Redazione e impaginazione
Francesco Bernasconi

© copyright EUT Edizioni Università di Trieste 2013

EUT Edizioni Università di Trieste
via Weiss 21, 34128 Trieste
http://eut.units.it

Proprietà letteraria riservata.
I diritti di traduzione, memorizzazione
elettronica, di riproduzione
e di adattamento totale e parziale
di questa pubblicazione, con qualsiasi mezzo
(compresi i microfilm, le fotocopie
e altro) sono riservati per tutti i paesi

ISBN 978-88-8303-497-8

Manuale di farmacoeconomia

Gregorio Papadia

EUT EDIZIONI UNIVERSITÀ DI TRIESTE

A mia moglie, ai miei figli e ai miei nipoti
per i quali ho vissuto e lavorato

sommario

9 **Premessa**

11 **Introduzione**

15 **Economia (generalità)**

15 *Acquistare una lavatrice*
16 *Acquistare un detersivo*
16 *Foraggio necessario ad una azienda zootecnica*
18 *Acquistare un'automobile nuova*
22 *Risorse, costi, benefici*

25 **Economia sanitaria**

25 *Aspetti generali*
29 *Note storiche*
30 *Economia sanitaria oggi*
31 *Identificazione misurazione e confronto dei costi e degli esiti*

35 **Farmacoeconomia**

35 *Generalità*
38 *Le analisi farmacoeconomiche*
57 *Alcuni problemi nella rilevazione dei dati*
59 *L'analisi di sensibilità*
61 *Temporizzazione*
62 *Farmacoeconomia e sperimentazioni cliniche*
65 *Valutazione critica degli studi di farmacoeconomia*
68 *Eseguire un'analisi*

73 **Esempi di analisi farmacoeconomiche**

73 *Costo-minimizzazione*
77 *Costo-efficacia (I)*
81 *Costo-efficacia e costo-utilità*
92 *Costo-efficacia (II)*

97 **Conclusioni**

99 **Bibliografia**

Premessa

Forse molti sorrideranno leggendo le prime pagine di questo manuale, e troveranno l'approccio all'argomento un po' ingenuo. D'altra parte la trattazione era inizialmente dedicata agli studenti dei corsi di laurea in Informazione Scientifica sul Farmaco, per i primi anni, poi agli studenti di Farmacia e di Chimica e Tecnologia Farmaceutica, che guardavano per la prima volta i farmaci da un punto di vista integrato economico-sanitario, quindi avevo ritenuto utile, fin dall'inizio, spiegare in modo semplice e diretto poche nozioni di base, elementari ma ben comprensibili, che facessero da solide fondamenta alla costruzione piuttosto complessa che si accingevano a realizzare. Gli esempi tratti dalla vita quotidiana mi sono sembrati i più adatti perché sono quelli con i quali abbiamo più dimestichezza. Mi sono poi reso conto che riassumere in una iniziale sintesi elementare i concetti che sarebbero stati via via sviluppati in maniera sempre più complessa non è solo una buona regola didattica, ma serve anche a delineare con precisione gli argomenti trattati e a richiamarne gli aspetti fondamentali.

Questo manuale è il risultato dell'integrazione tra le mie dispense universitarie, che contengono in sintesi i concetti essenziali, le *slide* ed il testo delle lezioni frontali del corso di farmacoeconomia e farmacoepidemiologia

che tengo agli studenti del IV e V anno dei corsi di laurea in Farmacia e CTF dell'Università di Trieste, così come si è sviluppato e migliorato in otto anni di insegnamento. È inoltre arricchito da esempi tratti dalla letteratura scientifica e, soprattutto, da studi eseguiti dal Dipartimento di Scienze della Vita dell'Ateneo triestino in collaborazione con gli Ospedali Riuniti di Trieste. Per quanto riguarda la terminologia mi sono avvalso di una indagine terminografica specifica in italiano, inglese e tedesco, svolta dalla Scuola Superiore di Lingue Moderne per interpreti e traduttori dell'Università di Trieste, alla quale ho collaborato (Sabbatini 2007).

Non ho la pretesa di aver redatto un manuale universale di farmacoeconomia trattando in modo approfondito tutti i campi della materia, anche perché la sua applicazione richiede un apporto multidisciplinare, e la mia prospettiva di osservazione è quella del farmacista pubblico. Ho tenuto però fissa la bussola su una direzione ben precisa: lo scopo dell'analisi farmacoeconomica sia sempre e solo quello di facilitare e rendere razionali i processi decisionali di chi deve scegliere i trattamenti farmacologici nella realtà nella quale opera, conseguendo concreti obiettivi di qualità delle cure ed ottimizzazione delle risorse.

Desidero infine ricordare l'amicizia, la stima e l'apporto culturale di Ugo Traversa, al quale devo la meravigliosa esperienza universitaria di didattica e di ricerca condotta insieme: sono infatti sue l'analisi statistica e le valutazioni sull'efficacia epidemiologica degli studi dell'Università di Trieste presentati in questo volume.

Gregorio Papadia

Trieste, marzo 2013

Introduzione

Il sistema decisionale delle scelte-priorità (figura 1) è un meccanismo logico che ci permette di scegliere una opzione, tra due o più disponibili, secondo criteri di priorità alternativa o cronologica.

La *scelta* presuppone cioè la costruzione di una scala di priorità tra le varie opzioni.

Di conseguenza la decisione (dal latino *decidere* = *tagliare*) a favore di una opzione ne esclude altre, o ne rimanda l'esecuzione perché, appunto, meno *prioritarie*.

Ognuno di noi, in ogni momento della vita quotidiana, valuta, decide, sceglie con meccanismi che spesso sono diventati automatici e con criteri dei quali non siamo interamente consapevoli.

A seconda del tipo di scelta che siamo chiamati ad effettuare, la scala di priorità che stabiliremo sarà di tipo *cronologico* o di tipo *alternativo*. Come appare infatti dalle figure, nella priorità di tipo cronologico si realizzano comunque tutte le opzioni che si presentano per la nostra scelta, ma non contemporaneamente, scaglionandole nel tempo (per esempio una all'anno) e dando la precedenza a quelle che *per noi* sono le più importanti.

Nella priorità di tipo alternativo, invece, la scelta di una opzione esclude tutte le altre. Infatti nell'esempio riportato in figura, riguardante la terapia

del dolore, la scelta del *fentanile transdermico* esclude automaticamente le altre opzioni terapeutiche.

Questo processo, apparentemente molto semplice, è il risultato di una analisi delle *informazioni* disponibili che riguarda i costi ed i risultati attesi, e può essere più o meno intuitiva, più o meno empirica, più o meno completa. Effettuare tale analisi nell'ambito delle terapie farmacologiche con criteri scientifici, attraverso l'esplicitazione (qualificazione, allocazione, imputazione e quantificazione) di tali dati, è compito della farmacoeconomia la quale stabilisce i criteri di calcolo del rapporto tra i costi e le conseguenze di ogni singola opzione terapeutica *alternativa*, eseguendone poi un'analisi comparativa (tabella 1).

Tale disciplina fornisce gli strumenti per poter disporre nella maniera più completa e precisa possibile di tutti gli elementi utili ad effettuare delle scelte razionali, cioè efficaci e che assorbano la minor quantità di risorse possibili (*ottimizzazione delle risorse*, *efficienza*), ovvero permettano di conoscere le risorse necessarie per attuare il programma terapeutico prescelto.

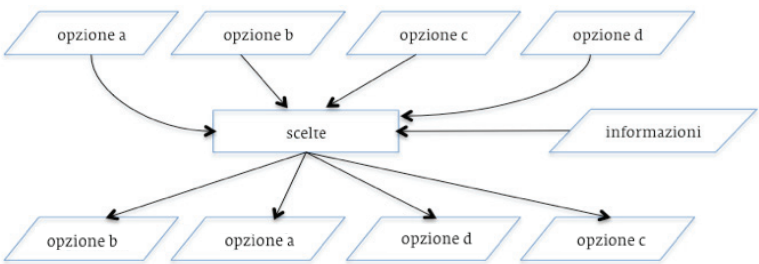
Oltre ai costi, le informazioni che vengono utilizzate riguardano l'efficacia dei farmaci intesa come *efficacia epidemiologica* (effectiveness), ovvero l'efficacia valutata nelle condizioni reali di impiego, cioè quando l'uso del farmaco viene esteso a tutta la popolazione. È noto, infatti, che l'*efficacia clinica (efficacy)* di un farmaco, stabilita mediante le sperimentazioni cliniche (*Randomized Clinical Trial*), è ottenuta in condizioni controllate e su pazienti selezionati e molto meno numerosi dei potenziali assuntori, situazioni quindi molto diverse da quelle dell'impiego post marketing.

La valutazione della *efficacia epidemiologica* è oggetto di studio della Farmacoepidemiologia (tabella 1), disciplina che indaga gli *effetti terapeutici,* i *rischi* e l'*uso* dei farmaci nelle *reali condizioni di impiego*, successivamente alla loro immissione in commercio.

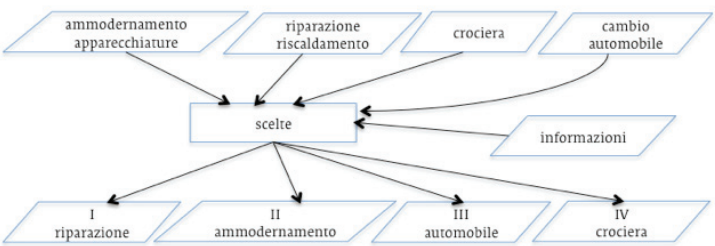
Tabella 1. Informazioni

farmacoeconomia	costi	input
	effetti	outcome: conseguenza, risultati, efficacia, beneficio
farmacoepidemiologia	utilizzo	distribuzione statistica, efficacia epidemiologica

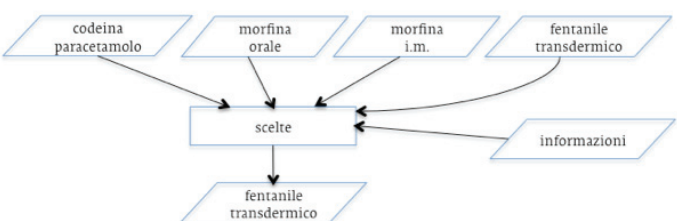
Figura 1. Processo decisionale a scelte e priorità



Priorità cronologica



Priorità alternativa



Economia

generalità

L'acquisto di un bene o l'ottenimento di un vantaggio che prevede l'impegno di risorse economiche è normalmente preceduto, come abbiamo detto, da un atto valutativo. Quest'atto soppesa da un lato le risorse necessarie e dall'altro ciò che si vuole ottenere con tali risorse.

Consideriamo alcuni esempi presi dalla vita quotidiana.

Acquistare una lavatrice

Abbiamo già individuato la marca ed il modello di lavatrice che risponde alle nostre esigenze per dimensioni, consumi, capacità ecc. e stiamo cercando il rivenditore che ci offre il *prezzo* migliore.

Non perderemo quindi tempo per valutare e confrontare le caratteristiche dei vari prodotti in commercio, ma concentreremo la nostra attenzione esclusivamente sui *costi*.

A offre un prodotto ad un *prezzo* di € 850, domanda però € 50 per il trasporto e € 100 per l'installazione e il ritiro dell'usato. In definitiva, per poter utilizzare il bene acquistato, il *costo* sarà di € 1.000.

B ci offre lo stesso prodotto ad un *prezzo* di € 900 e domanda € 40 per il trasporto ed € 40 per l'installazione, per un *costo* finale complessivo di € 980.

C richiede un *prezzo* di € 960, ma con trasporto, installazione e ritiro dell'usato gratuiti. Il *costo* finale complessivo resta perciò di € 960.

È evidente che, a parità di caratteristiche, il bene offerto dal rivenditore C risulta, in condizioni di utilizzo, quello più conveniente.

Già in questa fase iniziale risulta chiaro il diverso significato dei termini *prezzo* e *costo*, che non possono di conseguenza essere usati indifferentemente, e sui quali ritorneremo più avanti.

Acquistare un detersivo

Siamo indecisi davanti alla scelta di un detersivo per il nostro bucato e valutiamo il prezzo e i vantaggi tra due prodotti differenti. Decidiamo di adottare, come criterio di efficacia, la capacità di lavare tutti i tessuti.

La marca *Fulgor* non lava la lana, mentre la marca *Splendor* lava tutti i tessuti, compresa la lana. *Splendor* ci offre quindi un *vantaggio* rispetto a *Fulgor*.

Quando valutiamo i costi, ci accorgiamo che il criterio del "prezzo/costo pro Kg" può essere inappropriato, in quanto il numero di misurini per bucato, e la quantità di detersivo che contengono, varia a seconda della marca.

Calcoliamo quindi il costo reale, non pro Kg, ma *per ogni bucato*, *criterio univoco* che ci permette di eseguire un confronto.

Così scopriamo che la marca *Fulgor* ci costa, per ogni bucato, € 1 per il prezzo, € 0,5 di additivi (ammorbidente, candeggina, anticalcare) dei quali è sprovvisto, € 0,5 di pulizia periodica della serpentina. In totale € 2 per bucato.

La marca *Splendor* costa solo € 2,5/bucato per il prezzo, in quanto contiene già tutti gli additivi e non richiede pulizia periodica di serpentina.

Quindi dobbiamo *decidere* se siamo *disposti a pagare* € 0,5 in più per ogni bucato il *vantaggio* di usare un detersivo che lava tutti i tessuti rispetto ad un altro che non lava la lana.

Foraggio necessario ad una azienda zootecnica

Devo valutare se risulta più conveniente (meno costoso) acquistare il foraggio necessario alla mia azienda zootecnica o produrlo in proprio.

Tabella 2. Acquisto di una lavatrice

	rivenditore A	rivenditore B	rivenditore C
prezzo €	850	900	960
costi aggiuntivi €	150	80	0
totale €	1000	980	960

Tabella 3. Scelta di un detersivo

	marca Fulgor costi per bucato €	marca Splendor costi per bucato €
prezzo	1,0	2,5
additivi	0,5	0,0
pulizia della serpentina	0,5	0,0
totale €	2,0	2,5
esiti	Lava tutti i tessuti tranne la lana	Lava tutti i tessuti € 0,5 in più per bucato

Tabella 4. Foraggio necessario ad una azienda zootecnica

	acquisto diretto €	produzione propria €
prezzo al quintale	12	/
ammortamento terreno	/	1
ammortamento macchinario	/	2
personale	/	3
sementi	/	2
consumi vari	/	1
totale	12	9

Il prezzo di un quintale di foraggio sul mercato è di € 12,00. Se valuto gli esiti in termini monetari (€ 12,00 valore di un quintale di foraggio) e calcolo i costi della produzione in proprio, trovo che il modo più conveniente per acquisire il bene (foraggio) è la produzione in proprio, che mi consente di ottenere un quintale di foraggio pagando € 9,00 anziché € 12,00 (tabella 4).

È evidente che la produzione in proprio, consentendo un risparmio di € 3 per quintale, offre un vantaggio di tipo economico. Gli esiti sono misurati in unità di misura monetarie, quindi questo tipo di analisi strettamente economica non riguarda la farmacoeconomia, se non in casi particolarissimi (di cui faremo un esempio più avanti) nei quali l'unità di misura economica è l'unica possibile, comune alle varie opzioni alternative, che ne consenta la comparazione.

Acquistare un'automobile nuova

Uso molto l'automobile per lavoro: l'acquisto di un'automobile più confortevole e sicura ridurrebbe lo stress psicofisico migliorandomi la qualità di vita. Calcoliamo i costi e i vantaggi per un uso previsto di 7 anni, assegnando all'automobile A il massimo livello di qualità (1) e all'automobile B un livello di qualità proporzionalmente inferiore (0,6).

L'automobile che abbiamo indicato come *Bristol CX-TD* ha un prezzo di € 40.000. Ma è necessario valutare anche quali saranno le spese correlate all'uso durante tutto il periodo di impiego di 7 anni. Calcoliamo quindi che in questo tempo spenderemo

€ 4.000 di manutenzione, € 3.000 di materiali di consumo (carburanti ecc.), € 2.000 per spese varie (assicurazione, tassa di circolazione ecc.), per un totale di € 49.000. Un calcolo analogo effettuato per la *Isuzu Diplomat TDJ* ci dà un totale di € 35.000, sempre per 7 anni di utilizzo.

Per misurare i risultati che ognuna delle due opzioni ci offre decidiamo di misurare la *qualità di vita* che otteniamo utilizzando l'una o l'altra delle due automobili. Per fare ciò assegnamo un punteggio risultante da un criterio che, tenendo conto di svariati elementi delle due automobili, va da un minimo di 0 a un massimo di 1 per ogni anno di utilizzo. Il valore complessivo della qualità di vita sarà dato dal prodotto del valore numerico

relativo al punteggio assegnato moltiplicato per il numero di anni di impiego. I risultati saranno rispettivamente 7 per la *Bristol*, 4,2 per la *Isuzu*.

Questi valori sono QALY (Quality Adjusted life Years), il cui significato verrà approfondito più avanti. Nel nostro caso corrispondono al numero di anni di utilizzo dell'automobile modificato dal valore della qualità di vita che le automobili stesse offrono. Abbiamo in definitiva assegnato, attraverso una unità di misura univoca, un valore numerico a una differenza qualitativa tra i due prodotti, integrando un risultato quantitativo (impiego dell'automobile per 7 anni) con un risultato qualitativo (1 o 0,6 di qualità di vita). La marca Bristol ci offre una qualità di vita superiore alla marca Isuzu quantitativamente misurata.

Nella tabella 5 vediamo come la marca *Bristol*, nonostante il maggior prezzo di acquisto e il maggior costo per tutti gli anni di utilizzo previsti, presenta un inferiore costo specifico per unità di qualità di vita (€ 7000,00/QALY contro € 8333,00/QALY dell' *Isuzu*) corrispondente a € 5000,00/*QALY guadagnato* rispetto alla *Isuzu*.

Tabella 5. Acquisto di un'automobile

	Bristol CX-TD costi per 7 anni €	Isuzu Diplomat TDJ costi per 7 anni €
prezzo	40.000	30.000
costi aggiuntivi	9.000	5.000
totale	49.000	35.000
esiti	7 anni di qualità 1 = 7 X 1 = 7 QALY	7 anni di qualità 0,6 = 7 X 0,6 = 4,2 QALY
€/QALY	49.000 : 7 = 7.000	35.000 : 4,2 = 8333
	Acquistando la Bristol CX-TD si guadagneranno 7 - 4,2 = 2,8 QALY che ci costeranno 49.000 - 35.000 = 14.000 € ovvero € 5.000/QALY	

Riassumendo:

- nel primo caso le caratteristiche del bene sono state già stabilite e si tratta quindi soltanto di scegliere il fornitore che lo offre al *costo più basso*;
- nel secondo caso i beni offerti presentano caratteristiche diverse, quindi dobbiamo scegliere se i costi dei vantaggi offerti da un bene rispetto all'altro sono accettabili;
- nel terzo caso un'opzione è economicamente più conveniente dell'altra;
- nel quarto caso le due opzioni presentano vantaggi (livelli di qualità della vita) e costi differenti.

Nel *primo caso* si ha un'analisi di minimizzazione dei costi, poiché, dal momento che le caratteristiche dei prodotti confrontati sono equivalenti, i costi sono l'unica variabile di confronto e la scelta è concentrata esclusivamente nell' individuare l'alternativa meno costosa (tabella 6).

Nel *secondo caso* si ha un'analisi di costo-efficacia, perché operiamo la scelta tra prodotti che presentano caratteristiche e costi differenti. Le variabili quindi sono due: i costi o risorse economiche impiegate (*input*) e i risultati o esiti o effetti (*outcome*), e si valuta il rapporto più favorevole. I costi sono espressi in termini *monetari*, gli esiti in termini di *efficacia* (tabella 6).

Questo esempio introduce tre importanti concetti di farmacoeconomia (e di economia sanitaria in generale):

- la valutazione economica (e quindi la farmacoeconomia) non fornisce soluzioni a problemi, ma rende disponibili dati analitici e comparativi per poter scegliere in maniera *efficace*, *efficiente* e consapevole;
- i criteri di comparazione (dei costi, ma anche dell'efficacia) devono essere coerenti con l'obiettivo della analisi;
- la *disponibilità a pagare* per ottenere un dato risultato, o vantaggio, dipende da quanto quel risultato, o quel vantaggio, è per noi prioritario.

risorse limitate
↓
scelte
↓
decisioni
↓
tagli
↓
priorità

Nel *terzo caso* si ha un'analisi di costo-beneficio in quanto sia i costi che gli esiti sono valutati in termini

monetari con l'obiettivo di ottenere un ritorno più elevato possibile sull'investimento effettuato (tabella 6).

L'analisi costo-beneficio ha, in generale, una valenza esclusivamente economica e scopi non sanitari; pertanto, in questo manuale, ne verranno dati solamente dei cenni.

Nel *quarto caso* si ha un'analisi di costo-utilità in quanto scegliamo quale livello di qualità è per noi economicamente accettabile. I costi sono sempre espressi in termini *monetari*, gli esiti in termini di *qualità di vita* (tabella 6).

Queste valutazioni vengono effettuate in qualunque campo di attività quando si debbano impiegare risorse economiche. È verosimile che questi ragionamenti siano stati fatti dagli esseri umani fino dalla loro comparsa

Tabella 6. Analisi dei costi

primo caso minimizzazione dei costi	• Abbiamo già deciso il prodotto da acquistare, ben definito nelle sue caratteristiche • Andiamo a ricercare il modo meno costoso di ottenerlo • La nostra valutazione è tutta concentrata sui costi
secondo caso costo-efficacia	• I due prodotti presentano caratteristiche differenti • Valutiamo il rapporto che esiste fra il costo e le caratteristiche • Ma possiamo valutare anche il differenziale dei costi in rapporto ai vantaggi: quanto costano, cioè, i vantaggi che ci offre il secondo detersivo rispetto al primo
terzo caso costo-beneficio	• Dobbiamo valutare se l'investimento in denaro (produzione in proprio di foraggio) produce vantaggi in denaro (convenienza economica rispetto all'acquisto)
quarto caso costo-utilità	• Le due automobili ci offrono una diversa qualità di prestazioni • Dobbiamo valutare quanto costa questa differenza di qualità

sul pianeta, e forse qualcosa di simile, anche se in maniera più primitiva, accade nel cervello di altre specie animali.

Tutto ciò avviene perché non esistono risorse illimitate.

Proprio la limitatezza delle risorse disponibili ci induce a fare delle scelte, prendere delle decisioni; eliminare quindi ciò che è meno necessario a favore di ciò che è più necessario o addirittura indispensabile. Stabilire insomma delle priorità.

La scienza economica ci aiuta a stabilire queste priorità in quanto studia la condotta umana come una relazione tra scopi e mezzi scarsi applicabili ad usi alternativi (Robbins 1935).

Risorse, costi, benefici

Abbiamo parlato di *risorse, costi, benefici*: consideriamo più da vicino il significato di questi termini.

Con il termine risorsa si intende tutto ciò a cui è necessario ricorrere per soddisfare un bisogno: personale, tempo, strutture, capitali, strumenti, energia ecc. Per acquistare i beni e i servizi in genere si utilizza il denaro, ed è per questo che il termine "risorse" è spesso sinonimo di denaro. Con il termine beneficio si intende ciò che si guadagna soddisfacendo un bisogno.

Naturalmente è un significato in senso lato, perché nei metodi di analisi dell'economia sanitaria il termine *beneficio,* come sopra ricordato, è usato quando l' *esito* si misura in termini esclusivamente monetari.

Il costo è quindi l'insieme di risorse necessarie per soddisfare un determinato bisogno. Tali risorse, data l'eccedenza dei bisogni e dell'offerta di salute rispetto alle risorse disponibili, sono sottratte al soddisfacimento di altri bisogni ritenuti meno prioritari. Per questa ragione si parla anche di costo-opportunità, appunto per rammentarci che il *costo* delle nostre decisioni corrisponde ad un *beneficio al quale si è rinunciato.*

Il costo reale di un programma non è dato dalla somma di denaro iscritta nel bilancio del programma ma dai risultati in termini di salute che si sarebbero ottenuti utilizzando le stesse risorse in altri programmi.

È questo *costo-opportunità* che la valutazione economica cerca di stimare e confrontare con i benefici derivanti dal programma stesso.

Figura 2. Costi e risorse

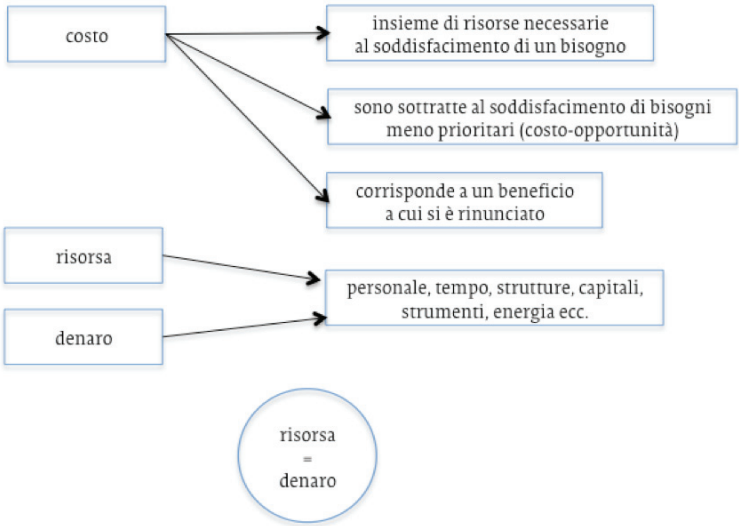
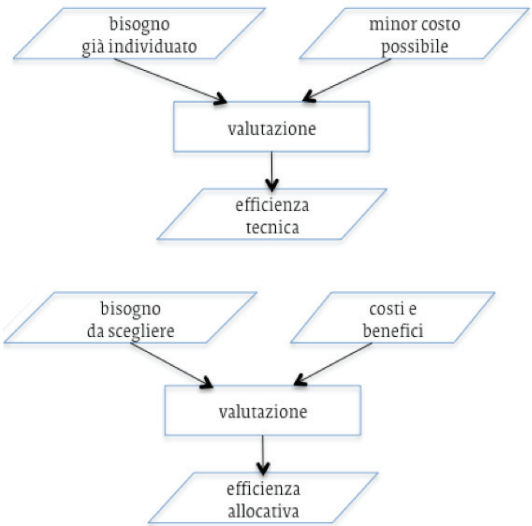


Figura 3. Efficienza



Il costo non va confuso con il *prezzo* che, in quanto *entità di risorse necessarie all'acquisto di un bene o di un servizio*, è solamente una delle componenti del costo.

Quindi la logica economica è basata sulla scelta dell'alternativa più conveniente:

- massimo beneficio ottenibile da un dato livello di costo-opportunità;
- un dato livello di beneficio con il minor costo-opportunità possibile.

La valutazione economica si propone di agevolare il processo decisionale rendendo esplicita la valutazione dei costi e dei benefici.

Naturalmente nel determinare le decisioni sanitarie spesso entrano in gioco anche considerazioni di efficacia clinica, oppure di natura politica o morale.

In economia ci sono due tipi fondamentali di scelta (da non confondersi con i tipi di analisi o tecniche di valutazione; si veda la figura 3):

- la decisione di soddisfare un certo bisogno è già stata presa e la scelta riguarda solo il modo più efficiente di soddisfarlo (valutazione di efficienza tecnica);
- decidere quali e quanti bisogni soddisfare e confrontare i costi ed i benefici di ciascuna alternativa (valutazione di efficienza allocativa).

Di solito, però, è necessario decidere l'espansione o il ridimensionamento di servizi già esistenti e confrontare la variazione di risorse necessarie rispetto ai livelli attualmente impiegati.

Si valutano allora non tanto i costi e i benefici totali, ma le loro variazioni, cioè i costi marginali ed i benefici incrementali e la valutazione corrispondente è chiamata valutazione marginale o incrementale.

L'obiettivo è ottenere l'efficienza, cioè *l'allocazione delle risorse in modo tale da ottenere il massimo beneficio, date le risorse disponibili*.

Economia sanitaria

Aspetti generali

Il campo sanitario non sfugge alla logica dell'efficienza.

La fondamentale differenza risiede nel fatto che le scelte non riguardano il *benessere materiale* bensì lo *stato di salute* dell'individuo; ma la scelta del trattamento più efficace non è incompatibile con l'uso efficiente delle risorse.

D'altro canto La convinzione che tutti i bisogni sanitari debbano essere soddisfatti *indipendentemente* dai costi è illusoria.

Tale convinzione in passato ha portato all'economia del cosiddetto "terzo pagante":

- il medico (A) è colui che esercita le *scelte*, influenzato anche da fattori diversi dal bisogno del paziente, senza subirne i costi né fruire dei risultati;
- il paziente (B) usufruisce delle *conseguenze* – positive o negative – delle scelte del medico, ma non ne paga i costi;

Anni '70: il "terzo pagante"

A sceglie → B consuma → C paga

- la Pubblica Amministrazione (C-collettività), e non il medico né il paziente, sopporta il peso *economico* delle scelte, senza poter intervenire in esse.

A questo riguardo c'è da dire che il mercato dei farmaci, ancorché il farmaco possa sotto molti aspetti essere considerato un bene di consumo, differisce notevolmente dal mercato di tutti gli altri beni di consumo, soprattutto per due aspetti:

- l'impostazione del sistema del "terzo pagante" (chi sceglie non paga né fruisce delle conseguenze, chi fruisce delle conseguenze non sceglie e non paga, chi paga non sceglie né fruisce delle conseguenze;
- l'informazione sul bene è per la maggior parte appannaggio di chi sceglie piuttosto che di chi fruisce del bene.

Ciò impedisce inevitabilmente l'efficiente automatica allocazione delle risorse destinate alla tutela della salute. Il concetto del "tutto a tutti" della sanità italiana degli anni '70 – '80 ha condotto ad insostenibili deficit di bilancio che hanno contribuito non poco all'enorme debito pubblico dei nostri giorni. Anche nelle Nazioni più ricche che godono di maggiori risorse, ma presentano anche una maggiore offerta di servizi e tecnologie sanitarie, non tutto può essere acquisito contemporaneamente.

Dagli anni '60 del secolo scorso si è assistito a due fenomeni paralleli ed influenzatisi a vicenda: da un lato le condizioni di vita, notevolmente migliorate da ogni punto di vista, hanno condotto ad un progressivo allungamento della vita media, dall'altro il progresso tecnologico ha messo a disposizione strumenti diagnostici e terapeutici sempre più numerosi e sofisticati.

Tutto ciò ha migliorato la qualità della vita, ma ne ha anche allungato la durata, con aumento del numero e della consistenza delle patologie dell'età anziana, modificando anche il peso sociale delle patologie stesse con le quali, a differenza di un tempo, oggi ci si trova a convivere anche per decine di anni.

Economia sanitaria (fino agli anni '80)

- **stato di salute indipendente dai costi;**
- **tutto a tutti;**
- **terzo pagante.**

Si è venuta quindi a formare una "spirale dell'assistenza sanitaria" (figura 4): il progresso scientifico porta ad un allungamento della vita media, che a sua volta conduce ad un aumento di bisogni sanitari, i quali fungono da stimolo per la ricerca. Perciò i responsabili delle politiche sanitarie sono sempre più costretti a domandarsi quali siano gli interventi *prioritari* e fino a che punto debbano essere soddisfatti, con risorse pubbliche, i bisogni sanitari della popolazione.

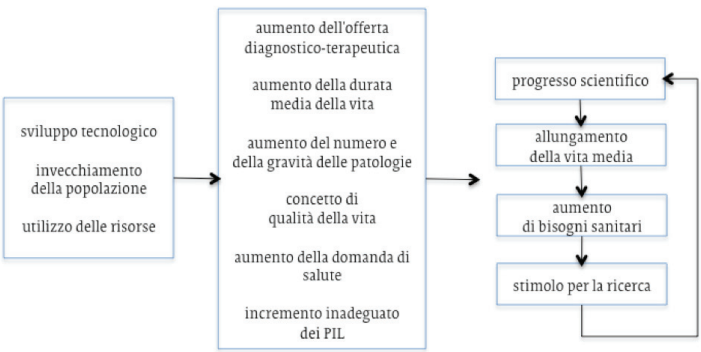
costi insostenibili
↓
interventi prioritari
↓
coinvolgimento degli operatori sanitari

D'altra parte il *coinvolgimento* degli operatori sanitari medesimi nella valutazione economica non può essere evitato, non solo per la loro esperienza diretta dell'attività lavorativa, ma anche perché la stima economica dipende fortemente dalla valutazione di *efficacia nelle reali condizioni di impiego.*

Inoltre lo stato di salute non è più considerato "assenza di malattia", ma, dalla prima Riforma Sanitaria del 1978, è definito come «tutela della salute fisica e psichica» (legge 833/78), cioè «uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale [...] che valorizza le risorse personali e sociali come pure le capacità fisiche» (OMS, *The Ottawa Charter for Health Promotion*, Ottawa, 1982), e coinvolge perciò non soltanto la *cura*, ma anche la *prevenzione primaria*.

Risulta chiaro come applicare alla Sanità le valutazioni economiche sopra descritte non sia solo complesso, ma implichi anche una serie di problemi etici e sociali a volte di difficile soluzione.

Figura 4. La spirale dell'assistenza sanitaria



D'altronde porre la questione nei soli e semplicistici termini di "la vita umana non ha prezzo" è profondamente sbagliato, e può condurre all'impossibilità di fornire anche le sole prestazioni essenziali.

risorse limitate → scelte → priorità

L'assioma che sta alla base della *valutazione economica in sanità* è invece "La salute non ha prezzo, ma ha dei costi".

Criteri di economia sanitaria sono tenuti presenti :

- quando l'Autorità Pubblica stabilisce gli interventi in tema di:
  1. erogazione gratuita di prestazioni terapeutiche, diagnostiche e riabilitative;
  2. budget di spesa da distribuire in ambito territoriale;
  3. stanziamenti per la ricerca in campo sanitario;
- quando gli istituti di cura decidono a quali attività destinare in via prioritaria le proprie risorse, tenendo presente che gli ospedali pubblici devono garantire, secondo le caratteristiche di ognuno, i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), cioè le prestazioni e i servizi che il Servizio sanitario nazionale è tenuto a fornire a tutti i cittadini, gratuitamente o dietro pagamento di una quota di partecipazione (ticket);
- quando un medico decide l'intervento terapeutico, diagnostico o riabilitativo clinicamente più appropriato e nel contempo meno oneroso (e non solo dal punto di vista dei costi), per il paziente;
- quando vengono scelti i farmaci da utilizzare nei trattamenti ospedalieri;
- quando l'industria farmaceutica deve progettare i piani di sviluppo di un farmaco, non solo per valutare il suo rendimento terapeutico e il relativo consumo di risorse, ma anche per divulgare le analisi farmacoeconomiche e correlarsi correttamente con il decisore pubblico.

Tabella 7. Evoluzione del concetto di salute

prima della riforma 1978	cura →	assenza di malattia
dopo la riforma	prevenzione →	completo benessere psicofisico dell'individuo

Note storiche

Una delle più antiche valutazioni della vita umana risale alla fine del XVII secolo, quando Sir William Petty[1] stimava il valore di una vita tra le 60 e le 90 sterline.

Nel corso del XIX secolo William Farr[2] calcolava il valore di una persona in base alla sua capacità di guadagno futura al netto delle spese di sussistenza. Questo valore veniva poi usato per stimare i benefici di specifici interventi sanitari, ad esempio nel corso di epidemie.

Fino alla metà del secolo scorso gli economisti dedicarono scarsa attenzione al problema della salute e una vera e propria economia sanitaria nacque solo tra gli anni cinquanta e sessanta. Negli anni cinquanta economisti famosi come Kenneth Arrow[3] e Milton Friedman[4] iniziarono ad analizzare possibili applicazioni delle teorie economiche classiche all'area dei servizi sanitari. Circa un decennio più tardi, con lo sviluppo tecnologico, l'invecchiamento della popolazione e altre pressioni sull'impiego delle risorse nacque la scuola americana dei primi economisti sanitari come Karlman[5], Fein e Rice[6] e si cominciarono a pubblicare lavori descrittivi chiamati "studi dei costi delle malattie" dedicati al calcolo del peso sociale di determinati problemi sanitari come incidenti stradali, malattie mentali, malattie infettive ecc.

Negli anni settanta gli economisti iniziarono ad applicare al sistema sanitario le tecniche della valutazione economica classica, come l'analisi costo-beneficio (CBA) e l'analisi costo-efficacia (CEA).

Alla fine degli anni settanta fu creata una unità di misura sintetica capace di combinare la quantità e la qualità della vita denominata QALY = Quality Adjusted Life Year che ha portato alla nascita dell'analisi costo-utilità (CUA).

---

1 Jefferson *et al*. 1998; Cergolon, Bretagna 2009; *Capitale Umano, risorsa per lo sviluppo*, a cura di AVSI per il Ministero degli Affari Esteri (<http://www.avsi.org/wp-content/uploads/2011/07/TascabileAVSI8.pdf).

2 Jefferson *et al*. 1998; Cergolon, Bretagna 2009.

3 Arrow 1963, Jefferson *et al*. 1998.

4 Friedman 1962; Jefferson *et al*. 1998.

5 Klarman 1965; Jefferson *et al*. 1998.

6 Jefferson *et al*. 1998.

Dalle 40 analisi di costo-beneficio e 38 di costo-efficacia del 1979, si è passati a 90 circa di costo-beneficio e 160 circa di costo-efficacia del 1990.

Economia sanitaria oggi

La necessità di applicare tecniche economiche alla sanità deriva dal fatto che negli ultimi trent'anni, come ricordato, è aumentata l'offerta di cure e di procedure diagnostiche e preventive a causa dell'innovazione scientifica e tecnologica. Sono infatti migliorati i trattamenti di molte patologie in termini sia clinici che di qualità di vita, e molte patologie non sono più incurabili o inguaribili. Tutto ciò richiede una sempre maggior quantità di risorse da impiegare e quindi una sempre maggior attenzione alla efficienza del loro impiego.

Nel contempo è aumentata anche la durata media della vita a causa delle cure medesime, ma anche a seguito delle migliorate condizioni generali di vita, con conseguente incremento delle patologie dell'anziano e accresciuto interesse sociale per altre patologie legate all'età, un volta relativamente trascurate (si pensi alla donna in menopausa che oggi ha un'attesa di vita di almeno 30 anni).

Si è introdotto infine il concetto di qualità della vita, cioè il convincimento che, in ultima analisi, la valutazione del risultato di una terapia deve tener conto non solo dei parametri clinici, ma anche e soprattutto del miglioramento delle condizioni di vita dell'individuo compromesse dalla malattia. Di conseguenza è aumentata la domanda di salute nella popolazione.

Non sono invece aumentati corrispondentemente i PIL dei paesi industrializzati. Di qui, come detto, la necessità di operare delle *scelte,* di definire delle *priorità*.

L'economia sanitaria è l'*applicazione della disciplina economica alla sanità e alle altre discipline mediche.* Essa *identifica ed analizza i costi e i risultati degli interventi sanitari:*

- non è qualcosa che ha a che fare solo con il denaro (contabilità);
- non è qualcosa che ha a che fare solo con gli economisti;
- non è sinonimo di taglio dei costi, perché se così fosse l'efficienza massima si realizzerebbe nel non far nulla, che ha un costo minimo.

Negli studi di economia sanitaria viene prioritariamente valutata l'efficacia delle procedure diagnostiche o terapeutiche nelle reali condizioni di impiego, e non nelle condizioni ideali delle sperimentazioni cliniche. Vengono valutati sul campo non solo gli effetti terapeutici, ma anche tutti gli effetti indesiderati che ne limitano l'impiego. Questo, insieme ad una attenta e completa valutazione dei costi, permette di conoscere l'effettivo costo specifico dell'efficacia (ovvero della qualità di vita) per ogni singola procedura, e di confrontare le diverse procedure tra loro. In tal modo si ha la possibilità di scegliere il trattamento che presenta la migliore efficacia con il minor impiego di risorse, e di fornire la migliore prestazione sanitaria al maggior numero di pazienti possibile. Il che costituisce la *mission* etica di tutte le politiche sanitarie. La valutazione economica in sanità *identifica*, *misura* e *confronta* i costi e gli esiti di interventi sanitari alternativi da diverse prospettive (Townsend 1987).

Identificazione misurazione e confronto dei costi e degli esiti

I costi vengono *identificati* quando:

- vengono descritti, o qualificati, quando diamo loro un contenuto, indicando quali beni o servizi vengono acquisiti con quelle risorse;
- vengono assegnati a chi li genera, o allocati, quando si individuano i soggetti che li generano (reparto ospedaliero, servizio, assistito, ecc.);
- vengono infine imputati quando li collochiamo nel periodo di tempo nel quale sono generati.

Gli esiti vengono *identificati* quando sono:

- descritti, cioè *assegniamo* loro una unità di misura (ad es. anni di vita guadagnati);
- classificati a seconda che l'unità di misura sia di tipo *quantitativo* o *qualitativo* (analisi costo-efficacia o costo-utilità). Naturalmente gli *esiti* descritti devono essere generati dagli stessi soggetti che generano i costi, nel medesimo periodo di *imputazione* di questi ultimi.

I costi vengono sempre misurati in unità monetarie (preferibilmente valuta del Paese nel quale vengono rilevati e viene eseguita l'analisi); gli Esiti in unità di misura fisiche (es. glucosio mg/dl), clinico epidemiologiche (ad es. numero di episodi psicotici acuti prevenuti, anni di vita guadagnati), di qualità di vita (QALY). Il significato delle varie tipologie di unità di misura verrà approfondito più avanti nei capitoli specifici. Il processo di *identificazione* e di *misura* dei costi viene indicato come *esplicitazione* dei costi. Poiché queste procedure sono di norma finalizzate, come si è detto, ad agevolare il processo decisionale e ottimizzare le scelte (cioè ottenere la migliore efficacia al costo più basso possibile), una volta stabilito il rapporto tra costi ed esiti di ogni procedura alternativa, si esegue il *confronto* tra i vari rapporti.

Gli incrementi dei costi all'interno di uno stesso programma terapeutico vengono chiamati *costi marginali*, mentre fra due programmi terapeutici diversi vengono chiamati *costi incrementali*. La classificazione dei costi verrà approfondita nel capitolo dedicato all'analisi costo-efficacia.

Gli esiti di due o più procedure terapeutiche possono essere identici (nessuna differenza), e quindi le terapie sono di pari efficacia, presentare differenze quantitative, quindi di *efficacia* differente, presentare differenze qualitative, quindi non solo differenti per efficacia ma anche per diversa *qualità di vita*. Recentemente si è giunti al concetto di governance clinico-assistenziale (*Clinical Governance*)[7] definito come «il contesto organizzativo in cui i professionisti e amministratori dei servizi sanitari si rendono responsabili del miglioramento della qualità dell'assistenza e del percorso verso l'eccellenza clinica, nel limite delle risorse disponibili» (NHS Withe Paper, 1999).

Secondo questa visione le scelte organizzative e strategiche scaturiscono dalla sistematica collaborazione di tutte le professionalità che, coinvolte nell'erogazione delle prestazioni, integrano le loro competenze per la ricerca della migliore efficacia degli interventi clinici attraverso l'ottimizzazione di costi e procedure.

---

7 Si giudica non corretto tradurre il termine inglese *governance* con l'italiano governo. Infatti quest'ultimo ha, nella nostra lingua, il significato di guida imposta dall'alto, che in inglese si traduce in *government*, mentre *governance* si riferisce alla gestione condivisa da tutte le componenti coinvolte nel sistema. Non esistendo l'equivalente italiano, viene proposto il mantenimento del termine inglese. Il termine *clinical,* in inglese, si riferisce a tutti gli aspetti, medici e non, dell'assistenza sanitaria, mentre il termine italiano "clinico" indica solo l'atto medico. Per questa ragione la traduzione proposta è quella di *governance clinico-assistenziale*.

Figura 5. Evoluzione dell'economia sanitaria

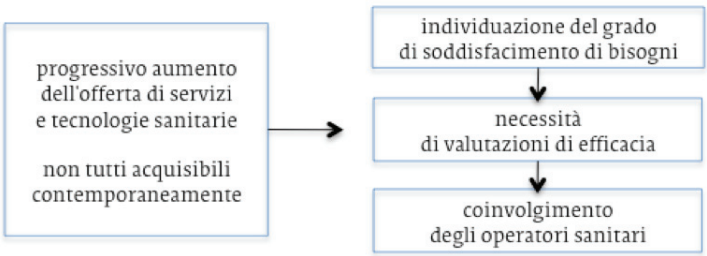


Tabella 8. La valutazione economica in sanità

	identifica	misura	confronta
costi	• descritti (qualificati) • allocati (assegnati) • imputati (collocati nel tempo)	• unità monetarie	• marginali • incrementali
esiti	• descritti (tipizzati) • classificati (tipo di analisi)	• unità fisiche • unità clinico-epidemiologiche • unità di qualità di vita	• nessuna differenza • differenze quantitative • differenze qualitative

Farmacoeconomia

Generalità

La farmacoeconomia è una disciplina che:

- identifica, misura e confronta i costi ed i risultati dovuti ai farmaci ed alle procedure terapeutiche (Bootman *et al.* 1989);
- descrive ed analizza i costi (input) e le conseguenze o esiti (*outcome*) della terapia farmacologica (De Nicola, Sucre 2004).

definizioni

Queste definizioni descrivono la farmacoeconomia come una disciplina che:

- definisce i costi ed i risultati terapeutici di ogni singolo trattamento farmacologico;
- ne calcola il rapporto con un'espressione matematica individuandone il costo specifico per ogni unità di effetto terapeutico (*costo marginale* o costo-efficacia);
- effettua il confronto matematico tra i rapporti di due o più trattamenti farmacologici individuando il costo specifico per ogni unità di effetto

terapeutico guadagnata con un trattamento rispetto ad un altro (*costo incrementale* o *Incremental Cost Effectiveness Ratio*).

Questo manuale ha lo scopo di approfondire questi concetti e insegnare ad utilizzarli per eseguire le analisi.

obiettivi

Il costo di un trattamento farmacologico è spesso l'elemento mancante del processo decisionale che porta alla definizione delle terapie e, di conseguenza, viene, di solito, ignorato. L'analisi farmacoeconomica colma questa lacuna, offrendo i vantaggi già ricordati, inserendosi comunque in una fase successiva alla valutazione di efficacia, ponendo cioè l'aspetto sanitario in posizione prioritaria rispetto a quello economico (figura 6).

Risulta chiaro a questo punto che gli obiettivi della farmacoeconomia sono due:

- scegliere il miglior trattamento farmacologico a *costi* più convenienti (efficienza);
- conoscere le risorse necessarie per ottenere determinati risultati terapeutici mediante le terapie farmacologiche (pianificazione) *ai fini di agevolare il processo decisionale terapeutico.*

la farmaco-economia nel processo decisionale

Possiamo quindi dire che la farmacoeconomia valuta le priorità nell'allocazione delle risorse tra programmi farmaco-terapeutici alternativi calcolandone il rapporto tra *costi* e *conseguenze.*

Condizione necessaria di tutti gli studi di farmacoeconomia è che il trattamento farmacologico sia di provata efficacia clinica.

Come infatti avremo modo di verificare più avanti, se manca una valutazione certa dell'efficacia, e quindi una sua rappresentazione numerica, non è matematicamente possibile calcolare il rapporto costo-efficacia.

La farmacoeconomia è un utile strumento decisionale:

Ruolo della farmacoeconomia

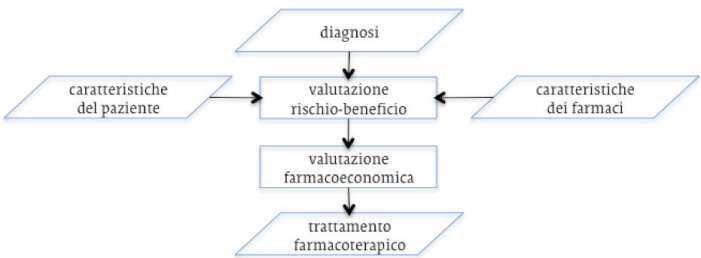
- **completa, con la correlazione al consumo specifico di risorse, le informazioni per il processo decisionale;**
- **permette di conoscere il costo specifico dei vantaggi terapeutici.**

- per il Servizio Sanitario Nazionale quando si tratta di decidere in maniera razionale l'*allocazione* ottimale delle risorse, per esempio ammettere il farmaco al rimborso, negoziare il prezzo con le aziende produttrici, rendere obbligatoria, quindi gratuita, una vaccinazione;
- per l'Azienda produttrice nello stabilire un prezzo remunerativo per un farmaco, comunicare il valore dell'investimento in rapporto ai risultati di una nuova terapia;
- per l'Azienda Ospedaliera quando deve *allocare* in modo ottimale le risorse disponibili e decidere se inserire o meno un nuovo farmaco nel Prontuario Terapeutico interno;
- per il medico in quanto completa le informazioni sull'appropriatezza delle scelte prescrittive;
- per i pazienti nell'acquisire consapevolezza circa le variabili economiche e cliniche legate all'utilizzo di un farmaco;
- per la società nell'ottenere una migliore *allocazione* delle risorse.

Normalmente le scelte terapeutiche vengono fatte tenendo conto di elementi esclusivamente clinici, se le fa il medico per specifici pazienti, o, nel caso di scelte riguardanti l'inserimento di farmaci in Prontuari o linee guida, considerando accanto ai dati clinici, nel migliore dei casi, informazioni sul prezzo dei farmaci stessi.

Vedremo come l'analisi farmacoeconomica, mettendo in relazione il costo della terapia con i risultati terapeutici consente di conoscere il costo dei vantaggi specifici di una terapia rispetto ad un'altra e facilitare il processo decisionale mediante l'ottimizzazione delle risorse.

Figura 6. Ruolo della farmacoeconomia nel processo decisionale



Le analisi farmacoeconomiche

Le analisi farmacoeconomiche costituiscono oggi uno strumento fondamentale per l'*ottimizzazione nell'allocazione delle risorse* destinate all'acquisto dei farmaci, ma anche, come accennato, per formulare *previsioni di spesa* e *pianificazione di attività* correlate alle terapie farmacologiche.

La progettazione di analisi farmacoeconomiche, per la complessità e le molteplici competenze necessarie, richiedono una collaborazione *multidisciplinare* tra diverse figure professionali quali medico, farmacista, infermiere, amministrativo ed eventualmente altre figure che operano nei campi di attività coinvolte nello studio.

Inoltre, poiché il risultato deve essere utilizzato nel processo decisionale dell'ambito locale oggetto dell'analisi, in genere le conclusioni sono strettamente correlate alla *specifica realtà* osservata in un *determinato ambito temporale*. Per affermarne la *trasferibilità,* cioè la possibilità di utilizzare gli stessi risultati in processi decisionali di realtà locali diverse, evitando il rischio di decisioni errate, è necessaria una attenta valutazione delle modalità di determinazione dei costi e della significatività oggettiva delle conseguenze. Le analisi che vengono impiegate per mettere in relazione l'efficacia dei trattamenti farmaco terapeutici con le risorse impiegate per attuarli, appartengono, come già accennato, a quattro tipologie fondamentali:

tipologie di analisi

- analisi costo-beneficio (*CBA: Cost-Benefit Analisys*);
- analisi costo-efficacia (*CEA: Cost-Effectiveness Analisys*);
- analisi costo-utilità (*CUA: Cost-Utility Analisys*);
- analisi di minimizzazione dei costi (*CMA: Cost Minimization Analisys*).

Al primo tipo di analisi accenneremo solo molto rapidamente perché è considerata una analisi meramente economica dal momento che misura sia gli input (risorse impiegate) che gli outcome (risultati raggiunti) in termini monetari, e non presenta pertanto, dal punto di vista della valutazione, alcun aspetto sanitario.

Nei rapporti matematici che mettono in relazione i valori numerici del *costo* e dell'*efficacia* – o della misura della *qualità di vita* – con C_A si indica

il costo medio, generalmente per paziente trattato, della terapia farmacologica in esame; con C_B il costo medio, sempre per paziente, della terapia di confronto, che è la terapia di base utilizzata per la stessa patologia. Con E_A il valore medio dell'efficacia della terapia in esame, e con E_B il valore medio dell'efficacia della terapia di base. Normalmente i valori del trattamento A, sia relativi al *costo* che all'*efficacia*, sono superiori a quelli del trattamento B.

variabili farmaco-economiche

L'analisi costo-beneficio (Cost-Benefit Analysis – CBA)

risultati in termini monetari

L'obiettivo di questo tipo di analisi è di ottenere il ritorno economico più elevato possibile sull'investimento effettuato.

Come già detto viene determinato un valore monetario sia per le risorse impiegate (input) che per i risultati ottenuti (outcome) con uno specifico intervento.

Non è sempre facile assegnare un valore monetario ai risultati, specialmente in campo sanitario, ma in tal modo la CBA permette di confrontare programmi con risultati molto diversi tra loro e per i quali non è possibile trovare un criterio comune di valutazione dell'efficacia.

La CBA è nata per l'esigenza di stimare i costi ed i benefici di progetti pubblici per la tutela della salute, che dovrebbero produrre un beneficio sociale netto per la collettività: infatti le cure sanitarie possono essere considerate un investimento nel capitale umano.

In termini economici, il valore attuale della produttività di una persona nel corso della vita è una misura appropriata del beneficio derivante da un investimento in capitale umano. La CBA deve prevedere:

- definizione del progetto, dei suoi costi e benefici, di coloro cui competono tali costi e benefici;
- espressione dei costi e dei benefici in termini monetari;

Definizioni delle variabili usate in farmacoeconomia:

- **C_A = costo medio di A (trattamento in esame);**
- **C_B = costo medio di B (trattamento di riferimento);**
- **E_A = efficacia di A**
- **(trattamento in esame);**
- **E_B = efficacia di B (trattamento di riferimento).**

- comparazione dei costi e dei benefici.

L'analisi costo-beneficio

- **costi: in unità monetarie;**
- **benefici: in unità monetarie;**
- **allocazione: a chi competono;**
- **imputazione: in che periodo si verificano;**
- **comparazione dei costi e dei benefici.**

Sia i costi che i benefici vanno riferiti all'anno nel quale si manifestano. Tutti i benefici e i costi che si verificano in tempi diversi devono essere corretti per esprimere valori comparabili. Essenziale per la determinazione della fattibilità del progetto è l'interpretazione del rapporto Beneficio-Costo B/C.

Rapporto benefici-costo B/C

- **se B/C > 1, il programma è conveniente;**
- **se B/C = 1, il beneficio è uguale al costo;**
- **se B/C < 1 il programma non è conveniente.**

Come esempio possiamo considerare le campagne di prevenzione contro la carie intraprese negli anni '80 dalla Regione Friuli - Venezia Giulia con la somministrazione estensiva e protratta per diversi anni di compresse a base di fluoro alla popolazione infantile. Fu stimato il beneficio che la popolazione avrebbe avuto in termini di visite odontoiatriche e trattamenti delle carie evitate, in rapporto all'investimento effettuato dal Servizio Sanitario Regionale nell'acquisto delle compresse contenenti fluoro. Tra l'altro furono risparmiati i costi della distribuzione perché questa era effettuata tramite gli istituti scolastici.

Campagne di prevenzione della carie mediante somministrazione di compresse al fluoro ai bambini

- **costo: risorse necessarie per l'acquisto e la distribuzione delle compresse di fluoro alla popolazione infantile;**
- **beneficio: denaro risparmiato per prestazioni odontoiatriche evitate.**

L'analisi costo-efficacia (Cost-Effectiveness Analysis– CEA)

Terapie farmacologiche diverse possono essere rivolte alla stessa patologia e tendere al medesimo obiettivo producendo effetti quantitativamente differenziati.

Se l'effetto principale sulla salute può però essere definito e misurato

L'analisi costo-efficacia

- $C_A > C_B$
- $E_A > E_B$
- costi in unità monetarie;
- esiti in unità naturali;
- quale aumento di costi comporta l'aumento di efficacia che si sta misurando?
- qual è il modo più conveniente per raggiungere uno specifico risultato terapeutico?

in modo univoco, ad esempio in termini di mortalità, i vari interventi alternativi possono allora essere confrontati tra loro utilizzando l'analisi Costo Efficacia (CEA).

La decisione di intervenire su di un determinato problema è già stata presa e lo studio valutativo viene quindi realizzato allo scopo di identificare il modo più efficiente di raggiungere l'obiettivo X (analisi di efficienza X).

Nell'analisi costo-efficacia i costi (input) di una terapia sono espressi in termini *monetari* mentre le conseguenze (outcome) in *unità naturali*, che esamineremo più avanti.

Questa analisi permette di individuare quale trattamento farmacologico raggiunge uno *specifico risultato terapeutico* al *costo più basso* e di conoscere l'*aumento dei costi* per *unità di effetto guadagnato*; ipotizza risorse sufficienti.

Cost Saving Analysis

L'analisi costo-efficacia è il tipo di analisi di gran lunga più utilizzata in farmacoeconomia. Una particolare condizione di CEA che rileva una *maggior efficacia* a fronte di *costi minori* viene definita Cost Saving Analysis-CSA: $C_A < C_B$; $E_A > E_B$. Tipico esempio è quello dell'associazione antibiotica precostituita *Imipenem* 500mg + *cilastatina* 500mg. La *cilastatina*, inibitore dell'enzima renale che degrada rapidamente l'antibiotico *imipenem*, ne aumenta la permanenza in circolo e gli premette così di esplicare l'azione antibatterica. Ma la cilastatina presenta anche elevata tossicità renale che limita molto l'impiego dell'antibiotico in alti dosaggi.

Il *meropenem,* antibiotico della stessa categoria e che presenta pari potenza e spettro d'azione, non subisce degradazione renale, e quindi non necessita di essere associato all'inibitore enzimatico. Di conseguenza può essere utiliz-

- Imipenem-cilastatina: nefrotossico;
- Meropenem: pari efficacia, non nefrotossico;
- costo Imipenem cilastina 4x500mg/die >
- costo Meropenem 2x1000mg/die.

zato a dosaggi più elevati e quindi di maggior efficacia in infezioni di particolare gravità. È inoltre disponibile in confezioni da 1g che possono essere offerti a prezzo inferiore a quello di 2 flaconi di imipenem-cilastatina 500mg + 500mg.

Ovviamente una analisi può essere classificata *cost saving* soltanto se siano stati analizzati tutti i costi e determinata l'efficacia epidemiologica.

I costi (input)

La farmacoeconomia distingue i *costi* in:

- diretti: costi dovuti a risorse *consumate* per la somministrazione della terapia farmacologica e direttamente correlati ad essa;
- indiretti: costi dovuti a risorse *non prodotte* a causa del trattamento.

Nell'economia dei regimi di produzione dei beni il significato di tali termini è leggermente diverso: per costi diretti si intendono i costi direttamente generati dalla produzione del bene stesso, e che variano con il variare qualitativo e quantitativo di quest'ultima. Per costi indiretti, invece, si intendono i costi non direttamente generati dalla produzione del bene e che non variano con il variare della produzione; come, per esempio, l'amministrazione generale, i servizi tecnici, quelli di portierato e tutti quei costi che, come vedremo più avanti, noi denomineremo invece costi fissi.

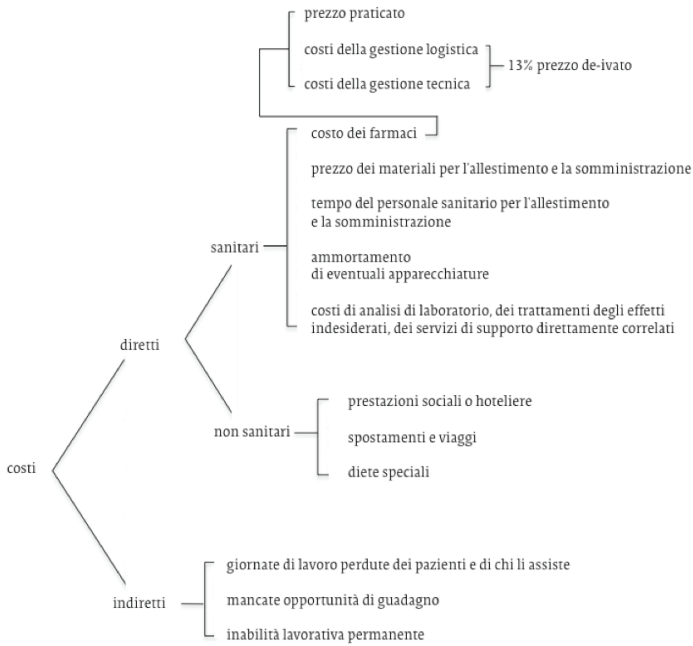
A loro volta i costi diretti possono dividersi in costi diretti sanitari e costi diretti non sanitari

costi diretti sanitari

I costi diretti sanitari comprendono tutti i costi prodotti dalle attività sanitarie *correlate alla terapia* dei farmaci in studio. Le analisi di laboratorio e radiologiche devono essere solo quelle funzionali alla terapia, cioè a decidere o ad orientare la cura, e quelle necessarie per individuare e trattare gli effetti indesiderati e/o tossici. Si assume che il costo del personale negli esami di laboratorio, secondo i dati di letteratura, possa essere mediamente calcolato nel 50% del costo complessivo delle analisi, con l'esclusione del 13% dei costi di gestione dei materiali di consumo.

Il costo dei farmaci non riguarda soltanto il *prezzo* (indicato in fattura), ma anche altri elementi che incidono sul consumo di risorse necessarie

Figura 7. Costi



per far giungere il farmaco fino al momento della somministrazione. Infatti al prezzo dei farmaci vanno sempre aggiunti i costi della loro gestione tecnico-amministrativa che, secondo quanto sostengono gli esperti di logistica sanitaria, è il 13% del prezzo de-ivato.

costi diretti non sanitari

I costi diretti non sanitari sono quelli generati, per esempio, dai cosiddetti servizi hotelieri dell'ospedale: pasti, pulizie, biancheria, ecc.; dai servizi trasporti (ambulanza), da diete particolari correlate alla terapia.

costi indiretti

I costi indiretti sono invece le *mancate opportunità di guadagno* del paziente a causa del tempo dedicato alla terapia come, ad esempio, le giornate di lavoro perdute, sempre a causa della terapia, dal paziente e da chi lo assiste, o la perdita temporanea o definitiva della possibilità di lavorare. Questi costi indiretti devono essere presi in considerazione solo se lo prevede la prospettiva nella quale ci poniamo per l'esecuzione dell'analisi (ad esempio dal punto di vista dell'assistito).

Esiste una difficoltà oggettiva a rilevare i costi indiretti quando l'analisi sia retrospettiva, in quanto i mancati guadagni non sono, di norma, tra i dati che vengono registrati nel corso della somministrazione di una terapia. Pertanto, in generale, i costi indiretti non sono inseriti nelle CEA e ciò può produrre effetti aberranti: *se l'effetto rilevato non è la mortalità, la morte di un paziente impegna meno costi di un paziente in trattamento.* Sono chiamati costi intangibili il dolore, lo stress, la sofferenza, la perdita del tempo libero, la *morte*. Sono detti intangibili perché la loro misura secondo valori monetari è estremamente difficile e viene eseguita da esperti in situazioni particolari come quelle, ad esempio, di contenziosi assicurativi o cause giudiziarie. È evidente, di conseguenza, che essi di norma non sono presi in considerazione nelle valutazioni farmacoeconomiche.

Costi, caratteristiche estrinseche

- **costo marginale (C Mar): costo addizionale per produrre una unità di outcome;**
- **costo incrementale (CI): differenza tra i costi marginali di vari interventi alternativi;**
- **costo totale (CT): costo necessario per produrre una data quantità di outcome;**
- **costo fisso (CF): costo che non varia con la quantità di outcome prodotti (salari, tariffe, affitti, rate di noleggio ecc.);**
- **costo variabile (CV): costo che varia con la quantità di outcome prodotti (materiali, cibo, onorari professionali, tempo);**
- **costo medio (C Med): costo medio per l'unità di outcome.**

caratteristiche estrinseche dei costi

I costi inoltre possono essere classificati anche per caratteristiche *estrinseche,* caratteristiche cioè che non dipendono dalle modalità con cui vengono generati, ma dal contesto analitico nel quale si trovano.

- Costo marginale (C Mar), costo *addizionale* per produrre *una* unità di *outcome.* Può essere indicato anche come *costo specifico del miglioramento clinico* in quanto corrisponde all'entità di risorse necessarie per produrre un miglioramento clinico pari all'unità di misura del miglioramento stesso, nell'ambito dello stesso trattamento farmacologico.
- Costo incrementale (CI), *differenza* tra i *costi marginali* di due o più interventi *alternativi*. Può essere indicato anche come *costo specifico del*

vantaggio clinico – o *del guadagno di efficacia* – della terapia in esame rispetto a quella di riferimento, in quanto corrisponde all'entità di risorse necessarie per ottenere, con il trattamento in esame rispetto a quello di riferimento, un vantaggio pari all'unità di misura del miglioramento clinico.

- Costo totale (CT), costo necessario per produrre una data quantità di *outcome, è la quantità complessiva di risorse necessarie a raggiungere l'obiettivo terapeutico nella popolazione in esame.* Può essere riferito ad un solo farmaco, o, se gli schemi terapeutici lo prevedono ed è stato dichiarato nel disegno dello studio, a più farmaci o associazioni di impiego alternativo. È il costo che si utilizza se si vuole avere il calcolo del rapporto costo-efficacia sull'obbiettivo terapeutico complessivamente raggiunto da tutta la popolazione in esame.
- Costo fisso (CF), costo che non varia con la quantità di *outcome* prodotti (salari, tariffe, affitti, rate di noleggio, ecc.). Nella valutazione del costo incrementale i costi fissi incidono in ugual misura su tutti i trattamenti, quelli in esame e quelli di riferimento, perciò possono esser ignorati: in tal caso bisogna dichiararlo. Bisogna invece tenerne conto se si vuole conoscere il costo-efficacia di un singolo trattamento.
- Costo variabile (CV), costo che varia con la quantità di *outcomes* prodotti (cibo, materiali, onorari professionali, tempo), dipende dalla capacità di consumo di risorse del trattamento.
- Costo medio (C Med), costo medio per unità di *outcome*, viene utilizzato per il calcolo del rapporto costo-efficacia medio per singolo paziente, del costo marginale e del costo incrementale.

Costi generali

I *costi generali* in contabilità sono le risorse utilizzate da molti e differenti servizi, dipartimenti e programmi, quali, ad esempio, uffici sanitari (Direzione Sanitaria), uffici amministrativi, lavanderie centrali, archivi di registrazioni mediche, servizi di pulizia, servizi economali, portinerie, energia elettrica ecc. Quando si devono valutare i costi di un singolo programma è necessario attribuire ai vari programmi questi *costi comuni.*

Va detto che non esiste un modo assolutamente univoco e corretto di ripartire tali costi. L'approccio più comune è quello dell'*analisi marginale*, che consiste nell'osservare se questi costi cambiano con l'aggiunta o la

sottrazione di uno specifico programma: se restano invariati, nell'analisi se ne può dichiarare l'esclusione dalla valutazione. Comunque quest'argomento per la sua complessità e per le competenze che richiede è lasciato agli specialisti dei Servizi Amministrativi.

Infine si dice che un costo viene *allocato* al Reparto, Servizio, Unità Operativa che lo genera, e il reparto Servizio, Unità Operativa è in questo caso denominato C*entro di Costo.*

Un costo viene *imputato* all'ambito temporale (mese, anno) in cui si produce. Ai fini dell'analisi, è irrilevante il momento nel quale si sostiene il costo, o per quanto tempo: se viene generato all'interno dell'ambito temporale osservato si annovera tra i costi dell'analisi, a prescindere se ci sia stato effettivamente passaggio di denaro o no.

L'efficacia (outcome)

Condizione necessaria perché un trattamento farmacologico sottoposto ad una CEA è quella di possedere una efficacia clinica (efficacy) scientificamente documentata.

effetti dei farmaci

Com'è noto i farmaci esercitano sul nostro organismo effetti terapeutici, cioè curativi di malattie (effetti desiderati), ed effetti non terapeutici (indesiderati). Tra questi ultimi si annoverano le reazioni avverse (ADR), distinte in collaterali (stesso meccanismo dell'effetto terapeutico, ma diverso organo bersaglio) e secondarie (diverso meccanismo d'azione), e la tossicità (effetti che insorgono quando si supera il dosaggio terapeutico).

rapporto rischio-beneficio ed effectiveness

Gli effetti non terapeutici, e soprattutto le ADR e la tossicità, limitano l'uso terapeutico di un farmaco e, unitamente agli effetti terapeutici, concorrono a determinarne il profilo rischio-beneficio, che ne regola l'impiego e ne garantisce il risultato finale (outcome). È chiaro quindi come il successo dell'uso di un determinato farmaco (efficacia), correttamente impiegato, derivi dalla concorrenza di tutti gli aspetti sopra riportati. Pertanto riteniamo corretto in farmacoeconomia definire l'*efficacy* (efficacia clinica) come il rapporto tra effetti desiderati e reazioni avverse. Inoltre questo stesso criterio viene usato per definire l'*effectiveness* (efficacia epidemiologica) = efficacia di un farmaco quando l'uso viene esteso a tutta la popolazione, in quanto i risultati dell'impiego di un farmaco esteso

a tutta la popolazione, successivamente all'autorizzazione al commercio (post marketing), sono la conseguenza anche di tutte le caratteristiche che ne limitano l'uso.

efficacy

Il termine anglosassone *efficacy* (efficacia clinica) si riferisce in realtà, come accennato, all'efficacia che un farmaco dimostra nelle sperimentazioni cliniche randomizzate, il cui disegno possiede tutte le caratteristiche (selezione dei pazienti, multicentricità, doppia cecità, impiego di placebo, numerosità del campione, adeguata analisi statistica, ecc.) che ne garantiscono la conduzione in maniera scientificamente corretta. Tuttavia il calcolo del rapporto costo-efficacia eseguito su queste basi fornisce un valore di costo specifico per unità di outcome puramente teorico, perché fondato su valori di efficacia ottenuti in situazioni ideali, mancando così lo scopo principale dell'analisi farmacoeconomica, che è quello di fornire elementi utili per scelte concrete nella realtà nella quale si opera. Di conseguenza, benché l'efficacia clinica dei farmaci, scientificamente dimostrata, sia condizione necessaria per procedere all'analisi farmacoeconomica, affinché questa (che tra l'altro ha un costo anch'essa) sia utile al processo decisionale, i valori di efficacia da prendere in esame devono essere quelli dell' efficacia epidemiologica. L'*effectiveness* è quindi il tipo di efficacia utilizzato come outcome nelle analisi farmacoeconomiche di costo-efficacia e di minimizzazione dei costi.

efficienza

L'efficienza è invece il rapporto tra risultati conseguiti e risorse investite Gli esiti (outcome) vengono espressi, come già accennato, in unità di misura naturali, correlate con gli effetti farmacologici o terapeutici dei farmaci studiati.

Sicuramente misurare l'efficacia di un antiipertensivo in termini di riduzione della pressione arteriosa o di un ipoglicemizzante orale in termini di riduzione della glicemia è un metodo molto diretto e veloce. Ma un farmaco antipertensivo può essere valutato anche in base alla

Unità di misura naturali

- **mmHg in meno (antipertensivi);**
- **mg/dl in meno di glucosio nel sangue (antidiabetici);**
- **durata dell'infezione (giorni);**
- **durata, in generale, dell'effetto terapeutico;**
- **episodi psicotici prevenuti;**
- **patologie secondarie evitate;**
- **anni di vita guadagnati (LYG o YoLS);**
- **guadagno di sopravvivenza.**

sua capacità di ridurre il rischio cardiovascolare (infarti prevenuti, episodi di ictus evitati), e un antidiabetico in base alla sua capacità di prevenire le numerose e gravi patologie secondarie al diabete (neuropatia, retinopatia, nefropatia ecc.), che sono misure dell'efficacia clinicamente molto più significative e sicuramente molto più importanti per il paziente, ma richiedono sperimentazioni più lunghe e complesse. Infine possiamo misurare l'efficacia in termini di sopravvivenza, cioè in che misura un farmaco, generalmente impiegato per malattie croniche e che conducono a morte, riesce ad aumentare la probabilità di durata della vita rispetto all'assenza di cure (anni di vita guadagnati) o ad un altro farmaco (guadagno di sopravvivenza).

guadagno di sopravvivenza

Possiamo definire il guadagno di sopravvivenza (*survival gain*) come differenza tra le medie degli anni di sopravvivenza di due gruppi di pazienti sottoposti a differenti trattamenti farmacologici. Naturalmente per una stessa terapia farmacologica possono essere presi in considerazione esiti diversi e con differente grado di significatività.

Nelle analisi farmacoeconomiche identificare con precisione un obiettivo formulandolo in maniera corretta significa anche chiarire fin dall'inizio quali sono gli *end point* clinici, e ciò è fondamentale per la qualità dello studio.

Rapporto costo-efficacia e CEA incrementale

L'analisi costo-efficacia valuta quindi il costo, in termini monetari, dell'efficacia di una terapia. Più precisamente individua il costo medio per paziente dell'unità di *outcome* della terapia stessa, che possiamo definire come il *costo specifico dell'efficacia.*

$$\frac{C_A}{E_A} = \text{costo medio dell'unità di } outcome \text{ per paziente}$$

Spesso l'analisi, anziché valutare soltanto il rapporto tra i costi e l'efficacia complessivi di due o più trattamenti che raggiungono il medesimo obiettivo terapeutico, valuta il rapporto tra l'incremento dei costi e l'incremento di efficacia dei trattamenti. L'analisi si chiama allora *CEA incre-*

mentale e il rapporto tra incremento dei costi ed incremento dell'efficacia prende il nome di *ICER* (Incremental Cost Effectiveness Ratio):

$$\text{ICER} = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

Matematicamente rappresenta la pendenza di una retta ed indica l'aumento medio dei costi per *unità di effetto guadagnato* e *per paziente*, che possiamo definire come *costo specifico del guadagno di efficacia*.

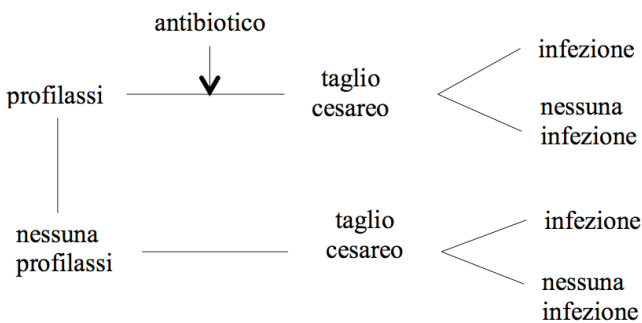
A causa della natura delle domande a cui tipicamente risponde, la CEA è il tipo di studio che più frequentemente viene realizzato contemporaneamente, o che viene addirittura incorporato, nelle sperimentazioni cliniche controllate (RCT), con benefici per entrambi i tipi di studi.

l'albero decisionale

Un modo frequentemente utilizzato per rappresentare le alternative considerate in un'analisi CEA è l'*albero decisionale* che illustra le varie scelte e i vari possibili risultati ad esse conseguenti.

Nella figura 8 è schematizzato un albero decisionale molto semplice che riguarda l'incidenza delle infezioni in relazione alla scelta di eseguire o meno la profilassi antibiotica nell'intervento di taglio cesareo. Questo schema, corredato dei valori dell'efficacia, verrà riproposto più avanti in un esempio applicativo di analisi di costo/efficacia.

Figura 8. Albero decisionale



Il “percorso in marcia avanti” e il “percorso in marcia indietro”

Come già detto, l’ICER permette di valutare il profilo costo/efficacia dell’intervento in esame A rispetto all’intervento di riferimento B, cioè il costo medio per unità di effetto guadagnato e per paziente. In tal modo ci offre la correlazione tra risorse aggiuntive necessarie e vantaggi terapeutici che tali risorse ci permettono di ottenere, fornendo tutti gli elementi necessari per operare una scelta tra i due trattamenti. Questo percorso, di tipo meramente osservazionale, viene definito “percorso in marcia avanti”.

prezzo suggerito e valore soglia

Recentemente è stato definito un approccio più attivo definito “percorso in marcia indietro” che calcola il prezzo di acquisto del farmaco in base alla disponibilità a pagarne i vantaggi. Attraverso una semplice formula inversa dell’ICER, si ricava il Costo del trattamento in esame A dal quale possiamo ricavare il prezzo “suggerito” di A, che può oscillare all’interno di una fascia da un minimo ad un massimo in base al valore attribuito all’ICER.

$$C_A = (E_A - E_B) - ICER + C_B$$

con ICER (€/unità di outcome) noto = valore soglia

È consigliabile analizzare inizialmente i dati con il *percorso in marcia avanti* e giudicare se il profilo di costo/efficacia del trattamento A è *altissimo, quindi inaccettabile*, *troppo alto*, *alto*, *ai limiti*, o *accettabile*, e quindi integrare con una valutazione in marcia indietro che calcola, per il trattamento A, un prezzo *suggerito* con annessa la fascia di oscillazione.

Sostenibilità del costo incrementale

La conoscenza del valore del costo incrementale è una condizione necessaria ma non sufficiente perché i processi decisionali rendano le scelte terapeutiche compatibili con le risorse di cui si dispone.

Occorre confrontarlo con valori-soglia di *accettabilità* e verificare la disponibilità delle risorse finanziarie necessarie per far fronte ai costi aggiuntivi che verranno generati dalla sua utilizzazione.

Alcuni valori-soglia suggeriti nei vari Paesi

- **Australia: $AU 42.000 (€ 25.000) - $AU 76.000 (€ 45.000)**
- **Stati Uniti: $ 50.000**
- **Regno Unito: £ 20.000 - £ 30.000 (NICE-National Intitute for Health and Clinical Excellence)**
- **Italia: € 12.000 - € 60.000**

Il valore-soglia può essere definito come valore limite dell'ICER pesato (nel rapporto incrementale il numero degli anni di sopravvivenza è modificato da un coefficiente che misura il livello di qualità di vita, si veda più avanti "L'analisi costo-utilità"), oltre il quale la nuova procedura terapeutica presa in esame presenta costi non sostenibili.

disponibilità a pagare

È l'espressione delle *preferenze della collettività e del "valore" che essa attribuisce alla salute*, cioè della *disponibilità a pagare* (Willingness To Pay - WTP) per ottenere un dato risultato.

I *valori-soglia* devono essere verificati alla luce della capacità dei singoli Paesi di produrre risorse, pertanto non possono essere acriticamente trasferiti da un Paese all'altro.

A questo fine è stato proposto un indicatore basato sul Prodotto Interno Lordo (PIL) pro-capite, nell'ipotesi che non si dovrebbe spendere di più di quanto la società potrebbe recuperare grazie alla maggiore sopravvivenza dei beneficiari di un intervento sanitario (costo per anno di vita guadagnato inferiore o uguale al PIL pro-capite).

Al momento si dispone solo di valori-soglia empiricamente osservati, che possono però essere considerati come espressione della WTP degli Organismi Regolatori, in campo sanitario, dei singoli Paesi.

L'esistenza di due valori-limite indica che è molto improbabile che le nuove terapie vengano accettate o rifiutate a seconda che siano rispettivamente al di sopra o al di sotto dei due valori- limite. All'interno dei due valori le decisioni vengono assunte anche in base ad altri parametri.

Ogni qual volta viene adottata una nuova procedura terapeutica, anche se il suo ICER è al di sotto del valore soglia, si genera comunque un aumento di spesa pubblica che andrebbe valutato con studi di *Impatto Economico* (Budget Im-

Impatto economico (Budget Impact): i costi

- **quanto (quantificazione);**
- **chi (allocazione o attribuzione);**
- **per cosa (qualificazione);**
- **quando (imputazione).**

pact). Gli studi di impatto economico hanno l'unico scopo di *esplicitare* i costi di terapia senza metterli in relazione matematica con i risultati né confrontare i vari rapporti costo-efficacia, e, soprattutto, non si occupano di definire l'efficacia epidemiologica.

L'analisi costo-utilità (Cost Utility Analysis – CUA)

Quando si vogliono misurare i risultati sia in termini di *quantità* (anni) che di *qualità* della sopravvivenza (qualità di vita), si ricorre ad una analisi che utilizza delle misure di *qualità di vita* (QALY), che esprimono sia l'aspetto quantitativo che l'aspetto qualitativo dell'allungamento della vita.

qualità della vita

L'analisi costo-utilità può essere considerata un'analisi costo-efficacia dove gli effetti rivestono particolari valori per la società o per i singoli pazienti, in quanto essa indaga non solo aspetti riguardanti i risultati oggettivamente rilevabili della terapia, ma anche il livello di qualità di vita *percepito* dal paziente.

La *qualità della vita* può essere definita (Gotay *et al*. 1992) in termini di:

- *abilità* nello svolgere le attività quotidiane;
- *soddisfazione* rispetto al livello di funzionamento della cura e di controllo della malattia.

utility

Questo concetto, applicato in campo sanitario, identifica lo stato di benessere individuale derivante da un intervento sanitario o, nel campo specifico della farmacoeconomia, da una terapia farmacologica.

Lo stato di benessere, rilevato attraverso questionari specifici, viene quantificato utilizzando vari criteri, uno dei quali è quello di attribuirgli un valore numerico che può variare da 0 a 1. Questa unità di misura viene chiamata *utility* e corrisponde al valore che il soggetto attribuisce al proprio stato di salute.

L'analisi costo-utilità (Cost-Utility Analysis–CUA)

- $C_A > C_B$
- $E_A > E_B$
- costi in unità monetarie
- esiti in QALY

Come si deduce anche dalla definizione data, questo valore viene ottenuto tenendo conto di un aspetto oggettivo (*abilità nello svol-*

Utility

- **Utilità: stato di salute derivante dall'uso di un farmaco**
- **si misura con una scala: 0 (morte o assimilabile) →1 (perfetta salute)**

gere le attività quotidiane) e di un aspetto soggettivo (*soddisfazione rispetto al livello di controllo della malattia*). Di conseguenza può accadere che in presenza di una pari abilità funzionale e di una pari efficacia del trattamento si ottengano differenti valori di *utility*.

La *utility* si può definire il coefficiente che esprime il livello di qualità della vita o QoL (quality of life). Nella tabella 9 sono riportati i livelli di qualità di vita proposti in letteratura per alcune patologie comuni.

Nelle CUA però i risultati non sono espressi in *utility*, perché questa tiene conto soltanto dell'aspetto qualitativo della vita, trascurandone la quantità.

QALY

Di norma l'unità di misura degli outcome nelle CUA è il QALY (Quality-Adjusted Life-Year) che, come detto, esprime sia l'aspetto qualitativo che quello quantitativo della vita, ed è quindi definibile come *anno di vita pesato per qualità*.

Il QALY rappresenta la *quantità* di vita (cioè i dati di mortalità), prevista per una certa categoria di pazienti, *aggiustata* per la *qualità* della vita rilevata (cioè la morbilità) ed il suo valore numerico si ottiene dal prodotto della la durata di vita, espressa in numero di anni, per il valore numerico attribuito alla *utility*.

Il QALY è il numero di anni di piena salute che viene ritenuto *equivalente* al numero di anni di vita in condizioni reali. Poiché alcuni anni di vita reale sono qualitativamente ad un livello inferiore a quello degli anni in piena salute, a causa delle malattie o degli effetti indesiderati dei farmaci, il numero dei QALY è più piccolo del numero degli anni di vita.

Tabella 9. Cost-Utility Analysis (CUA)

Alcune utilità disponibili in letteratura

perfetta salute	1,00
sintomi di menopausa	0,99
ipertensione	0,95
angina moderata	0,90
trapianto di rene	0,84
angina acuta	0,70
dialisi ospedaliera	0,60
angina grave	0,50
depressione	0,45
morte	0,00

Per esempio, se una persona può sopravvivere 2 anni con la dialisi domiciliare che ha dimostrato di avere una *utilità percepita* di 0,8, con due anni di sopravvivenza in dialisi i QALY guadagnati saranno: 2 X 0,8 = 1,6 QALY. Se una persona può sopravvivere 2,2 anni grazie alla dialisi ospedaliera che ha dimostrato di avere una *utilità* di 0,6, i QALY che si guadagnano saranno 2,2 X 0,6 =- 1,32 QALY (Drummond *et al*. 1989).

QALY guadagnati

Nel grafico della figura 9 si osserva come i pazienti sottoposti al trattamento farmacologico vivano più a lungo e con un livello di qualità di vita migliore (altezza sull'asse delle ordinate) rispetto a quelli non sottoposti ad alcun trattamento. La sopravvivenza, espressa in anni, è data dalla differenza dei due valori sull'asse delle ascisse, mentre il valore numerico dei QALY guadagnati è l'area compresa tra le due curve.

Anche nella figura 10 è ben rappresentata la differenza concettuale tra *livello di qualità di vita*, *sopravvivenza* e *QALY.* Sulle ordinate possiamo leggere il valore numerico del livello di qualità di vita (*utility*), sulle ascisse la sopravvivenza espressa in anni, mentre il valore numerico dei QALY *guadagnati* dai pazienti che hanno ricevuto il trattamento, rispetto ai non trattati, corrisponde all'area compresa tra le due curve.

Dal momento che il QALY è l'espressione di una duplice valutazione degli esiti sia sotto l'aspetto quantitativo (sopravvivenza) che sotto l'aspetto qualitativo (qualità di vita), a differenza delle altre analisi farmacoeconomiche, la CUA prende in considerazione 3 elementi:

- al numeratore i costi;
- al denominatore: l'attesa di vita (efficacia); il valore attribuito dal paziente (utilità).

Pertanto nell'analisi costo-utilità l'unità di misura degli outcome è il QALY e si deve quindi individuare il costo specifico per QALY, ovvero per QALY *guadagnato e per paziente.*

I 3 elementi della CUA

- costi: numeratore;
- attesa di vita (efficacia): denominatore;
- valore attribuito dal paziente (utilità): denominatore;
- $\frac{C_A}{Q_A} \quad \frac{C_A - C_B}{Q_A - Q_B}$ = costo per QALY guadagnato.

Tabella 10. QALY

Attesa di vita (anni)	Qualità di vita (valore di utility)	QALY
30	1,0	30
30	0,5	15

Figura 9. QALY aggiunti da un trattamento

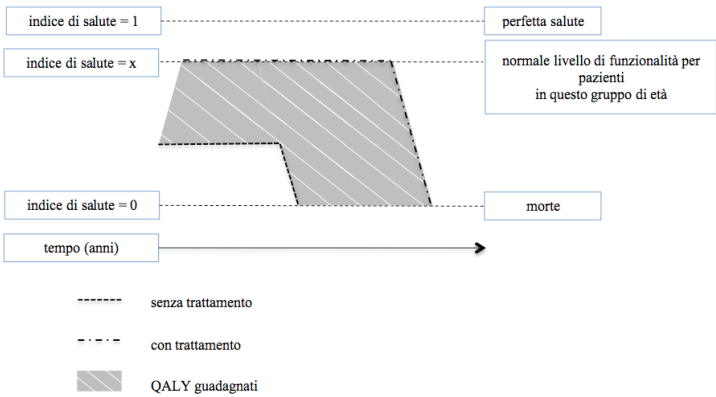
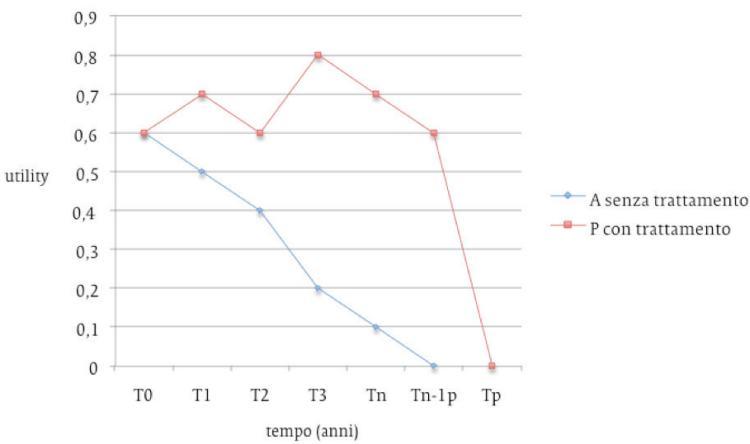


Figura 10. QALY guadagnati



L'analisi costo-minimizzazione (Cost Minimization Analysis – CMA)

Come abbiamo visto, tutti gli interventi di analisi farmacoeconomica sono riconducibili ad un confronto tra le risorse necessarie per realizzare l'intervento e le conseguenze dell'intervento stesso.

equivalenza dei trattamenti

Nel caso della CMA i due trattamenti farmacologici non si sono solo dimostrati clinicamente efficaci, ma anche *equivalenti* nel produrre risultati o *conseguenze* sia in termini qualitativi che quantitativi.

Allora l'analisi può concentrarsi solamente sugli input senza considerare le conseguenze.

Questo tipo di analisi ha quindi lo scopo di identificare la terapia farmacologica più efficiente, cioè quella che utilizza *al meglio* le risorse disponibili. Ciò non vuol dire che deve essere ignorata la valutazione dell'efficacia epidemiologica, anzi proprio analizzandola con accuratezza ci si può accorgere della *equivalenza quali-quantitativa* nella popolazione in esame.

Concettualmente molto semplici le CMA non offrono grandi elementi di discussione e non sono gravate dalle numerose controversie che generalmente interessano gli studi di valutazione economica. Tuttavia la stessa denominazione di costo-minimizzazione è oggetto di dibattito, in quanto secondo alcuni ricercatori questi studi dovrebbero essere considerati come casi particolari di analisi costo-efficacia in cui non esistono differenze tra i risultati dei diversi interventi posti a confronto.

Nonostante la semplicità concettuale questo tipo di studio richiede particolari attenzioni:

- la certezza che gli interventi da confrontare siano realmente identici, producano le medesime conseguenze e possiedano la stessa efficacia clinica: alcuni degli effetti delle terapie farmacologiche possono non essere del tutto ovvi;
- che gli input e gli outcome siano coerenti con il punto di vista

L'analisi costo-minimizzazione (Cost-Minimization Analysis – CMA)

- $C_A \neq C_B$
- $E_A = E_B$ (qualitativamente e quantitativamente)
- costi in unità monetarie
- esiti in unità naturali

adottato dallo studio; quindi, come tutti gli altri tipi di analisi il punto di vista deve essere *esplicitato* chiaramente;
- i costi devono essere valutati con estrema attenzione e da ogni punto di vista, compresa la valutazione degli eventuali *costi futuri.*

Alcuni problemi nella rilevazione dei dati

Ci si aspetterebbe che i trattamenti farmacologici oggetto di analisi farmacoeconomiche fossero tutti molto regolari, effettuati sempre con lo stesso farmaco per periodi di tempo costanti e adeguatamente lunghi (comunque compatibili con il periodo di osservazione prescelto), ma spesso non è così. Le analisi farmacoeconomiche, per le loro peculiari caratteristiche e per lo scopo per il quale vengono impiegate, si occupano soprattutto di trattamenti particolarmente impegnativi, sia dal punto di vista clinico che da quello economico, e riguardano patologie gravi e di non semplice trattamento. Inoltre le *reali condizioni di impiego* dei farmaci sono a volte molto complesse. Quindi ci si trova spesso davanti a terapie farmacologiche estremamente variabili in base alla risposta individuale. È importante, a questo punto, che il criterio per la valutazione dell'efficacia utilizzi unità di misura numeriche precise e di adeguata sensibilità.

Pazienti che interrompono precocemente il trattamento

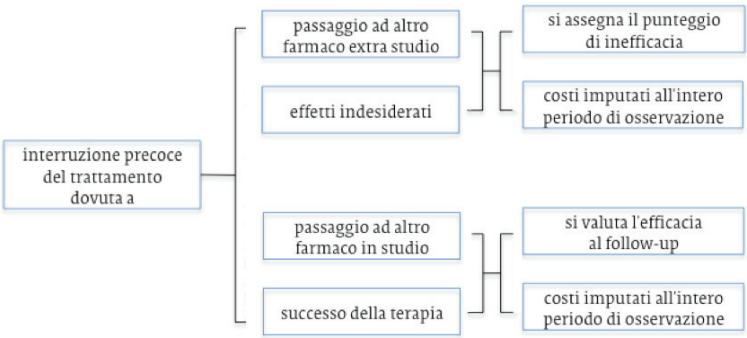
Se il trattamento viene interrotto durante il periodo di osservazione, prima del followup (periodo di durata dello studio), a causa degli effetti indesiderati, e l'interruzione è definitiva, viene assegnato un punteggio di inefficacia.

Analogamente avviene se si interrompe il trattamento per passaggio ad altro farmaco (o associazione) non in esame (figura 11).

Se l'interruzione avviene per successo della terapia o per passaggio ad altro farmaco (o associazione) in esame, si valuta l'efficacia al followup, a meno di ulteriore passaggio a farmaci non in esame.

Dal punto di vista dei costi non vi sono problemi in quanto il costo del trattamento, anche se di più breve durata (e quindi inferiore al costo di chi ha completato il trattamento), viene sempre imputato a tutto il periodo di osservazione.

Figura 11. Interruzione precoce del trattamento



Terapie multiple con elevato numero di farmaci e/o associazioni

I pazienti transitano spesso da un trattamento ad un altro per diverse ragioni (scarsa efficacia della terapia, comparsa di effetti indesiderati, insorgenza di patologie concomitanti) a volte con periodi di interruzione volontaria della terapia. Vi è anche un problema di standardizzazione dei costi, perché, per svariate ragioni, non sempre gli accertamenti di laboratorio previsti vengono effettuati tutti e con la medesima regolarità. Per quanto riguarda quest'ultimo punto, nelle analisi retrospettive si può dare per acquisito il fatto che tutti i pazienti in esame effettuino tutti gli accertamenti previsti dal trattamento e lo facciano con la medesima regolarità. In tal modo, anche se si ha un dato di spesa potenzialmente diverso, in valore assoluto, da quello reale, dal momento che si può ragionevolmente ritenere che questo comportamento abbia la stessa frequenza in ognuno dei gruppi di pazienti a confronto, queste differenze si annullano quando si calcolano le differenze dei costi nel rapporto incrementale costo-efficacia.

Per quanto riguarda la grande variabilità delle terapie, si può tentare di raggruppare le associazioni entro un limitato numero di catego-

Terapie multiple

- **individuare farmaci singoli o associazioni omogenee;**
- **i costi sono sempre imputati all'intero periodo di osservazione.**

rie terapeutiche aventi in comune, per esempio, il meccanismo d'azione, il profilo beneficio-rischio, gli effetti indesiderati.

Per esempio, in un recente studio condotto dal Dipartimento di scienze biomediche dell'Università di Trieste per una tesi di laurea (Reghini 2009), si è constatato che nella terapia antiretrovirale vengono attualmente impiegati 17 principi attivi appartenenti, in base al loro meccanismo di azione, a 5 categorie farmacologiche, in 39 diverse associazioni che prevedono fino a quattro principi attivi. Si è riusciti a standardizzare i trattamenti in 5 gruppi terapeutici omogenei individuando, all'interno delle associazioni tra le 5 categorie farmacologiche, quelle impiegate nella grande maggioranza dei casi.

Unità di misura inverse

Può accadere che in una analisi si incontri un'unità di misura che esprime la valutazione in maniera inversa. Per esempio il criterio HAQ (Health Assessment Questionnaire) di misura della Qualità della Vita assegna il valore 0 al *massimo benessere*, ed il valore 3 alla *morte* o *stati ad essa assimilabili*. Esso è inversamente correlato ai valori dell'Utility, che, ricordiamo, varia in maniera diretta e assegna 0 alla *morte o ass.* e 1 al *massimo benessere*, e i suoi valori sono tanto più elevati quanto più bassi sono quelli dell'Utility. Ha inoltre un campo numerico tre volte più esteso. In tal caso si può trovare una formula che converta il valore, trovato con il criterio HAQ, nel corrispondente valore di Utility.

Unità di misura inverse

$$\text{Utility} = 1 - \frac{\text{HAQ}}{3}$$

- HAQ = 0 → Utility = 1
- HAQ = 1 → Utility = 0,66
- HAQ = 2 → Utility = 0,33
- HAQ = 3 → Utility = 0

il criterio HAQ

Per esempio, posto β il valore di HAQ, si imposta: $\text{Utility} = 1 - \frac{\beta}{3}$

L'analisi di sensibilità

Tutti i calcoli degli input e delle conseguenze usati nelle analisi economiche sono dominati dall'incertezza dei risultati, in quanto le nostre conoscenze sulla storia naturale delle malattie e sull'efficacia degli interventi sanitari sono imperfette.

incertezza dei parametri

Inoltre molti limiti derivano dalla *scarsa trasferibilità* dei risultati da un contesto economico ad un altro. Spesso le variabili economiche non possono essere misurate con certezza, e si formulano ipotesi o si stimano cifre.

L'*analisi di sensibilità* è il metodo per rimediare all'incertezza e verificare la robustezza dei risultati di un'analisi *variando quei valori dei parametri stimati in modo incerto*. Questi parametri vengono di solito fatti variare uno alla volta tra due livelli estremi di valori possibili. Se le conclusioni fondamentali dello studio non vengono modificate aumenta l'attendibilità dei risultati.

L' analisi di sensibilità di uno studio può essere:

- ad una via se la si esegue modificando il valore di una sola variabile;
- a due vie se la si esegue modificando il valore di due variabili.

Riferendoci all'esempio precedente di albero decisionale in figura 8, tenuto conto che i risultati della metanalisi danno percentuali di prevenzione delle infezioni che variano dal 50% al 70% con ambedue gli antibiotici, si possono ricalcolare i dati introducendo nell'ICER questi due livelli estremi di efficacia, procedendo così ad una *analisi di sensibilità a una via*.

Tabella 11. Riassunto delle caratteristiche delle analisi farmacoeconomiche

Costo-minimizzazione	Costo-beneficio
• Si può utilizzare quando l'effetto di due trattamenti è identico • Diventa predominante l'aspetto relativo ai costi	• Il ritorno viene misurato in termini monetari • Si basa sul concetto di Willingness to pay (disponibilità a pagare per raggiungere un determinato beneficio economico)
Costo-efficacia	**Costo-utilità**
• Confronta due alternative terapeutiche per quanto riguarda i costi associati e/o l'efficacia • Valuta i risultati in unità misurabili (vite salvate, anni di vita guadagnati, infezioni evitate)	• Misura il ritorno in QALY – anni di vita guadagnati corretti per la qualità della stessa • Consente di includere nella valutazione gli aspetti della qualità della vita

Se a questa variazione si aggiunge anche il tempo (e quindi il costo) del lavoro del personale, variabile in organizzazioni sanitarie differenti, si effettuerà una *analisi di sensibilità a due vie*.

L'analisi di sensibilità può essere eseguita:

- variando l'efficacia del denominatore di un ICER all'interno di un intervallo di confidenza del 95% (intervallo delimitato da due valori - limite, inferiore e superiore, che ha il 95% di probabilità di contenere il valore reale), tenendo fissi i costi del numeratore, (*metodo statistico*);
- ricalcolando l'ICER dopo aver variato uno alla volta (one-way) o più di uno contemporaneamente (multi-way) i parametri in gioco (*metodo deterministico*).

Analisi di sensibilità

- **a una via: si modifica il valore di una variabile (al denominatore l'efficacia di una profilassi fra due valori percentuali – max. e min.);**
- **a due vie: si modifica il valore di due variabili (al numeratore i costi di somministrazione della terapia);**
- **metodo statistico: al denominatore si varia l'efficacia di un ICER (con intervallo di confidenza del 95%);**
- **metodo deterministico: si variano i parametri di un ICER uno alla volta (one-way) o più di uno contemporaneamente (multi-way).**

L'analisi di sensibilità è indispensabile per tutte le variabili che non sono note con certezza.

Temporizzazione

È necessario che Il confronto fra terapie abbia un riferimento non solo ad un *contesto*, ma anche ad un *periodo di tempo* determinato (di solito il presente). È quindi necessario tener conto della cronologia con la quale eventualmente dovessero manifestarsi i costi e le conseguenze del trattamento che non si verificano interamente nel presente.

Ad esempio gli effetti di un programma di vaccinazione contro l'influenza sono immediati, invece quelli di uno screening contro l'ipertensione si manifesteranno in futuro, mentre i costi vengono sostenuti in fase iniziale.

Temporizzazione

- valutare le conseguenze nel periodo nel quale si manifestano;
- imputare i costi al periodo nel quale vengono sostenuti,
- costi e conseguenze future non hanno lo stesso peso dei costi e delle conseguenze presenti; in tal caso vengono scontati (tasso di sconto: misura della volontà di rinunciare a benefici oggi per ottenere vantaggi domani).

I costi dovrebbero essere *imputati* al periodo di tempo nel quale vengono realmente sostenuti. Sia i costi che le conseguenze che si verificano in periodi di tempo successivi a quello osservato, vengono in questo caso *scontati*, in quanto i costi e le conseguenze future non dovrebbero avere lo stesso peso dei costi e delle conseguenze nel presente.

Il tasso di sconto *è in questo caso la misura della volontà di rinunciare al soddisfacimento di certi bisogni oggi al fine di potersi permettere altri vantaggi domani.*

Farmacoeconomia e sperimentazioni cliniche

Le sperimentazioni cliniche controllate vengono ormai considerate il principale strumento per la valutazione dell'efficacia dei trattamenti farmacologici. L'aggiunta di elementi di valutazione economica favorisce l' esplicitazione delle scelte a cui il decisore si trova di fronte.

Alcuni aspetti di una sperimentazione clinica (numerosità e criteri di selezione dei pazienti, randomizzazione, controllo in doppio cieco – né paziente né medico conoscono la natura del prodotto somministrato –,

Tabella 12. Farmacoeconomia e sperimentazioni cliniche

Studi clinici	Studi farmacoeconomici
• Misurano gli effetti delle terapie su indicatori medici • Ciò che accade in condizioni ideali e controllate (efficacy)	• Studiano gli effetti delle terapie su consumo delle risorse, produttività, utilità • Ciò che accade in condizioni normali di uso (effectiveness)

presenza di una analisi statistica) sono importanti anche per confrontare i risultati economici di trattamenti alternativi.

La valutazione farmacoeconomica differisce dagli studi clinici tradizionali, utilizzati per valutare l'efficacia delle terapie farmacologiche, sotto due aspetti:

- La ricerca economica cerca di misurare risultati diversi da quelli misurati negli studi clinici. Gli studi clinici infatti si concentrano tradizionalmente su indicatori medici (ad es. pressione sanguigna, glicemia), mentre gli studi economici sono finalizzati a misurare gli effetti delle terapie sul consumo delle risorse, sulla produttività, sull'utilità, o su tutto ciò contemporaneamente.
- Gli studi economici sono più interessati alla efficacia generale di un trattamento (*effectiveness*) e cioè a ciò che accade in condizioni normali di uso (*real life*), piuttosto che alla sua efficacia clinica (*efficacy*) e cioè a ciò che accade in condizioni ideali e controllate. Alcuni dei vincoli posti negli studi clinici (ad es. la selezione dei pazienti) possono impedire la valutazione della convenienza economica. Allo stesso modo il monitoraggio clinico intensivo del paziente durante gli studi clinici non è necessariamente utile negli studi economici.

La valutazione economica può essere aggiunta ad uno studio clinico allo scopo di valutare:

- Il consumo di risorse: servizi sanitari ed altre risorse (costi e benefici diretti);
- Le perdite di produttività per malattia o per morte prematura o per entrambe le cause (costi e benefici indiretti);
- La qualità della vita o l'utilità.

I rapporti tra valutazione farmacoeconomica e studi clinici possono essere di tre tipi:

- la valutazione farmacoeconomica può essere un obiettivo secondario di uno studio clinico finalizzato principalmente alla valutazione dell' efficacia clinica;

- la valutazione farmacoeconomica può essere l'obiettivo principale di uno studio clinico;
- la valutazione farmacoeconomica può essere fatta retrospettivamente sui dati clinici ottenuti da uno studio precedente.

Un importante quesito riguarda il momento in cui condurre uno studio di farmacoeconomia: al riguardo esistono opinioni diverse.

Gli studi di farmacoeconomia possono essere programmati e realizzati in ogni stadio del processo di sviluppo di un farmaco, dallo stadio della *ricerca di base* fino alla *ricerca clinica* (fase I, II, e III) ed alla *sorveglianza post marketing* (fase IV).

Il costo degli studi varia in funzione del piano specifico di ricerca e del livello di ricerca.

Idoneità della sperimentazione

La valutazione economica non dovrebbe essere introdotta in sperimentazioni cliniche mal progettate (corretta pratica sperimentale).

Le sperimentazioni che possono maggiormente beneficiare della valutazione economica sono quelle che confrontano interventi con ampie variazioni di costi e di conseguenze (importanza economica).

Le sperimentazioni che possono maggiormente beneficiare della valutazione economica sono quelle che prendono in considerazione nuovi interventi, confrontandoli con quelli esistenti, in situazioni specifiche (importanza pratica).

La valutazione economica può diventare un ostacolo insuperabile quando venga introdotta, ad esempio, in una grande sperimentazione multicentrica internazionale (aspetti organizzativi).

Scelta del modello di studio

La scelta dipende dalla natura degli interventi, dalle caratteristiche dei problemi sanitari e dai risultati attesi.

Per esempio, quando i risultati sono clinicamente *equivalenti* si adotterà il disegno tipo CMA. Tuttavia i disegni più utilizzati sono solitamente quelli CEA o CUA.

Valutazione critica degli studi di farmacoeconomia

La domanda che si pone chi esamina le analisi farmacoeconomiche (e di economia sanitaria in generale) è: *questi risultati sono utili nel contesto in cui opero?*

Per poter rispondere sono necessari altri due quesiti:

- La metodologia è appropriata e i risultati sono sufficientemente consistenti?
- Qualora i risultati fossero validi, sono essi applicabili alla situazione in esame?

Criteri di valutazione

Identifichiamo ora gli elementi chiave che devono essere presi in considerazione quando si esamina una analisi farmacoeconomica.

1. Il quesito deve essere formulato in modo completo e deve individuare con precisione l'ambito locale, il periodo di tempo, l'oggetto (farmaci, tipologia e numerosità della popolazione osservata) e l'obiettivo dell'analisi. La valutazione farmacoeconomica deve basarsi su elementi concreti della realtà quotidiana, altrimenti resta uno sterile esercizio accademico di nessuna utilità per i processi decisionali.
2. Il punto di vista deve essere esplicitato dichiarando da quale prospettiva vengono eseguite le valutazioni (S.S.N, S.S.R., ASL, Ospedale, Paziente ecc.). Infatti, tenendo conto del punto di vista nel quale ci poniamo, si ammettono o escludono dallo studio determinati costi a seconda che siano o meno sostenuti da chi utilizzerà i risultati dell'analisi.
3. Le descrizioni dei trattamenti a confronto devono essere esaurienti e indicare modalità, tempi, dosaggi e durata della somministrazione, incidenza degli effetti indesiderati e loro trattamento. I costi risentono molto delle modalità di uso dei farmaci e del trattamento dei loro effetti indesiderati. Dare delle indicazioni generali al riguardo, o ignorare completamente la questione, significa compromettere l'affidabilità del risultato.

4. I trattamenti farmacologici analizzati devono essere di efficacia clinica scientificamente dimostrata. Se così non fosse, non si potrebbe disporre di una misura dell'efficacia clinica certa ed applicabile per la valutazione dell'efficacia epidemiologica, con la conseguente impossibilità a calcolare i rapporti costo/efficacia e l'ICER.
5. I dati di efficacia utilizzati nell'analisi devono essere quelli dell'efficacia epidemiologica (effectiveness) rilevata nello stesso ambito locale che genera i costi. I dati dell'efficacia clinica di lavori sperimentali o dell'efficacia di ambiti diversi da quelli dello studio rendono inutilizzabili i risultati per il loro impiego nel processo decisionale.
6. Tutti i costi e le conseguenze devono essere imputati al periodo di tempo indicato nel quesito, assegnati a chi li genera, temporizzati se necessario e misurati con unità di misura adeguate. Costi e conseguenze di periodi diversi, non opportunamente verificati, alterano l'attendibilità dei risultati.
7. Deve essere eseguita un'analisi incrementale e di sensibilità. L'analisi incrementale è lo strumento fondamentale di confronto farmacoeconomico; naturalmente essa non può essere impostata nel caso della minimizzazione dei costi per via della parità quali-quantitativa dell'effetto delle terapie analizzate.

Al di là di questi criteri di valutazione, è necessario tener presente i limiti di cui soffrono le tecniche di valutazione farmacoeconomica (e di economia sanitaria in generale).

In primo luogo il problema della *trasferibilità* dei risultati di un'analisi alla nostra realtà lavorativa: *come si rapporta questo studio ai nostri normali criteri di scelta decisionale ed al nostro contesto operativo?* Nonostante le possibili carenze dello studio, dal confronto con approcci alternativi emergerà probabilmente la validità della metodologia razionale per l'organizzazione di criteri ed opinioni, insita nella valutazione economica (*validità metodologica*).

In secondo luogo la *variabilità* della risposta *individuale* alle terapie farmacologiche, che può dipendere anche da caratteristiche particolari della popolazione studiata (per es. classi di età, sesso, prevalenti patologie concomitanti). Qui emerge l'importanza del primo dei punti sopra elencati.

In terzo luogo ogni analisi farmacoeconomica ha di per sé un costo, quindi dovrebbe *essere essa stessa sottoposta ad una analisi economica* ed essere applicata solo quando i vantaggi attesi la rendano conveniente.

Esempio applicativo

Di seguito, come esempio di applicazione dei criteri sopra elencati, riferiamo i risultati di una tesi di laurea che si è occupata della valutazione di studi farmaco economici eseguiti nel nostro Paese: Ottogalli E. (relatore: Papadia G.), *Valutazione della correttezza formale e di applicabilità dei risultati di studi di farmacoeconomia italiani*, tesi di laurea in Farmacoeconomia, Università degli Studi di Trieste, Facoltà di Farmacia, Corso di Laurea in informazione Scientifica sul Farmaco, A.A. 2010-2011.

Sono stati selezionati 14 studi di farmacoeconomia eseguiti in Italia nel 2009, escludendo quelli che erano soltanto di *impatto economico*. L'esiguità del numero dipende dalla difficoltà di reperire questo tipo di studi pubblicati su siti o riviste accreditate e che rendano disponibile la documentazione integrale. Inoltre nel nostro paese si registra una scarsa propensione ad eseguire studi farmacoeconomici e una tendenza a considerarli attività scientifica di studio e ricerca, più che uno strumento della propria attività professionale.

Il metodo di misura proposto per valutare il grado di adesione ad ognuno dei 7 criteri di qualità delle analisi elencati nel paragrafo precedente allo scopo di verificare il livello di utilizzabilità dei risultati nel processo decisionale produce i risultati riportati nella tabella 13: questi indicano che le maggiori criticità risiedono nella incoerente imputazione dei costi (crit. 6), nella mancanza di informazioni dettagliate sulle terapie in esame e sui relativi effetti indesiderati (crit. 3) e nell'impiego di dati di efficacia diversi da quelli di effectivenness e non provenienti dalla realtà osservata (crit. 5). Molto carenti sono anche le formulazioni dei quesiti che mancano spesso di indicazioni circa la localizzazione spazio-temporale e le caratteristiche della popolazione

Misura del grado di adesione ai criteri

- **1 punto: criterio completamente soddisfatto;**
- **0,5 punti: criterio parzialmente soddisfatto;**
- **0 punti: criterio non soddisfatto.**

osservata. Si può invece giudicare soddisfacente il grado di adesione agli altri criteri, aggiungendo che, quando possibile, l'analisi incrementale e di sensibilità è sempre stata eseguita ed è quasi sempre stata espressa la prospettiva dell'analisi. Considerando il punteggio medio assegnato alle analisi di 3,7 punti su 7, la valutazione complessiva non può arrivare alla sufficienza. Vi sono quindi forti dubbi che i risultati di tali analisi, se utilizzati nei processi decisionali, possano far raggiungere gli obiettivi prefissati.

Eseguire un'analisi

A questo punto, alla luce di quanto è stato detto finora, possiamo verificare quali sono gli approcci metodologici corretti all'analisi farmacoeconomica. Nella figura 12 sono indicate le condizioni che rendono necessario eseguire una analisi farmacoeconomica. È chiaro che se ci troviamo in presenza di un aumento dei costi con diminuzione dei benefici terapeutici (zona A), o viceversa (zona C), non è necessaria una analisi farmacoeconomica. Nella zona D,invece, è bene fare una verifica sull'opportunità di analisi, valutando in che misura diminuisce l'efficacia.

Valutazioni preliminari

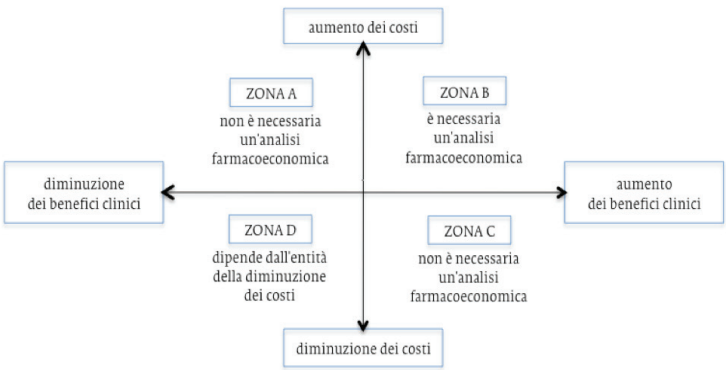
Prima di eseguire una analisi è bene verificare l'esistenza di una serie di condizioni.

- In primo luogo è necessario, come detto, stabilire il punto di vista dal quale eseguiremo l'analisi, ovvero quale è l'organismo che ne utilizzerà i risultati per il proprio processo decisionale (Servizio Sanitario Nazionale, Servizio Sanitario Regionale, Ospedale, Territorio, Medico, Paziente, ecc.).
- È importante quindi effettuare una verifica della rilevanza sanitaria ed economica del problema. Infatti anche le analisi farmacoeconomiche hanno un costo, dovuto non solo al tempo necessario per l'esecuzione, ma anche al concorso di diverse professionalità. In assenza di tale verifica si rischierebbe che l'analisi sia più costosa degli obiettivi del processo decisionale.

Tabella 13. Livello di adesione ai criteri
per 14 analisi italiane selezionate nel 2009

	Criterio	Adesioni	
	1	6/14	
	2	11/14	
	3	4/14	
	4	13,5/14	
	5	3,5/14	
	6	2/14	
	7	12/14	
Punteggio medio			3,7 (range 2-5)

Figura 12. Quando usare la farmacoeconomia



- I trattamenti farmacologici in esame devono essere di efficacia clinica scientificamente provata. In questo caso infatti, oltre ad avere la certezza di efficacia terapeutica, possiamo disporre di unità di misura validate e standardizzate che ci permettono di costruire il rapporto costo-efficacia in maniera attendibile.
- Deve esserci la completa disponibilità dei dati sia sanitari che economici. È ovvio che la parzialità dei dati in un campo e o nell'altro, alterando il rapporto costo-efficacia, determinerebbe risultati fuorvianti.
- Se si intende procedere ad una analisi costo-utilità, è necessario assicurarsi anche la disponibilità dei dati di Qualità di Vita raccolti con metodologie accreditate almeno all'inizio e alla fine del periodo di osservazione.

Il percorso

I farmaci

Il carattere sanitario dell'analisi farmacoeconomica è senz'altro prevalente sugli aspetti economici, sia per la preoccupazione che i trattamenti siano quelli che presentino la migliore efficacia, sia per la complessità della valutazione dell'efficacia epidemiologica.

Si ritiene quindi che i farmaci oggetto dell'analisi debbano essere adeguatamente presentati sotto il profilo biologico e farmacologico, anche perché questo aiuta a comprendere le ragioni delle conseguenze, desiderate o indesiderate, del loro uso.

Il problema

- Si descrive in dettaglio l'ambito nel quale si va ad effettuare l'osservazione (ASL, Ospedale, Ambulatorio);
- si indica la patologia trattata;
- si descrivono con completezza e precisione le modalità di somministrazione del farmaco o dei farmaci, indicando tempi, dosaggi e via di somministrazione;
- si descrive la popolazione trattata (numero, età, sesso);
- si indica il periodo di osservazione;
- si descrive lo scopo dell'analisi.

La metodologia

- Si descrive l'unità di misura dell'efficacia, i criteri sui quali si basa e le modalità con le quali viene applicata (deve consentire la rilevazione dell'efficacia in maniera univoca);
- si indicano gli effetti indesiderati rilevati, la loro incidenza e le modalità di trattamento;
- se si intende effettuare una valutazione della qualità di vita, si indica secondo quale criterio viene rilevata e, se è necessaria l'applicazione di formule di conversione, queste devono essere chiaramente espresse e spiegate;
- si indica quali costi si intendono prendere in esame e quali no, fornendo esaurienti motivazioni;
- si dichiara se si procederà alla sola valutazione del rapporto costo-efficacia o se si eseguirà anche una analisi incrementale (ICER);
- se si intende applicare il percorso "in marcia indietro", bisogna dichiarare il valore soglia adeguatamente validato.

La raccolta dei dati di efficacia epidemiologica

chiarezza dei criteri

È la parte dell'analisi più complessa e delicata e che richiede maggior tempo. I dati possono trovarsi già su supporto magnetico, ma spesso su supporto cartaceo, anche scritti a mano, e vanno rilevati paziente per paziente. È essenziale che si decida prima con molta precisione quali dati registrare (efficacia, effetti indesiderati, trattamenti farmacologici della terapia principale o degli effetti indesiderati, procedure diagnostiche e terapeutiche, ricoveri, ecc.) in modo da visionare ogni paziente una sola volta. Si deve ricordare sempre che la rilevazione dei dati deve essere fatta in modo anonimo: il paziente non deve essere identificabile in alcun modo, ma le sigle utilizzate devono poter consentire il recupero dei relativi dati in caso di necessità. I dati di efficacia provenienti dal di fuori della realtà oggetto dell'analisi, da standardizzazioni o da pazienti teorici costruiti con modelli matematici, sono fuorvianti e possono dare valori di efficacia lontani dalla realtà.

La raccolta dei dati della qualità di vita

Dovrebbero essere disponibili le valutazioni dei questionari sulla qualità di vita espresse in Utility, HAQ o altra unità di misura a secondo della meto-

dologia usata. Anche questi dati vanno registrati in maniera anonima per ogni paziente con le stesse modalità della raccolta dei dati di efficacia.

Analisi statistica

Deve essere effettuata una analisi statistica sul grado di significatività dei dati dell'efficacia e sull'intervallo di confidenza del rapporto costo-efficacia e costo-utilità.

I dati sui costi

chi genera i costi

I dati dei costi vanno rilevati dove vengono generati (materiali per somministrazione, tempo medici e tempo infermieri nell'Unità Operativa che eroga la prestazione; i farmaci nella Farmacia; costi delle analisi di laboratorio nel Laboratorio Indagini Cliniche; costi indagini radiografiche in Radiologia, ecc.). Si deve porre molta attenzione al fatto che i dati disponibili siano quelli del periodo a cui si riferisce l'analisi. Accertarsi che i costi delle giornate di ricovero, day hospital, ambulatorio, siano comprensivi anche della parte hoteliera (cibo, pulizie, ecc.). Se non vengono considerati i costi fissi, generali o i costi indiretti, questo va dichiarato dandone motivazione. I dati di costo rilevati da valori di rimborsi regionali (DRG), tariffari locali o nazionali, o da valori teorici stimati sono fuorvianti e possono inficiare la utilizzabilità del risultato nel processo decisionale.

I rapporti costo-efficacia e costo-utilità

Si costruisce quindi il rapporto costo-efficacia (e/o costo-utilità) per ognuno dei trattamenti in esame. Si lavora sui valori medi per paziente impostando:

- C_A = costo medio per paziente del trattamento A nel periodo di tempo considerato;
- E_A = efficacia media per paziente del trattamento A nel periodo di tempo considerato;
- C_B = costo medio per paziente del trattamento B nel periodo di tempo considerato;
- E_B = efficacia media per paziente del trattamento B nel periodo di tempo considerato.

A questo punto si può impostare l'ICER (ICUR). Se sono stati presi in esame più di due trattamenti si lavora per coppie di trattamenti.

Esempi di analisi farmacoeconomiche

In questo capitolo vengono presentate quattro analisi farmacoeconomiche delle tre tipologie fondamentali. La descrizione è limitata agli aspetti di interesse didattico riguardo quanto esposto in questo volume. Per motivi di brevità ed opportunità sono state omesse tute le parti riguardanti la metodologia statistica e di raccolta dati, i dati disaggregati dell'efficacia, dell'incidenza degli effetti indesiderati e del loro trattamento, la raccolta dei dati sui costi. Non sono stati descritti i dettagli riguardanti variazioni di tempi o modalità nella somministrazione dei farmaci, *end point* secondari, ma se ne è tenuto conto nelle valutazioni dell'analisi.

Costo-minimizzazione

In un ospedale italiano di medie dimensioni il dolore acuto nei pazienti traumatizzati viene trattato sia con il *Ketorolac trometamolo* che con la *morfina*.

Si decide di effettuare una indagine *retrospettiva* attraverso lo studio delle cartelle cliniche della Unità Operativa di Pronto Soccorso e di Ortopedia

Si sono considerati i due farmaci, sec. lo studio di Rainer et al. (2000), di pari effetto nella sedazione del dolore (tabella 14) e considerati gli ef-

Tabella 14. Alternative terapeutiche

	Morfina	Ketorolac
Vantaggi	• efficace • relativamente poco costosa	• efficace • unico FANS autorizzato per via e.v. in questa indicazione
Svantaggi	• dipendenza • gravi effetti indesiderati	• minori effetti indesiderati

Tabella 15. Dati di efficacia (effectiveness)

	Valore medio del dolore (punteggio VAS)
Ketorolac (n = 45)	41
Morfina (n = 73)	36
P-value	0,52

Tabella 16. Dati di costo

	Ketorolac (75 pazienti)		Morfina (73 pazienti)	
	per paziente	totale gruppo	per paziente	totale gruppo
Prezzo del farmaco (€)	0,9	67,5	1,2	87,6
Costo di somministrazione (€)	1,70	127,5	3,4	248,2
Costo totale (€)	2,60	195,0	4,6	335,8

fetti indesiderati non come facenti parte dell'efficacia (efficacia clinica), ma come costi.

Oggetto dello studio è il trattamento del dolore acuto in pazienti traumatizzati. Lo scopo è sviluppare una valutazione economica di confronto tra ketorolac e morfina nel trattamento del dolore acuto causato da lesioni gravi ad un arto, in un reparto di traumatologia e in un Pronto Soccorso di un ospedale italiano. La prospettiva dell'analisi è la struttura ospedaliera del SSN.

Dalle tabelle 14 e 15 possiamo notare che ambedue i farmaci vengono considerati ugualmente efficaci nel sedare il dolore acuto. Gli effetti indesiderati della morfina, invece, oltre ad essere più gravi sono anche più numerosi e frequenti (tabelle 17 e 18).

Lo studio di Rainer et al. (2000) è di riferimento per i dati di efficacia e per le stime delle risorse consumate. Sono arruolati 148 pazienti: 75 trattati con ketorolac e 73 trattati con morfina.

Come misurazioni dell' efficacia sono considerati il sollievo dal dolore misurato sulla scala VAS (Visual Analogue Scale; si tratta di una scala da 0 a 100 dove 0 = nessun dolore e 100 = il peggior dolore possibile) e gli effetti collaterali dei due analgesici.

Per la valutazione dei costi, si è tenuto conto dei costi diretti (costo di acquisto del farmaco, costo di preparazione e somministrazione dei farmaci, costo del personale sanitario, costo del trattamento delle reazioni avverse: tabelle 16 e 18).

Per quanto riguarda i dati di efficacia (*effectiveness*), il valore medio del dolore, misurato con la scala VAS, risulta in media di 41 nei pazienti trattati con il ketorolac e di 36 in quelli trattati con morfina. Non vi è quindi nessuna differenza statisticamente significativa di effetto farmacologico (tab. 15).

Dal momento che l'efficacia dei due farmaci nel sedare il dolore è risultata sovrapponibile, la maggiore differenza riscontrabile negli outcome riguarda la *frequenza* e la *tipologia* degli effetti indesiderati.

Le differenze di costo riguardano il prezzo di acquisto del farmaco e il costo di somministrazione e di gestione degli *effetti indesiderati*.

Pertanto una analisi di *costo-minimizzazione* permette, a parità di effetto analgesico, di confrontare i due farmaci in base alle differenze di costo ($C_A \neq C_B$; $E_A = E_B$).

Tabella 17. Numero e percentuale di pazienti con effetti collaterali

	Ketorolac (75 pazienti)		Morfina (73 pazienti)		
	eventi	percentuale	eventi	percentuale	p
Totale	4	6	65	69	<0,001

Tabella 18. Trattamento degli effetti indesiderati

	Nausea, vomito	Flebite
Farmaco	Metoclopramide 10mg, 2 fiale	Lasoven gel
Costo del farmaco per paziente €	0,53	0,47
Costo tempo infermieri €	3,72	3,4
Costo tempo medico €	7,75	0
Costo totale per paziente €	12	3,87
Incidenza evento	39 pazienti (53%)	20 pazienti (27%)
Costo eventi morfina €	468	77,4
Costo totale eventi morfina €	545, 5 (7,5/paziente)	

Tabella 19. Risultati

	Ketorolac (75 pazienti)		Morfina (73 pazienti)		Differenza
	€	%	€	%	€
Costo della terapia farmacologica (prezzo del farmaco)	67,5	32	87,6	10	- 20,1
Costo della somministrazione	127,5	68	248,2	28	-1 20,7
Nausea, vomito	/	0	468,0	53	- 468,0
Flebite	/	0	77,5	9	- 77,5
Costo totale dei pazienti arruolati	195,0	100	881,3	100	- 686,3
Costo medio per paziente arruolato	2,6		12,07		- 9,47

La morfina dimostra di possedere sia *prezzo di acquisto* che *costo della somministrazione* (tempo-infermiere, dispositivi medici ecc.) maggiori rispetto al ketorolac (€ 335,8 contro € 195; si veda tab. 16).

La tabella 17 dimostra la notevole differenza di incidenza di eventi avversi nel gruppo trattato con morfina rispetto al gruppo trattato con il ketorolac (65 eventi avversi contro 4).

Se si distribuisce su tutti i pazienti del gruppo morfina il costo totale del trattamento degli eventi avversi del gruppo medesimo, il costo medio della gestione degli eventi avversi è di € 7,5/ paziente, contro €= Ø per il gruppo ketorolac (solo 4 eventi avversi lievi di costo nullo; si veda tab. 18).

Risulta alla fine evidente che ogni paziente trattato con morfina è costato in media € 9,47 in più di ogni paziente trattato con Ketorolac trometamolo. Sulla coorte dei 148 pazienti esaminati l'aggravio di spesa è stato di € 686,3. La terapia con Ketorolac, a parità di risultati, è perciò la più conveniente (tab. 19).

Costo-efficacia (I)

In un grande reparto di ostetricia si effettuano oltre 6000 parti all'anno; di questi circa il 15% avviene con ricorso al taglio cesareo, con un'incidenza di infezioni della ferita chirurgica pari a circa l'8%.

Oltre al dolore e ai disturbi immediati, le donne con infezione della ferita chirurgica hanno una degenza ospedaliera più lunga e necessitano di assistenza intensiva, terapia antibiotica ed esami di laboratorio in maggior misura rispetto ai casi non complicati. La revisione sistematica dei risultati di numerose sperimentazioni cliniche dimostra che l'incidenza delle infezioni della ferita chirurgica può essere ridotta significativamente con un breve ciclo profilattico di antibiotici somministrati al momento dell'intervento.

L'adozione della antibioticoprofilassi è in grado di ridurre l'infezione della ferita, ma non è chiaro con quale costo aggiuntivo e se, e a quali condizioni, tale costo aggiuntivo possa essere considerato accettabile.

Oggetto dello studio è la profilassi antimicrobica perioperatoria e infezioni della ferita chirurgica negli interventi di taglio cesareo.

La prospettiva dell'analisi è il reparto di ostetricia.

Lo scopo è studiare con quale costo aggiuntivo l'antibioticoprofilassi è in grado di ridurre l'incidenza dell'infezione della ferita chirurgica, e se e a quali condizioni tale costo aggiuntivo possa essere considerato accettabile.

Le dimensioni dello studio sono le seguenti: 6000 parti/anno; 900 cesarei; 200 esaminati a campione; 8,4% tasso infezione.

Il presupposto scientifico è che la profilassi antimicrobica riduce il rischio di infezione di una quota variabile tra il 50% e il 70%.

I conduttori dell'analisi, esaminando le cartelle cliniche di 200 parti con taglio cesareo estratti a campione, hanno determinato i costi dovuti all'infezione (tabella 20), tenendo conto dei costi del personale sanitario, degli esami microbiologici, dei materiali di consumo, dei costi alberghieri e dei costi vari (amministrazione, fisioterapia, ecc.). Considerando poi una ipotetica coorte di 100 pazienti è stato sviluppato un semplice albero decisionale. Tenendo presente che:

Tabella 20. Costo per paziente

Paziente con infezione	€ 1975
Paziente senza infezione	€ 900
Costo aggiuntivo per paziente dovuto all'infezione	€1075

- il costo di un ciclo di profilassi antibiotica è di € 61;
- il tasso di infezione senza profilassi dell' 8,4% su una coorte di 100 pazienti;
- assumendo una riduzione media del rischio di infezione con antibioticoprofilassi = 60%, si hanno 5 pazienti con infezione in meno nella coorte dei profilassati rispetto alla coorte dei non profilassati (3,4 pazienti con infezione nella coorte che ha ricevuto la profilassi);

Albero decisionale

profilassi		nessuna profilassi	
↓		↓	
antibiotico		taglio cesareo	
↓		↓	
taglio cesareo		infezione	
↓		↓	↓
infezione		% sì	% no
↓	↓	8,4	91,6
% sì	% no		
4,2 - 2,5	95,8 - 97,5		

il costo incrementale è stato calcolato applicando la seguente formula:

$$(\text{ICER}) = \frac{C_p - C_\emptyset}{E_p - E_\emptyset}$$

dove C_P = costo dei 100 pazienti profilassati; $C_\emptyset$ = costo dei 100 pazienti non profilassati; E_P = numero di pazienti profilassati senza infezione; $E_\emptyset$ = numero di pazienti non profilassati senza infezione. Considerato che

costo = (costo/paziente senza infezione x numero pazienti senza infezione) +
(costo/paziente con infezione x numero pazienti con infezione)

si ottiene:

C_P = € 900 x 96,6 paz. senza infezione +
€ 1975 x 3,4 paz. con infezione +
€ 61 x 100 pazienti profilassati =
86.940 + 6715 + 6100 = € 99.755

$C_\emptyset$ = € 900 x 91,6 paz. senza infezione +
€ 1975 x 8,4 pazienti con infezione =
82.440 + 16590 = € 99.030

$E_P = 96{,}6$
$E_\emptyset = 91{,}6$

Possiamo quindi calcolare l'ICER, cioè il costo incrementale, dovuto alla profilassi antibiotica, per ogni paziente che ha evitato l'infezione grazie ad essa, estesa, naturalmente, a tutte le pazienti:

$$\frac{C_p - C_\emptyset}{E_p - E_\emptyset} = \frac{725}{5} = \text{€ } 145/\text{paziente (ICER)}$$

che rappresenta l'*incremento di costo per paziente profilassato* calcolando una riduzione del rischio di infezione del 60%.

Eseguiamo ora una *analisi di sensibilità* variando la percentuale di efficacia della profilassi che, come rilevato da una metanalisi, oscilla tra il 50% e il 70%.

Analisi di sensibilità R.m.R. = 50%

C^{50}_{p} = € 100.615 E_p = € 95,8 pazienti
$C_{ø}$ = € 99.030 $E_{ø}$ = € 91,6 pazienti

$$\frac{C_p - C_ø}{E_p - E_ø} = \frac{1585}{4,2} = € 377/\text{paziente}$$

Se la riduzione media del rischio di infezione con antibioticoprofilassi è del 50%; vi sono 4,2 pazienti con infezione in meno (4,2 pazienti con infezione nella coorte che ha ricevuto la profilassi):

$$C^{50}_{p} = 86220+8295+6100 = 100.615$$
$$C_{ø} = 82440+16590 = 99.030$$

$$\frac{C_p - C_ø}{E_p - E_ø} = \frac{1585}{4,2} = € 377/\text{paziente}$$

che rappresenta l'incremento di costo per paziente profilassato calcolando una riduzione del rischio di infezione del 50%.

Analisi di sensibilità R.m.R. = 70%

C^{70}_{p} = € 9.878,5 E_p = € 97,5 pazienti
$C_{ø}$ = € 99.030 $E_{ø}$ = € 91,6 pazienti

$$\frac{C_p - C_ø}{E_p - E_ø} = \frac{-242,5}{5,9} = -€ 41/\text{paziente}$$

Se invece la riduzione media del rischio di infezione con antibioticoprofilassi è del 70%; vi sono 5,9 pazienti con infezione in meno (5,9 pazienti con infezione nella coorte che ha ricevuto la profilassi):

$$C^{70}_{p} = 87750+4937,5+6100 = 98.787,5$$
$$C_{ø} = 16590+82440 = 99.030$$

$$\frac{C_p - C_ø}{E_p - E_ø} = \frac{-242,5}{5,9} = -€ 41/\text{paziente}$$

che rappresenta l'incremento (in questo caso una riduzione) di costo per paziente profilassato calcolando una riduzione del rischio di infezione del 70%. Nel caso della riduzione del rischio del 70% si ha una inattesa riduzione della spesa per paziente a fronte dei vantaggi derivanti dall'adozione della antibioticoprofilassi.

Il caso è dunque simile alla CSA (cost saving analysis), che vede costi inferiori a fronte di una maggiore efficacia.

Costo-efficacia e costo-utilità

In una tesi di laurea, dal titolo *Farmaci biologici per l'artrite reumatoide: analisi farmacoeconomica dei costi di terapia correlati all'efficacia clinica ed alla qualità della vita* (laureanda Pilolla, P.; relatore Traversa, U., correlatori Papadia, G., Morassi, P., Università degli Studi di Trieste, Facoltà di Farmacia, Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutica, A.A. 2006-2007), si valutano i costi, i benefici in termini sia di Efficacia che di Qualità della Vita e i relativi rapporti costo-efficacia e costo-utilità per i trattamenti dell'Artrite Reumatoide con 3 farmaci anti-TNF:

- Infliximab (Remicade®) anticorpo monoclonale chimerico umano-murino;
- Etanercept (Enbrel®) proteina di fusione ricombinante costituita dalle sequenze amminoacidiche umane di 2 domini extracellulari del recettore TNFR p75, legati alla porzione Fc della immunoglobulina umana IgG1;
- Adalimumab (Humira®) un anticorpo monoclonale ricombinante umano IgG1 specifico per il TNFa umano;

definendo 12 mesi l'intervallo di tempo del follow up (gennaio – dicembre 2006) su un campione di 112 pazienti afferenti alla Struttura Semplice di Reumatologia dell'ospedale triestino di Cattinara, 97 donne e 15 uomini- con età media di 59 anni. In base ai criteri stabiliti dallo Studio Osservazionale ANTARES, si segnala che 11 pazienti hanno età compresa tra i 20 ed i 40 anni, e 27 tra i 70 e 90 anni.

Valutazione dell'efficacia

Il criterio impiegato è il *Disease Activity Score 28 (DAS28),* che tiene conto di:

- t28: numero di articolazioni dolenti su 28;
- sw28: numero di articolazioni tumefatte su 28;
- ln(ESR): logaritmo naturale della VES o della PCR (mm/ora);
- GH: stato di salute complessivo.

ed esprime, in modo direttamente proporzionale, il grado di attività della malattia. Un valore di DAS28 <2,6 è indice di remissione di malattia.

Tabella 21. Dopo 12 mesi di terapia

DAS28 finale	Δ DAS28 (t12 – t0)		
	> 1,2	0,6 - 1,2	< 0,6
< 3,2	risposta buona	risposta moderata	nessuna risposta
3,2 - 5,1	risposta moderata	risposta moderata	nessuna risposta
> 5,1	risposta moderata	nessuna risposta	nessuna risposta

Nella tab. 21 è riportato il giudizio qualitativo del valore differenziale del DAS28, definito secondo il criterio EULAR (European League Against Rheumatism) in base al valore finale del DAS28 raggiunto dopo 12 mesi di terapia.

Valutazione della qualità di vita

Il criterio impiegato è lo *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), che si basa su 20 quesiti distribuiti tra 8 categorie di attività quotidiane.

Il punteggio va da da 0 (esecuzione senza difficoltà) a 3 (esecuzione non possibile). Il punteggio HAQ è quindi inversamente correlato ai valori di *Utility* convenzionalmente utilizzati nell'analisi costo-utilità, ed è tre volte più sensibile di quest'ultimo. Il valore di HAQ registrato alla fine del trattamento con il farmaco biologico viene quindi convertito nel rispettivo valore di Utility secondo la seguente formula:

$$\text{Utility} = 1 - \frac{\text{HAQ}}{3}$$

Risultati

47 pazienti hanno assunto Infliximab, 29 pazienti Etanercept e 36 pazienti Adalimumab. In figura 13 sono rappresentati i dati globali dei tre farmaci biologici dei valori di DAS28 iniziale (t_0: prima dell'inizio della terapia) e di DAS28 attuale (t_{12}: al termine dei 12 mesi di terapia) Alla diminuzione del valore di DAS28 corrisponde un miglioramento clinico dell'artrite reumatoide. I dati rappresentano la media ± SD di 112 pazienti. La significatività delle variazioni è stata valutata con il T-test di Student per dati appaiati ($P < 0.0001$).

Nella figura 14 si osserva che Infliximab riduce il DAS28 dal valore basale di 6.54 ± 0.63 al valore attuale di 4.75 ± 1.27, Etanercept da 6.41 ± 0.72 a 4.81 ± 1.22 e Adalimumab da 6.02 ± 0.68 a 3.89 ± 1.03.

Figura 13. DAS 28 globale

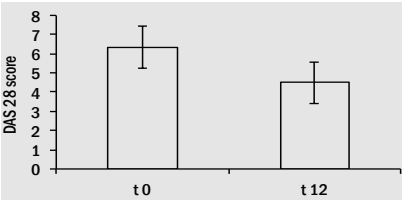


Figura 14. DAS 28 I-E-A

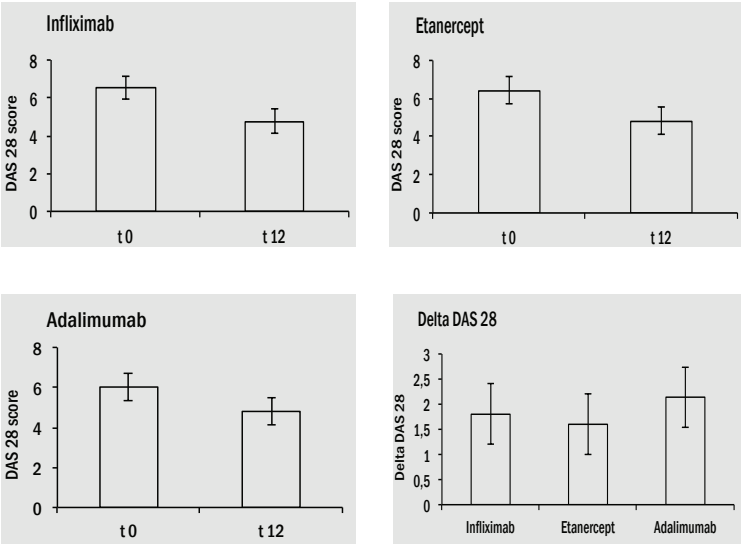
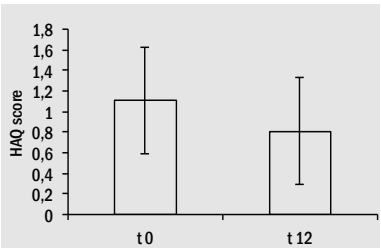


Figura 15. HAQ globale



La non significatività dell'analisi ANOVA (F=2.105; P=0.1272) indica che i tre farmaci sono *ugualmente efficaci*. Maggiore è il valore Δ, migliore è la risposta clinica alla terapia.

In figura 15 sono riportati i dati globali dei tre farmaci biologici del valore di HAQ iniziale (t_0: prima dell'inizio della terapia) e di HAQ attuale (t_{12}: al termine dei 12 mesi di terapia). Alla diminuzione del valore HAQ corrisponde un miglioramento della *qualità della vita* percepita dal paziente. I dati rappresentano la media ± SD di 112 pazienti. La significatività delle variazioni è stata valutata con il test non-parametrico Wilcoxon signed rank per dati appaiati (P < 0.0001).

Disaggregando i dati della Qualità di vita, si osserva che Infliximab riduce il valore di HAQ da 1.23 ± 0.5 a 0.93 ± 0.48, Etanercept da 1.2 ± 0.58 a 0.92 ± 0.54 e Adalimumab da 0.89 ± 0.48 a 0.58 ± 0.49.

La non significatività dell'analisi ANOVA (F=0.3106; P=0.7336) indica che i tre farmaci inducono un *analogo miglioramento.*

Maggiore è il valore Δ, maggiore è il miglioramento della qualità della vita.

Analisi farmacoeconomica

L'effettivo costo della terapia biologica tiene conto del numero di somministrazioni in funzione del reale periodo di trattamento. Si ricorda che in caso di sospensione per inefficacia in un tempo minore o uguale a sei mesi il costo è considerato pari a sei mesi di terapia. In caso di sospensione per remissione, viene considerato il numero reale di somministrazioni del farmaco.

Costo-efficacia globale della terapia biologica

Nella tabella 22 sono riportati i costi medi per paziente della terapia biologica nel suo complesso.

Tabella 22. Terapia biologica

Tipologia	Costo paziente/anno (€)
Farmaci biologici	13.735,01
Materiali per la somministrazione	1,41
Personale medico	180,37
Personale infermieristico	522,29
Analisi di laboratorio	87,62
Analisi radiologiche	40,5
ADR	210,71
Totale	14.777,91

Il costo dei farmaci è stato ottenuto rilevando il consumo reale di farmaci biologici registrato dal Centro Specialistico Ospedaliero, sia per i valori globali che per quelli di ogni singolo farmaco, nel periodo di tempo preso in esame. È stato valutato anche il costo della loro gestione tecnica ed amministrativa (13% del prezzo de-ivato).

Nel costo delle analisi di laboratorio è compreso il costo delle analisi (reagenti ed ammortamento apparecchiature), il costo della gestione tecnico-amministrativa degli stessi, e il costo del personale, valutato al 50% del costo dei materiali di consumo.

Il costo della ADR comprende non solo il costo dei trattamenti sanitari (farmaci, ricoveri ecc.) ma anche il costo delle relative prestazioni diagnostiche (analisi di laboratorio, esami radiologici).

Tenendo conto che il valore differenziale *medio* dell'efficacia clinica da t_0 a t_{12} è pari a 1.85 (Δ DAS28 = 1,85), si imposta:

$$\frac{€\ 14.777,91}{1,85} = €\ 7.988,06$$

che rappresenta il *costo specifico del miglioramento clinico* (rapporto Costo/Efficacia), ponendo l'unità di outcome Δ DAS28 = 1.

Ponendo al denominatore i limiti fiduciali al 95% del valore medio di Δ DAS28 della terapia globale (1,649 e 2,058, rispettivamente), risulta che l'intervallo di confidenza del costo specifico globale va da € 7.180,71 ad € 8.961,74.

È stata quindi eseguita l'analisi costo-efficacia per singolo farmaco (nelle tab. 23-25 l'analisi dei costi medi per paziente/anno di ogni trattamento).

- Infliximab

Il valore differenziale medio dell'efficacia da t_0 a t_{12} è Δ DAS28 = 1.80; il rapporto C/E è:

$$\frac{€\ 15.782,21}{1,80} = €\ 8.767,89$$

Dati i limiti fiduciali al 95% del Δ DAS28 (1,451 e 2,141), l'intervallo di confidenza del costo specifico dell'Infliximab va da € 7.374,86 a € 10.884,28.

- Etanercept

Con DAS28 = 1.60 valore differenziale *medio*, da t_0 a t_{12}, il rapporto C/E è:

$$\frac{€\ 13.924,44}{1,60} = €\ 8.702,78$$

Dati i limiti fiduciali al 95% del Δ DAS28 (1,23 e 1,963), l'intervallo di confidenza del costo specifico dell'Etanercept va da € 7.104,31 a € 11.320,68.

- Adalimumab

Con ΔDAS28 = 2.14 valore differenziale *medio*, da t_0 a t_{12}, il rapporto C/E è:

$$\frac{€\ 13.595,59}{2,14} = €\ 6.353,08$$

Dati i limiti fiduciali al 95% del Δ DAS28 (1,781 e 2,489), l'intervallo di confidenza del costo specifico dell'Adalimumab va da € 5.462,27 a € 7.637,97.

Rapporto incrementale costo-efficacia

Il Rapporto Incrementale Costo - Efficacia (ICER) viene eseguito per coppie di farmaci. Al numeratore è riportata la differenza tra i costi per trattamento con i singoli farmaci; al denominatore è riportata la differenza tra i relativi valori di efficacia (Δ DAS28). I rapporti costo-efficacia per i singoli trattamenti sono già stati calcolati per unità di outcome, pertanto il risultato è stato ottenuto per differenza.

- Infliximab/Etanercept:

$$\frac{C_{Infliximab} - C_{Etanercept}}{E_{Infliximab} - E_{Etanercept}} = 8.767,89 - 8.702,78 = €\ 65,11$$

- Infliximab/Adalimumab

$$\frac{C_{Infliximab} - C_{Adalimumab}}{E_{Infliximab} - E_{Adalimumab}} = 8.767,89 - 6.353,08 = €\ 2.414,81$$

- Etanercept/Adalimumab

$$\frac{C_{Etanercept} - C_{Adalimumab}}{E_{Etanercept} - E_{Adalimumab}} = 8.702,78 - 6.353,08 = €\ 2.349,70$$

Tabella 23. Terapia con Infliximab

Tipologia	Costo per paziente/anno (€)
Infliximab	15.147,30
Materiali per la somministrazione	3,36
Personale medico	194,92
Personale infermieristico	71,69
Analisi di laboratorio	87,49
Analisi radiologiche	40,50
ADR	236,95
Totale	15.782,21

Tabella 24. Terapia con Etanercept

Tipologia	Costo per paziente/anno (€)
Etanercept	12.588,22
Materiali per la somministrazione	0,0
Personale medico	166,50
Personale infermieristico	895,12
Analisi di laboratorio	86,89
Analisi radiologiche	40,50
ADR	147,21
Totale	13.924,44

Tabella 25. Terapia con Adalimumab

Tipologia	Costo per paziente/anno (€)
Adalimumab	12.839,17
Materiali per la somministrazione	0,0
Personale medico	172,55
Personale infermieristico	227,82
Analisi di laboratorio	88,45
Analisi radiologiche	40,50
ADR	227,10
Totale	13.595,59

L'analisi incrementale costo-efficacia indica che, dal punto di vista farmacoeconomico, i trattamenti con Infliximab ed Etanercept si equivalgono, in quanto per ottenere un miglioramento clinico pari ad 1 puntodi DAS28, i costi sono uguali. Invece, per ottenere il medesimo miglioramento clinico, Infliximab ed Etanercept sono più costosi di Adalimumab rispettivamente di € 2.414,81 e di € 2.349,70.

Costo-utilità

Nella valutazione costo-utilità il valore del risultato si esprime comunemente in QALY (Quality-Adjusted Life-Years), cioè il valore ottenuto di Utility pesato per un anno di vita. Poiché, nella nostra indagine, i dati sono riferiti a 12 mesi, il valori di Utility e di QALY coincidono. Per ottenere questo valore bisogna convertire il valore di HAQ a 12 mesi in Utility secondo la formula riportata nel paragrafo "valutazione della qualità di vita".

Tabella 26. Conversione HAQ > Utility

Farmaco	HAQ finale	Utility
Terapia biologica globale	0,81	0,73
Infliximab	0,93	0,69
Etanercept	0,93	0,69
Adalimumab	0,58	0,81

- Globale della terapia biologica

$$\frac{€\ 14.777{,}91}{0{,}73} = €\ 20.243{,}71$$

Pertanto, se €14.777,91 è il costo medio sostenuto in un anno per paziente (tab. 22) per ottenere 0,73 QALY, il quoziente di € 20.243,71 indica il costo medio per paziente che teoricamente si dovrebbe sostenere per il raggiungimento di una unità di QALY.

Ponendo al denominatore i limiti fiduciali al 95% del valore medio di Utility della terapia globale (0,6976 e 0,7625), risulta che l'intervallo di confidenza del costo specifico globale vada da un minimo di € 19.380,10 ad un massimo di € 21.185,15. Si esegue quindi l'analisi costo - utilità per singolo farmaco.

- Infliximab

$$\frac{€\ 15.782,21}{0,69} = €\ 22.872,77$$

Dalla rivalutazione del rapporto, ponendo al denominatore i limiti fiduciali al 95% dell'Utility (0,645 e 0,7383), risulta che l'intervallo di confidenza del costo specifico dell'Infliximab va da € 21.377,58 a € 24.483,73.

- Etanercept

$$\frac{€\ 13.924,44}{0,69} = €\ 20.180,34$$

Dalla rivalutazione del rapporto, ponendo al denominatore i limiti fiduciali al 95% dell'Utility (0,6266 e 0,7642), risulta che l'intervallo di confidenza del costo specifico dell'Etanercept va da € 18.221,89 a € 22.222,22.

- Adalimumab

$$\frac{€\ 13.595,59}{0,69} = €\ 16.784,68$$

Dalla rivalutazione del rapporto, ponendo al denominatore i limiti fiduciali al 95% dell'Utility (0,7531 e 0,8635), risulta che l'intervallo di confidenza del costo specifico dell'Adalimumab va da € 15.744,20 a € 18.052,12.

I costi medi per paziente per raggiungere il valore di 1 QALY sono rispettivamente:

- € 22.872,77 per l'Infliximab;
- € 20.180,34 per l'Etanercept;
- € 16.784,68 per l' Adalimumab.

Vista la relativa ristrettezza dell'intervallo tra i limiti fiduciali, sia per i rapporti costo - efficacia che per i rapporti costo - utilità, le medie del campione potrebbero essere ritenute rappresentative della media della popolazione.

Rapporto incrementale costo-utilità

Il rapporto incrementale costo-utilità viene eseguito applicando l'ICER sulle medesime coppie. Al numeratore è riportata la differenza tra i costi per trattamento con i singoli farmaci; al denominatore è riportata la differenza tra i relativi valori di Utility. I rapporti costo-utilità per i singoli trattamenti

sono già stati calcolati per unità di outcome, pertanto il risultato è stato ottenuto per differenza.

- Infliximab/Etanercept

$$\frac{C_{Infliximab} - C_{Adalimumab}}{U_{Infliximab} - U_{Adalimumab}} = 22.872,77 - 20.180,34 = € 2.692,43$$

- Infliximab/Adalimumab

$$\frac{C_{Infliximab} - C_{Etanercept}}{U_{Infliximab} - U_{Etanercept}} = 22.872,77 - 16.784,68 = € 6.088,09$$

- Etanercept/Adalimumab

$$\frac{C_{Etanercept} - C_{Adalimumab}}{U_{Etanercept} - U_{Adalimumab}} = 20.180,34 - 16.784,68 = € 3.395,66$$

L'Analisi Incrementale Costo-Utilità indica che, per ogni QALY raggiunto, Infliximab risulta più costoso di Adalimumab e di Etanercept rispettivamente di € 6.088,09 e di € 2.692,43; Etanercept risulta più costoso di Adalimumab di €3.396,66.

Discussione dei risultati

È scientificamente provato (Sfriso *et al.* 2011) che il trattamento dell'AR con i farmaci biologici risulta di efficacia superiore al tradizionale trattamento con i DMARDs. Ciò è dimostrato dal miglioramento clinico e dal guadagno di qualità della vita come riportato in letteratura e confermato nel presente studio, ancorché i dati siano strettamente correlati alla struttura e al periodo di tempo nel quale vengono generati, e la loro trasferibilità sia da valutare.

Nella realtà osservata, la spesa globale annua per farmaci biologici per l'AR ammonta a €*1.655.125,92* per i 112 pazienti in trattamento. L'analisi farmacoeconomica ci rivela che il costo medio annuo/paziente è di €7.988,06 per unità di outcome di efficacia, di €20.243,91 per unità di outcome di qualità di vita. A fronte di questi costi, i farmaci biologici hanno significativamente ridotto l'elevato grado di disabilità e, conseguentemente, i disagi e i costi sociali, con un buon profilo di sicurezza.

Alcuni termini statistici ricorrenti nell'esposizione

ANALISI ANOVA	insieme di tecniche statistiche parametriche che permettono di confrontare due o più gruppi di dati confrontando la variabilità interna a questi gruppi con la variabilità tra i gruppi.
INTERVALLO DI CONFIDENZA	stima di un parametro con un intervallo di valori plausibili per quel parametro. (sin. Limiti fiduciali). La probabilità che il valore atteso di un parametro stimato sia incluso in un intervallo stimato del parametro stesso si chiama livello di fiducia e si esprime con un numero tra 0 e 1 o in per cento.
SD (DEVIAZIONE STANDARD)	indice statistico che consente di misurare la dispersione delle singole osservazioni intorno alla media aritmetica.
SIGNIFICATIVITÀ STATISTICA	la significatività statistica (sintetizzata nel valore numerico di P) indica esclusivamente la probabilità che l'effetto osservato possa essere osservato casualmente nel caso sia vera l'ipotesi zero in base alla quale è stato progettato lo studio. Se il valore calcolato è più piccolo di quello predefinito in sede di progettazione dello studio è lecito respingere l'ipotesi zero.
T – TEST DI STUDENT	tecnica statistica parametrica usata per verificare la significatività di una differenza fra due medie quando le unità campionarie sono meno di 30 (piccolo campione).
TEST WILCOXON PER DATI APPAIATI	tipo di test di significatività statistica che si applica quando non sono noti i parametri relativi alla distribuzione dei campioni (non parametrico).
VALORE DI P	stima quantitativa della probabilità che le differenze osservate tra due o più gruppi di dati (campioni) siano dovute al caso.

L'analisi incrementale costo-efficacia e costo-utilità dimostra che Infliximab/Etanercept ed Adalimumab, equivalenti dal punto di vista dell'efficacia clinica e del guadagno della qualità della vita, non lo sono sotto l'aspetto farmacoeconomico, poiché i rapporti incrementali sono notevolmente più favorevoli per l'Adalimumab. Da queste valutazioni, Adalimumab sembra la terapia più conveniente, perché presenta i valori di costo più bassi non solo per unità di outcome clinico nel rapporto costo-efficacia, ma anche per QALY raggiunto nel rapporto costo-utilità.

In una proiezione ipotetica di costo, se tutti i 112 pazienti del campione fossero stati trattati esclusivamente con Adalimumab, il costo globale annuo ammonterebbe a €1.522.706,08, con un risparmio di € 132.419,84 rispetto al costo globale per anno della terapia con tutti i tre farmaci. Se a questo aggiungiamo che la terapia con Adalimumab presenta una incidenza inferiore di reazioni avverse e una migliore qualità della risposta clinica (EULAR), si può suggerire che l'anticorpo monoclonale umanizzato potrebbe rappresentare la prima scelta nel trattamento dei pazienti con Artrite Reumatoide avanzata e attiva da sottoporre a terapia biologica.

Costo-efficacia (II)

Una seconda tesi di laurea, dal titolo *Aspetti farmaco economici della terapia anti- HIV presso il Reparto di Malattie Infettive degli Ospedali Riuniti di Trieste,* (laureanda: Reghini V., relatore: Florio C., correlatori: Papadia G., Luzzati R., Università degli Studi di Trieste, Facoltà di Farmacia, Corso di Laurea in Farmacia, A.A. 2009-2010), procede ad una valutazione farmacoeconomica retrospettiva costo-efficacia delle diverse terapie antiretrovirali effettuate dalla Struttura Complessa Malattie Infettive degli Ospedali Riuniti di Trieste. Sono presi in esame i costi effettivi delle terapie e del trattamento delle relative reazioni avverse, correlandoli ai dati di efficacia, nei pazienti affetti da AIDS assistiti ambulatorialmente.

Tabella 27. Gruppi terapeutici prevalenti

Gruppo terapeutico	Pazienti trattati
1-NRTI + 1-NNRTI	1
2-NRTI + 1-NNRTI	36
2-NRTI + 1-PI	22
2-NRTI + 2-PI	64
3-NRTI	9

- **Periodo di osservazione: 1/1/09-31/12/09**
- **Numero pazienti: 125 (48D, 77M), età media 45 anni, 111 trattati, 14 non trattati**

La terapia HART (Highly Active Antiretroviral Therapy – Terapia antiretrovirale ad alta attività) prevede l'impiego di combinazioni di un numero variabile di farmaci in associazione, appartenenti a diverse categorie farmacologiche distinte per meccanismo d'azione. Sono state individuate 5 combinazioni di associazioni utilizzate in alternativa, o in base alla risposta terapeutica e/o alla tollerabilità (tabella 27).

Tutti i pazienti hanno già iniziato il trattamento prima del periodo di osservazione, quindi l'obiettivo della terapia è mantenere la carica virale ematica al di sotto di un determinato valore (≤ 50 copie/mL.) definito in campo internazionale come limite per stabilire il successo o il fallimento della terapia anti AIDS (con CD4+ < 200 cell./µl; < 14%).

Per garantire il mantenimento sottosoglia della viremia, tenendo sotto controllo gli effetti indesiderati, i cambi di combinazioni terapeutiche sono frequenti. Sono state formate 5 categorie di pazienti in base alla risposta virologica, assegnandole al gruppo dei controllati o dei non controllati (tabella 28).

Si è fatto attenzione a registrare, ai fini della valutazione farmacoeconomica, solo le reazioni avverse direttamente causate dai farmaci usati nelle terapie, escludendo le infezioni opportunistiche o le patologie secondarie alla malattia.

In questo modo, conoscendo il numero dei pazienti trattati con le diverse combinazioni terapeutiche (tabella 27), è stato possibile disporre di un criterio che permettesse di valutare l'efficacia in base alla percentuale dei pazienti controllati.

Tabella 28. Categorie di risposta virologica

Controllati	CV sempre sottosoglia
Non controllati	CV positiva → CV negativa CV altalenante CV negativa → CV positiva CV sempre soprasoglia

Nella tabella 29 sono riportate le percentuali di pazienti trattati la cui viremia è controllata dai diversi trattamenti (criteri della tabella 28). Con metodologie statistiche è stata calcolata

Tabella 29. Valutazione dell'efficacia

		Pazienti controllati
A	1-NRTI+1-NNRTI	Non valutato
B	2-NRTI+1-NNRTI	78%
C	2-NRTI+2-PI	78%
D	2-NRTI+1-PI	48%
E	3-NRTI	57% non valutabile

intervallo statisticamente significativo

Tabella 30. Costo totale medio per paziente/anno

Tipologia	Media/paziente (€)	Totali (€)
Farmaci	10.002,96	1.110.329,08
Personale	125,20	13.009,20
Analisi di laboratorio	779,36	86.508,96
Rx + Pap test	31,89	3.540,30
ADR	138,16	15.335,34
Ricovero	1.346,45	149.456,00
Totale	12.416,02	1.378.178,88

Tabella 31. Risultati

Gruppo terapeutico	Costo medio per paziente/anno (€)
1-NRTI + 1-NNRTI	560,71
2-NRTI + 1-NNRTI	8.199,79
2-NRTI + 2-PI	11.195,3
2-NRTI + 1-PI	11.172,37
3-NRTI	6.931,68

Tabella 32. Risultati

Gruppo terapeutico	Costo medio annuo (€) paziente/frazione di pazienti controllati	Costo medio (€) paziente controllato/coorte di 100 pazienti
2-NRTI + 1-NNRTI	8.199,79/0,78	10.512,55
2-NRTI + 2-PI	11.195,30/0,78	14.352,95
2-NRTI + 1-PI	11.172,37/0,48	23.275,77
3-NRTI	6.931,68/0,57	12.160,84

la significatività delle differenze di efficacia tra i vari gruppi di combinazioni farmacologiche.

Nella tabella 30 sono riassunti i costi direttamente correlati alla terapia. Sono stati valutati i costi diretti sanitari e non sanitari. Non sono stati presi in considerazione i costi indiretti perché non disponibili, i costi generali perché costi fissi che non variano a seconda del piano terapeutico adottato, e quei costi che, per la loro esiguità, non incidono significativamente sul costo totale della terapia. Non sono stati considerati nemmeno i costi per i farmaci necessari al trattamento delle ADR in quanto i pazienti, fruendo di un accesso ambulatoriale, ritiravano i farmaci presso le farmacie convenzionate senza gravare sui costi ospedalieri, a meno che non si fosse trattato di ricoveri o prestazioni diagnostico-terapeutiche erogate in ambiente ospedaliero.

Nelle tabelle 31 e 32 sono sintetizzati i risultati dell'analisi farmacoeconomica. La combinazione A non è stata inclusa nella valutazione perché rappresentata da un solo paziente. La combinazione E, che risulta la meno costosa per paziente/anno, e la seconda più conveniente nel rapporto costo/efficacia, è di scarsa significatività perché rappresentata da soli 9 pazienti. La combinazione B, terza meno costosa per paziente/anno, si rivela invece la più conveniente di tutte nel rapporto costo/efficacia.

Fatti salvi i criteri clinici di scelte della terapia, se tutti i pazienti fossero stati trattati con la combinazione B, nel periodo di osservazione, si sarebbero risparmiati € 548.608,17 corrispondenti a € 4.942,42 per paziente.

Conclusioni

Avvertenze sulla progettazione degli studi in farmacoeconomia

Come ricordato, lo scopo delle analisi farmacoeconomiche è soprattutto quello di fornire a chi deve adottare decisioni in campo farmacoterapico elementi che riguardino la correlazione tra queste scelte e i relativi costi. In tal modo è possibile perseguire il risultato terapeutico liberando, per altri obiettivi, risorse che non è stato necessario utilizzare, offrire le migliori risposte terapeutiche al maggior numero possibile di coloro che ne hanno bisogno, conoscere la reale entità delle risorse necessarie per perseguire un determinato obiettivo terapeutico al fine di reperire tali risorse ovvero inserire l'obiettivo in una scala di priorità.

Risulta pertanto chiaro che le analisi farmacoeconomiche non devono soltanto essere condotte con correttezza dal punto di vista tecnico scientifico, ma devono utilizzare dati con caratteristiche tali da fornire a chi ne usufruirà informazioni concretamente utilizzabili che lo conducano ad ottenere i risultati economico-sanitari attesi nell'ambito in cui opera.

Hanno quindi, di norma, un valore puramente indicativo, con rispondenza alla realtà da verificare, i risultati di analisi farmacoeconomiche

- che utilizzino dati di efficacia ricavati:
  1. da sperimentazioni cliniche controllate;
  2. da studi farmacoepidemiologici eseguiti su popolazioni ed in periodi di tempo diversi da quello di riferimento dell'analisi;
  3. da gruppi ipotetici di pazienti simulati tramite modelli statistici;

- che utilizzino dati di *costo* rilevati:
  1. in maniera generale su aree molto vaste all'interno delle quali esistano forti differenze di carattere organizzativo, strutturale, culturale e normativo;
  2. in periodi di tempo lontani da quello osservato e diversi per situazioni economiche, clinico sanitarie ed epidemiologiche
  3. da liste o tariffari di rimborso.

Non sono pertinenti alla farmacoeconomia studi che procedono esclusivamente alla valutazione dei costi (*budget impact*) senza studiarne la correlazione all'efficacia epidemiologica e/o alla qualità di vita.

Considerazione finale

La valutazione economica in sanità è attualmente sottoutilizzata. Le motivazioni potrebbero essere ricercate nel fatto che spesso mancano le quattro condizioni che sono ritenute necessarie per un suo utilizzo:

- un processo decisionale trasparente: è importante sapere dove sono prese le decisioni, chi le prende e i meccanismi utilizzati per selezionare le diverse categorie di evidenze;
- chiari obiettivi politici: gli obiettivi politici del decisore hanno bisogno di essere chiariti e l'efficienza deve essere un criterio rilevante fra di essi;
- tempi e risorse ragionevoli: il tempo necessario per prendere una decisione e la disponibilità di risorse per produrre delle evidenze devono essere sufficientemente ampi per effettuare valutazioni costo-efficacia;
- incentivi appropriati: devono essere stabiliti degli incentivi appropriati per l'attuazione dei trattamenti o programmi che possono condurre ad un utilizzo più costo-efficace delle risorse.

BIBLIOGRAFIA

ARROW, KENNETH J. 1963. 'Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care', in *American Economic Review*, 5, 941-973.

BENFIELD, P. CHRISP, P. 1992. 'Imipenem/Cilastatin. A Pharmacoeconomic Appraisal of its Use in Intra-Abdominal Infections', in *PharmacoEconomics,* 6, 443-459

BERTO, P. 2003. *Corso di Farmacoeconomia*. Trieste, Azienda per i Servizi Sanitari n.1 Triestina

BOOTMAN, J.L. DRAUGALIS, J.L. LARSON, L.N. MCGHAN, W.F. 1989. *Pharmacoeconomics - Current Concepts*. Kalamazoo, Michigan, The Upjohn Company

Capitale Umano, risorsa per lo sviluppo, a cura di AVSI per il Ministero degli Affari Esteri, Milano, gennaio 2008 (http://www.avsi.org/wp-content/uploads/2011/07/TascabileAVSI8.pdf, consultato 19/01/2013)

CERGOLON, A. BRETAGNA, G. 2008. *Il valore educativo del capitale umano*. Dissertazione di dottorato, Università degli Studi di Bergamo

COCHRANE, A.L. 1999. *Efficienza ed efficacia* [trad. it. M.E. Coffano]. Roma, Il Pensiero Scientifico

COLOMBO, G. *ET AL*. 2001. 'Morfina vs Ketorolac nel trattamento del dolore acuto in pazienti traumatizzati: un'analisi di minimizzazione dei costi', in *Farmacoeconomia e percorsi terapeutici*, 2, 91-98

DE NICOLA, N. SUCRE, M.J. 2002. 'Principi di farmacoeconomia', in *Salus - medicina in rete*, 14/02/2002 (http://www.salus.it/economia/elementi.htlm, consultato 26/07/2004)

DRAUGALIS, J.L.R. *ET AL*. 1991. *Farmacoeconomia: Lo Stato dell'Arte.* Milano, CIS

DRUMMOND, M. *ET AL*. 1993. *Metodi per la valutazione economica dei programmi sanitari* [trad. it. M. Brusoni]. Milano, Fondazione Smith Kline

DRUMMOND, M. 2004. 'Valutazione economica in sanità. È veramente utile, o ci stiamo illudendo?'. in *Economia & Politica del Farmaco*, 3, 23-29

DRUMMOND, M. *ET AL*. 2010. *Metodi per la valutazione economica dei programmi sanitari*. Roma, Il Pensiero Scientifico

EANDI, M. PRADELLI, L. ZANIOLO, O. 2006. *Farmacoeconomia: principi di base*. Torino, SE*Ed*

EISEMBERG, J.M. 1989. 'A Guide to the Economic Analysis of Clinical Practices', in *JAMA*, 20, 2879-2886

FEDERICI, A. *ET AL*. 2009. *Governo Clinico del farmaco*. Roma, Il Pensiero Scientifico

FRIEDMAN, M. 1962. *Capitalism & Freedom*. Chicago, The University of Chicago Press

GOTAY, C.C. MOORE, T.D. 1992. 'Assessing quality of life in head and neck cancer', in *Quality of Life research*, 1, 5 – 17

JEFFERSON, T. DEMICHELI, V. MUGFORD, M. 1998. La *valutazione economica degli interventi sanitari* [trad. it G. Lomolino]. Roma, Il Pensiero Scientifico

KLARMAN, H.E. 1965. *The Economics of Health*. New York, Columbia University Press

Legge 23/12/1978, n. 833 "Istituzione del servizio sanitario nazionale", G.U. 28 dicembre 1978, n. 360, S.O.

LUCIONI, C. 2008. *Farmacoeconomia significa risparmiare sul farmaco?* 63° congresso nazionale FIMG, Villasimius, 5/10/2008

LUCIONI, C. RAVASIO, R. 2004. 'Come valutare i risultati di uno studio farmacoeconomico', in *PharmacoEconomics - Italian Research Articles*, 4, 121 – 130

LUCIONI, C. RAVASIO, R. 2004. 'Valutazione economica di gemcitabina nel NSCLC: rassegna sistematica della letteratura', in *PharmacoEconomics - Italian Research Articles*, 3, 121-130

MARTINO, R. 2004. 'Efficacy, safety, and cost-effectiveness of Amphotericin B Lipid Complex: a review of the literature', in *Current Medical Research and Opinion*, 4, 485-504

MOONEY, G. 1996. *Problemi chiave dell'economia sanitaria* [trad. it. P. De Compadri]. Roma, Il Pensiero Scientifico

MUGFORD, M. KINGSTON, J. CHALMERS, I. 1989. 'Riduzione dell'incidenza di infezioni dopo taglio cesareo: effetti della profilassi antibiotica sulle risorse di un ospedale', in *British Medical Journal*, 299, 1033-1036

OTTOGALLI, E. [relatore Papadia, G.]. 2010. *Valutazione della correttezza formale e di applicabilità dei risultati di studi di farmacoeconomia italiani*. Tesi di laurea, Università degli Studi di Trieste

PILOLLA, P. [relatore Traversa, U., correlatori Papadia, G. Morassi, P.]. 2006. *Farmaci biologici per l'artrite reumatoide: analisi farmacoeconomica dei costi di terapia correlati all'efficacia clinica ed alla qualità della vita*. Tesi di Laurea, Università degli Studi di Trieste

RAINER, T. H. *ET AL*. 2000. 'Cost effectiveness analysis of intravenous ketorolac and morphine for treating pain after limb injury: double blind randomised controlled trial', in *British Medical Journal*, 321, 1247 – 1251
RAITANO, A. 1994. *Farmacoeconomia*. Roma, Il Pensiero Scientifico

REGHINI, V. [relatore Florio, C., correlatori Papadia, G. Luzzati R.]. 2009. *Aspetti farmacoeconomici della terapia anti-HIV presso il Reparto di Malattie Infettive degli Ospedali Riuniti di Trieste*. Tesi di Laurea, Università degli Studi di Trieste

ROBBINS, L. 1953. S*ulla natura e l'importanza della scienza economica* [trad. it. M. Berna]. Torino, UTET

SABBATINI, V. [relatore. Magris, M., correlatori Musacchio, M.T. Papadia, G.]. 2007. *Indagine terminografica in italiano, tedesco ed inglese nell'ambito della valutazione economica in sanità: il caso della Farmacoeconomia*. Tesi di laurea, Università degli Studi di Trieste

SFRISO, P. *ET AL*. 2011. 'Profilo rischio-beneficio dei farmaci biologici nella pratica reumatologica. Da ANTARES a Monitor Net', in *Reumatismo*, 2, 77 – 84

SIMBULA, S. *ET AL*. 2007. 'Definizione del prezzo dei farmaci e dei dispositivi medici innovativi sulla base del rapporto costo-efficacia: metodologia e situazioni di applicabilità', in *Bollettino SIFO*, 5, 211 – 215

TRIPPOLI, S. SANTARLASCI, B. MESSORI, A. SCROCCARO, G. 2006. 'L'analisi costo-efficacia come strumento per la definizione del prezzo dei prodotti innovativi: cenni metodologici ed esempio di applicazione ai dispositivi medici', in *Giornale italiano di Farmacia Clinica*, 4, 383 – 387

TOWNSEND, R.J. 1987. 'Post-marketing drug research and development', in *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy*, 21, 134 – 6

VASSELLI, S. FILIPPETTI, G. SPIZZICHINO, L. 2005. *Misurare la performance del sistema sanitario*. Roma, Il Pensiero Scientifico