modo in corso di condizioni cliniche severe acute (IMA STEMI o shock cardiogeno);
 - o scarsa compliance attesa alla terapia con doppia-antiaggregazione, inclusi i pazienti con comorbidità multiple e politerapie;
 - o chirurgia non elettiva a breve termine che richiederebbe una interruzione della doppia antiaggregazione;
 - o aumentato rischio di sanguinamento;
 - o allergia nota all'ASA od al clopidogrel/prasugrel/ticagrelor;
 - o indicazione assoluta alla terapia anticoagulante a lungo termine.

Le linee-guida hanno inoltre sottolineato come le uniche differenze significative evidenziate dai trial siano state la riduzione del rischio di rivascolarizzazione con gli stent medicati con sirolimus (SES) rispetto a quelli con paclitaxel (PES) e come trial clinici randomizzati recenti suggeriscano outcome clinici superiori per i DES di seconda generazione rispetto a quelli di prima generazione.

I DES maggiormente utilizzati rilasciano farmaci ad azione immunosoppressiva o citostatica secondo quanto rappresentato nella sottostante tabella 3. I DES commercializzati più recentemente sono invece descritti in tabella 4.

Tabella 3 DES maggiormente utilizzati e relativi principi attivi

Gruppo	Nome commerciale	Casa madre	Principio attivo	Azione
Rapamacina e derivati	CYPHER	CORDIS	Sirolimus (SES)	Immunosoppressiva
	ENDEAVOR	MEDTRONIC	Zotarolimus (ZES)	
	XIENCE V	ABBOTT	Everolimus (EES)	
	PROMUS	BOSTON	Everolimus (EES)	
	JANUS	SORIN	Tacrolimus (TES)	
Taxani e derivati	TAXUS	BOSTON	Paclitaxel (PES)	Citostatica

Tabella 4 DES di recente commercializzazione con substrato biodegradabile e relativi principi attivi

GRUPPO	NOME COMMERCIALE	CASA MADRE	PRINCIPIO ATTIVO	AZIONE
Rapamicina e derivati	NOBORI	TERUMO	Biolimus A9, ricoperto da PLA (acido polilattico)	Immunosoppressiva
Rapamicina e derivati	BIOMATRIX	BIOSENSORS INTERNATIONAL	Biolimus A9, ricoperto da PLA (acido polilattico)	Immunosoppressiva

Il Registro REAL



Il Registro regionale degli interventi di angioplastica coronarica "REAL" contiene i dati relativi ai pazienti sottoposti alle procedure di angioplastica coronarica percutanea (PTCA).

Tale registro si è avvale della partecipazione di tutti i servizi di emodinamica della regione, pubblici e privati accreditati, della supervisione della Commissione regionale cardiologica e cardiocirurgia e del sostegno finanziario del SSR, nell'ambito del Programma Ricerca e Innovazione della Regione Emilia-Romagna (*PRI ER*).

Il registro si è rivelato in questi anni uno strumento prezioso per contribuire alle conoscenze sia sui profili di utilizzo dei DES, sia sui diversi aspetti inerenti la loro efficacia ed il loro impatto complessivo sulla pratica clinica, mettendo a disposizione informazioni sulle caratteristiche cliniche dei pazienti sottoposti ad intervento di PTCA, sulle loro lesioni anatomiche e sul tipo di stent impiantato.

Dal 2003 ad oggi le procedure di PTCA effettuate su pazienti residenti in regione sono progressivamente aumentate fino al 2007 (da 7003 nel 2003 a 10145 nel 2007) per poi stabilizzarsi e lievemente ridursi dal 2008 al 2010 (da 10016 nel 2008 a 9900 nel 2010). Il numero di procedure nelle quali viene utilizzato un DES è progressivamente aumentato negli anni passando da un 20-30% delle PTCA eseguite nei primi anni di diffusione dello stent ad un 39,4-41,9% (figura 1). Negli ultimi anni si è inoltre assistito ad un decremento nell'utilizzo degli stent di prima generazione (Cypher/sirolimus, Taxis/paclitaxel) rispetto a quelli di seconda generazione (Promus/Xience/everolimus, Endeavor/zotarolimus) (figura 2). Attraverso il link tra i dati del registro e quelli disponibili da altri flussi informativi presenti a livello regionale (registro di mortalità, anagrafe assistiti, Specialistica Ambulatoriale-ASA, Scheda di Dimissione Ospedaliera-SDO) è stato possibile monitorare nel tempo gli esiti clinici dei pazienti, rilevando l'occorrenza di eventi di specifico interesse, quali IMA, rivascolarizzazioni successive e morte.

Relativamente agli esiti clinici, l'analisi dei dati ha considerato la coorte dei pazienti trattati con PTCA ed inclusi nel registro REAL da luglio 2002 a giugno 2009.

Nell'arco di tempo considerato, sono stati inclusi per l'analisi comparativa tra DES e BMS 35.617 soggetti per un periodo di follow-up mediano di circa 39 mesi. Sono stati esclusi dall'analisi i soggetti non residenti in regione Emilia-Romagna, quelli sottoposti a PTCA senza inserzione di alcuno stent (angioplastica con pallone) o con inserzione di entrambe le tipologie di stent e quelli giunti all'osservazione con un quadro clinico compatibile con IMA o shock.

Per la valutazione comparativa dell'efficacia dei due tipi di stent sono stati considerati i seguenti endpoint:

- IMA, attraverso la rilevazione dei ricoveri per infarto nelle schede di dimissione ospedaliera;

- morte, attraverso la rilevazione dell'evento nel registro regionale di mortalità e nell'anagrafe assistiti;
- ristenosi, definita come occorrenza di un nuovo intervento di PTCA o di by-pass aortocoronarico su vaso già trattato (TVR).

Il confronto tra gli esiti clinici delle coorti di pazienti sottoposti a diverse tipologie di PTCA ha tenuto conto delle differenze esistenti in termini di caratteristiche cliniche dei pazienti e di complessità e gravità delle lesioni utilizzando la metodologia del *propensity score*, un metodo ampiamente utilizzato nel contesto di studi osservazionali per la valutazione comparativa di efficacia di un intervento per ridurre il problema del confondimento da indicazione (D'Agostino, 1998; Joffe, Rosebaum, 1999; Rubin, 1997).

Complessivamente nel periodo di osservazione si sono verificati:

- 16,1% decessi in pazienti con DES rispetto a 18,7% con BMS ($p < 0,0001$) (figura 3);
- 8% decessi per causa cardiaca in pazienti con DES rispetto a 9,3% con BMS ($p = 0,0007$) (figura 4);
- 10,3% infarti miocardici acuti in pazienti con DES rispetto a 10,6% con BMS ($p = 0,0625$) (figura 5);
- 15,3% TVR in pazienti con DES rispetto a 17,9% con BMS ($p < 0,0001$) (figura 6).

L'analisi dei dati, dopo aggiustamento per l'effetto del confondimento dovuto al *case mix*, ha evidenziato, per la durata del follow-up considerato, un effetto favorevole dei DES in termini di riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di mortalità per tutte le cause, per causa cardiaca e per eventi di ristenosi ed una riduzione non significativa nella frequenza di decessi per IMA. Questi risultati hanno consentito di affermare la validità delle indicazioni della Commissione che avevano raccomandato un uso mirato dei DES nei pazienti ad alto rischio di ristenosi.

Alcune considerazioni generali

L'esperienza regionale fin qui brevemente descritta ha consentito di rilevare i profili di attività e le modalità di lavoro dei singoli Centri, in modo da permettere valutazioni di appropriatezza sia delle indicazioni che della conduzione delle procedure rispetto alle evidenze scientifiche, alle linee-guida ed ai risultati stessi del registro. Questo processo ha determinato la formazione ed il consolidamento progressivo di un network professionale, di una comunità di operatori aggregati da comuni interessi e dalla condivisione dei problemi affrontati quotidianamente ed ha esteso a tutti i laboratori di emodinamica della Regione la capacità di fare ricerca secondo modalità operative pienamente integrate con l'attività assistenziale. Ne è stata testimonianza le numerose pubblicazioni scientifiche ed il riconoscimento acquisito in questi anni dai professionisti appartenenti al gruppo REAL. L'esperienza specifica dei DES testimonia in modo tangibile l'importanza del contributo dei professionisti al governo della qualità dell'assistenza.

FIGURE

Figura 1 Percentuale di utilizzo di stent medicato (DES) sul totale delle procedure di angioplastica coronarica (PTCA) eseguite negli anni 2009-2010 (Fonte REAL)

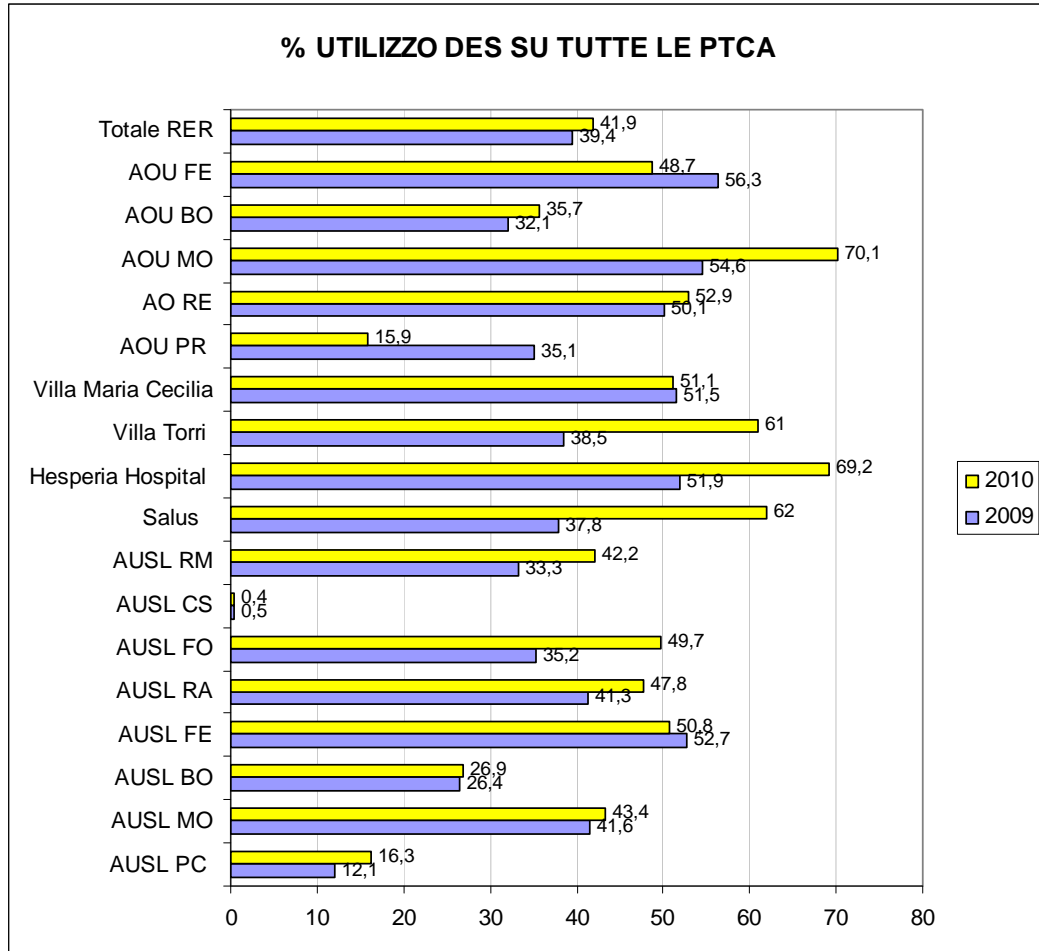


Figura 2 Tipologia degli stent medicati impiantati nelle procedure di angioplastica coronarica eseguite negli anni 2009/2010 (fonte REAL): confronto stent di I generazione (Cypher, Taxus) con stent di seconda generazione (Endeavor, Xience V, Promus).

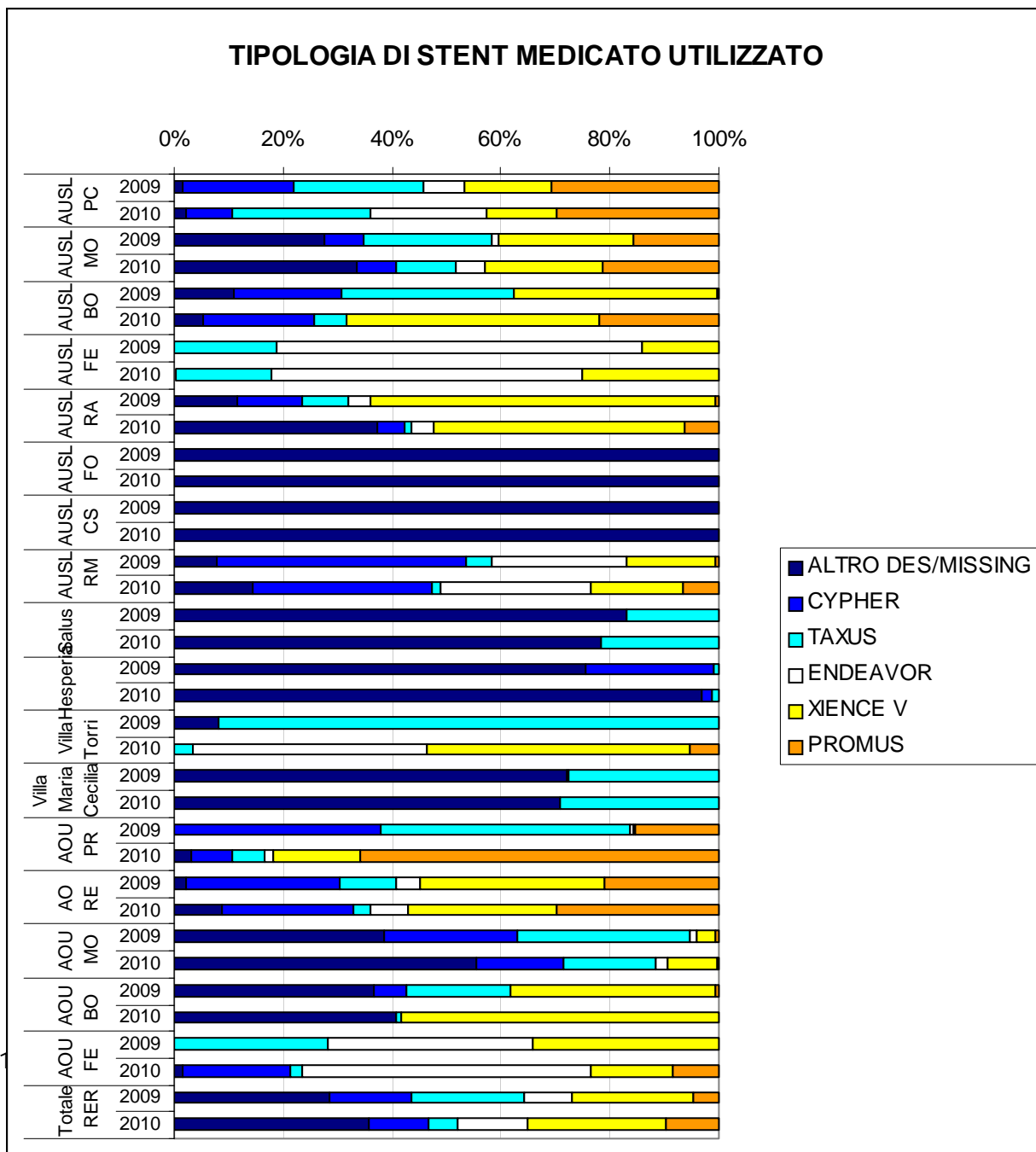


Figura 3 Curve di sopravvivenza per evento "Morte" in pazienti portatori di stent metallico (BMS) o medicato (DES)

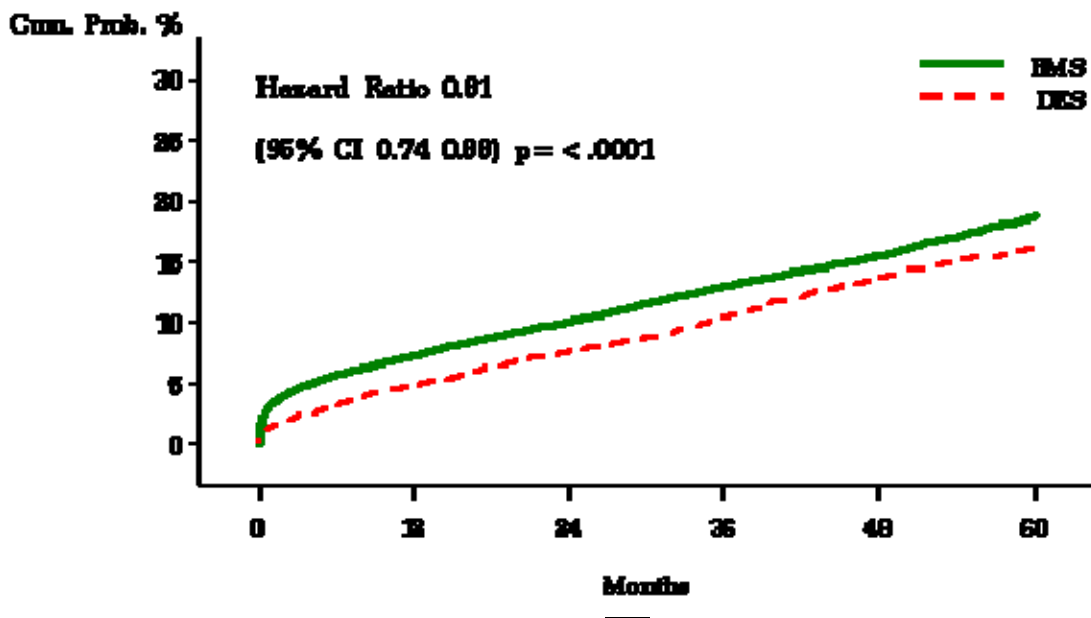


Figura 4. Curve di sopravvivenza per evento "Morte per causa cardiaca" in pazienti portatori di stent metallico (BMS) o medicato (DES)

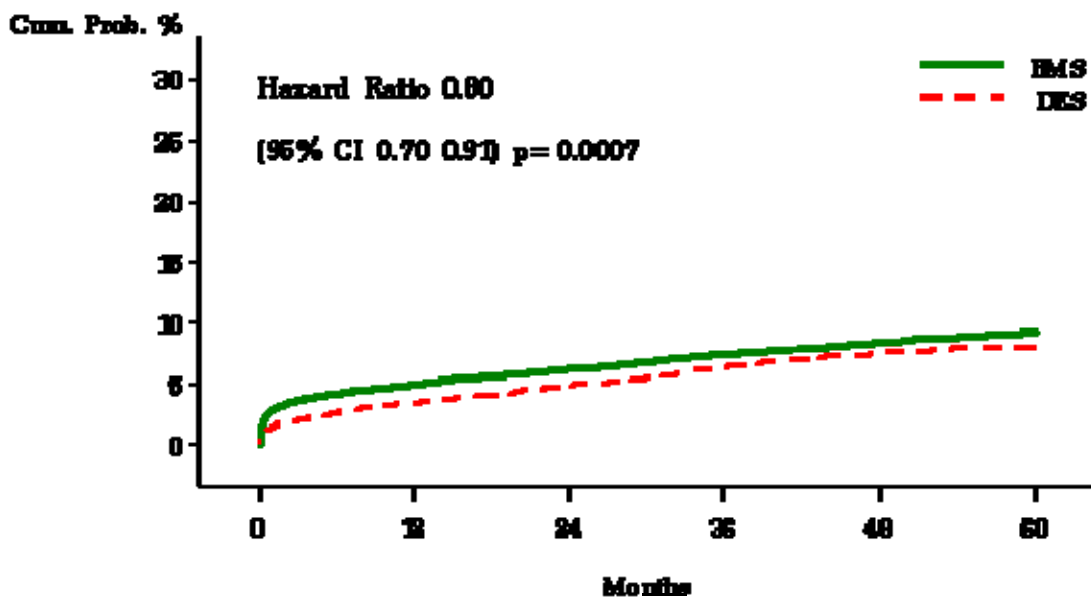


Figura 5. Curve di sopravvivenza per evento "Infarto miocardico acuto" in pazienti portatori di stent metallico (BMS) o medicato (DES)

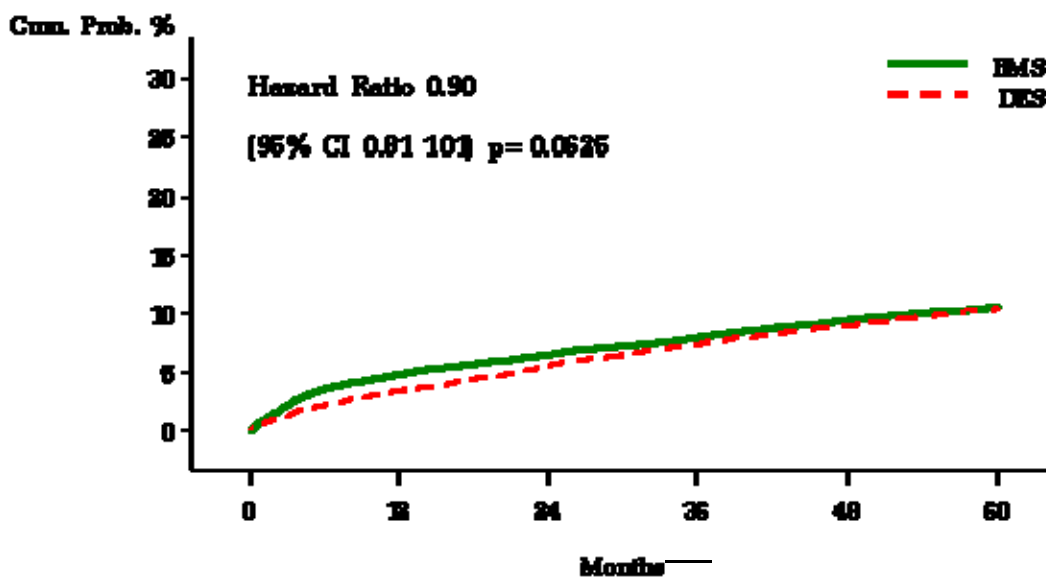
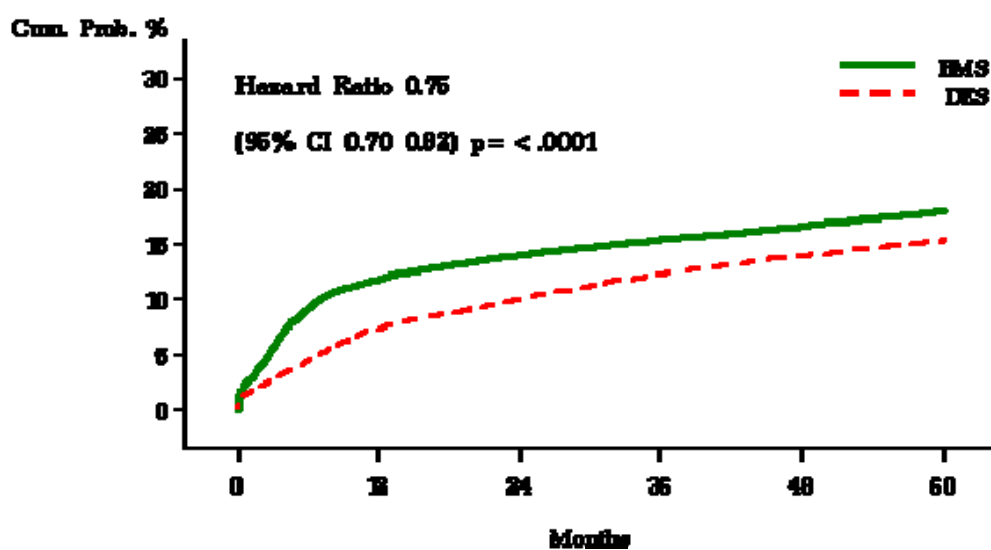


Figura 6. Curve di sopravvivenza per evento "rivascolarizzazione" in pazienti portatori di stent metallico (BMS) o medicato (DES)



Bibliografia

1- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnàr F, Falotico R. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002 Jun 6;346(23):1773-80.

2- Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2006 Dec;27(23):2784-814. Epub 2006 Oct 4.

3- Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*. 2007 Mar 20;115(11):1440-55;

4- Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 5. Art. No.: CD004587.

5- Agenzia sanitaria e sociale regionale; 2008 REAL - Registro REgionale AngiopLastiche Coronariche Innovare la pratica clinica con ricerca, condivisione e responsabilità. Pensiero Scientifico Editore

Gli stent coronarici nell'Area Vasta Emilia Nord: modalità di acquisto centralizzato

Nella realtà dell'Area Vasta Emilia Nord, in linea con gli obiettivi regionali, vi è stato un costante e progressivo aumento in questi ultimi anni delle gare espletate a livello centralizzato, in particolare quelle finalizzate all'acquisizione di dispositivi medici e materiale protesico, tra cui anche gli stent coronarici.

Dal punto di vista organizzativo, nel settore acquisti viene effettuata una programmazione almeno biennale delle gare da effettuare a livello aggregato, sulla base di criteri che devono tenere conto di molteplici fattori:

- la **tipologia di prodotti** (livello di complessità tecnologica, alta o bassa specializzazione, uso routinario...)
- le **scadenze contrattuali**
- l'eventuale precedente **esperienza di gare centralizzate per la specifica area di prodotti** da acquisire (processo di standardizzazione da iniziare o solo da approfondire/ aggiornare)
- le **condizioni di mercato** (possibilità di concorrenza o situazioni di esclusività)
- la disponibilità di **risorse disponibili** per la gestione dei processi d'acquisto (con particolare riferimento alla fase di selezione/valutazione delle esigenze cliniche e delle caratteristiche dei prodotti e nella scelta delle strategie di gara.

Gli acquisti centralizzati necessitano della collaborazione e del lavoro congiunto tra i Servizi e i professionisti coinvolti nel processo di acquisizione (Provveditori, Farmacisti, Ing. Clinici, Clinici utilizzatori..) e richiedono il confronto tra esigenze/abitudini di professionisti di diverse Aziende. Tutto ciò può far emergere criticità, soprattutto quando per la prima volta si affronta una gara in modo centralizzato, ma può rappresentare anche un'occasione per l'adozione di nuove soluzioni e per superare posizioni di autoreferenzialità.

In considerazione dell'aumento della complessità connessa agli acquisti aggregati, occorre garantire una precisa strutturazione delle modalità operative, per favorire la regia del processo. Altri obiettivi, su cui puntare, riguardano il progressivo allineamento alle migliori performance, la specializzazione nelle competenze dei tecnici che supportano i clinici nei percorsi di selezione.

Una volta raggiunto un buon livello di condivisione nei gruppi tecnici per la definizione delle esigenze cliniche e la valutazione dei requisiti da richiedere, occorre tradurre quanto elaborato in una strategia di gara coerente.

Un altro aspetto molto importante riguarda la stretta connessione delle proposte/scelte operate a livello di capitolato con attività/percorsi inerenti appropriatezza d'uso dei beni in questione e relativi accordi di budget.

Il **percorso tipo** per lo svolgimento di gare centralizzate a livello di area vasta, seguito anche nel caso degli stent coronarici, comprende i seguenti passaggi:

- Definizione centralizzata dei Referenti per la gara (indicazioni dei Professionisti dalle Direzioni delle singole Aziende)

- Studio di fattibilità con il coinvolgimento degli utilizzatori per l'individuazione delle esigenze cliniche e di eventuali peculiarità aziendali
- Conduzione e coordinamento del gruppo dei clinici/professionisti appartenenti a differenti realtà aziendali
- Analisi delle gare precedenti (livello di aggregazione, consumi, prezzi precedenti)
- Definizione del capitolato di Gara
- Svolgimento della Procedura di Gara e relativa aggiudicazione
- Monitoraggio post-gara dell'adesione e gestione centralizzata del contratto

Tale percorso è stato attuato in particolare per l'acquisizione di dispositivi medici ad alto impatto per complessità tecnologica, variabilità di utilizzo tra le Aziende e rilevanza economica, quali ad esempio le endoprotesi coronariche, i service di emodialisi, i defibrillatori, i pace maker, le protesi ortopediche, i dispositivi per endoscopia digestiva, per neurochirurgia, etc....

In generale le gare centralizzate possono comportare alcune criticità, derivanti dalla maggiore complessità dei percorsi, dal rischio di allungamento dei tempi della procedura (almeno per i procedimenti avviati per la prima volta a livello centralizzato), dalla maggiore aggressività del mercato (più alto rischio di ricorsi ...), dalla necessità di ridefinire schemi e modalità organizzative in grado di rispondere alle esigenze del nuovo livello di aggregazione. Tuttavia possono rappresentare un'importante occasione di confronto e di omogeneizzazione di opzioni terapeutiche, e in certi casi anche la base per ulteriori interventi in ordine a temi di appropriatezza e governo clinico.

Nello specifico, il percorso di acquisizione per gli stent coronarici, nell'Area Vasta Emilia Nord, è avvenuto, nella prima esperienza del 2007, in collaborazione con la centrale acquisti regionale Intercent-ER ed ha previsto le seguenti quattro fasi:

I fase : studio di fattibilità

Si è partiti con il coinvolgimento dei clinici dei 5 centri di Emodinamica Interventistica Cardiologica presenti nell'Area Vasta Emilia Nord che, con il supporto di Farmacisti, Ing. Clinici e metodologi, hanno individuato e definito le esigenze cliniche sulla base dell'attività dei centri, della documentazione scientifica disponibile e delle indicazioni di utilizzo della Commissione Cardiologica Regionale.

II fase : collaborazione AVEN-Intercent-ER per la definizione del capitolato e delle strategie di gara

Questa fase ha previsto una stretta collaborazione tra la Direzione operativa di AVEN, i clinici del gruppo di lavoro e l'Agenzia regionale per l'acquisto di beni e servizi (Intercent-ER) che si è articolata nei seguenti passaggi:

- individuazione della strategia di gara (definizione di lotti in concorrenza per uso prevalente e per impieghi mirati; aggiudicazione col criterio qualità/prezzo (40/60),
- definizione dei parametri per la valutazione della qualità. (Per i DES sono stati individuati criteri di selezione sulla base della rilevanza dei dati clinici),

- definizione del fabbisogno complessivo necessario alle Aziende AVEN (in considerazione dell'indirizzo regionale sul rapporto tra stent medicati e non-medicati)
- definizione prezzi base d'asta per i vari lotti

Successivamente Intercent-ER ha proceduto all'estensione delle quantità richieste in gara per consentire l'accesso alla Convenzione anche ad altre Aziende dell'Area Vasta Centro e dell'Area Vasta Romagna.

III fase : espletamento gara da parte di Intercent-ER

A seguito della pubblicazione del bando di gara (6 giugno 2008), è stata nominata (luglio 2008) la Commissione di gara (Clinici AVEN), che, in termini di tempistica, ha lavorato nel secondo semestre 2008; si è giunti all'aggiudicazione provvisoria a marzo 2009 e a quella definitiva nel giugno 2009; le Convenzioni sono state attivate a luglio 2009.

Gli esiti sono risultati molto vantaggiosi per i lotti in concorrenza, ma esigui per i 2 Lotti in esclusiva (riferiti all'acquisto di Taxus e Chyper). Il risparmio rispetto alla base d'asta è stato del 32 % (7.762.000 € vs 11.456.000 previsti come importo biennale).

Il vantaggio economico più consistente si è ottenuto nei lotti definiti "prevalenti" ovvero i lotti con i fabbisogni più rilevanti, da utilizzare per la maggior parte delle casistiche di impiego:

Lotti	Descrizione	Prezzo base d'asta (€)	Prezzo di aggiudicazione (€)	Prezzo di riferimento del Ministero (€)
1	Stent coronarico nudo in acciaio (Tsumani)	340	295	505
2	Stent coronarico nudo in cromo cobalto (Skilor)	420	198	572
3	Stent coronarico a cessione di farmaco (Promus; poi sost. Xience)	1.200	699	1.486
4	Stent coronarico rivestito (Cronocarbostent)	400	270	557

Al fine di garantire ai clinici la possibilità di utilizzo dei due stent che, al momento della stesura del capitolato (2007-2008), disponevano della casistica/documentazione clinica più ampia in termini di sicurezza, in coerenza con le indicazioni contenute nel Documento prodotto dalla Commissione Cardiologica Regionale, sono stati inseriti in gara anche due lotti di stent medicati che di fatto risultavano esclusive; per questi due lotti, il risparmio c'è stato ugualmente (rispetto ai prezzi precedentemente pagati) ma più contenuto; attualmente la situazione si è notevolmente modificata sia dal punto di vista della documentazione scientifica disponibile anche per altri stent, sia per l'evolversi delle condizioni di mercato.

Lotti	Descrizione	Prezzo base d'asta (€)	Prezzo di aggiudicazione (€)	Prezzo di riferimento del Ministero (€)
9	Stent coronarico a rilascio di tacrolimus (Taxus)	1.250	1.150	1.486
10	Stent coronarico a rilascio di sirolimus (Chyper)	1.468	1.340	1.468

IV fase

Per garantire la gestione centralizzata del contratto nel tempo e l'adesione agli esiti della gara, è stato mantenuto attivo il gruppo di lavoro cardiologico AVEN (attivato a suo tempo per l'espletamento della gara), quale riferimento per tutte le possibili problematiche relative a singoli prodotti, per la valutazione di eventuali proposte di sostituzione e/o affiancamento e/o inserimento di nuove endoprotesi coronariche, non comprese all'interno delle categorie definite in sede di gara.

Inoltre la Direzione Operativa AVEN ha impostato uno schema per la raccolta dei dati di monitoraggio, tesi a verificare l'effettiva applicazione degli esiti di gara da parte dei centri di Interventistica coronarica, con la produzione di appositi report periodici commentati che vengono trasmessi ai Cardiologi utilizzatori e alle Direzioni aziendali.

I criteri che sono stati concordati per impostare l'attività di monitoraggio comprendono:

- **Periodo considerato:** a partire dal 2009 sono stati raccolti ed elaborati i dati di utilizzo delle endoprotesi coronariche a cadenza annuale e semestrale: anno 2009- 1° semestre 2010- anno 2010- 1° semestre 2011.
- **Tipologia di prodotti:** ad ogni Centro di emodinamica è richiesta la descrizione di tutti i tipi di endoprotesi coronariche utilizzate nel centro stesso, nel periodo considerato per l'analisi, distinguendo in "Stent in gara/ Stent diversi da quelli aggiudicati in gara e acquisiti con procedure aziendali (fuori gara)"
- **Analisi:** confronto in % e in n° assoluti tra "Stent in gara/ Stent diversi da quelli aggiudicati in gara e acquisiti con procedure aziendali"; confronto tra n° di pezzi utilizzati e N° di pezzi previsti in gara da Ordinativi di fornitura.
- **Dati per singolo prodotto:** descrizione, Ditta, n° pezzi, costo unitario, costo totale
- **Raggruppamento dati:** per singola Azienda, e complessivi per tutta l'area vasta.
- **Origine dei dati:** Servizi Acquisti e/o Servizi di Farmacia in collaborazione con i clinici dei centri di Cardiologia interventistica.

Si riportano di seguito i dati riepilogativi del monitoraggio dal 2009 al 1° semestre 2011

Periodo di osservazione	Numero di endoprotesi coronariche			Spesa totale (IVA inclusa)		
	Totale generale	Totale "fuori gara"	% Fuori gara	Totale generale	Totale fuori gara	% Fuori gara
2009	5325	1.576	30%	4.267.987	785.919	18%
2010	6054	782	13%	3.627.348	506.284	14%
Primo sem. 2011	3016	134	4%	1.659.312	105.033	6%

Si riportano inoltre, in dettaglio, i dati di monitoraggio relativi al 1° semestre 2011

Figura 1: Numero di pezzi di endoprotesi coronariche acquistate in gara e fuori gara nel primo semestre dell'anno 2011

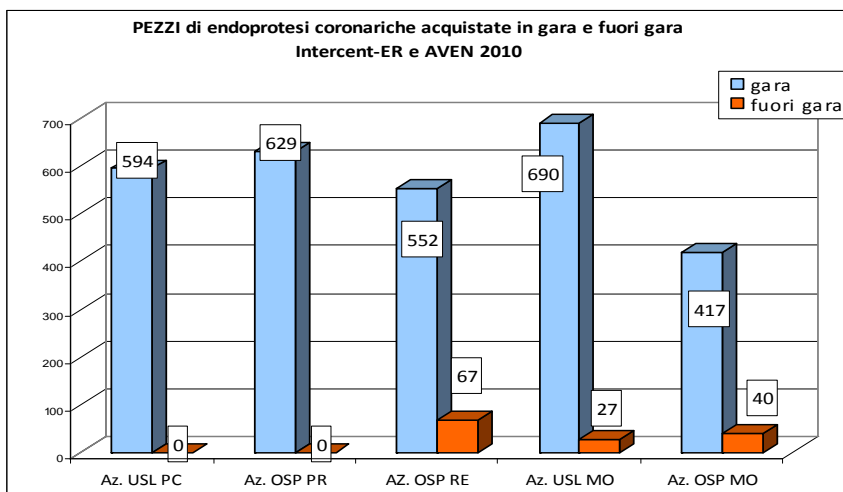


Figura 2: Spesa relativa all'acquisto in gara e fuori gara di endoprotesi coronariche nel primo semestre dell'anno 2011

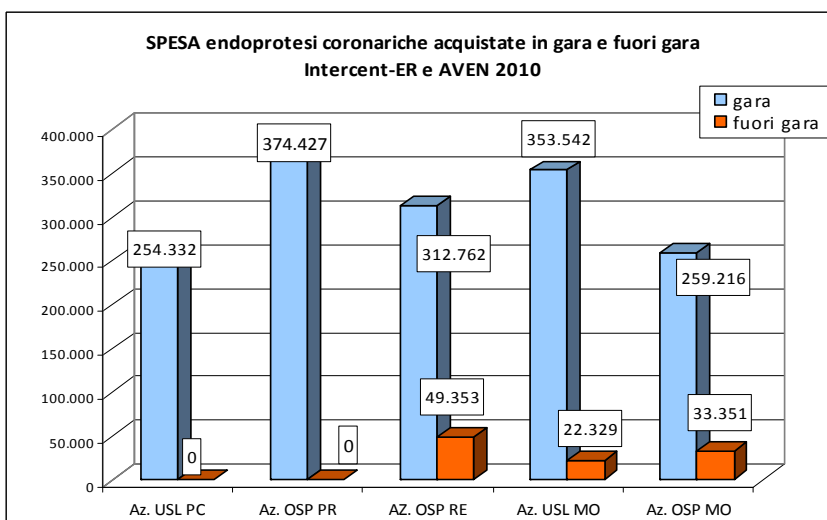


Tabella 1: Scostamento % dal capitolato dichiarato all'atto di adesione alla convenzione con Intercent-ER

LOTTO	Fabbisogno ANNUALE in pezzi previsto da capitolato	Quantitativo ANNUALE di adesione alla Convenzione	N° PEZZI acquistati I Semestre 2011	Proiezione anno 2011	% Scostamento N° PEZZI
LOTTO 1	2.100	1.650	488	976	-41%
LOTTE 2/ 4/ 6/ 7	2.875	1.350	589	1178	-13%
LOTTO 3	1.800	1.750	899	1798	3%
LOTTO 5	425	425	190	380	-11%
LOTTO 8	135	185	111	222	20%
LOTTO 9	360	230	92	184	-20%
LOTTO 10	480	455	139	278	-39%
LOTTO 11	240	285	229	458	61%
LOTTO 12	20	16	2	4	-75%

