

Università degli Studi di Trieste – Corsi di Studio in Farmacia

Dott. G. Papadia

FARMACOECONOMIA e FARMACOEPIDEMIOLOGIA

Per gli studenti del Corso di Laurea in Farmacia ed in C.T.F.

- versione aggiornata gennaio 2019 -

INTRODUZIONE

Il sistema decisionale delle PRIORITA'-SCELTE è un meccanismo logico che ci permette 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 perchè, 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 nemmeno interamente consapevoli.

Questo processo, apparentemente molto semplice, è il risultato di una analisi delle **informazioni** disponibili più o meno intuitiva, più o meno empirica, più o meno completa, che riguarda **costi** ed i **risultati attesi** dell'oggetto della scelta.

La **qualificazione** e la **quantificazione** di tali dati, nell'ambito delle terapie farmacologiche, sono oggetto della **Farmacoeconomia** la quale stabilisce i criteri di calcolo del rapporto tra i costi e le conseguenze di ogni opzione terapeutica valutando poi la differenza tra i rapporti delle diverse opzioni.

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 ci 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.

La valutazione della **efficacia epidemiologica** è oggetto di studio della **Farmacoepidemiologia**, che indaga altresì la distribuzione delle **prescrizioni** dei farmaci in ambito territoriale o ospedaliero.

L'adozione di unità di misura specifiche (Dose Definita Giornaliera, Dose Prescritta Giornaliera, Dose Giornaliera Ricevuta), ha permesso di ottenere dati attendibili sul numero dei trattamenti farmacologici, differenze di comportamento prescrittivo, monitoraggio dei trattamenti e, in casi particolari, dati di morbosità e previsioni sull'incidenza degli effetti indesiderati e tossicità.

La Farmacoepidemiologia, ci permette di conoscere, tra l'altro, l'entità e l'incidenza dei singoli trattamenti terapeutici, di stabilirne il costo reale per farmaci e di pianificare le risorse necessarie.

Infine la farmacoepidemiologia rende possibile, nell'ambito della farmacoterapia, quel processo di autovalutazione e miglioramento continuo delle prestazioni noto come *benchmarking* cui accenneremo più avanti.

Parte I

FARMACOECONOMIA

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.

1.- Dobbiamo 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.

	COSTI	ESITO
Rivenditore A:	prezzo € 250	qualità pari
	trasporto € 50	
	istallazione € 100	
TOT.	€ 400	
Rivenditore B:	prezzo € 280	qualità pari
	trasporto € 50	
	istallazione € 50	
TOT .	€ 380	
Rivenditore C:	prezzo € 299	qualità pari
	trasporto € 0	
	istallazione € 59	
TOT.	€ 358	

E' evidente che il bene offerto dal Rivenditore C, a parità di qualità risulta, fornito il bene in condizioni di utilizzo, a costo inferiore degli altri due.

2.- Dobbiamo acquistare un detersivo

Valutiamo il prezzo ed i vantaggi tra due prodotti differenti

	COSTI x bucato	ESITO
Marca A:	prezzo € 1	lava tutti i tessuti tranne la lana
	costo ammorbidente € 0,2	
	costo candeggina € 0,1	
	costo anticalcare € 0,2	
	pulizia serpentina € 0,5	
TOT.	€ 2	
Marca B:	prezzo € 2,5	lava tutti i tessuti

La marca B mi offre il vantaggio operativo di poter fare un unico bucato per tutti i tessuti al costo di € 0,5 **in più** per bucato, senza necessità di candeggina né di anticalcare.

3.- Foraggio necessario alla mia azienda zootecnica

Devo valutare se risulta più conveniente (meno costoso) acquistarlo o produrlo in proprio.

	COSTI	ESITO
<u>Acquisto diretto</u> : prezzo/Qle	€ 12	Euro 12
<u>Produzione propria</u> : prezzo/Qle:		
ammortamento terr.	€ 1	Euro 12
ammortamento macch.	€ 2	
personale	€ 3	
sementi	€ 2	
consumi vari	€ 1	
TOT.	€ 9	

E' evidente che la produzione in proprio mi offre un vantaggio di tipo **economico**.

4.- Devo 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 ed 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).

	COSTI	ESITO
<u>Automobile A</u>		
prezzo	€ 40.000	7 anni di qualità di livello 1 (7 QALY)
manut.	€ 4.000	
consumi	€ 3.000	
varie	€ 2.000	
TOT:	€ 49.000	
Pari a $49.000/7 = \mathbf{€ 7000 / QALY}$		
<u>Automobile B</u>		
prezzo	€ 30.000	7 anni di qualità di livello 0,6 (4,2 QALY)
manut.	€ 2.000	
consumi	€ 2.000	
varie	€ 1.000	
TOT:	€ 35.000	
Pari a $35.000/4,2 = \mathbf{€ 8333,3 / QALY}$		

Costo per anno di A / esiti di A < costo per anno di B / esiti di B

Nel caso n.1 le caratteristiche di del bene sono state già stabilite e si tratta quindi soltanto di scegliere il fornitore che lo offre al costo più basso.

Nel caso n.2 i beni offerti presentano caratteristiche diverse, quindi dobbiamo scegliere se i costi dei vantaggi offerti da un bene rispetto all'altro sono da noi accettabili.

Nel caso n.3 una opzione è economicamente più conveniente dell'altra.

Nel caso **n.4** le due opzioni presentano vantaggi (livelli di qualità della vita) e costi differenti.

Nel primo caso avremo eseguito un' ANALISI DI MINIMIZZAZIONE DEI COSTI in quanto dal momento che le caratteristiche dei prodotti confrontati sono equivalenti, i costi sono l'unica variabile di confronto e la nostra scelta è concentrata esclusivamente ad individuare l'alternativa meno costosa.

Nel secondo caso avremo eseguito un' ANALISI DI COSTO/EFFICACIA perché operiamo la nostra scelta tra prodotti che presentano caratteristiche e costi differenti. Le variabili sono quindi due: i costi o risorse economiche impiegate o *inputs* ed i risultati o esiti o effetti o *outcome*, e si valuta il loro più favorevole rapporto. I costi sono espressi in termini monetari, gli esiti in termini di efficacia.

Nel terzo caso avremo eseguito 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.

L'ANALISI COSTO/BENEFICIO HA UNA VALENZA ESCLUSIVAMENTE ECONOMICA E SCOPI NON SANITARI E PERTANTO, IN QUESTO CORSO, NE VERRANNO RIFERITI SOLAMENTE DEI CENNI.

Nel quarto caso avremo eseguito un' ANALISI DI COSTO/UTILITA' 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.

@

Queste analisi vengono effettuate in qualunque campo di attività, da quelle semplicemente domestiche, e vi si ricorre inconsciamente di continuo, a quelle che riguardano il nostro lavoro e le attività produttive di beni e servizi, quando si debbano impiegare risorse economiche.

E' verosimile che questi ragionamenti siano stati fatti dagli esseri umani fino dalla loro comparsa sul pianeta, e forse gli etologi possono spiegarci che qualcosa di simile, anche se in maniera molto più primitiva, avviene nel cervello delle varie specie animali.

Tutto ciò avviene perchè NON ESISTONO RISORSE ILLIMITATE.

Proprio la limitatezza delle risorse disponibili ci induce a fare delle SCELTE, prendere delle DECISIONI, dal latino *decidere* cioè **tagliare**; eliminare quindi ciò che è meno necessario a favore di ciò che è più necessario o addirittura indispensabile. Stabilire insomma delle PRIORITA'.

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**" (*Lionel Robbins*).

Risorse, Costi, Benefici

Abbiamo parlato di *risorse, costi, benefici*: guardiamo un po' da vicino il significato di questi termini.

Con il termine "**risorsa**" si intende tutto ciò cui è necessario ricorrere per soddisfare un bisogno: cioè personale, tempo, strutture, capitali, strumenti, energia ecc.

Per acquistare i beni ed 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 il bisogno che si è deciso di soddisfare. Naturalmente è un significato in senso lato, perché nei metodi di analisi dell'economia sanitaria con *beneficio*, come sopra ricordato, si intende un *esito* che si misura in termini esclusivamente monetari.

Il "**costo**" è l'insieme di risorse necessarie per soddisfare un determinato bisogno, e che comunque, vista 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 vengono anche chiamati "**costi-opportunità**", appunto per rammentarci che il *costo* delle nostre decisioni corrisponde ad un *beneficio cui 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.

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

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 natura politica, morale o di efficacia clinica.

In economia ci sono due tipi fondamentali di scelta (da non confondersi con i tipi di analisi o tecniche di valutazione)

- 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 valuteranno allora non tanto i costi ed 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'obbiettivo è di ottenere l'**efficienza**, cioè ***l'allocazione delle risorse in modo tale che è possibile ottenere il massimo beneficio, date le risorse disponibili.***

@ @

Economia sanitaria

- *generalità* -

Il campo sanitario non sfugge a questa logica.

La fondamentale differenza risiede nel fatto che le scelte non riguardano il *benessere materiale* ma lo *stato di salute* dell'individuo.

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": le scelte per il consumatore le effettua il medico, il cui comportamento è influenzato da fattori anche diversi dal bisogno del paziente; ma è la collettività, e non il medico né il paziente, a sopportare le conseguenze economiche delle scelte. Ciò impedisce inevitabilmente l'automatica efficiente 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.

Perciò gli operatori sanitari 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.

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*.

Lo stato di salute, d'altra parte, non è più considerato, come un tempo, "assenza di malattia", ma, dall'epoca della prima Riforma Sanitaria del 1978, è definito come "condizione di benessere psicofisico che permette all'individuo di usufruire appieno di tutte le sue risorse per realizzarsi con completezza nelle proprie attività personali", e coinvolge perciò non soltanto la **cura**, ma anche la **prevenzione** nella sua accezione più generale.

Risulta chiaro che 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.

Daltronde 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.

“La salute non ha prezzo, ma ha dei costi”, è un assioma che sta alla base della **valutazione economica in sanità**.

Criteri di economia sanitaria sono tenuti presenti :

Quando l'Autorità Pubblica stabilisce gli interventi in tema di:

- a) concedibilità di interventi terapeutici, diagnostici e riabilitativi
- b) budget di spesa da distribuire in ambito territoriale
- c) 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).

- 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 ed il relativo consumo di risorse, ma anche per divulgare le analisi farmacoeconomiche e correlarsi correttamente con il decisore pubblico.

@

- note storiche -

Una delle più antiche valutazioni della vita umana risale alla fine del 17° secolo, quando Sir William Petty stimava il valore di una vita tra le 60 e le 90 sterline.

Nel corso del 19° secolo William Farr 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 e Milton Friedman 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 ed altre pressioni sull'impiego delle risorse sorse la scuola americana dei primi economisti sanitari come Karlman, Fein e Rice 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 le tecniche della valutazione economica classica, come l'**analisi costo-beneficio**(CBA) e l'**analisi costo-efficacia** (CEA) al sistema sanitario.

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).
Dal 1979 al 1990 si è passati da 40 a 90 lavori circa di COSTO/BENEFICIO, e da 38 lavori a 160 circa di COSTO/EFFICACIA.

Economia Sanitaria oggi

La necessità di applicare tecniche economiche alla sanità deriva dal fatto che negli ultimi trenta anni 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 ed 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**".

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 ed i risultati degli interventi sanitari.

NON E' qualcosa che ha a che fare solo con il denaro (contabilità)

NON E' qualcosa che ha a che fare solo con gli economisti

NON E' sinonimo di taglio dei costi, perché se così fosse la efficienza massima si realizzerebbe nel non far nulla, che ha un costo minimo.

Possiamo individuare due tipi di **processi decisionali** in sanità: il processo decisionale politico e il processo decisionale sanitario. Questi, generalmente, si sviluppano secondo le seguenti modalità:

Il processo politico: verifica delle disponibilità di bilancio → tagli lineari → stanziamenti

Il processo sanitario: diagnosi → valutazione rischio beneficio → terapia.

Processi decisionali che presentano queste modalità non interagiscono tra di loro, non procedono a scambio di informazioni economiche e sanitarie e operano le scelte ignorando aspetti che inevitabilmente vengono coinvolti dalle loro scelte: il politico non conosce i risultati degli stanziamenti stabiliti e decide solo in base alle disponibilità di bilancio; il sanitario non conosce il consumo specifico di risorse dei propri risultati e decide solo in base alle evidenze cliniche e scientifiche.

Processi decisionali **virtuosi** seguono invece le seguenti modalità:

Il processo di tipo politico: → definizione dei bisogni e dell'entità di risorse disponibili
 → **valutazione economico-sanitaria**
 → definizione di una scala di priorità nell'allocazione delle risorse.

Il processo di tipo sanitario: → diagnosi → valutazione rischio beneficio
 → **valutazione economico-sanitaria** → terapia

Il momento della valutazione economico-sanitaria è il punto di congiunzione dei due processi che interagiscono scambiandosi informazioni e integrando l'aspetto sanitario con quello economico con la finalità di ottimizzare le cure, cioè individuare la cura migliore al costo più basso possibile in modo da massimizzare l'efficienza dell'impiego di risorse.

Per fare questo la valutazione economica in sanità identifica, misura e confronta i costi e gli esiti di interventi sanitari alternativi da diverse prospettive. (Townsend, 1987)

Il percorso di valutazione economico sanitaria

I processi di valutazione economico sanitarie prevedono, di norma, 5 fasi.

- 1) **ESPLICITAZIONE** degli esiti e dei costi
- 2) **CORRELAZIONE** tra costi ed esiti
- 3) **CONFRONTO** tra le procedure sanitarie in esame
- 4) **SCELTA** dell'opzione più conveniente
- 5) **PRIORITÀ** tra le opzioni terapeutiche

1) **ESPLICITAZIONE** degli esiti e dei costi.

per i **COSTI**: si individua il motivo per cui vengono generati (qualificazione: beni o servizi erogati), chi li genera (allocazione), in quale entità (quantificazione) e in quale periodo (imputazione),

per gli **ESITI**: quale tipo di esiti (qualificazione), chi fruisce dei benefici (allocazione), in quale entità (quantificazione) e in quale periodo (imputazione).

2) **CORRELAZIONE** tra costi ed esiti

Questa procedura permette di individuare, attraverso il rapporto numerico tra costi ed esiti, il costo specifico dell'efficacia misurata degli interventi sanitari.

3) **CONFRONTO** tra le procedure sanitarie in esame

Il confronto tra le opzioni sanitarie in esame si esegue impostando un rapporto incrementale tra la differenza dei costi e la differenza dei i valori misurati di efficacia.

VALUTAZIONE ECONOMICO - SANITARIA

Opzione A Esplicitazione costi --> $\frac{C_A}{E_A} = R_A$	<u>Confronto tra R_A e R_B</u>
Esplicitazione effetti --> E_A	

Opzione B Esplicitazione costi --> $\frac{C_B}{E_B} = R_B$
Esplicitazione effetti--> E_B

4) SCELTA dell'opzione più conveniente

Siamo in grado di individuare l'opzione sanitaria che ci permette di ottenere la migliore efficacia ai costi più convenienti.

5) PRIORITÀ tra le opzioni terapeutiche

Con i medesimi criteri si può stabilire una scala di priorità tra quelle opzioni sanitarie che non possono essere realizzate tutte o tutte contemporaneamente.

Il **valore etico** della valutazione economica in sanità, attraverso la valutazione prioritaria dell'efficacia epidemiologica, la valutazione attenta dei costi, la definizione e confronto dei rapporti di costo-efficacia, l'individuazione del trattamento più efficace ai costi più convenienti, consiste nella capacità di offrire la migliore prestazione sanitaria al maggior numero di pazienti possibile, garantendone la **sostenibilità**, cioè la **possibilità di garantire cure efficaci a tutti coloro che ne hanno bisogno**.

Si è quindi giunti al concetto di **Governance Clinico-assistenziale (Clinical Governance)**, 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).

In poche parole la **ricerca della migliore efficacia degli interventi clinici attraverso l'ottimizzazione di costi e procedure**.

@ @ @

Farmacoeconomia

GLOSSARIO

Input	costo in termini monetari.
Esito o Outcome	effetto di un programma terapeutico espresso in unità di misura fisico-cliniche, epidemiologiche o di qualità di vita.
Risultato Beneficio	risoluzione matematica del rapporto numerico tra costo ed esito.
Beneficio	espressione dell'esito in unità di misura monetarie.
Efficacia	espressione dell'esito in unità di misura fisico-cliniche o epidemiologiche.
Prezzo	entità di risorse monetarie necessarie per acquisire la proprietà di un bene.
Costo	entità di risorse monetarie necessarie per acquisire e per utilizzare un bene.
Terapie alternative	medesimo obiettivo terapeutico ma farmaci e/o modalità di somministrazione diversi.

- generalità -

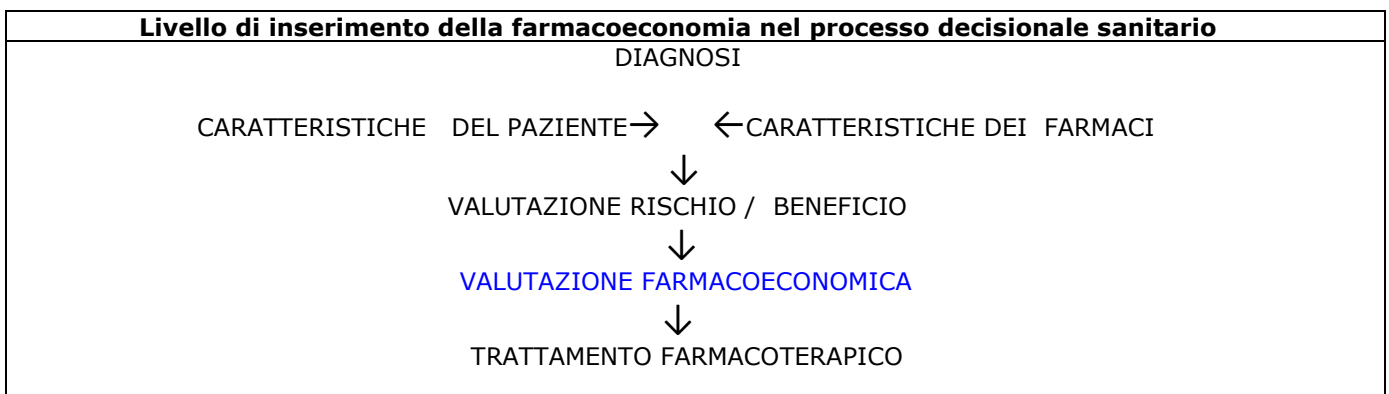
La FARMACOECONOMIA è una disciplina che:

-**"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 (inputs) e le conseguenze o esiti (outcome) della terapia farmacologica"**. (N. De Nicola, M.J. Sucre, 2004)

CONFRONTO DEI COSTI E DEGLI ESITI	
$\frac{\text{Costi di un trattamento}}{\text{Esiti del trattamento}}$	rapporto di Costo/Efficacia
$\frac{\text{Differenza tra i costi di due trattamenti alternativi}}{\text{Differenza tra gli esiti dei due trattamenti}}$	rapporto incrementale di Costo/Efficacia

Attraverso le procedure di esplicitazione già esaminate è quindi possibile conoscere il costo specifico dei vantaggi terapeutici e completare, con la correlazione al consumo di risorse, le informazioni per un razionale processo decisionale sanitario, inserendo la **valutazione farmacoeconomica** a valle della valutazione del rischio-benefico.



OBIETTIVI:

- A- scelta del **miglior** trattamento farmacologico a *costi* più convenienti (**efficienza**)
- B- conoscere le risorse necessarie per i trattamenti farmacologici di una determinata terapia. (**pianificazione**)

IN SINTESI: **valutare le priorità nell'allocazione delle risorse tra programmi farmaco-terapeutici alternativi calcolandone il rapporto tra *costi* e *conseguenze*.**

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

La Farmacoeconomia è un utile strumento decisionale per:

- **SSN:** decidere in maniera razionale l' *allocazione* ottimale delle risorse (ad es.: stabilire se rimborsare o meno un farmaco e negoziarne il prezzo con le aziende)
- **Azienda Farmaceutica:** stabilire il giusto prezzo per un farmaco; comunicare il valore dell'investimento della nuova terapia
- **Azienda Ospedaliera:** *allocare* in modo ottimale le risorse disponibili; decidere se acquistare un farmaco dati i vincoli di budget
- **Medico:** trarre indicazioni sull'appropriatezza delle scelte prescrittive
- **Società:** ottenere una migliore allocazione delle risorse
- **Pazienti (Associazioni):** acquisire consapevolezza circa le variabili economiche e cliniche legate all'utilizzo di un farmaco.

La Farmacoeconomia,

NON TENDE A:

- spendere meno
- razionare i beni sanitari
- scegliere in modo soggettivo, arbitrario, casuale, emotivo

MA TENDE A:

- spendere meglio
- razionalizzare l'uso dei beni sanitari
- scegliere secondo priorità documentate da dati specifici

- 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 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.

In genere le analisi farmacoeconomiche conducono a conclusioni strettamente correlate alla **specifica realtà** osservata in un **determinato ambito temporale**.

Per affermarne la **trasferibilità** è necessario 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:

Analisi Costo / Efficacia (CEA = Cost / Effectiveness Analysis)

Analisi Costo / Utilità (CUA = Cost / Utility Analysis)

Analisi di Minimizzazione dei Costi (CMA = Cost Minimization Analysis)

Analisi Costo / Beneficio (CBA = Cost / Benefit Analysis)

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

DEFINIZIONI DELLE VARIABILI

UTILIZZATE 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)

L'analisi COSTO – BENEFICIO
(COST BENEFIT ANALYSIS – CBA)
 - cenni -

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

Come già detto viene determinato un valore monetario sia per le risorse impiegate (inputs) che per i risultati ottenuti (outcomes) 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.

Infatti 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:

- A) definizione del progetto, dei suoi costi e benefici, di coloro cui competono tali costi e benefici
- B) Espressione dei costi e dei benefici in termini monetari
- C) Comparazione dei costi e dei benefici

Naturalmente sia i costi che i benefici generati in termini monetari vanno riferiti all'anno nel quale si manifestano. Tutti i benefici ed i costi che si verificano in tempi diversi devono essere corretti per esprimere valori comparabili.

Essenziale per la determinazione della fattibilità del progetto è la interpretazione del **rapporto Beneficio-Costo B/C** :

Se B/C è maggiore di 1, il programma è conveniente

Se B/C è uguale ad 1, il beneficio uguaglia il costo

Se B/C è minore di 1, il programma non è conveniente

A mo' di esempio possiamo considerare le campagne di prevenzione contro la carie intraprese in passato dalla Regione Friuli - Venezia Giulia con la somministrazione estensiva e protratta per diversi anni di compresse a base di fluoro alla popolazione infantile.

L'analisi COSTO – EFFICACIA (COST EFFECTIVENESS ANALYSIS – CEA)

$$C_A > C_B \quad ; \quad E_A > E_B$$

Terapie farmacologiche diverse tra di loro possono essere rivolte allo stesso problema e tendenti al medesimo obiettivo anche se possono produrre effetti differenziati sia qualitativamente che quantitativamente. Se l'effetto principale sulla salute può però essere definito e misurato 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 realizzato solo allo scopo di identificare il modo più efficiente di raggiungere l'obiettivo X (analisi di **efficienza X**).

Nell'Analisi Costo Efficacia i costi (inputs) di una terapia sono espressi in termini *monetari* mentre le conseguenze (outcomes) in *unità naturali*.

Permette di individuare quale trattamento farmacologico raggiunge uno specifico risultato terapeutico al costo più basso ed altresì di conoscere quale sarà l'aumento dei costi per unità di effetto guadagnato.

Essa ipotizza risorse sufficienti.

Perciò gli obiettivi delle CEA sono:

A) raggiungere uno specifico risultato terapeutico nel modo più conveniente possibile

B) conoscere quale aumento di costi comporta l'aumento di efficacia che si sta misurando

Una particolare condizione di CEA che rileva una *maggior efficacia* a fronte di *costi minori* viene definita Cost Saving Analysis – CSA.

$$C_A < C_B \quad ; \quad E_A > E_B$$

Tipico esempio è quello dell'associazione antibiotica preconstituita *Imipenem* 500mg + *cilastatina* 500mg. La *cilastatina*, inibitore dell'enzima renale che degrada rapidamente l'antibiotico *imipenem*, ne aumenta la permanenza in circolo e gli permette così di esplicare l'azione antibatterica. Ma la cilastatina presenta anche elevata tossicità renale che limita il raggiungimento di elevati dosaggi dell'antibiotico. 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 utilizzato a dosaggi più elevati e quindi di maggior efficacia in infezioni di particolare gravità. E' inoltre disponibile in confezioni da 1G che possono essere offerti a prezzo inferiore a quello di 2 flaconi di imipenem-cilastatina 500mg+500mg.

----- I Costi (inputs) -----

I **Costi** di un trattamento farmacologico si possono distinguere, secondo un criterio *intrinseco* (modalità con cui vengono generati), in:

- 1- **COSTI DIRETTI**: costi dovuti a risorse consumate per la somministrazione della terapia farmacologica e direttamente ad essa correlati.
- 2- **COSTI INDIRETTI**: costi dovuti a risorse non prodotte a causa del trattamento

A loro volta i costi **DIRETTI** possono dividersi in:

- 1a- COSTI DIRETTI SANITARI**
- 1b- COSTI DIRETTI NON SANITARI**

1a- COSTI DIRETTI SANITARI

costo dei farmaci
 costo dei materiali per l'allestimento e la somministrazione
 costo del personale sanitario per l'allestimento e la somministrazione
 ammortamento di eventuali apparecchiature
 costi di analisi di laboratorio
 costi dei trattamenti degli effetti indesiderati
 costi dei servizi di supporto direttamente correlati

Il costo dei farmaci è formato dal prezzo più i costi della loro gestione tecnica (procedure di scelta ed acquisto, consulenze, ricostituzione scorte, liquidazione fatture) e logistica (gestione a magazzino, conservazione, distribuzione) che, secondo quanto sostengono gli esperti di logistica sanitaria, è il 13% del prezzo deivato.

Si assume inoltre che il costo del personale negli esami di laboratorio, secondo i dati di letteratura, può essere mediamente calcolato nel 50% del costo complessivo delle analisi, con l'esclusione del 13% dei costi di gestione dei materiali di consumo.

1b- COSTI DIRETTI NON SANITARI

costi per prestazioni sociali o hotelieri
 costi per spostamenti e viaggi
 costi per diete speciali

2- COSTI INDIRETTI

giornate di lavoro perdute dei pazienti e di chi li assiste
 mancate opportunità di guadagno
 inabilità lavorativa permanente

Generalmente 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.*

3- COSTI INTANGIBILI

Dolore
 Stress
 Sofferenza
 Perdita del tempo libero
 Morte

I COSTI inoltre possono essere classificati anche per caratteristiche *estrinseche* (loro collocazione nell'analisi):

- a) COSTO MARGINALE (C Mar) : costo *addizionale* per produrre *una* unità di *outcome*
- b) COSTO INCREMENTALE (CI) : differenza tra i costi di vari interventi alternativi
- c) COSTO TOTALE (CT) : costo necessario per produrre una data quantità di *outcomes*
- d) COSTO FISSO (CF) : costo che non varia con la quantità di outcomes prodotti (salari, tariffe, affitti, rate di noleggio, ecc.)
- e) COSTO VARIABILE (CV) : costo che varia con la quantità di outcomes prodotti (materiali, cibo, onorari professionali, tempo)
- f) COSTO MEDIO (C Med) : costo medio per unità di outcome

Infine è opportuno accennare al problema dei COSTI GENERALI.

Per *costi generali* vengono indicati in contabilità quelle risorse utilizzate da molti e differenti servizi, dipartimenti e programmi, quali, ad esempio, uffici sanitari (Direzione Sanitaria), uffici amministrativi, lavanderie centrali, archivi registrazioni mediche, servizi di pulizia, servizi economici, portinerie, energia elettrica etc.

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.

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, ed il reparto Servizio, Unità Operativa è detto **centro di costo**.

Un costo viene **imputato** all'ambito temporale (mese, anno) in cui si produce.

----- L' Efficacia (outcome)-----

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

Definizioni

Efficacia (efficacy): rapporto tra effetti desiderati ed indesiderati in condizioni (**efficacia clinica**) controllate (Randomized Clinical Trial)

Efficacia (effectiveness): obiettivi terapeutici effettivamente raggiunti quando l'uso di (efficacia epidemiologica) un farmaco viene esteso a tutta la popolazione

Efficienza: rapporto tra risorse investite e risultati conseguiti.

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). 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)**. E' chiaro quindi come il successo dell'uso di un determinato farmaco (**efficacia**), correttamente impiegato, derivi dalla concorrenza di tutti gli aspetti, positivi e negativi, sopra riportati. Pertanto riteniamo corretto in farmacoeconomia definire l' "**efficacy**" (**efficacia clinica**) come il rapporto tra le due tipologie di effetti farmacologici. 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), tengono conto anche di tutti i fattori che ne limitano l'uso.

Il termine anglosassone "**efficacy**" (**efficacia clinica**) si riferisce in realtà, come accennato, a quella 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, fallendo 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 allo scopo per il quale viene effettuata, 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 farmaco economiche di costo/efficacia e di minimizzazione dei costi**.

Gli esiti (outcome) vengono espressi, come già accennato, in **UNITA' DI MISURA NATURALI**, correlate con gli effetti farmacologici o terapeutici dei farmaci studiati.

Ad esempio:

- **mmHg in meno per farmaci antiipertensivi**
- **durata dell'infezione in giorni (giorni febbrili o scomparsa del patogeno dai liquidi biologici)**
- **glicemia per gli antidiabetici orali**
- **patologie secondarie prevenute**
- **episodi psicotici prevenuti**
- **infarti evitati**
- **durata, in generale, dell'effetto terapeutico**
- **anni di vita guadagnati (LYG o YOLS)**
- **guadagno di sopravvivenza** (survival gain) = *differenza tra le medie degli anni di sopravvivenza di due gruppi di pazienti sottoposti a due differenti trattamenti farmacologici.*
- **DALY** (Disability Adjusted Life Year = *somma degli anni di vita persi per mortalità prematura dovuta alla malattia-YLL- e degli anni vissuti in condizioni di disabilità o malattia-YLD-*) **evitati**. (Sassi, 2006; Longfield et al., 2013).

Naturalmente per una stessa terapia farmacologica possono essere presi in considerazione esiti diversi e con differente grado di appropriatezza.

Ad esempio un farmaco antipertensivo può essere valutato in base alla sua capacità di ridurre la *pressione arteriosa*, o di ridurre il *rischio cardiovascolare* (infarti prevenuti, sopravvivenza).

Un farmaco antidiabetico in base alla sua capacità di mantenere bassa la *glicemia* o prevenire le *patologie secondarie*.

Esistono anche criteri e unità di misura specifiche per la valutazione dell'efficacia come, ad esempio, il criterio **DAS28** per i farmaci biologici per l'artrite reumatoide, che esprime in modo direttamente proporzionale il grado di attività della malattia, e si basa sulla valutazione dello stato di 28 articolazioni, sul valore della PCR o della VES e sullo stato di salute complessivo. Un esempio è riportato più avanti nella analisi farmacoeconomica che riguarda questo tipo di terapie.

Inoltre la ESMO (Società Europea dei Medici Oncologici) ha sviluppato la **ESMO-MCBS** (Società Europea dei Medici Oncologici - Magnitudo of Clinical Benefit Scale), criterio che confronta l'efficacia di coppie di trattamenti antitumorali alternativi, in cui i dati di sopravvivenza maturi non sono ancora disponibili, stimando il beneficio clinico che il paziente riceve con il trattamento in esame rispetto a quello di riferimento. In studi di interventi con intento curativo sono usati, come misure sostitutive, la sopravvivenza libera da malattia (DFS), sopravvivenza libera da recidiva (RFS), sopravvivenza libera da eventi (EFS), sopravvivenza libera da malattia e tempo di recidiva (TTR), con una scala di valori del beneficio clinico atteso dai nuovi trattamenti, rispetto a quelli standard, che va da C (min.) ad A (max). Invece negli studi che valutano le terapie in contesti non curativi, sono usati la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e il tempo di progressione (TTP) con una scala di valori del beneficio clinico che va da 1 (min.) a 5 (max.). La ESMO-MCBS è uno strumento dinamico soggetto a regolari revisioni in base ai feedback di dati e agli sviluppi nella ricerca e nelle terapie sul cancro.

Identificare con precisione un obiettivo formulandolo in maniera corretta è fondamentale per la qualità dello studio.

- Rapporto Costo/Efficacia e CEA incrementale

L'Analisi Costo/Efficacia stabilisce quindi il costo, in termini monetari, dell'efficacia di una terapia. Più precisamente individua il rapporto Costo/Efficacia ovvero il **costo medio dell'unità di outcome** della terapia stessa, che possiamo definire come **costo specifico dell'efficacia**:

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

Spesso l'analisi, anziché valutare il rapporto tra i costi e l'efficacia complessivi di due o più trattamenti che raggiungono il medesimo obiettivo terapeutico, valuta soltanto il rapporto tra **l'incremento dei costi** e **l'incremento di efficacia**. L'analisi si chiama allora "**CEA incrementale**" ed 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 paziente e per unità di effetto guadagnato**, che possiamo definire come **costo specifico del guadagno di efficacia**.

A causa della natura delle domande a cui tipicamente risponde, la CEA rappresenta 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.

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

"Valore soglia" e sostenibilità dei costi. 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 per unità di effetto guadagnato. 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 ad adottare una scelta tra i due trattamenti. Questo percorso, di tipo meramente osservazionale, viene definito "percorso in marcia avanti".

La conoscenza però del solo valore del costo incrementale è una condizione necessaria ma non sufficiente per una scelta razionale: occorre confrontarlo con **valori - soglia (λ) di accettabilità** e verificare la disponibilità delle risorse finanziarie necessarie per far fronte ai costi aggiuntivi che verranno generati dalla sua utilizzazione.

Il **valore soglia (λ)** può essere definito come valore limite dell'ICER – pesato, oltre il quale la nuova procedura terapeutica presa in esame presenta costi non sostenibili.

E' l'espressione numerica della sostenibilità dei costi da parte di un Paese e 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 (λ)** 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 (ovvero: costo per anno di vita guadagnato < 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.

Esempi di VALORI SOGLIA (λ) suggeriti in alcuni Paesi (aumento massimo dei costi accettato per anno di vita- QALY guadagnato)	
AUSTRALIA:	\$AU 42.000 (€ 25.000) - \$AU 76.000 (€ 45.000)
STATI UNITI :	\$ 50.000
REGNO UNITO :	£ 20.000 - £ 30.000 (NICE)*
ITALIA :	€ 12.000 - € 60.000
* National Institute for Health and Care Excellence	

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; 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 Impact)**.

L'individuazione di un "valore soglia" permette di definire un approccio più interventistico detto "percorso in marcia indietro" nel quale, attraverso una semplice formula inversa dell'**ICER** che, in questo caso, diventa variabile nota perché fissata dal decisore come proprio "valore soglia", si ricava il costo del trattamento in esame C_A che contiene, come componente, il prezzo del farmaco che, in tal caso, è l'incognita definita come **prezzo "suggerito"**, dato quel determinato valore soglia, oscillante all'interno di un'intervallo tra un valore minimo e uno massimo.

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

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

E' 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.

- Il Diagramma dell'ICER

Possiamo rappresentare la valutazione dei possibili risultati dell'ICER con un sistema di assi cartesiane, ponendo in ascissa ΔE (incremento di efficacia) e in ordinata ΔC (incremento di costo), dividendo così il piano in 4 quadranti. Per il punto di origine degli assi cartesiani passa la retta $\Delta C = \lambda \Delta E$, con λ =valore della soglia di disponibilità a pagare, che divide in due parti il primo e il terzo quadrante.

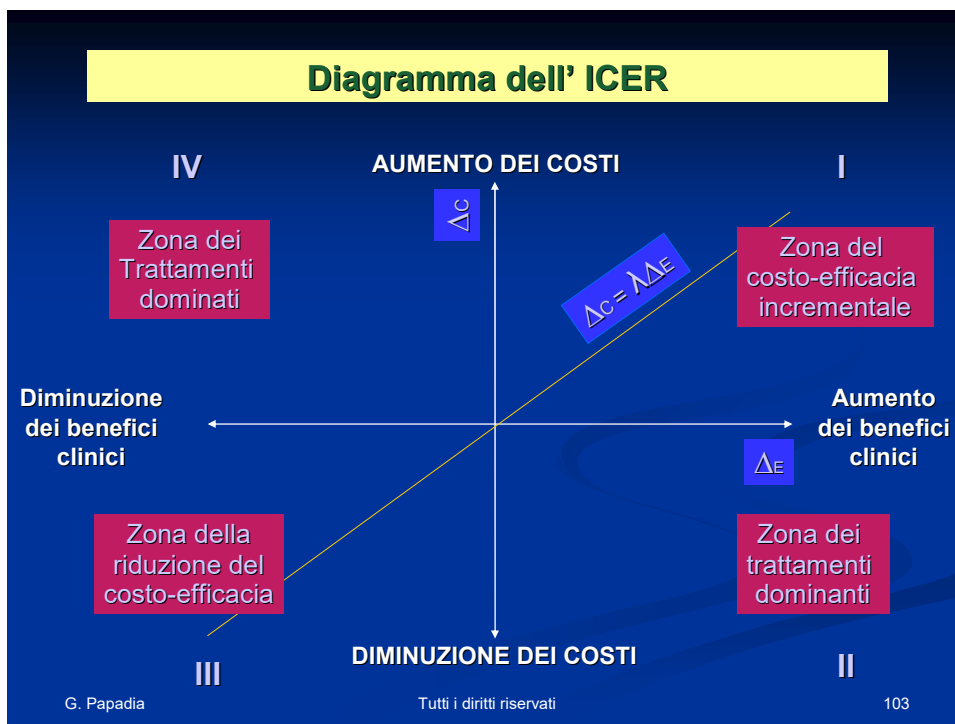
Nel primo quadrante, si trovano tutti quei trattamenti per i quali, a fronte di un aumento di efficacia, si registra un aumento di costi. In questo caso se il valore dell' ICER < λ ,

l'intervento è economicamente sostenibile, se, invece, $ICER \geq \lambda$, l'intervento, ancorchè più efficace, non è sostenibile.

Nel secondo quadrante quei trattamenti che, a fronte di un aumento di efficacia, presentano, invece, una riduzione dei costi, cioè una condizione di assoluta superiorità (trattamento dominante) del trattamento in esame rispetto a quello di riferimento.

Nel terzo quadrante i trattamenti che presentano riduzione di efficacia e riduzione di costi. In tal caso va valutata se, a fronte di un determinato contenimento di costi, è accettabile quella riduzione di efficacia. Visto il cambiamento di segno del rapporto, possiamo stabilire che, se $ICER \geq \lambda$ il costo del trattamento in esame è sostenibile, se $ICER < \lambda$ il costo non è sostenibile.

Il quarto quadrante, aumento di costi e riduzione di efficacia, è la zona dei trattamenti cosiddetti "dominati", quindi inaccettabili.



L' Incremental Net Monetary Benefit (INMB)

Dal Diagramma dell'ICER si nota che quest'ultimo è un indicatore di difficile interpretazione, in quanto dipende dal segno di ΔC e di ΔE , e l'area del grafico nella quale la nuova terapia è preferibile a quella standard è associata a valori sia positivi che negativi. Oltre a prestare quindi molta attenzione alla costruzione degli intervalli di confidenza, vi sono problemi legati al fatto che lo stimatore è un rapporto tra due variabili. Spesso si ricorre perciò a una riformulazione dell'ICER, come il "Beneficio incrementale netto" espresso in termini monetari (**Incremental Net Monetary Benefit**): $INMB = \lambda\Delta E - \Delta C$, e il trattamento in esame trattamento sarà preferito a quello di riferimento se il Beneficio Incrementale Netto sarà > 0 .

L'analisi COSTO – UTILITA' (COST UTILITY ANALYSIS – CUA)

Quando si vuole misurare sia la *quantità* che la *qualità* della sopravvivenza degli interventi sanitari si ricorre ad una analisi che utilizza, per gli outcome, delle misure di **qualità di vita (QALY)** che esprimono sia l'aspetto quantitativo che l'aspetto qualitativo dell'allungamento 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 indaga non solo aspetti riguardanti i risultati oggettivamente rilevabili della terapia, ma anche il livello di qualità di vita **percepito** dal paziente.

QUALITA' DELLA VITA = stato di benessere composto da:

- abilità nello svolgere le attività quotidiane
- soddisfazione rispetto al livello di funzionamento e controllo della malattia (Gotay et al., 1992)

Il CUA confronta quindi interventi che possono essere diversi in termini di tipologia di esito poiché ne misura l'**utilità (UTILITY)**, valore numerico che esprime il livello della qualità di vita.

L' **UTILITY** viene valutata interrogando direttamente il paziente con interviste basate su diversi criteri e scale di misurazione delle risposte, e viene espressa con valori che variano da **0** a **1** :

0 (morte o condizione ad essa assimilabile) -----> **1** (perfetta salute)

Il valore numerico è la risultante degli aspetti *oggettivi* della valutazione (*abilità nello svolgere le attività quotidiane*) e degli aspetti *soggettivi* (*soddisfazione rispetto al livello di funzionamento e controllo della malattia*).

Di conseguenza può accadere che in presenza di una pari abilità funzionale e di una pari efficacia del trattamento si possano ottenere differenti valori di utility.

L' **UTILITY** viene indicata come **QUALITA' DELLA VITA**
o **QoL (QUALITY of LIFE)**

Nelle CUA però i risultati (outcome) non sono espressi in UTILITY, perché questa tiene conto soltanto dell'aspetto qualitativo della vita, trascurandone la "quantità".

Di norma l'unità di misura degli outcome nelle CUA è il **QALY (Quality-Adjusted Life-Year)** che esprime sia l'aspetto qualitativo che quello quantitativo della vita.

QALY = Anno di vita pesato per qualità

II 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 si ottiene dal **prodotto della la durata di vita, espressa in numero di anni, per il valore numerico attribuito all' UTILITY.**

Esempio :

ATTESA DI VITA (anni)	QUALITA' DI VITA (VALORE DI UTILITY)	QALY
30	1	30
30	0,5	15

I QALYs sono 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 QALYs è più piccolo del numero degli anni di vita.

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 : $2 \times 0,8 = 1,6$ QALY.

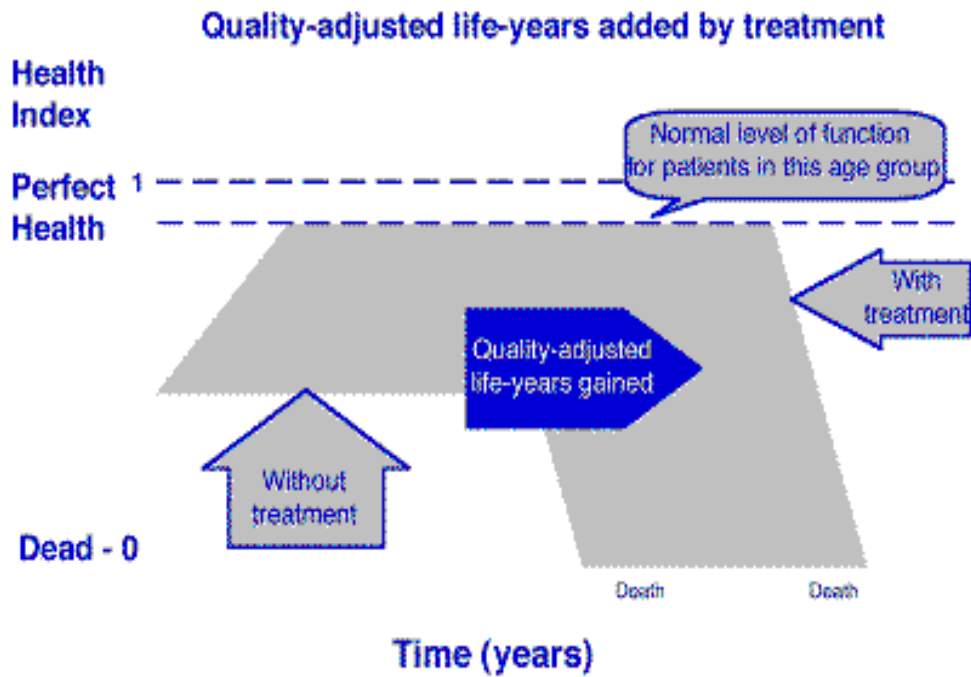
Se una persona può sopravvivere 2,2 anni grazie alla dialisi **ospedaliera** che ha dimostrato di avere una *utilità* di 0,6, i QALY che si guadagnano saranno:
 $2,2 \times 0,6 = 1,32$ QALY

(Drummond et al, 1989)

Pertanto nell'analisi Costo/Utilità l'unità di misura degli outcome è il **QALY** e si dovrà individuare il *costo specifico per QALY*, ovvero per *QALY guadagnato*. Il QALY è l'espressione di una duplice valutazione degli esiti sia sotto l'aspetto quantitativo (sopravvivenza) che sotto l'aspetto qualitativo.

$$\frac{C_A}{Q_A} \quad \text{Costo medio dell'unità di outcome (QALY) per paziente}$$

$$ICER = \frac{C_A - C_B}{Q_A - Q_B} \quad \text{Aumento medio dei costi per paziente e per QALY guadagnato}$$



Quindi, a differenza delle altre analisi farmacoeconomiche, la CUA prende in considerazione **3** elementi:

I COSTI

L'ATTESA DI VITA (anni guadagnati)

IL VALORE ATTRIBUITO DAL PAZIENTE (qualità di vita)

[al numeratore]

(EFFICACIA) [al denominatore]

(UTILITA') [al denominatore]

L'analisi COSTO – MINIMIZZAZIONE (COST MINIMIZATION ANALYSIS – CMA)

$$C_A \neq C_B \quad ; \quad E_A = E_B$$

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.

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 inputs 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 limitate risorse disponibili.

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:

A) La certezza, mediante una attenta valutazione di efficacia, 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.

B) Siano coerenti con il punto di vista adottato dallo studio; quindi, come tutte gli altri tipi di analisi il punto di vista deve essere *esplicitato* chiaramente.

C) I costi devono essere valutati con estrema attenzione e da ogni punto di vista compresa la valutazione degli eventuali *costi futuri*.

@@@

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 solitamente imperfette.

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

L' **ANALISI DI SENSIBILITA'** 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 i risultati aumenteranno la propria attendibilità.

L' ANALISI DI SENSIBILITA' 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, tenuto conto che i risultati della metanalisi ci danno percentuali di prevenzione delle infezioni che variano dal 50% al 70% con ambedue gli antibiotici, si possono ricalcolare i dati introducendo questi due livelli estremi di efficacia, procedendo così ad una **analisi di sensibilità a una via**.

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

L'ANALISI DI SENSIBILITA' può essere eseguita:

con metodo statistico, variando l'efficacia del denominatore di un ICER all'interno di un intervallo di confidenza del 95%, tenendo fissi i costi del numeratore,

con metodo deterministico, ricalcolando l'ICER dopo aver variato uno alla volta (one-way) o più di uno contemporaneamente (multi-way) i parametri in gioco.

L'ANALISI DI SENSIBILITA' E' INDISPENSABILE PER TUTTE LE VARIABILI CHE NON SONO NOTE CON CERTEZZA.

Temporizzazione

Il confronto tra terapie è necessario che abbia un riferimento non solo ad un contesto, ma anche ad un tempo determinato (di solito il presente). E' quindi necessario tener conto della cronologia con la quale eventualmente dovessero manifestarsi quei costi e quelle conseguenze del trattamento che non si verificano interamente nel presente.

Ad esempio gli effetti di un programma di vaccinazione contro l'influenza sono immediati, mentre quelli di uno screening contro l'ipertensione si manifesteranno in futuro.

Analogamente dicasi per la valutazione dei costi i quali dovrebbero essere *imputati* al periodo di tempo nel quale vengono realmente sostenuti, infatti i costi dello screening contro l'ipertensione vengono sostenuti in fase iniziale.

Sia i costi che le conseguenze 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.

Infatti 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 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, 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:

1. 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.

2. 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.

In breve la valutazione economica può essere aggiunta ad uno studio clinico allo scopo di valutare:

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

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

1. La valutazione farmacoeconomica può essere un obiettivo secondario di uno studio clinico finalizzato principalmente alla valutazione dell'efficacia clinica.
2. La valutazione farmacoeconomica può essere l'obiettivo principale di uno studio clinico.
3. La valutazione farmacoeconomica può essere fatta retrospettivamente sui dati clinici ottenuti da uno studio precedente.

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

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 varierà 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 grossa 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 adatterà il disegno tipo CMA. Tuttavia i disegni più utilizzati sono solitamente quelli CEA o CUA.

Valutazione critica degli studi di farmacoeconomia e misura del risultato

La domanda che si pone chi esamina le analisi farmacoeconomiche (e di economia sanitaria in generale) è: ***i risultati saranno utili per il processo decisionale nel contesto in cui opero?***

Per poter rispondere è necessario porsi altri due quesiti:

- A** - la metodologia è appropriata ed i risultati sono sufficientemente consistenti?
- B** - Qualora i risultati fossero validi, sono essi applicabili alla mia situazione?

Identifichiamo ora i criteri che le analisi farmacoeconomiche devono soddisfare perché il loro risultato dia massima garanzia di attendibilità, possa cioè coincidere con il risultato reale e non sia fuorviante per i processi decisionali adottati nell'ambito osservato.

- **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.
- **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.)
- **3)** Le descrizioni dei trattamenti a confronto devono essere esaurienti ed indicare modalità, tempi, dosaggi e durata della somministrazione, incidenza degli effetti indesiderati nella realtà osservata e loro trattamento.
- **4)** I trattamenti farmacologici analizzati devono essere di efficacia clinica scientificamente dimostrata.
- **5)** I dati di efficacia utilizzati nell'analisi devono essere quelli dell'efficacia epidemiologica (effectiveness) rilevata nello stesso ambito locale che genera i costi.
- **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.
- **7)** Deve essere eseguita un'analisi incrementale e di sensibilità.

È possibile procedere a una misura del risultato di un'analisi utilizzando una griglia a 32 requisiti, derivati dai 7 criteri sopraelencati, assegnando 1 punto se il requisito è presente nell'analisi, 0 punti se è assente. In tal modo otterremo, per ogni studio, un punteggio in valore assoluto e un punteggio in valore percentuale.

Quei requisiti non previsti dal trattamento, dalla prospettiva o dalla tipologia dello studio, vengono eliminati dalla valutazione e se ne tiene conto nel calcolo finale del valore assoluto e del valore percentuale.

La percentuale dei "non so" viene considerata fascia di incertezza della misura del risultato oscillante tra due estremi di massimo e di minimo.

Requisiti dell'analisi

n.	Descrizione	SI	NO	NON SO
1	L'efficacia clinica del/dei farmaco/i è scientificamente dimostrata?			
2	La dose giornaliera è appropriata per la patologia trattata?			
3	La durata del trattamento è appropriata per la patologia trattata?			
4	La via di somministrazione è appropriata per la patologia trattata?			
5	Sono considerati i dati di effectiveness?			
6	I dati di effectiveness sono quelli dell'ambito osservato?			
7	I dati di effectiveness sono coerenti con la prospettiva dello studio?			
8	I dati di effectiveness sono coerenti con il periodo di osservazione?			
9	I dati di effectiveness sono pesati in base alla popolazione trattata?			
10	I costi sono misurati con unità di misura adeguate?			
11	Sono valutati tutti i costi del farmaco?			
12	Sono valutati i costi del materiale di somministrazione?			
13	I costi del materiale sono coerenti con la prospettiva dello studio?			
14	I costi del materiale sono coerenti con il periodo osservato?			
15	Sono valutati i costi del personale?			
16	sono coerenti con la prospettiva dello studio?			
17	sono coerenti con il periodo osservato?			
18	Sono valutati i tutti i costi del trattamento delle ADR			
19	sono coerenti con la prospettiva dello studio?			
20	sono coerenti con il periodo osservato?			
21	Sono valutati i costi degli accertamenti diagnostici legati al trattamento			
22	sono coerenti con la prospettiva dello studio?			
23	sono coerenti con il periodo osservato?			
24	Sono valutati i costi diretti non sanitari (per ospedalizzazioni o altro)			
25	sono coerenti con la prospettiva dello studio?			
26	sono coerenti con il periodo osservato?			
27	Sono valutati i costi indiretti			
28	sono coerenti con la prospettiva dello studio?			
29	sono coerenti con il periodo osservato?			
30	I costi sono temporizzati?			
31	È eseguita una analisi incrementale?			
32	È eseguita una analisi di sensibilità?			

Viene calcolato quindi il *coefficiente di affidabilità* α del risultato R dell'analisi secondo la formula:

$$\alpha_R = \frac{p}{1 + \sqrt{n-1}}$$

Dove n è il numero
della prestazione,

dei soggetti erogatori

p la percentuale dei requisiti presenti nell'analisi.

Il grado massimo di affidabilità ($\alpha_R = 100$) si ottiene con:

$p = 100, n = 1,$

quando cioè il soggetto generatore di esiti è unico (ad esempio un singolo reparto ospedaliero, un singolo ambulatorio) e quando tutti i requisiti sono presenti nell'analisi.

Il grado minimo di affidabilità ($\alpha_R = 0$) si ha con:

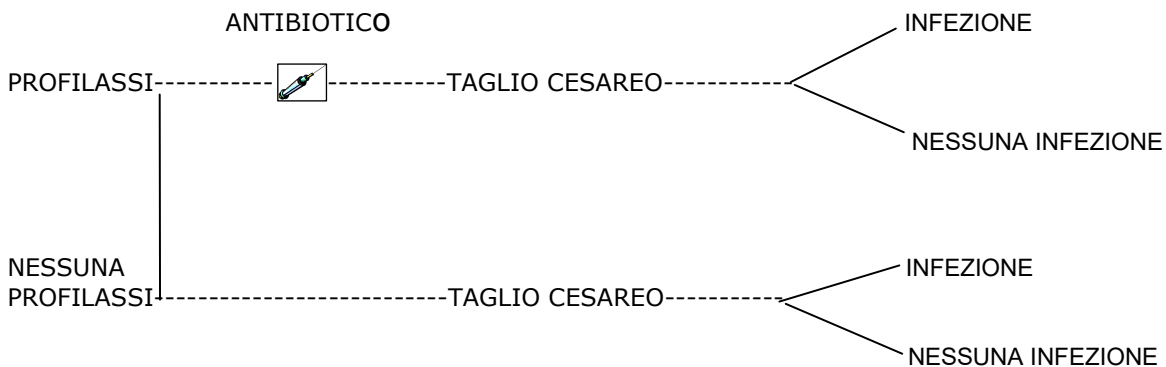
$0,5 > p > 0, n \geq 1.$

Infatti quanto più allarghiamo l'ambito locale dell'analisi, aumentando il numero dei centri erogatori della prestazione (generatori dei costi e dell'efficacia o esiti), e quanto più bassa è la percentuale dei requisiti presenti nell'analisi, tanto più ampia è la variabilità dei valori dei costi e degli esiti e la distanza del valore medio del risultato da quello reale: di conseguenza diminuisce il valore α dell'indice di affidabilità del risultato R. Ovviamente quanto più i requisiti presenti si avvicinano al 100%, e quanto più basso è il numero dei soggetti erogatori l'assistenza, tanto maggiore è la probabilità che il risultato R coincida con il rapporto reale di efficienza o incrementale di costo/efficacia e quindi maggiore è la sua attendibilità.

Possiamo dire che il metodo che offre la massima garanzia di un risultato attendibile è la raccolta dei dati paziente per paziente (patient level) nelle reali condizioni di impiego ei farmaci (real life) sui quali eseguire poi tutte le analisi statistiche del caso, quali deviazioni standard, test non parametrici, analisi ANOVA, test di significatività, regressioni lineari. In tal modo si ottengono dati di *effectiveness* (efficacia nelle reali condizioni di impiego dei farmaci) e provenienti dalla popolazione oggetto dello studio.

Questo metodo è però lungo e costoso. Spesso si preferisce quindi impiegare metodologie statistiche (alberi decisionali, modelli di Markov, Discrete Event Simulation) che consentono di costruire coorti ipotetiche di pazienti utilizzando dati di efficacia tratti da studi osservazionali o da sperimentazioni cliniche. Nel primo caso avremo dati di *effectiveness*, ma appartenenti a popolazioni diverse da quella in studio, e questo allontana il risultato da quello reale. Nel secondo caso avremo dati che non sono né di efficacia epidemiologica, né appartenenti alla popolazione studiata, riducendo ulteriormente l'attendibilità del risultato.

Semplice esempio di **albero decisionale**



I costi devono essere rilevati, nel medesimo periodo di tempo cui si riferisce l'analisi, sugli

stessi pazienti che fruiscono delle conseguenze del (o dei) trattamento in esame. Dosi e modalità di somministrazione permettono di correlare correttamente i costi alle modalità di cura. Il trattamento degli effetti indesiderati e la loro incidenza reale producono costi che non possono essere ignorati.

Infine si richiama l'attenzione su una pratica non corretta e fuorviante: quella di utilizzare i valori estremi degli intervalli di confidenza dei dati di costo e di efficacia per impostare un rapporto e presentarlo come "ICER". Un simile calcolo non risulta possedere alcun significato o utilità operativa.

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

In primo luogo il problema della **trasferibilità** dei risultati di un'analisi alla nostra realtà lavorativa; di conseguenza una ulteriore domanda da porci dovrebbe essere la seguente: **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 individuale** di risposta alle terapie farmacologiche, che può dipendere anche da caratteristiche particolari della popolazione studiata (per es. classi di età, sesso, prevalenti patologie concomitanti). E qui emerge l'importanza del punto **1.** degli elementi chiave sopra elencati.

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

ESEGUIRE UN'ANALISI

A. –Valutazioni preliminari

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

- 1) Prospettiva.**- 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....).
- 2) Convenienza.**- 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.
- 3) Farmaci.**- 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.

- 4) **Dati.**- 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.
- 5) **Qualità di vita.**- 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.

B. - Il percorso

B.1 - 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.

B.2 - 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 (dei) farmaco(i) 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.

B.3 - 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 nella popolazione oggetto dello studio.
- ◆ 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.

B.4 – La raccolta dei dati di efficacia epidemiologica

È la parte dell'analisi più complessa e delicata e che richiede maggior tempo. I dati di efficacia devono provenire dalla popolazione di pazienti in esame ed essere generati nello stesso periodo di tempo cui si riferisce l'analisi. 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 provenienti da ambiti locali diversi da quello dell'analisi, da standardizzazioni o da pazienti teorici costruiti con modelli matematici, sono fuorvianti e possono dare valori di efficacia lontani dalla realtà.

B.5 – 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 metodologia usata. Anche questi dati vanno registrati in maniera anonima per ogni paziente con le stesse modalità della raccolta dei dati di efficacia.

B.6 – 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.

B.7 – I dati sui 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.

B.8 – 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:

$C_A = \text{Costo medio per paziente del trattamento A nel periodo di tempo considerato}$

$E_A = \text{Efficacia media per paziente del trattamento A nel periodo di tempo considerato}$

$C_B =$ 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 .

Se sono stati presi in esame più di due trattamenti si lavora per coppie di trattamenti.

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 ed adeguatamente lunghi (comunque compatibili con il periodo di osservazione prescelto), ma spesso così non è. Le analisi farmacoeconomiche, per la loro peculiare caratteristica e per lo scopo per il quale vengono impiegate, si occupano prevalentemente 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. E' importante, a questo punto, che il criterio per la valutazione dell'efficacia utilizzi unità di misura **numeriche** precise e di adeguata sensibilità.

1.- Pazienti che interrompono precocemente il trattamento

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 imputato a tutto il periodo di osservazione (es. 1 anno).

Dal punto di vista della valutazione di efficacia bisogna distinguere 4 gruppi:

- A) Interruzione per passaggio ad altro farmaco (associazione) non in esame
Viene assegnato il relativo punteggio di inefficacia
- B) Interruzione per passaggio ad altro farmaco (associazione) in esame
Si valuta l'efficacia al follow-up, a meno di ulteriore passaggio a farmaci non in esame.
- C) Interruzione definitiva per effetti indesiderati
Viene assegnato il relativo punteggio di inefficacia
- D) Interruzione per successo della terapia
Viene assegnato il relativo punteggio di efficacia

2.- Terapie multiple con elevato numero di farmaci e/o associazioni

I pazienti transitano spesso da un trattamento ad un altro per diverse ragioni (scarso controllo della malattia, 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 vengono effettuati tutti gli accertamenti di laboratorio previsti 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 assoluto potenzialmente diverso da quello reale,

si annulla questo elemento come costo differenziale nel rapporto costo/efficacia tra i vari trattamenti.

Per quanto riguarda la grande variabilità delle terapie si può tentare di raggruppare le associazioni entro un limitato numero di categorie 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 della nostra Università per una tesi di laurea, 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, ed impiegati 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 stragrande maggioranza dei casi.

3.- Unità di misura inverse

Può accadere che in una analisi si incontri una unità di misura che esprima 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 con i valori dell'Utility, che, ricordiamo, varia in maniera diretta ed assegna il valore **0** alla *morte o ass.* ed **1** al *massimo benessere*, ed 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 di conversione che converta il valore, trovato con il criterio HAQ, nel corrispondente valore di Utility.

Per esempio, posto β il valore di HAQ, si imposta

$$Utility = 1 - \frac{\beta}{3}$$

ESEMPI DI ANALISI FARMACOECONOMICHE

Analisi di 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 (tab.2) e considerati gli effetti indesiderati non come facenti parte dell'efficacia (efficacia clinica), ma come **costi**.

Pertanto si è proceduti ad effettuare una analisi **costo-minimizzazione**.

TITOLO: Morfina vs. ketorolac nella gestione del dolore acuto in P.S.
--

(Colombo G. et al; Farmacoeconomia e percorsi terapeutici, 1997)

- **Oggetto: il trattamento del dolore acuto in pazienti traumatizzati**
- **Alternative terapeutiche:**

Tab 1

	Vantaggi	svantaggi
morfina	Efficace, relativamente poco costosa	Dipendenza, gravi effetti indesiderati
ketorolac	Efficace; unico FANS Autorizzato per via e.v. in Questa indicazione	Minori effetti indesiderati

Dalla tabella 1 possiamo notare che ambedue i farmaci vengono considerati efficaci nel sedare il dolore acuti. La differenza risiede invece negli effetti indesiderati che, nel caso della morfina, oltre ad essere più gravi sono anche più numerosi e frequenti (tab. 4 e 5).

- **Scopo dello studio: 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**
- **Prospettiva dell'analisi: la struttura ospedaliera del SSN**

Metodo

- **Lo studio dello statunitense Rainer et al. (anno 2000) è di riferimento per i dati di efficacia e per le stime delle risorse consumate.**
- **Arruolati 148 pazienti:**
75 pazienti trattati con ketorolac e 73 trattati con morfina
- **Misurazioni dell'efficacia:**
 - ✓ **sollievo dal dolore misurato sulla scala VAS (Visual Analogue Scale)**

(scala da 0 a 100 dove 0 = nessun dolore e 100 = il peggior dolore possibile)

✓ **effetti collaterali dei due analgesici**

• **Valutazione dei costi:**

- ✓ **Costi diretti (costo di acquisto del farmaco, costo di preparazione e somministrazione dei farmaci, costo del personale sanitario, costo del trattamento delle reazioni avverse)**

Dati di efficacia (effectiveness)

Tab.2

	Ketorolac (n=75)	Morfina (n=73)	P - value
Valore medio del dolore (punteggio VAS)	41	36	0,52

Come si può notare 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.

Quale tipo di analisi applicare?

- **L'efficacia dei due farmaci nel sedare il dolore è risultata sovrapponibile. La maggior differenza riscontrabile negli *outcomes* riguarda la frequenza e la tipologia degli effetti indesiderati.**
- **Le differenze di costo riguardano il prezzo di acquisto del farmaco ed 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 ($C_A \neq C_B$; $E_A = E_B$)**

dati di COSTO

tab.3

	KETOROLAC N° 75		MORFINA N° 73	
	Per paziente	TOTALE gruppo	Per paziente	TOTALE gruppo
Prezzo del farmaco	€ 0,9	€ 67,5	€ 1,2	€ 87,6
Costo somministrazione	€ 1,7	€ 127,5	€ 3,4	€ 248,2
Costo totale	€ 2,6	€ 195	€ 4,6	€ 335,8

La morfina dimostra di possedere sia il *prezzo di acquisto* che il *costo della somministrazione* (tempo-infermiere, dispositivi medici ecc.) maggiore di quello del Ketorolac (€335,8 contro €195).

NUMERO E PERCENTUALE DI PAZIENTI CON EFFETTI COLLATERALI

Tab.4

	Ketorolac (n=75)		Morfina (n=73)		p
	N° EVENTI	%	N° EVENTI	%	
Totale	4	6	65	69	<0,001

Questa tabella 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).

Gestione degli effetti indesiderati

(nausea, vomito, flebite sono i più gravi nel braccio morfina)

tab.5

EVENTO AVVERSO	FARMACO	COSTO DEL FARMACO PER PAZIENTE	COSTO TEMPO INFERMIERI	COSTO TEMPO MEDICO	COSTO TOTALE PER PAZIENTE	INCIDENZA EVENTO	COSTO TOTALE EVENTI MORFINA
Nausea, vomito	Metoclopramide 10mg, 2 fiale	€ 0,53	€ 3,72	€ 7,75	€ 12	39 pazienti (53%)	€ 468
Flebite	Lasoven gel	€ 0,47	€ 3,4	€ 0	€ 3,87	20 pazienti (27%)	€ 77,4

Costo totale eventi MORFINA = € 545,5

Costo per paziente = € 7,5

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).

RISULTATI

Tab.6

	Ketorolac (n=75)		Morfina (n=73)		Differenza Ketorolac vs. Morfina
	€	%	€	%	
Costo della terapia Farmacologica (prezzo del farmaco)	67,5	32	87,6	10	- 20,1
Costo della somministrazione	127,5	68	248,2	28	- 120,7
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

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**.

E' evidente che la terapia con Ketorolac, a parità di risultati, è più conveniente.

@@@@@@@@@@@@@@

Analisi di Costo – efficacia

riduzione dell'incidenza di infezioni dopo taglio cesareo: effetti della profilassi antibiotica sulle risorse di un ospedale

(Mugford m, Kingston J, Chalmers I. BMJ 1989; 299:1033-6)

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 ed 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 antibiotico profilassi 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: **profilassi antimicrobica perioperatoria ed infezioni della ferita chirurgica negli interventi di taglio cesareo.**

Prospettiva dell'analisi: **reparto di ostetricia.**

Scopo dello studio: **con quale costo aggiuntivo l'antibiotico profilassi è in grado di ridurre l'incidenza dell'infezione della ferita chirurgica, e se ed a quali condizioni tale costo aggiuntivo possa essere considerato accettabile.**

Dimensioni dello studio: **6000 parti/anno
900 cesarei
8,4% tasso infezione
200 cesarei esaminati a campione**

Presupposti scientifici: **la profilassi antimicrobica riduce il rischio di infezione di una quota variabile tra il 50% e il 70%.**

Costo per paziente con e senza infezione e costo differenziale

Tab.1

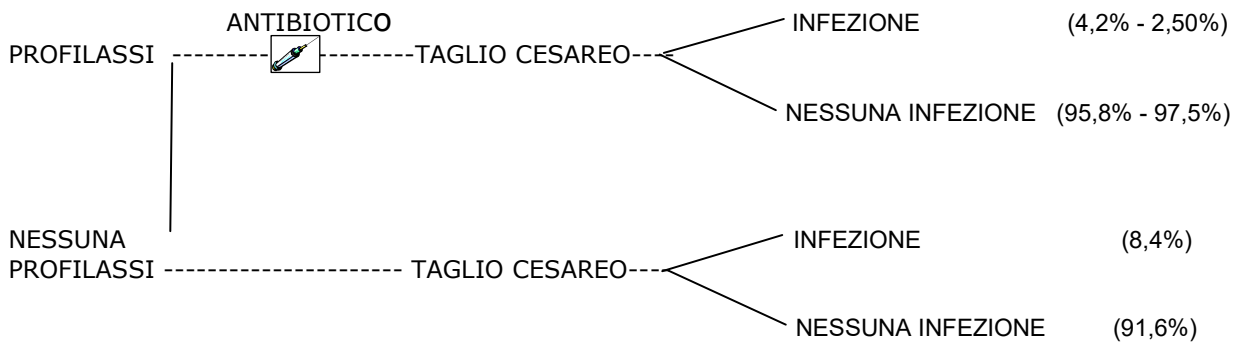
Paziente con infezione	Paziente senza infezione	Costo aggiuntivo per paziente dovuto all'infezione
€ 1975	€ 900	€ 1075

(medici, ostetriche, esami microbiologici, materiali di consumo, costi alberghieri, varie)

I conduttori dell'analisi, esaminando le cartelle cliniche dei 200 parti con taglio cesareo estratti a campione, hanno determinato i costi dovuti all'infezione tenendo conto dei costi del personale sanitario, degli esami microbiologici, dei materiali di consumo, dei costi

alberghieri e dei vari (amministrazione, fisioterapia, ecc.).

Considerando poi una ipotetica coorte di **100** pazienti hanno sviluppato un semplice albero decisionale:



Il costo incrementale è stato calcolato applicando la seguente formula:

$$\text{COSTO} = (\text{costo paziente senza infezione} \times \text{numero pazienti senza infezione}) + (\text{costo paziente con infezione} \times \text{numero pazienti con infezione})$$

Tenendo presente che il costo di un ciclo di profilassi antibiotica è di **€ 61** ed il tasso di infezione senza profilassi dell' **8,4%**, su **100** pazienti si ha:

1) Riduzione media rischio di infezione con antibiotico profilassi = 60%

→ **5** pazienti con infezione in meno (**3,4** paz. Sviluppano infezione)

- C_p = costo dei 100 pazienti profilassati
- C_\emptyset = costo dei 100 pazienti non profilassati

Si ottiene:

$$C_p = (\text{€ } 900 \times 96,6 \text{ paz. senza infezione}) + (\text{€ } 1975 \times 3,4 \text{ paz. con infezione}) + (\text{€ } 61 \times 100 \text{ pazienti profilassati}) = 86940 + 6715 + 6100 = \text{€ } \mathbf{99755}$$

$$C_\emptyset = (\text{€ } 900 \times 91,6 \text{ paz. senza infezione}) + (\text{€ } 1975 \times 8,4 \text{ pazienti con infezione}) = 82440 + 16590 = \text{€ } \mathbf{99030}$$

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

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

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%**.

2) Riduzione media rischio di infezione con antibiotico profilassi = 50%

→**4,2** pazienti con infezione in meno (**4,2** paz. Sviluppano infezione):

$$C_p^{50} = 86220 + 8295 + 6100 = \mathbf{100615}$$

$$\frac{C_p - C_\emptyset}{E_p - E_\emptyset} = \frac{\mathbf{1585}}{\mathbf{4,2}} = \mathbf{\text{€ } 377 / \text{paz}}$$

$$C_\emptyset = 82440 + 16590 = \mathbf{99030}$$

3) Riduzione *media* rischio infezione con antibiotico profilassi= 70%

→**5,9** pazienti con infezione in meno (**2,5** paz. Sviluppano infezione):

$$C_p^{70} = 87750 + 4937,5 + 6100 = \mathbf{98787,5}$$

$$C_\emptyset = 16590 + 82440 = \mathbf{99030}$$

$$\frac{C_p - C_\emptyset}{E_p - E_\emptyset} = \frac{\mathbf{-242,5}}{\mathbf{5,9}} = \mathbf{-\text{€ } 41 / \text{paz}}$$

Nel caso della riduzione del rischio del 70% si ha addirittura la sorpresa di una riduzione della spesa per paziente a fronte dei vantaggi derivanti dall'adozione della antibiotico profilassi. Si è quasi di fronte ad una CSA (cost saving analysis) che vede costi inferiori a fronte di una maggiore efficacia.

Farmaci biologici per l'artrite reumatoide: analisi farmaco-economica dei costi di terapia correlati all'efficacia clinica ed alla qualità della vita.

A.A. 2006-2007

Laureanda: Paola PILOLLA

Relatore: Chiar.mo Prof. Ugo TRAVERSA

Correlatori: Dott. Gregorio PAPADIA, Dott.ssa Pia MORASSI

Si vogliono valutare i costi, i benefici, in termini sia di Efficacia Clinica che di Qualità della Vita, ed i relativi rapporti costo-efficacia e costo-utilità per i trattamenti della AR 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 TNF α 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 di Cattinara, 97 donne e 15 uomini, per un totale di 112 pazienti. L'età

media è risultata essere di 59 anni. Si segnala che 11 pazienti hanno età compresa tra i 20 ed i 40 anni, e 27 tra i 70 e 90 anni in base ai criteri stabiliti dallo Studio Osservazionale ANTARES.

VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA

CRITERIO: *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.

Che esprime, in modo direttamente proporzionale, il grado di attività della malattia.

Una valore di **DAS28 <2,6** è indice di remissione di malattia.

Nella tabella che segue si esprime il giudizio qualitativo del valore differenziale del DAS28 viene definito secondo il criterio EULAR in base al valore del DAS28 finale raggiunto al completamento dei 12 mesi di terapia.

DAS28 finale	Δ DAS28 ($t_{12} - t_0$)		
	> 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

VALUTAZIONE DELLA QUALITA' DI VITA

CRITERIO: *Health Assessment Questionnaire (HAQ)*

20 quesiti su **8** categorie di attività quotidiane

Punteggio da **0** (esecuzione senza difficoltà) ---→ a **3** (esecuzione non possibile)

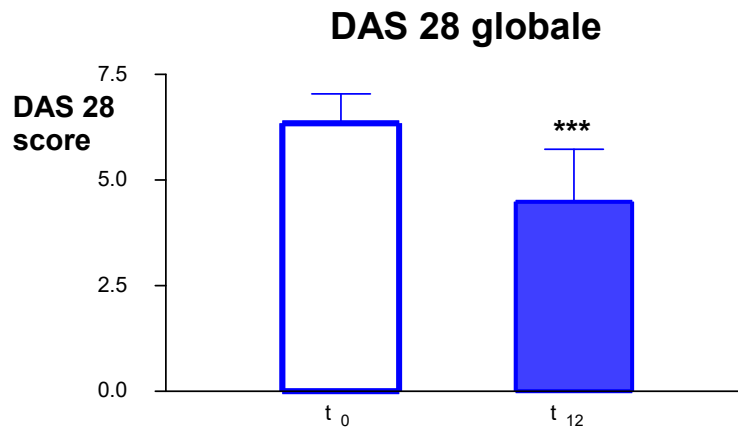
Il punteggio HAQ è inversamente correlato con i valori di *Utility* convenzionalmente utilizzati nell'analisi costo-utilità.

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:

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

RISULTATI

47 pazienti hanno assunto Infliximab, 29 pazienti Etanercept e 36 pazienti Adalimumab.

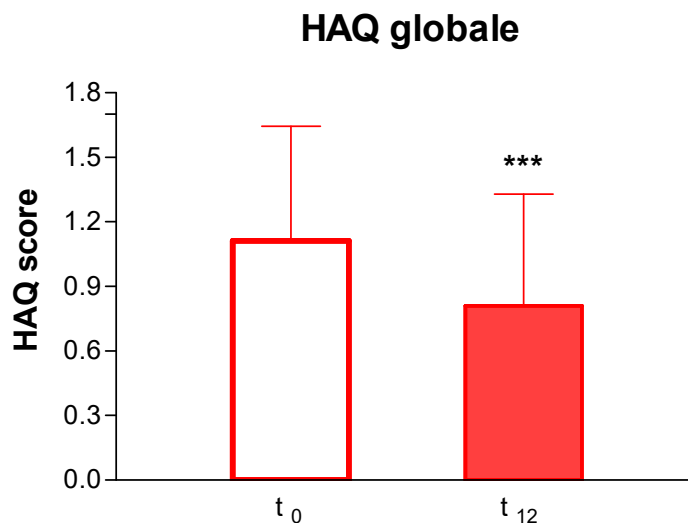


Dati globali dei tre farmaci biologici dei valori di DAS28 iniziale (t₀: prima dell'inizio della terapia) e di DAS28 attuale (t₁₂: al termine dei 12 mesi di terapia). **Alla diminuzione del valore di DAS28 corrisponde un miglioramento clinico dell'artrite reumatoide.**

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.

Infliximab riduceva 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.

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.**



Dati globali dei tre farmaci biologici dei valori di HAQ iniziale (t₀: prima dell'inizio della terapia) e di HAQ attuale (t₁₂: 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

Infliximab riduceva 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 migliore è la 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 ≤ 6 mesi il costo è considerato pari a 6 mesi di terapia. In caso di sospensione per remissione viene considerato il numero reale di somministrazioni del farmaco.

VALUTAZIONE COSTO/EFFICACIA

- **GLOBALE DELLA TERAPIA BIOLOGICA**

Costo totale medio per paziente/anno della terapia biologica.

Tipologia	Costo per paziente/anno
Farmaci biologici	€ 13.735,01
<i>Materiali per la somministrazione</i>	€ 1,41
<i>Personale medico</i>	€ 180,37
<i>Personale infermieristico</i>	€ 522,29
<i>Analisi di laboratorio</i>	€ 87,62
<i>Analisi radiologiche</i>	€ 40,50
<i>ADR</i>	€ 210,71
Totale	€ 14.777,91

DAS28: 1.85 = valore differenziale medio dell'efficacia clinica da t_0 a t_{12}

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

che rappresenta il costo specifico del miglioramento clinico 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.

INFLIXIMAB

Costo totale medio per paziente/anno della terapia con Infliximab.

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

Valore differenziale medio, da t_0 a t_{12} , del DAS28 = 1.80

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

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 ad €10.884,28.

ETANERCEPT

Costo totale medio per paziente/anno della terapia con Etanercept.

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

Valore differenziale, da t_0 a t_{12} , del DAS28 = 1.60

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

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 ad €11.320,68.

ADALIMUMAB

Costo totale medio per paziente/anno della terapia con Adalimumab.

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

Valore differenziale, da t_0 a t_{12} , del DAS28 = 2.14

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

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 ad €7.637,97.

Dall'esame dei singoli rapporti incrementali di costo/efficacia emerge che Infliximab ed Etanercept presentano un costo marginale praticamente uguale, hanno cioè lo stesso costo specifico del miglioramento clinico che inducono nel paziente (rispettivamente €8.767,89 ed €8.702,78 per paziente ogni incremento di 1 punto del valore di DAS28). Adalimumab, invece ha un costo marginale molto inferiore (€ 6.353,08/paz. per incremento di 1 punto di DAS28).



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).

Etanercept/Infliximab:

$$\frac{C_{\text{Etanercept}} - C_{\text{Infliximab}}}{E_{\text{Etanercept}} - E_{\text{Infliximab}}} = \frac{13.924,44 - 15.782,21}{1,60 - 1,80} = \text{€ } 9.288,85$$

Adalimumab/Infliximab

$$\frac{C_{\text{Adalimumab}} - C_{\text{Infliximab}}}{E_{\text{Adalimumab}} - E_{\text{Infliximab}}} = \frac{13.595,59 - 15.782,21}{2,14 - 1,80} = -\text{€ } 6.431,24$$

Etanercept/Adalimumab

$$\frac{C_{\text{Adalimumab}} - C_{\text{Etanercept}}}{E_{\text{Adalimumab}} - E_{\text{Etanercept}}} = \frac{13.595,59 - 13.924,44}{2,14 - 1,60} = - \text{€ } 609,00$$

COSTO INCREMENTALE DEL GUADAGNO DI EFFICACIA

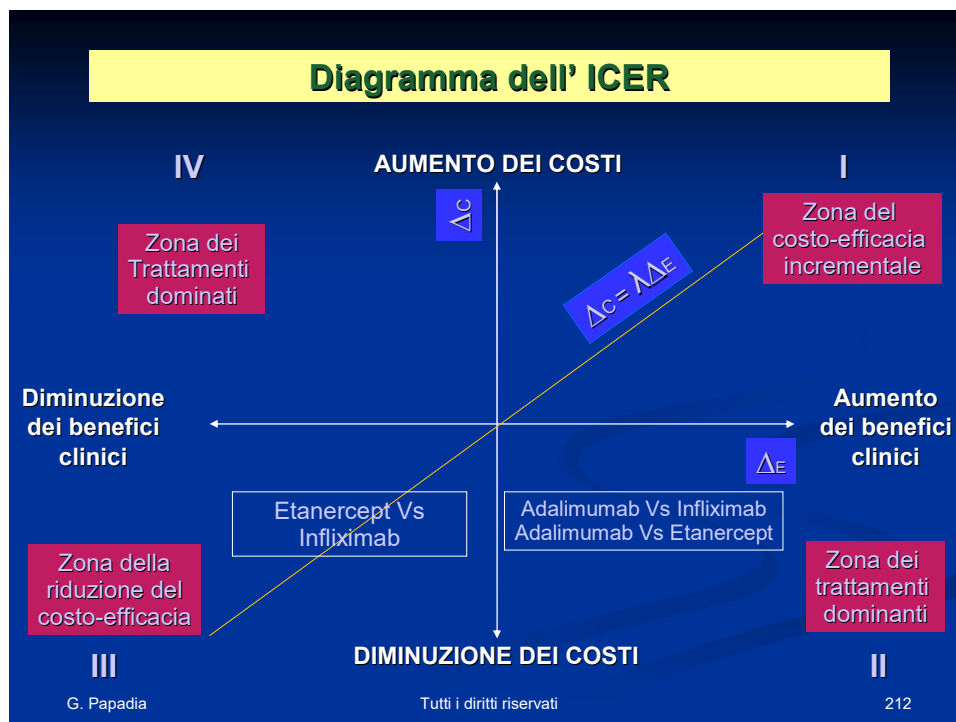
$$\text{Etanercept Vs Infiximab} = \text{€ } 9.288,85$$

(Risparmio con Etanercept rispetto ad Infiximab per paz. e per punto di DAS28 perso)

$$\text{Adalimumab Vs Infiximab} = - \text{€ } 6.431,24$$

$$\text{Adalimumab Vs Etanercept} = - \text{€ } 609,00$$

(Costo *incrementale* annuo per paziente e per Δ DAS28 = 1 guadagnato con un Adalimumab vs rispettivamente Infiximab ed Etanercept)



L'analisi incrementale ci dice che il rapporto Etanercept vs Infiximab si localizza nel terzo quadrante del diagramma dell'ICER in quanto il primo risulta meno efficace e meno costoso del secondo di € 9.288,85 per paziente e per e per punto di DAS28 perso. Adalimumab risulta invece dominante nei confronti sia di Infiximab che di Etanercept in quanto più efficace e meno costoso rispettivamente di € 6.431,24 e € 609,00 per paziente e per punto di DAS28 guadagnato.

Procediamo adesso a calcolare l'Incremental net Monetary Benefit di Etanercept vs Infiximab ponendo $\lambda = \text{€ } 40.000$ come valore-soglia per $\Delta \text{ DAS28} = 1$.

Con $\Delta C = - \text{€ } 9.288,85$ e $\Delta E = -0,2$ si ha: $\text{INMB} = \lambda \Delta E - \Delta C = 1.288,85$
 Dato che $\text{INMB} > 0$ Etanercept **prevale** su Infiximab.

VALUTAZIONE COSTO/UTILITA'

Comunemente nella valutazione Costo-Utilità l'esito si esprime in QALY (*Quality-Adjusted Life-Years*), cioè un anno di vita guadagnato pesato (moltiplicato) per il valore ottenuto di Utility. Per ottenere questo valore bisogna convertire il valore di HAQ a 12 mesi in Utility secondo la formula riportata più sopra nel paragrafo "valutazione della qualità di vita".

Conversione dei valori di HAQ finali nei rispettivi valori di Utility.

Farmaco	HAQ finale	Utility	Δ Utility
<i>Terapia biologica globale</i>	0,81	0,73	0,10
<i>Infiximab</i>	0,93	0,69	0,10
<i>Etanercept</i>	0,93	0,69	0,09
<i>Adalimumab</i>	0,58	0,81	0,11

● GLOBALE DELLA TERAPIA BIOLOGICA

$$\frac{14.777,91 \text{ €}}{0,10} = 147.779,10$$

Nella nostra indagine però il periodo di osservazione è di soli 12 mesi e non è stato pertanto possibile acquisire i dati di sopravvivenza; quindi al denominatore del rapporto è presente il solo guadagno di utility in un anno. Pertanto, se si considera €14.779,10 il costo medio sostenuto in un anno per paziente per guadagnare 0,10 QALY, il quoziente di **€147.779,10** indica il **costo medio annuo per paziente che teoricamente si dovrebbe sostenere per ogni QALY guadagnato.**

Ponendo al denominatore i limiti fiduciali al 95% del valore medio di Utility della terapia globale (0,6976 e 0,7625). Risulta così che l'intervallo di confidenza del costo specifico globale vada da un minimo di € 141.124,93 ad un massimo di € 154.433,27.

Si richiama l'attenzione sul fatto che i risultati della presente valutazione di Costo/Utilità così ottenuti possiedono esclusivamente un valore di confronto tra le tre terapie in quanto sono molto più elevati di quelli che avremmo ottenuto se la durata dell'osservazione fosse stata sufficientemente lunga da permettere di acquisire anche i dati di sopravvivenza, che

qui mancano al denominatore del rapporto. Infatti il valore di utility del denominatore sarebbe stato moltiplicato per un numero > 1 e il valore reale del risultato sarebbe stato sensibilmente più basso.

INFLIXIMAB

$$\frac{€15.782,21}{0,10} = 157.822,10$$

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 €147105,88 ad €168538,32.

ETANERCEPT

$$\frac{€13.924,44}{0,09} = 154.716,00$$

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 €139,381,40 ad €170.050,60.

ADALIMUMAB

$$\frac{€13.595,59}{0,11} = 123.596,90$$

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 €115.099,52 ad di €132.094,28.

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 nostro piccolo campione potrebbero essere ritenute rappresentative della media della popolazione.



RAPPORTO INCREMENTALE COSTO –UTILITA'

Il Rapporto Incrementale Costo-Utilità viene eseguito applicando l'ICER sulle medesime 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 Utility.

Etanercept vs Infliximab

$$\frac{C_{\text{Etanercept}} - C_{\text{Infliximab}}}{U_{\text{Etanercept}} - U_{\text{Infliximab}}} = - \text{€ } 3.160,10$$

Adalimumab vs Infliximab

$$\frac{C_{\text{Adalimumab}} - C_{\text{Infliximab}}}{U_{\text{Adalimumab}} - U_{\text{Infliximab}}} = - \text{€ } 21.866,20$$

Adalimumab vs Etanercept

$$\frac{C_{\text{Adalimumab}} - C_{\text{Etanercept}}}{U_{\text{Adalimumab}} - U_{\text{Etanercept}}} = - \text{€ } 18.760,10$$

DISCUSSIONE DEI RISULTATI

E' ormai scientificamente provato 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 ed al periodo di tempo nel quale vengono generati, e la loro trasferibilità sia tutta da valutare.

Nella realtà da noi osservata, la spesa globale annua per farmaci biologici per l'A.R. 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 clinica**.

A fronte di questi costi, i farmaci biologici hanno significativamente ridotto l'elevato grado di disabilità e, conseguentemente, i disagi ed i costi sociali con un buon profilo di sicurezza.

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 rapporti incrementali sono notevolmente più favorevoli per l'Adalimumab. Da queste valutazioni **Adalimumab** pare 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 guadagnato nel rapporto Costo-Utilità. Infatti tutte e tre le

analisi incrementali di Costo-Utilità indicano, per la terapia in esame, una riduzione di costi, delle entità indicate, per guadagno specifico di qualità di vita: Etanercept risulta più conveniente di Infliximab; Adalimumab più conveniente sia di Etanercept che di Infliximab.

In una proiezione ipotetica di costo, se tutti i 112 pazienti del nostro 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/anno della terapia con tutti e tre i farmaci. Se a questo aggiungiamo che la terapia con Adalimumab presenta una incidenza inferiore di reazioni avverse ed una migliore qualità della risposta clinica (EULAR), si potrebbe suggerire che la terapia con l'anticorpo monoclonale umanizzato potrebbe rappresentare la prima linea del trattamento dei pazienti con Artrite Reumatoide avanzata ed attiva da sottoporre a terapia biologica.



AVVERTENZE SULLA PROGETTAZIONE DEGLI STUDI IN FARMACOECONOMIA

Come abbiamo più volte 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 ed i relativi costi. In tal modo è possibile perseguire il risultato terapeutico liberando, per altri obiettivi, risorse che non si ha avuto necessità di 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 dovranno soltanto essere condotte con correttezza dal punto di vista tecnico - scientifico, ma dovranno utilizzare dati con caratteristiche tali da fornire, a chi ne usufruirà, informazioni concretamente utilizzabili che lo conducano ed ottenere i risultati economico-sanitari attesi nell'ambito del quale realmente opera.

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

A) che utilizzino dati di **efficacia** ricavati:

- da sperimentazioni cliniche controllate
- da Studi farmaco epidemiologici eseguiti su popolazioni ed in periodi di tempo diversi da quello di riferimento dell'analisi
- da ipotetiche coorti di pazienti costruite con modelli statistici

B) che utilizzino dati di **costo** rilevati:

- in maniera generale su aree molto vaste all'interno delle quali esistano forti differenze di carattere organizzativo, strutturale, culturale e finanche normativo
- In periodi di tempo molto diversi da quello osservato, per lontananza, condizioni economiche, clinico - sanitarie ed epidemiologiche
- da tariffari o da quote di rimborso teoriche che non rispecchiano il costo reale della prestazione, da listini indicativi che non riportano i prezzi realmente pagati.

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 molto poco utilizzata. Le motivazioni potrebbero essere ricercate nel fatto che spesso mancano le quattro condizioni che sono ritenute necessarie per un suo utilizzo:

1) ***Un processo decisionale trasparente***

E' importante sapere dove sono prese le decisioni, chi le prende e i meccanismi utilizzati per selezionare le diverse categorie di evidenze.

2) ***Chiari obiettivi politici***

Gli obiettivi politici del decisore hanno bisogno di essere chiariti e l'efficienza deve essere un criterio rilevante fra questi obiettivi.

3) ***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.

4) ***Incentivi appropriati***

Devono essere stabiliti degli incentivi appropriati per l'attuazione di quei trattamenti o programmi che possono condurre ad un utilizzo più costo-efficace delle risorse.

Dalla Farmacoeconomia alla Pharmaceutical Care

La valutazione economica e l'approccio integrato alle scelte farmacoterapiche.

Secondo le definizioni tradizionali, come abbiamo visto, la Farmacoeconomia è la 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 (inputs) e le conseguenze o esiti (outcomes) della terapia farmacologica"**. (N. De Nicola, M.J. Sucre, 2004)

Mette cioè in relazione i costi e gli effetti delle terapie farmacologiche.

Chi ha applicato la disciplina nell'ambito della propria attività lavorativa ed ha approfondito l'argomento, si rende facilmente conto che relazioni tra la farmacoeconomia e la farmacologia sono molto strette e le due discipline sono praticamente intrecciate quando si effettuano scelte farmacoterapiche secondo criteri razionali e trasparenti.

Emblematico è l'esempio dei protocolli terapeutici redatti tenendo conto di una molteplicità di fattori non solo clinici ma anche logistici ed economici, importanti anche nella modulazione dell'applicabilità dei protocolli medesimi ai singoli casi (Pharmaceutical Care).

Nella pratica, quindi, la valutazione farmacoeconomica arriva dopo la definizione del livello di efficacia della farmacoterapia, ed orienta la scelta, prendendo in considerazione tutti gli effetti che il farmaco esercita, non solo terapeutici e non solo sull'individuo, ma anche su gruppi di individui ed organizzazioni, sanitarie e non, che direttamente o indirettamente sono correlate con l'impiego dei farmaci.

La farmacoeconomia (come tutte le discipline economiche) orienta scelte (farmacoterapiche, nel nostro caso) e risorse verso alcune direzioni piuttosto che altre, e, così facendo incide sulle attività umane sia direttamente (*conseguenze*) che indirettamente (*costi*).

Il termine greco antico **oiko-vopia** stava ad indicare il **governo, l'amministrazione**, e, se cerchiamo nei moderni testi specializzati, troviamo che la definizione più completa di Economia è stata data, come più sopra ricordato, da **Lionel Robbins**: **"scienza che studia la condotta umana come una relazione tra scopi e mezzi scarsi applicabili ad usi alternativi"**.

Proviamo ora ad applicare questa definizione alle "condotte umane" relative alla scelta delle terapie farmacologiche, considerando come "scopi" l'efficacia dei farmaci, e come "mezzi scarsi applicabili ad usi alternativi" le priorità nell'allocazione delle risorse.

Di conseguenza, richiamandoci alla definizione di Farmacodinamica come **"disciplina che studia gli effetti dei farmaci sull'organismo umano"**, così possiamo definire la Farmacoeconomia:

"disciplina che studia gli effetti delle scelte farmacoterapiche sull'amministrazione delle risorse e sul funzionamento della società".

Si può a questo punto parlare di *AMMINISTRAZIONE* della risorsa "FARMACO", ovvero di: **Governo delle scelte farmacoterapiche ed amministrazione delle relative risorse.**

La FARMACOECONOMIA stabilisce così:

**SCELTE
PRIORITA'
COSTI - OPPORTUNITA'**

Ci accorgiamo in tal modo che le caratteristiche della Farmacoeconomia:

**efficacia ed efficienza della scelta terapeutica
multidisciplinarietà
attenzione rivolta al singolo paziente per la sua specifica patologia**

sono analoghe a quelli della **PHARMACEUTICAL CARE**: attività di *farmacia clinica* orientata al singolo paziente che il farmacista ospedaliero svolge a livello di Reparto mediante supporto di consulenza al medico e all'infermiere.

La *Pharmaceutical Care*, è il metodo di lavoro raccomandato dall'OMS e dall' U.E. per massimizzare la qualità delle cure ospedaliere e ridurre il Rischio di errori di terapia.

Pharmaceutical Care e Farmacoeconomia si possono considerare parte integrante dei metodi di **GOVERNANCE CLINICO -ASSISTENZIALE** più sopra richiamati.

Cioè dell'attività integrata di tutte le competenze che hanno un ruolo in sanità per la

ricerca della migliore efficacia degli interventi clinici attraverso l'ottimizzazione di costi e procedure.

Lo studio della Farmacoeconomia che tenga conto dei rapporti di questa disciplina con altre ad essa strettamente correlate, favorisce senz'altro la formazione di una capacità di analisi globale e di approccio critico ai problemi.

Risulta quindi superata la visione della Farmacoeconomia limitata ai costi-effetti, e l'interesse si estende a tutto ciò che costituisce **oiko-vopia**, toccando aspetti:

Tecnici Professionali Economici Terapeutici Sociali

La definizione integrata di FARMACOECONOMIA, in tal modo esplicitata, costituisce il punto di partenza per ribaltare l'approccio alla scelta dei farmaci (e del materiale sanitario di competenza), che, come da anni ben sappiamo, soffre del fuorviante criterio di valutazione *qualità-prezzo*, e sostituirvi il più complesso, ma più realistico, e scientifico, criterio **qualità-costo**.

Ma questo difficile passo non lo si può fare senza invertire l'infausta tendenza alla centralizzazione (regionale) degli acquisti del materiale sanitario, che permette una rapida e facile, quanto fittizia ed effimera, dimostrazione di risparmi effettuati.

Infatti, come sappiamo, i costi valutati sono specifici del *centro di costo* che li genera, e, di conseguenza, i risultati delle analisi costo - efficacia sono scarsamente trasferibili, se non a particolarissime condizioni, a realtà diverse.

Appare evidente che le valutazioni qualità-costo debbano essere effettuate in ogni singola struttura sanitaria autonoma ed i risultati non possano essere utilizzati attendibilmente per altre strutture ancorchè della stessa regione od area.

BLOGRAFIA

1. Robbins L. , *Sulla natura e l'importanza della scienza economica*, trad. di M. Berna, Torino, UTET, 1953¹, p. 20.
2. Arrow, Kenneth J. (1963). *Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care*, in: American Economic Review, n.5, 1963, pp. 941-973.
3. Friedman M., *Capitalism & Freedom*, Chicago, The University of Chicago Press, 1962¹, p.133.
4. Klarman H.E. *The Economics of Health*, Columbia University Press, New York 1965¹.
5. Legge 23 dicembre 1978, n. 833 "Istituzione del servizio sanitario nazionale", G.U. 28 dicembre 1978, n. 360, S.O.
6. Eiseberg J.M., *A Guide to the Economic Analysis of Clinical Practices*, in: JAMA, n.20, 1989, pp. 2879-2886.
7. Draugalis J.L.R., Bootman J.L., Larson L.N., McGhan W.F., *Farmacoeconomia: Lo Stato dell'Arte*, a cura di C. Lucioni, Milano, CIS, 1991¹
8. Benfield P., Chrisp P., *Imipenem/Cilastatin A Pharmacoeconomic Appraisal of its Use in Intra-Abdominal Infections*, in: PharmacoEconomics, n. 6, 1992, pp. 443-459.
9. Colombo G. et al., *Morfina vs Ketorolac nel trattamento del dolore acuto in pazienti traumatizzati: un'analisi di minimizzazione dei costi*, in: Farmacoeconomia e percorsi terapeutici, n.2, 2001, pp. 91-98.
10. Mugford M, Kingston J, Chalmers I. *riduzione dell'incidenza di infezioni dopo taglio cesareo: effetti della profilassi antibiotica sulle risorse di un ospedale*, in: BMJ, n. 299, 1989, pp.1033-1036.
11. Drummond, Stoddart, Torrance, *Metodi per la valutazione economica dei programmi sanitari*, a cura di V. Ghetti, trad. di M. Brusoni, Milano, Fondazione Smith Kline, 1993¹.
12. Raitano A., *Farmacoeconomia*, Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, 1994¹.
13. Mooney G., *Problemi chiave dell'economia sanitaria*, a cura di L. Garattini, trad. di P. De Compadri, Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, 1996¹.
14. Jefferson T., V. Demicheli, M. Mugford, *La valutazione economica degli interventi sanitari*, trad. di G. Lomolino, Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, 1998¹.
15. Cochrane A.L., *Efficienza ed efficacia*, trad. di M.E. Coffano, Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, 1999².
16. Berto P., *Corso di Farmacoeconomia*, Trieste, Azienda per i Servizi Sanitari n.1 Triestina, 23 novembre 2003.
17. Drummond M., *Valutazione economica in sanità. È veramente utile, o ci stiamo illudendo?*, in: "Economia & Politica del Farmaco", n.3, 2004, pp. 23-29.
18. Lucioni C., Ravasio R., *Valutazione economica di gemcitabina nel NSCLC: rassegna sistematica della letteratura*, in: PharmacoEconomics - Italian Research Articles, n.3, 2004, pp. 121-130.
19. Martino R., *Efficacy, safety, and cost-effectiveness of Amphotericin B Lipid Complex: a review of the literature*, in: Current Medical Research and opinion, n.4, 2004, pp.485-504.
20. Vasselli S., Filippetti G., Spizzichino L., *Misurare la performance del sistema sanitario*, Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, 2005¹.
21. Eandi M., Pradelli L., Zaniolo O., *Farmacoeconomia principi di base*, Torino, SEEd, 2006¹.
22. Trippoli S., Santarlasci B., Messori A., Scroccaro G., *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, n. 4, 2006, pp. 383 – 387.
23. Simbula S., Burchini G., Caccese E., Orsi C., Santarlasci B., Trippoli S., Messori A., *Definizione del prezzo dei farmaci e dei dispositivi medici innovativi sulla base del rapporto costo-efficacia: metodologia e situazioni di applicabilità*, in: Bollettino SIFO, n.5, 2007, pp. 211 – 215.
24. Laureanda: Pilolla P., Relatore: Traversa U., correlatori: Papadia G., Morassi P., *Farmaci biologici per l'artrite reumatoide: analisi farmacoeconomica dei costi di terapia correlati all'efficacia clinica ed alla qualità della vita*, tesi di Laurea in Farmacologia, Università degli Studi di Trieste, Facoltà di Farmacia, Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutica, A.A. 2006-2007.

25. Lucioni C.: *Farmacoeconomia significa risparmiare sul farmaco?* 63° Congr. Naz. FIMG – Villasimius, 5 ottobre 2008.
26. *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>> Sito consultato il 19/01/2013.
27. Laureanda: Sabbatini V., relatore: Magris M., correlatori: Musacchio M.T., Papadia G., *Indagine terminografica in italiano, tedesco ed inglese nell'ambito della valutazione economica in sanità: il caso della Farmacoeconomia*, tesi di Laurea in traduzione, Università degli Studi di Trieste, Scuola Superiore di Lingue moderne per interpreti e Traduttori, A.A. 2007-2008.
28. Sfriso P., Salaffi F., Bombardieri S., Canesi B., Montecucco C.M., Todesco S., *Profilo rischio-beneficio dei farmaci biologici nella pratica reumatologica. Da ANTARES a Monitor Net*, in: *Reumatismo*, n.2, pp. 77-84
29. Cergolon A., Bretagna G.: *Il valore educativo del capitale umano*, tesi di Dottorato di Ricerca in Scienze Pedagogiche, Università degli Studi di Bergamo, Facoltà di Scienze della Formazione, AA. 2008 – 2009.
30. Federici A., Damiani G., Davoli M., Marceca M., Mastrogiovanni P., Catalano N., Fattore G., Loiudice M., *Governo Clinico del farmaco*, Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, 2009¹.
31. Laureanda: Reghini V., relatore: Florio C., correlatori: Papadia G., Luzzati R., *Aspetti farmaco economici della terapia anti- HIV presso il Reparto di Malattie Infettive degli Ospedali Riuniti di Trieste*, tesi di Laurea in Farmacologia, Università degli Studi di Trieste, Facoltà di Farmacia, Corso di Laurea in Farmacia, A.A. 2009-2010.
32. Drummond M.F., Sculpher M.J., Torrance G.W., O'Brien B.J., Stoddart G.L., *Metodi per la valutazione economica dei programmi sanitari*, a cura di F.S. Mennini, A. Cicchetti, G. Fattore, P. Russo, Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, 2010³.
33. GARATTINI, L., KOLEVA, D., CASADEI, G., 2010, "L'applicazione dei modelli di Markov in farmacoeconomia", in *Quaderni di farmacoeconomia*, 12, 7 - 12
34. Laureanda: 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.
35. Laureanda: Roa A., relatore: Papadia G., *Valutazione critica degli studi di farmacoeconomia sulle campagne di vaccinazione*, Tesi di Laurea in Farmacoeconomia e Farmacoepidemiologia, Università degli Studi di Trieste, Corso di Studio in Farmacia, Anno Accademico 2012-2013.
36. Fornari C., tutor Valsecchi MG, *Metodi statistici per la valutazione costo-efficacia in HTA*, Tesi di Dottorato in Epidemiologia e Biostatistica, Università degli Studi di Milano - Bicocca, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Anno Accademico 2011-2012.
37. Armstrong EP., *Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types*, in: "Journal of managed care pharmacy: JMCP", 16(3), 2010, pp.217-30. Review.
38. Bhattacharyya S., Ghosh S., *Optimal control of vertically transmitted disease: an integrated approach*, in: "Computational and mathematical methods in medicine", 11(4), 2010, pp.369-87
39. Chaiyakunapruk N., Somkrua R., Hutubessy R., Henao AM., Hombach J., Melegaro A., Edmunds JW., Beutels P., *Cost effectiveness of pediatric pneumococcal conjugate vaccines: a comparative assessment of decision-making tools*, in: "BMC Medicine", 9, 2011, pp.53.
40. Drummond M., Chevat C., Lothgren M., *Do we fully understand the economic value of vaccines?*, in: "Vaccine", 25(32), 2007, pp.5945-57. Review.
41. Ehreth J., *The value of vaccination: a global perspective*, in: "Vaccine", 21(27-30), 2003, pp. 4105-17.
42. Farkouh RA., Klok RM., Postma MJ., Roberts CS., Strutton DR., *Cost-effectiveness models of pneumococcal conjugate vaccines: variability and impact of modeling assumptions*, in: "Expert review of vaccines", 11(10), 2012, pp.1235-47. Review
43. Favato G., Baio G., Capone A., Marcellusi A., Costa S., Garganese G., Picardo M., Drummond M., Jonsson B., Scambia G., Zweifel P., Mennini FS., *Novel health economic evaluation of a vaccination strategy to prevent HPV-related diseases: the BEST study*, in: "Medical Care", 50(12), 2012, pp.1076-85.

44. Gauvreau CL., Ungar WJ., Köhler JC., Zlotkin S., *The use of cost-effectiveness analysis for pediatric immunization in developing countries*, in: "The Milbank quarterly", 90(4), 2012, pp.762-90.
45. Griffiths UK., Miners A., *Economic evaluations of Haemophilus influenzae type b vaccine: systematic review of the literature*, in: "Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research", 9(4), 2009, pp.333-46. Review.
46. Ibuka Y., Paltiel AD., Galvani AP., *Impact of program scale and indirect effects on the cost-effectiveness of vaccination programs*, in: "Medical Decision Making: an international journal of the Society for the Medical Decision Making", 32(3), 2012, pp.442-6
47. Kaddar M., *Global Vaccine Market Features and Trends*, Presentazione World Health Organization, Geneva 2013, <who.int/influenza_vaccines_plan/resources/session_10_kaddar.pdf>, ultimo accesso il 9/03/2014
48. Kauf TL., *Methodological Concerns with Economic Evaluations of Meningococcal Vaccines*, in: "Pharmacoeconomics", 28(6), 2010, pp.449-61. Review.
49. Longfield K., Smith B., Gray R., Ngamkitpaiboon L., Vielot N., *Putting health metrics into practice: using the disability-adjusted life year for strategic decision making*, in: "BMC Public Health", 13 Suppl 2, 2013, pp.S2
50. Lucioni C., Ravasio R., *Come valutare i rischi di uno studio farmacoeconomico*, in: "PharmacoEconomics- Italian Research Articles", 4, 2004, pp.121-30
51. Ozawa S., Mirelman A., Stack ML., Walker DG., Levine OS., *Cost-effectiveness and economic benefits of vaccines in low- and middle-income countries: a systematic review*, in: "Vaccine", 31(1), 2012, pp.96-108. Review.
Plosker GL., *Pharmacoeconomic spotlight on rotavirus vaccine (Rotarix™) in the prevention of rotavirus gastroenteritis in developing countries*, in: "Paediatric Drugs", 14(6), 2012, pp.429-33
52. Plosker GL., *Pharmacoeconomic spotlight on rotavirus vaccine RIX4414 (Rotarix™) in developed countries*, in: "Drugs in R&D", 12(4), 2012, pp.239-44.
53. Rheingans R., Atherly D., Anderson J., *Distributional impact of rotavirus vaccination in 25 GAVI countries: estimating disparities in benefits and cost-effectiveness*, in: "Vaccine", 30 Suppl 1, 2012, pp.A15-23
54. Sassi F., *Calculating QALYs, comparing QALY and DALY calculations*, in: "Health Policy and Planning", 21(5), 2006, pp.402-8.
55. Taylor DC., Pawar V., Kruzikas DT., Gilmore KE., Sanon M., Weinstein MC., *Incorporating calibrated model parameters into sensitivity analyses: deterministic and probabilistic approaches*, in: "Pharmacoeconomics", 30(2), 2012, pp.119-26.
56. Yeh Wei-Shi., Armstrong E.P., Skrepnek G.H., Malone.D.C., *Peginterferon alfa-2a versus Peginterferon alfa-2b as Initial Treatment of Hepatitis C Virus Infection: A Cost-Utility Analysis from the Perspective of the Veterans Affairs Health Care System*, in: "Pharmacotherapy", 27(6), 2007, pp.813-824.
57. WHO, *Health statistics and information systems*, Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY) www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en, Sito consultato il 25/04/2014
58. WHO, *Progress toward poliomyelitis eradication: preparation for the oral poliovirus vaccine cessation era*, in: "Weekly Epidemiological Record", 79(39), 2004, pp.349-55
59. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2015;26:1547-73.
60. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017;28:2340-66.

Parte II

FARMACOEPIDEMIOLOGIA

La Farmacoepidemiologia è la disciplina che studia gli effetti terapeutici, i rischi e l'uso dei farmaci inteso sia come prescrizione che come assunzione, nelle reali condizioni di impiego, cioè quando l'uso dei farmaci è esteso a tutta la popolazione.

Gli effetti terapeutici (**effetti desiderati**) ed i rischi (**effetti indesiderati**: *collaterali, secondari e tossici*), vengono di norma indagati attraverso studi **osservazionali** che, in base alle linee guida previste dal D.L. 211/2003 e dalla Determina AIFA 20/03/2008, "Linee guida per gli studi osservazionali dei medicinali", devono avere le seguenti caratteristiche :

1. il farmaco deve essere prescritto all'interno delle indicazioni d'uso autorizzate all'immissione in commercio in Italia;
2. la prescrizione del farmaco fa parte della normale pratica clinica;
3. la decisione di prescrivere il farmaco al singolo soggetto deve essere del tutto indipendente da quella di includere il soggetto nello studio;
4. le procedure diagnostiche e valutative devono corrispondere alla pratica clinica corrente.

Il DM 30 aprile 2015 ha introdotto nel nostro ordinamento gli studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione definiti, nella normativa europea, **Post Authorisation Safety Studies** (Farmacovigilanza attiva).

Gli studi osservazionali si distinguono in due tipi: studi **osservazionali analitici** e studi **osservazionali descrittivi**.

1. Studi osservazionali analitici.

Indagano il rapporto causa/effetto tra i farmaci ed i relativi effetti indesiderati.

Non prevedono alcun intervento dello sperimentatore (il farmaco viene somministrato secondo le indicazioni registrate a tutti i pazienti che ne abbisognano).

Si dividono in studi di coorte e di caso-controllo.

a) studio di coorte

Esso consiste nel confronto della diversa incidenza di un determinato fenomeno (ad esempio un effetto indesiderato), fra il gruppo (coorte) esposto al fattore di rischio (farmaco) , ed il gruppo (coorte) non esposto.

Studio di coorte prospettico: si effettua seguendo nel tempo una popolazione selezionata (coorte), per osservare l'incidenza di un particolare evento.

Studio di coorte retrospettivo: condotto sulla base di documentazione raccolta in passato e, quindi, già esistente prima della decisione di iniziare lo studio: si tratta quindi di una ricerca d'archivio.

Rappresenta lo studio analitico più potente per valutare i fattori di rischio.

Lo studio di coorte ha lo svantaggio di essere di lunga durata, difficile, costoso e di non essere adatto per le malattie rare.

b) studio caso-controllo

Consiste nel confrontare un gruppo di soggetti che presentano, ad esempio, un determinato effetto indesiderato (casi) con un gruppo simile ma privo della stessa patologia (controlli – uno o più per ogni caso) e si valuta se ci sono state esposizioni al farmaco in studio. Si risale quindi dall'esito (ovvero la malattia) alla esposizione, valutando se c'è una differente incidenza di una determinata caratteristica (eziologia) fra casi e controlli. Gli studi caso controllo sono particolarmente utili quando il fine è indagare se vi è un'associazione tra un farmaco (o farmaci) ed uno specifico evento avverso raro, come pure i fattori di rischio per gli eventi avversi. Questi studi sono relativamente poco costosi. Sono di studi retrospettivi, in quanto l'esposizione non può non precedere l'esito. Questo tipo di studio può correlare solo **l'associazione**, ma non la **causalità**. Mancano quasi sempre dati obiettivi sull'esposizione dal momento che è riferita ad eventi del passato.

Molte sono le distorsioni possibili nella scelta dei casi, nella scelta dei controlli, nella obiettività dei dati sulla esposizione, negli atteggiamenti diversi degli osservatori nell'interpretazione dei dati.

2. Studi osservazionali descrittivi.

Hanno l'obiettivo di identificare un fenomeno, descriverlo, misurarne la frequenza e/o studiarne lo sviluppo e la distribuzione in differenti sottogruppi di popolazione, ma NON quello di stabilire la causa o i determinanti del fenomeno studiato.

Non prevedono alcun intervento dello sperimentatore. Vengono utilizzati anche per indagare la distribuzione, spaziale o temporale, delle **prescrizioni** dei farmaci e della loro assunzione da parte dei pazienti.

Il rapporto tra prescrizione del farmaco ed assunzione reale da parte del paziente nei modi e nei tempi prescritti, prende il nome di **aderenza terapeutica** (*compliance*).

Possono essere:

- a) a distribuzione spaziale, se descriviamo il fenomeno (prescrizione, esposizione ai farmaci, guarigioni, ADR) in uno o più ambiti nello stesso periodo di tempo
- b) ad andamento temporale, se descriviamo il fenomeno seguendone l'andamento nel tempo.

Gli studi osservazionali, in base al fattore "tempo", possono essere distinti in:

- 1) **longitudinali**, se si realizzano con dati ottenuti nel susseguirsi del tempo (studio retrospettivo o prospettico), che misurano quanti nuovi casi di un dato evento compaiono in un determinato lasso di tempo (*incidenza*)
- a) **trasversali**, (o di *prevalenza*) se si realizzano con dati ottenuti in un momento preciso. Si basano sull'osservazione di un fenomeno o di un evento clinico in un determinato periodo di tempo. Vengono utilizzati per studiare la *prevalenza* istantanea di una patologia, cioè il rapporto fra il numero di eventi sanitari rilevati in una popolazione in un definito momento (od in un breve arco temporale) e il numero degli individui della popolazione osservati nello stesso periodo.

Gli studi di farmacoepidemiologia che vengono di norma condotti prevalentemente dal farmacista sono quelli osservazionali sulle prescrizioni e sull'assunzione dei farmaci, cioè gli studi di **farmaco utilizzazione**.

Il Problema

La necessità di conoscere in che modo i farmaci vengono **utilizzati** (*prescritti* ed *assunti*) sorge a vari livelli e per differenti necessità da parte di vari soggetti.

Le industrie produttrici di medicinali sono state indubbiamente i primi soggetti a mostrare interesse per la rilevazione dei dati di *VENDITA* finalizzati a "capire" gli orientamenti del "mercato", ed il caso dei farmaci non fa certo eccezione.

Infatti i risultati di queste rilevazioni offrono utili indicazioni per aumentare la pressione del marketing, organizzare nuove campagne informative, operare scelte di produzione od orientare la "ricerca".

Naturalmente questi dati vengono forniti dai loro uffici commerciali e sono riferiti ai prodotti venduti alle farmacie private e pubbliche, attraverso i grossisti, ed agli ospedali.

L'obiettivo è quello di mantenere un livello di vendita tale da ricavare il massimo beneficio dagli investimenti effettuati
(*ottimizzazione degli investimenti* → **EFFICIENZA**).

Le prime rilevazioni effettuate utilizzavano l'unità di misura **monetaria**, oppure il numero di "pezzi", con riferimento alla confezione della specialità medicinale posta in commercio.

Fino agli anni '70 le graduatorie dei farmaci più venduti, gli andamenti temporali delle vendite, i confronti tra ambiti diversi venivano espressi in valore monetario. Infatti, come la farmacoeconomia insegna, la valutazione che al produttore interessava era esclusivamente di tipo COSTO/BENEFICIO, dove il beneficio è espresso in denaro.

L'obiettivo era esclusivamente quello di ottenere il massimo ritorno economico possibile dall'investimento.

Anche in ambito pubblico i consumi dei farmaci erano espressi in valore monetario perché l'approccio era esclusivamente di tipo ragionieristico e tendeva solo ad individuare grossolanamente il fabbisogno di risorse da destinare al settore farmaceutico.

Il Governo e gli Enti dell'assistenza sanitaria pubblica si basavano, per gli stanziamenti annuali, su quanto speso per l'acquisto di farmaci nell'anno precedente, aumentato, pressappoco, di una percentuale pari a quella dell'inflazione stimata del momento.

La dilatazione della spesa farmaceutica innescata, a partire dagli anni 70', dalla prima Riforma Sanitaria che in una prima fase di applicazione stabiliva per tutti la completa gratuità dei farmaci, unitamente alla prima presa di coscienza che neanche per la Sanità possono esistere risorse illimitate, ha indotto gli amministratori della Sanità Pubblica ad iniziare un percorso di qualificazione della spesa per farmaci, con lo scopo di operare delle scelte selettive che consentissero di graduare la concedibilità dei medicinali sulla base dell'individuazione di una scala di priorità delle patologie da trattare.

Si pose quindi il **problema** della rilevazione dei **dati di prescrizione** dei farmaci **concedibili**, della loro elaborazione ed interpretazione.

Anche in questo caso lo scopo era **economico**, cioè di *allocare* in modo *razionale* (cioè non indiscriminatamente, ma secondo criteri predefiniti) le *risorse* (denaro) disponibili.

Le informazioni

La fonte delle informazioni è la ricetta medica del SSN (oggi del SSR).
Dalla ricetta si possono infatti ricavare dati relativi a:

- medico
- paziente (CRA) e i dati anagrafici (sesso, età)
- quantità e qualità del prodotto farmaceutico prescritto
- patologia (a volte)

Dalla seconda metà degli anni '80, con l'ausilio dei sistemi informatici abbinati a sistemi di lettura ottica delle ricette, si cominciarono a ottenere informazioni sui farmaci prescritti dai medici nell'ambito del Prontuario Terapeutico Nazionale.

Per ogni principio attivo si ricavano così :

- numero di prescrizioni complessivo,
 - per medico
 - per assistito/assistibile
 - per sesso
 - per fasce di età,
 - per dosaggio
 - per forma farmaceutica
 - per patologia (eventuale)
 - ecc.....

L'elaborazione di questi dati permette di ottenere **indicatori di quantità:**

1. indicatori dei fenomeni *generali* di *prescrizione* e di *spesa*
(n° totale di ricette; n° totale di prescrizioni; spesa totale, per ricetta, per prescrizione)
2. indicatori di *prescrizione* e di *spesa* relativi ai *farmaci*
(n° prescrizioni per p.a.; spesa per p.a.; pp.aa. maggiormente prescritti)
3. indicatori di *prescrizione* e di *spesa* relativi ai *medici*
(n° di prescrizioni/medico; n° pp.aa. prescritti/medico; spesa/medico; spesa/p.a./medico)
4. indicatori di *prescrizione* e di *spesa* relativi agli *utenti*
(n° prescrizioni/assistito o assistibile; n° pp.aa./assistito; spesa/assistito)

Ma anche **indicatori di qualità:**

- indicatori dei *principi attivi* a maggior *incidenza* di prescrizione
- indicatori dei *farmaci maggiormente prescritti per fasce di età*
- indicatori dell'*efficacia non dimostrata*
- indicatori del *me-too* e del *rapporto costo efficacia*
- indicatori delle *novità* e delle *pseudonovità*

Le rilevazioni possono essere effettuate, oltre che per principio attivo anche per categorie farmacologiche utilizzando le codifiche MINSAN-CoDiFa o, oggi, la classificazione internazionale **ATC**.

La classificazione **Anatomica Terapeutica Chimica** suddivide tutti i medicinali in gruppi a

seconda dell'*organo* o *apparato* sul quale esercitano il loro effetto terapeutico. All'interno di ognuno di questi gruppi i medicinali vengono ulteriormente classificati in base al loro effetto *terapeutico*. Infine ogni categoria, omogenea per effetto terapeutico, viene suddivisa in base alla *formula chimica* dei principi attivi.

E' articolata su 5 livelli:

1° livello:	gruppo anatomico principale	(es., N – Sistema Nervoso)
2° livello:	gruppo terapeutico principale	(es., N05 – Psicolettici)
3° livello:	sottogruppo terapeutico	(es., N05B – Ansiolitici)
4° livello:	sottogruppo terapeutico/chimico	(es., N05BA – Derivati benzodiazepinici)
5° livello:	sottogruppo chimico	(es., N05BA01 – Diazepam)

Questi dati si rivelano di grande utilità per comprendere i fenomeni di prescrizione dei farmaci e modulare di conseguenza in maniera mirata la destinazione delle risorse (fasce di concedibilità dei farmaci del Prontuario Terapeutico nazionale).

Naturalmente dobbiamo tener presente che questi dati riguardano i farmaci che il medico **prescrive**, ma non sappiamo quanti dei farmaci **prescritti** vengano realmente **assunti**. Quindi, a parte casi particolari (malattie croniche o gravi), i dati così ottenuti ci danno informazioni molto precise sul **comportamento prescrittivo**, ma non altrettanto sulla morbilità della popolazione o sul reale **consumo** di farmaci.

Comunque ci si accorse, fin dall'inizio delle rilevazioni, che nei comportamenti prescrittivi esistevano vaste aree di problematicità che si discostavano spesso notevolmente dall'*"atteso"* e richiedevano approfondimenti ed interventi "culturali" anche di una certa incisività.

D'altra parte le unità di misura con le quali queste rilevazioni vengono espresse non sono omogenee e quindi scarsamente confrontabili.

Per esempio in n° di "confezioni" o n° di "pezzi" (scatole, flaconi, fiale), oppure in unità fisiche (grammi, milligrammi, unità di principio attivo), oppure ancora in valore monetario.

E' perciò necessario individuare una unità di misura che svincolata dal costo e dalla specifica formulazione commerciale e che consenta di ottenere dati comparabili a livello nazionale ed internazionale

L'unità di misura

Le unità di misura teoricamente utilizzabili per i dati di prescrizione farmaceutica sono: il numero di "pezzi", il numero di prescrizioni, la quantità totale di principio attivo espressa in peso (mg., g, ecc.), la spesa, la dose definita giornaliera o **DDD (Defined Daily Dose)**. Il **conteggio del numero dei pezzi** è il modo più semplice per misurare il consumo dei farmaci, ma risente di alcuni limiti. Per uno stesso principio attivo le preparazioni in commercio possono differire per numero e dosaggio di unità posologiche contenute: per es. la ranitidina esiste in confezioni da 10 o 20 compresse da 300mg o da 20 compresse da 150mg; e la prescrizione dell'una o dell'altra confezione sarà calcolata sempre come un pezzo ma comporterà un diverso numero di dosi unitarie fornite al paziente. Anche il confronto tra un antibiotico orale ed uno parenterale (molecole diverse all'interno di uno stesso gruppo terapeutico) può offrire una misura distorta dell'esposizione ad un

farmaco della popolazione. Ad esempio nel confronto tra l'amoxicillina per os e la piperacillina, nel primo caso una confezione assicura alcuni giorni di terapia, nel secondo caso potrebbero essere necessarie più confezioni per un solo giorno di terapia.

Il **conteggio del numero di prescrizioni** potrebbe fornire una stima abbastanza esatta del numero di soggetti diversi trattati. Tuttavia l'esistenza di vincoli amministrativi, come la limitazione del numero di confezioni per ricetta, fa sì che i pazienti trattati durante un periodo ricevano un numero di prescrizioni che può variare in funzione della durata di terapia che una data confezione può coprire.

Inoltre sia i pezzi che le prescrizioni non si prestano a confronti tra paesi diversi per via delle differenze di confezionamenti e delle modalità di ricettazione.

L'uso delle **unità di peso** (grammi, milligrammi, ecc.), se da un lato consente di confrontare il consumo di principi attivi singolarmente considerati, non è idoneo a rappresentare altrettanto correttamente il consumo all'interno di uno stesso gruppo terapeutico perché la potenza farmacologica delle varie molecole è talora molto diversa.

Infatti i dati di confronto basati sul **volume economico** della spesa originata dal consumo dei farmaci non danno un'idea esatta della quantità di farmaci consumati (o prescritti) poiché i prezzi di uno stesso prodotto sono diversi da Paese a Paese e, nel medesimo paese, da un periodo di tempo all'altro e dall' "anzianità" del prodotto.

La Dose Definita Giornaliera (DDD = Defined Daily Dose)

- Storia

Concettualmente presente nei primi studi di **Drug Utilization** in Scozia e nell'Irlanda del Nord a partire dal 1962, la D.D.D. fu formalmente definita, nel 1970, dall'International Working Group on Drug Utilization, costituitosi, l'anno precedente, durante il simposio di Oslo ed inserito ufficialmente all'interno dell'OMS dal 1979 con il nome di Drug Utilization Research Group (DURG)..

Nel 1975 il Norwegian Medicinal Depot (Ufficio centrale dei farmaci) pubblicò la prima lista delle DDD dei farmaci presenti nel mercato norvegese.

Nello stesso anno si costituì il Nordic Council on Medicines che, a partire dal 1976 elaborò con regolarità statistiche sui consumi dei farmaci nei 5 Paesi aderenti (Danimarca, Finlandia, Islanda, Norvegia e Svezia). Il **Nordic Drug Index with DDD** era contenuto nel 2° dei due volumi di statistiche pubblicate, per la prima volta nel 1979, con il titolo di "Nordic Statistic on Medicines" e conteneva la lista delle DDD dei farmaci registrati nei 5 Paesi.

Nel 1982 il Nordic Council on Medicines ha pubblicato la seconda edizione di questo rapporto che, nel terzo volume, riporta i criteri di base per la definizione della classificazione Anatomico-Terapeutico-Chimica (ATC) utilizzata nelle statistiche.

Le pubblicazioni del N.C.oM. rappresentano di fatto la fonte metodologica ufficiale di riferimento (raccomandata dal DURG) per qualsiasi Paese che voglia fare analisi di consumo dei farmaci in DDD, confrontabili a livello internazionale.

- Definizione e calcolo

La **DDD** o **Defined Daily Dose** di un farmaco è il

Dosaggio medio giornaliero, espresso di norma in unità ponderali, quando il farmaco è impiegato per quella che è la sua principale indicazione nel paziente adulto.

La DDD è una unità tecnica di misura che permette confronti tra le prescrizioni di farmaci di ambiti territoriale diversi e, all'interno dello stesso ambito territoriale, tra periodi di tempo diversi, indipendentemente da tipi di *confezionamenti, dosaggi ponderali, composizione delle unità* e variazioni di *prezzi*.

In nessun modo si considera la DDD come dose "raccomandata" del farmaco, ma è solamente un valore medio stabilito in maniera arbitraria, in funzione:

1. delle raccomandazioni del produttore,
2. delle raccomandazioni dei libri di testo
3. dell'esperienza accumulata con ciascun prodotto

Tale unità di misura è ormai universalmente accettata come metodo di riferimento e viene raccomandata dall'OMS per gli studi di farmacoepidemiologia.

E' quindi un valore *convenzionale*, stabilito in campo *internazionale* che esprime i *consumi* dei farmaci in termini di *giornate di terapia prescritte* mediamente in una *popolazione*.

Una volta nota la quantità di farmaco – espressa di norma in grammi o in milligrammi - presente in una determinata confezione, è possibile risalire al numero di DDD presenti in quella confezione:

quantità totale di principio attivo presente nella confezione = N° di DDD presenti nella confezione
valore della DDD del principio attivo

Naturalmente la quantità totale di principio attivo deve essere espressa nella stessa unità di misura nella quale è espressa la DDD di quel p.a.

Es.

Una confezione di Amoxicillina capsule contiene 12 capsule da 1G

La DDD dell'Amoxicillina è di 2G

Perciò si otterrà: $\frac{12 \times 1G}{2} = \frac{12}{2} = 6$ DDD per ogni confezione

Ciò significa che ogni confezione contiene 6 giornate di terapia (o 6 trattamenti giornalieri).

Ma il semplice calcolo del numero assoluto di DDD per ogni principio attivo è scarsamente significativo se non è in qualche modo legato alla realtà nella quale si esegue la rilevazione.

Si è quindi pensato di inserire la DDD in una formula che concretizzasse questo legame ed esprimesse i dati ottenuti in:

Numero di DDD/1000 abitanti/die

Cioè il **numero di trattamenti giornalieri**,

di **un determinato farmaco**,
che vengono **quotidianamente prescritti**
ogni **1000 abitanti**
in un **ambito determinato**.

La formula da applicare è la seguente:

$$\frac{(\text{N}^\circ \text{ DDD per confezione}) \times (\text{N}^\circ \text{ confezioni prescritte}) \times 1000}{(\text{popolazione di riferimento}) \times (\text{giorni di riferimento})}$$

Il risultato corrisponde al numero di pazienti, su ogni mille abitanti, che ogni giorno ha ricevuto, o riceve, almeno un trattamento con il farmaco in esame.

Es:

- β) Se vengono venduti o prescritti in **6 mesi** (180 giorni) **77.302 g** di **Ranitidina**,
 χ) la cui DDD è stata stabilita di **0,3g**,
 δ) in una popolazione di circa **300.000** abitanti, avremo:
 ε)

$$\text{DDD}/1000\text{paz./die} = \frac{77.302}{0.3} \times \frac{1000}{180 \times 300.000} = 4.77$$

Questo valore indica che teoricamente 4,8 persone su 1000 assumono ogni giorno la dose definita di Ranitidina (o, quanto meno, che a 4,8 persone su 1000 viene prescritta la dose giornaliera di ranitidina).

In tal modo i dati di prescrizione di un farmaco vengono espressi come **esposizione teorica** della popolazione al farmaco medesimo.

A titolo esemplificativo si riporta nella **tab. I** il calcolo del numero di DDD presenti in alcune confezioni di una specialità medicinali contenenti *verapamile*.

Tabella I. Calcolo delle DDD contenute nelle varie confezioni di verapamil

Confezione	Quantità di principio attivo	DDD	N° DDD per confezione
Isoptin press-30 cpr 240 mg	7,200 g	0,240 g	30
Isoptin retard-30 cpr 120 mg	3,600 g	0,240 g	15
Isoptin-30 conf, 40 mg	1,200 g	0,240 g	5
Isoptin-30 conf, 80 mg	2,400 g	0,240 g	10
Quasar-30 cpr 240 mg	7,200 g	0,240 g	30

Nella **tab. II** si riporta un esempio di calcolo delle DDD/1000ab/die dello stesso principio attivo prescritto in un anno in una determinata popolazione.

Tabella II. Esempio di calcolo delle DDD/1000 abitanti/die di un principio attivo

verapamil (ATC: C08;DDD = 0,24g) consumate in una popolazione in un anno.

Confezione	N° DDD per confezione	N° pezzi prescritti	N° DDD prescritte	DDD/1000 abitante/die
Isoptin press-30cpr 240mg	30	81.197	2.435.910	1,71
Isoptin retard-30cpr 120mg	15	178.847	2.682.705	1,88
Isoptin.30 conf, 40mg	5	22.908	114.540	0,08
Isoptin-conf,80mg	10	193.184	1.931.840	1,36
Quasar-30cpr 240mg	30	10.019	300.570	0,21
Totale Verapamil		486.155	7.465.565	5.24

La tabella II indica che 5,24 abitanti su 1000 hanno ricevuto ogni giorno, nel corso di quell'anno, almeno 1 dose giornaliera di verapamile; cioè, nel periodo di tempo e nell'ambito territoriale osservato, sono stati teoricamente trattati con *verapamile* 5,24 abitanti su 1000.

Se si vuole ottenere una stima più precisa del valore assoluto si può calcolare il valore numerico delle DDD riferendolo al numero degli *assistibili* anziché al numero degli abitanti (*assistiti*), cioè al numero degli abitanti che hanno ricevuto, nel periodo di tempo considerato, almeno una prescrizione.

In tal caso però, la DDD ridurrebbe il suo valore come indicatore di confronto, ed inoltre, dal momento che la quota di assistibili in rapporto alla popolazione totale, varia, a seconda delle zone, in ragione di molti fattori (età media, patologie ambientali, ecc.), ciò introdurrebbe dei bias che richiederebbero degli elementi di correzione difficilmente valutabili.

- La DDD come indicatore di confronto

La prima caratteristica di questo strumento è quella di rendere confrontabili i dati rilevati in ambiti diversi, ovvero della **confrontabilità**.

Infatti dal momento che il valore di ogni DDD è stabilito in modo univoco per ogni farmaco in campo internazionale, le rilevazioni ed i confronti eseguiti con questo strumento evidenziano immediatamente le differenze di prescrizione e di esposizione al farmaco della popolazione tra le realtà osservate o tra periodi di tempo diversi.

Al rilevatore, in questo caso, non interessa tanto individuare quale sia la reale esposizione della popolazione al farmaco medesimo, ovvero quanti siano i pazienti che assumono o ai quali viene prescritto il farmaco, ma si pone come obiettivo quello di individuare le *differenze* di prescrizione tra *due o più aree* che presentino caratteristiche di omogeneità.

Una volta effettuate le *rilevazioni*, si procede ad elaborare i dati per ottenere una *descrizione* della situazione, (per es. mettendo in rapporto i dati con la popolazione "pesata", per fasce di età, sesso, patologia ecc.).

Si ricercano quindi le eventuali differenze tra le aree. Se vengono individuate si identificano come "problema" da approfondire con strumenti specifici (studi di prevalenza, indagini epidemiologiche ecc.).

Analogamente si possono effettuare rilevazioni nella stessa area ma in periodi di

tempo diversi.

Ciò consente di osservare come variano le prescrizioni nel tempo, giungendo fino ad un vero e proprio monitoraggio se si organizzano rilevazioni con adeguata periodicità. Anche queste informazioni hanno lo scopo di individuare "problemi" meritevoli di ulteriore approfondimento specifico.

E' inoltre possibile eseguire monitoraggi di più aree contemporaneamente ed ottenere informazioni sulla variabilità prescrittiva relativa.

Esempio tipico è la rilevazione dei consumi dei farmaci **ipnoinducenti**.

Le eventuali differenze che possono essere rilevate tra due o più aree contigue sono in un primo momento pesate in rapporto ad eventuali particolarità della popolazione osservata (per es. elevata incidenza di popolazione anziana).

Quindi vengono formulate ipotesi (per es. diverso approccio medico al problema del sonno).

Si effettuano quindi indagini specifiche, anche a campione, utilizzando strumenti che ci permettono, ad esempio, di individuare la diagnosi.

Ripetendo nel tempo le rilevazioni si può monitorare l'andamento delle prescrizioni e si può accertare se ed in quale misura queste si sono modificate dopo, ad esempio, interventi di tipo formativo volti a modificare l'approccio terapeutico.

- La DDD come indicatore epidemiologico

Nel caso di farmaci che presentano una **unica** o un **numero limitato di indicazioni**, con un **intervallo posologico limitato**, utilizzati **cronicamente** o per periodi prolungati, il valore di esposizione teorica della popolazione è molto vicino a quello reale ed assume una elevata **significatività epidemiologica**.

In questo caso l'esposizione stimata per mezzo della DDD è sovrapponibile, o si avvicina molto, alla prevalenza d'uso che può essere calcolata, utilizzando però anche il codice assistito, contando il numero di soggetti che nel periodo studiato hanno ricevuto almeno una prescrizione del farmaco in esame, ed esprimendo il valore come percentuale sulla popolazione di riferimento.

Infatti se consideriamo, ad esempio, i farmaci che presentano come unica indicazione quella di antitubercolari, è facilmente intuibile non solo che il valore di esposizione ottenuto corrisponde al valore reale, ma anche che *tutto* il farmaco prescritto viene sicuramente utilizzato dai pazienti.

Di conseguenza, nel caso in specie,

la quota teorica rilevata di popolazione esposta al farmaco corrisponde alla quota reale di popolazione affetta dalla patologia per la quale quel farmaco è registrato.

Rilevazioni in aree diverse ci forniscono una vera e propria *mappatura* della patologia osservata.

Anche in questo caso rilevazioni ripetute nel tempo possono fornirci l'indicazione di come quella malattia si evolve nel tempo dal punto di vista epidemiologico.

Se invece studiamo farmaci utilizzati per brevi periodi, come gli **antibiotici**, la stima di esposizione ottenuta su un periodo sufficientemente lungo, un anno per esempio, è più bassa di quella ottenuta con la prevalenza d'uso, perché otterremo una buona stima di esposizione media giornaliera che però non tiene conto del numero di **soggetti diversi** che si sono **succeduti nel tempo** nel ricevere il farmaco.

Infine possiamo avere la stima del rischio, cui è esposta la percentuale di popolazione

che riceve il farmaco, derivante dal grado di "sicurezza" del farmaco stesso (*indice terapeutico, effetti tossici, reazioni avverse*).

- La DDD come indicatore di appropriatezza

L'incidenza delle malattie sulla popolazione viene rilevata con molti strumenti di epidemiologia clinica, quindi sono spesso noti, e a volte molto precisi, i dati sulla distribuzione di alcune malattie, specialmente quelle croniche, tra la popolazione.

Di conseguenza in molte rilevazioni di epidemiologia del farmaco si può ipotizzare un "risultato atteso". Si può cioè stabilire a priori, sulla base dei dati di *morbilità*, cosa, entro certi limiti, ci si può attendere dai dati di rilevazione delle prescrizioni farmaceutiche.

Gli scostamenti dall' "atteso", vengono valutati quantitativamente, eventualmente ricalcolati in base al *peso* della popolazione osservata (una popolazione con elevata incidenza di anziani consumerà presumibilmente più farmaci), e definiti come "problema", cioè descritti qualitativamente e quantitativamente, motivati, corredati da ipotesi e da metodologie di approfondimento.

In tal caso la rilevazione epidemiologica assume il valore di vero e proprio indicatore della **appropriatezza prescrittiva**.

Un **esempio** emblematico è quello dei farmaci "**coadiuvanti cerebrovascolari**" o "**cerebroattivi**" i quali, con **terminologia ignota** ai testi di farmacologia più accreditati, promettevano, fino a qualche tempo fa, non ben identificati effetti benefici sul funzionamento del sistema nervoso centrale, specialmente dopo traumi di varia origine.

In realtà le indicazioni terapeutiche si basavano su presupposti teorici derivati da risultati di studi biologici in vitro o farmacologici su animali da esperimento. Limitati e poco convincenti apparivano gli scarsi studi clinici condotti, tra l'altro, con metodologie alquanto approssimative.

Per converso promettevano risposte a situazioni patologiche non trattabili farmacologicamente anche perché molto genericamente definite e ad eziologia ignota.

Possiamo classificarli al punto 3 e 4 dell'elenco degli indicatori di qualità in quanto, oltre a non aver mai fornito una dimostrazione scientifica di efficacia clinica, questo gruppo si arricchiva periodicamente di prodotti praticamente analoghi, ma sempre più costosi.

Nella sola provincia di Udine, nel 1991, per questa categoria di farmaci, si spesero, senza contare la spesa ospedaliera, oltre £ 8.800.000.000, corrispondenti a 10 DDD/1000/die: cioè *almeno* un abitante su 100 assumeva ogni giorno *almeno* una dose di questi prodotti. Pari a ca £ 2010/DDD (siamo nel 1991!).

Alcuni anni fa i *gangliosidi*, che da soli erano responsabili del 50% circa della spesa per l'intera categoria, vennero ritirati dal commercio, prima in Germania e poi in tutti gli altri Paesi europei, per alcune gravi reazioni indesiderate che avevano condotto a morte i pazienti.

Un'altra caratteristica interessante della DDD è quella di poter fornire con assoluta precisione i **valori relativi di prescrizione** di ogni singolo principio attivo rispetto al totale delle prescrizioni dei principi attivi della categoria di appartenenza, ovvero di una singola categoria rispetto al totale delle prescrizioni farmaceutiche. Questi valori sono rappresentati come percentuali di trattamenti giornalieri del p.a. o della categoria terapeutica interessata, sul totale dei trattamenti.

Infatti, rilevando il numero di trattamenti giornalieri per ogni p.a., possiamo conoscere

quale è la distribuzione percentuale di tali trattamenti, e, di conseguenza, la distribuzione percentuale dei pazienti trattati con quei pp.aa.

► Possiamo riportare come **esempio** una delle prime esperienze pilota effettuate nella Regione Veneto verso la fine degli anni '80.

Per l'analisi furono scelte tre categorie di farmaci per i sottoelencati motivi:

A- **antiulcera**: presumibile sovrautilizzazione rispetto all'epidemiologia extraospedaliera.

B- **agenti inotropi positivi**: basso indice terapeutico, orientamento a limitare le indicazioni cliniche.

C- **antidepressivi**: tendenza a medicalizzare con farmaci a tossicità importante, grosse implicazioni sul piano socio-culturale.

Furono scelte 3 USL: 2 piccoli centri con bacini di utenza differenti dal punto di vista socio-economico, ed 1 grossa città capoluogo di provincia. In tal modo si cercò di dare la massima rappresentatività alla popolazione di tutta la Regione.

La popolazione oggetto della rilevazione fu divisa in due fasce di età:

≥18anni; ≥ 40 anni .

La ragione di ciò appare evidente se si considera che l'*incidenza* delle patologie trattate con i farmaci osservati è molto *diversa* nelle due fasce di età.

I dati di prescrizione furono rilevati durante l'intero anno **1986** .

I confronti furono effettuati tra le 3 USL e, globalmente, tra le 3 USL ed il SSN Svedese. Possiamo quindi stabilire che in uno studio come questo la DDD assume rilevanza come

- **indicatore di confronto** (confronti tra i dati di prescrizione di differenti realtà nazionali ed internazionali)
- **indicatore di esposizione** (gli agenti inotropi positivi vengono prescritti a pazienti con patologie ben precise. Il dato di esposizione ci dà la misura delle valutazioni rischio/beneficio effettuate dai medici prescrittori).

Riportiamo di seguito una tabella relativa ai dati rilevati degli **agenti inotropi positivi**.

La differenza tra il dato relativo all'*esposizione* della popolazione al farmaco e la *distribuzione percentuale* (tra parentesi) delle prescrizioni dei farmaci inotropi positivi risulta chiara dalla seguente tabella:

pp.aa.	USL 1	USL 2	USL 3	SVEZIA
	DDD /1000 abitanti/die			(%)
Digossina	24 (73)	44 (90)	27 (74)	21 (92)
Metildigossina	8 (24)	4 (9)	8 (23)	-
Altri	1 (3)	1 (1)	2 (3)	2 (8)
Totale inotropi	33 (100)	49 (100)	37 (100)	23 (100)

Commento:

L'USL 1 e l'USL 3 presentano valori di esposizione praticamente uguali (33‰ e 37‰ globalmente e 24‰ e 27‰ per la digossina), così come la medesima incidenza percentuale presentano le DDD prescritte dei vari principi attivi all'interno del gruppo terapeutico.

L'USL 2 presenta invece un valore di esposizione globale al gruppo (49‰) che è quasi il

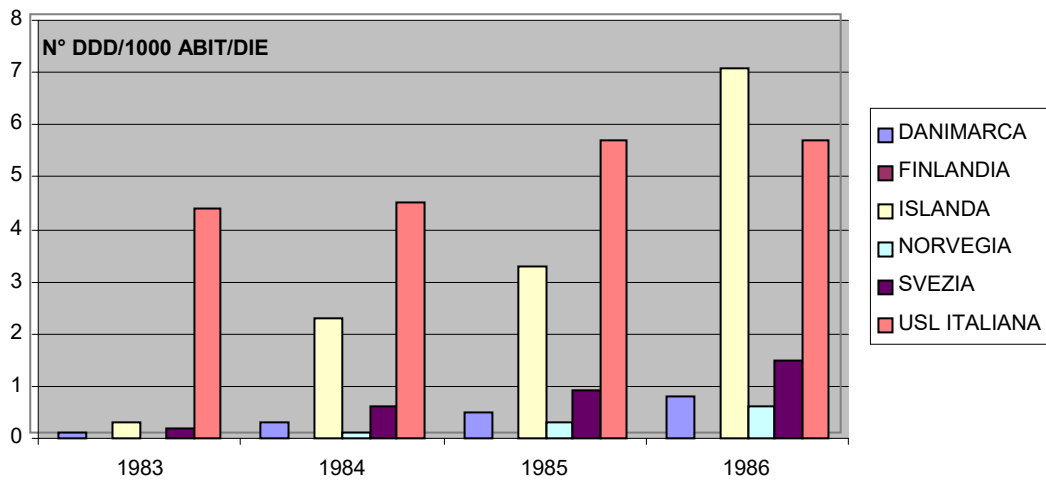
50% superiore a quello delle altre due USL. Inoltre la distribuzione percentuale delle DDD di digossina prescritte raggiunge il 90%, contro il 73-74% delle altre due USL.

Si nota invece che l'esposizione globale della Svezia è notevolmente inferiore a quella delle USL italiane con meno della metà dei soggetti esposti, se si paragona alla USL 2, anche se è molto vicina a quest'ultima per ciò che riguarda la frequenza delle DDD di digossina prescritte.

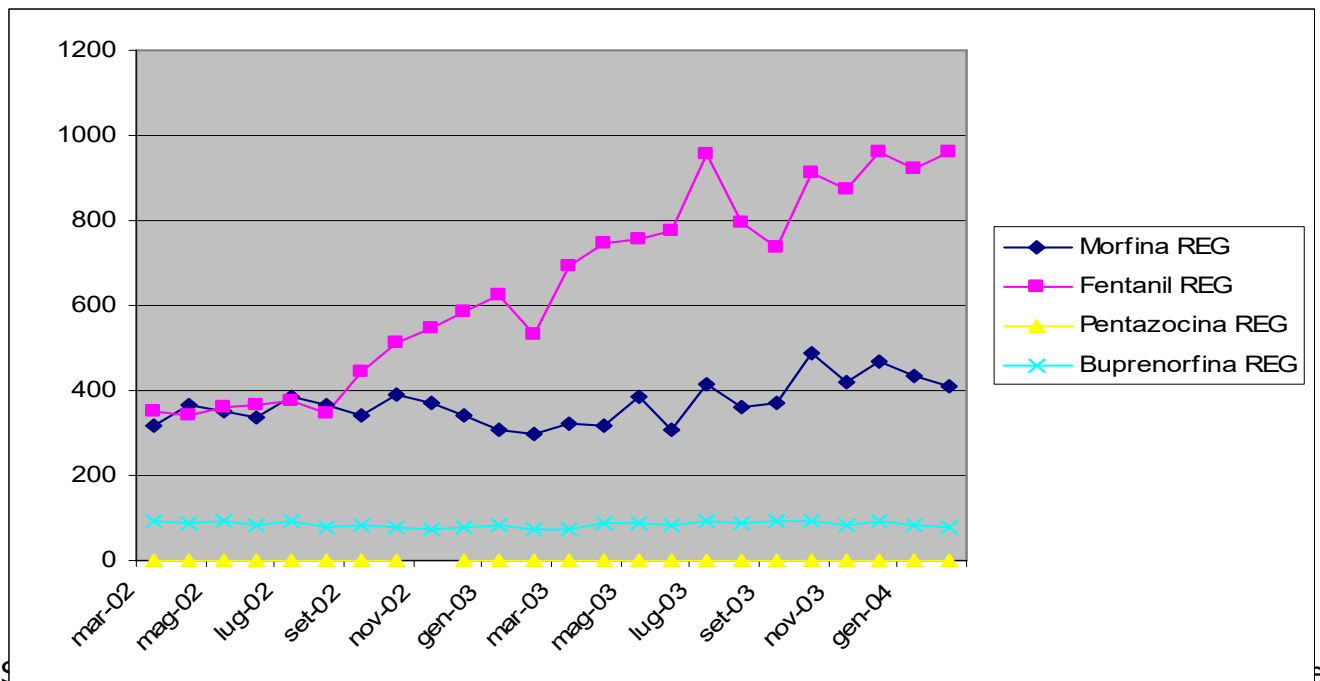
Completamente assenti, invece, le prescrizioni di metildigossina.

Altro esempio di confronto internazionale sono i dati dei farmaci anti H2 riportati nella tabella in basso che paragonano le prescrizioni in una USL (ora ASL) italiana con cinque nazioni europee.

CONFRONTO INTERNAZIONALE: ANTI - H2



Nel grafico seguente è stato invece monitorato l'andamento delle prescrizioni di oppiacei indicati nella terapia del dolore acuto e cronico, spedite dalle farmacie convenzionate della Regione Friuli Venezia Giulia dal maggio 2002 al gennaio 2004. I valori sono espressi in DDD/100.000 abitanti.



prescrizioni di fentanile (transdermico) che si è aggiunto alle prescrizioni degli altri oppiacei rimaste sostanzialmente invariate o incrementate di poco (morfina).

Sicuramente questo fenomeno è stato facilitato dalla nuova normativa sulla prescrizione di farmaci stupefacenti nella terapia del dolore e dalla disponibilità della nuova formulazione transdermica del fentanile.

Un esempio di uso delle DDD come indicatore di appropriatezza lo si può ritrovare in analisi che confrontano la tipologia delle prescrizioni con linee guida accreditate.

Se assumiamo come appropriato un uso dei farmaci inibitori di pompa protonica (IPP) *non inferiore alle quattro settimane* (note AIFA), noi possiamo rilevare la percentuale di prescrizioni non corrispondenti, per difetto, a questa indicazione.

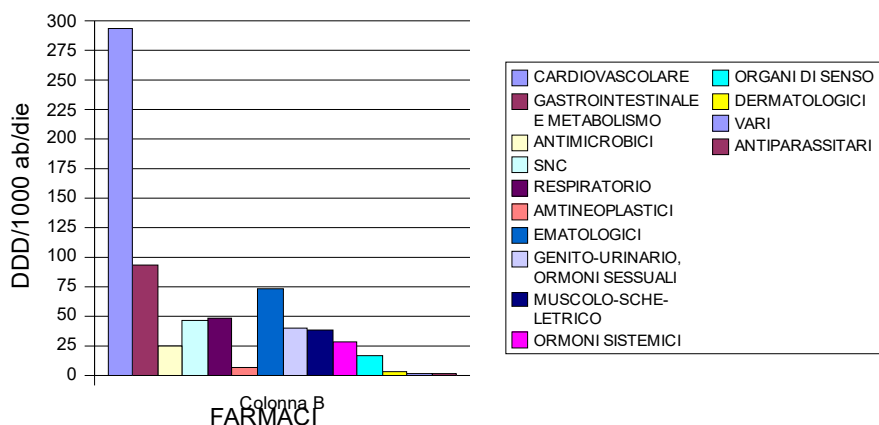
Una analisi del genere è stata effettuata dalla Regione Toscana nel 2005 in tutte le sue ASL. Il risultato è stato una media regionale del **34,1%** di prescrizioni inappropriate (min. 30,8%, max. 38,7%).

Il sistema di rilevazione dell'uso dei farmaci in DDD/1000ab/die viene utilizzato anche dall'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) che, nel giugno 2006, ha pubblicato il sesto Rapporto Nazionale, riferito all'anno 2005, su una popolazione di 26 milioni di abitanti.

Le dosi giornaliere di farmaco prescritte a carico del SSN nel 2005, sono state 807, con un incremento del 39% rispetto al 2000.

Di seguito sono riprodotti due grafici riguardanti alcune elaborazioni dei dati pubblicati.

CONSUMO FARMACI PER CATEGORIE TERAPEUTICHE

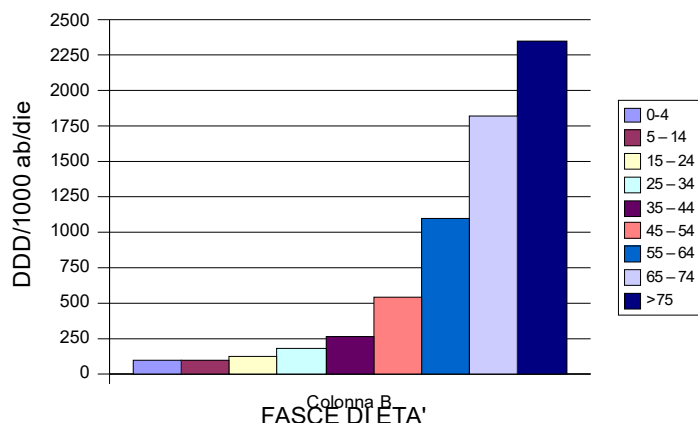


Questo grafico riporta la distribuzione delle prescrizioni di farmaci suddivise per categorie terapeutiche.

I farmaci del sistema cardiovascolare con 392,2 DDD/1000 ab/die, rappresentano da soli circa la metà delle dosi giornaliere prescritte, con un aumento, rispetto al 2004, di circa il 4%. I farmaci del sistema gastrointestinale con 92,9 DDD/1000 ab/die, si trovano al secondo posto e rappresentano l'11% delle dosi. Rispetto al 2004 risultano in crescita i consumi dei farmaci del SNC, dei farmaci ematologici, degli antagonisti dell'angiotensina II, dei bifosfonati per la prevenzione dell'osteoporosi, degli analgesici oppiacei.

Sugli stessi dati raccolti si può eseguire una stratificazione per fasce di età, ottenendo un grafico come quello seguente.

CONSUMO DI FARMACI PER FASCE DI ETÀ



Si può notare che un *assistibile* con oltre i 75 anni ha un consumo di farmaci circa 10 volte superiore alla fascia di età 25 - 34.

Altre stratificazioni comprendono:

spesa pro capite,

spesa pro capite per fascia di età,

spesa per fascia di età / DDD per fascia di età

costo medio di una dose prescritta

disaggregazione per sottoclassi e singoli principi attivi

- Limiti della DDD come unità di misura

I limiti risiedono nella sua propria caratteristica intrinseca di **Valore Medio Convenzionale**.

In molti casi la rilevazione non rispecchia necessariamente, come già detto, l'esatto valore numerico della popolazione esposta. Infatti:

A) - Le prescrizioni che si discostano, nella dose prescritta, dai valori della DDD possono produrre una *sovra stima* (scostamento in eccesso) o una *sotto stima* (scostamento in difetto) della popolazione esposta.

B) - Non è possibile tener conto del numero di soggetti diversi che si sono succeduti nel tempo nel ricevere il farmaco, per cui non si può trarre alcuna indicazione al riguardo.

C) - I valori espressi sono usualmente rapportati alla popolazione in generale, mentre la prescrizione di alcuni farmaci è talora concentrata su specifici gruppi o fasce di età. A ciò si può ovviare attraverso una rilevazione più mirata, oggi possibile con i moderni sistemi informatici e di rilevazione ottica ed utilizzando appositi archivi contestati informatici (C.R.A.).

D) - Non tiene conto delle associazioni di due o più farmaci. Infatti nel caso di prescrizioni di più farmaci ad un medesimo paziente, gli individui esposti risultano tanti quanti sono i farmaci prescritti ed esposti ad un numero di DDD percentualmente inferiore.

E) - Non sempre tutti i farmaci prescritti e prelevati in farmacia sono poi utilizzati dai pazienti.

Infatti questa metodologia non può in alcun modo essere impiegata, di norma, tranne i casi sopra ricordati, per ottenere dati epidemiologici di *utilizzo*.

Il problema del consumo dei farmaci prescritti è essenzialmente un problema di *aderenza terapeutica (compliance)*.

Ciononostante dal punto di vista delle rilevazioni di epidemiologia del farmaco questa metodologia è la migliore che oggi si conosca. Se la si utilizza per le sue caratteristiche proprie, come più sopra descritto, essa risulta utilissima per:

- **eseguire confronti**
- **monitorare le prescrizioni**
- **rilevare l'appropriatezza prescrittiva**

Oggi la rilevazione tramite il sistema delle DDD è associato alla classificazione A.T.C. e rappresenta una vera e propria metodologia standard per la valutazione dei consumi-prescrizioni dei farmaci.

Il suo scopo è essenzialmente quello di individuare i problemi per affrontarli con strumenti di indagine specifici quali *indagini di prevalenza, audit clinici*.

La Farmacoepidemiologia in ospedale

Nel 1987 la SIFO – Società Italiana di Farmacia Ospedaliera pubblicò il primo Studio Italiano sulla Profilassi Antibiotica in Chirurgia (SIPAC).

L'obiettivo era quello di ottenere una rilevazione sull'impiego degli antibiotici in profilassi perioperatoria negli ospedali pubblici italiani aderenti allo studio. Contemporaneamente i risultati venivano posti a confronto con l'*atteso*.

Allo studio aderirono 34 ospedali e furono osservati 706 pazienti suddivisi equamente tra interventi "puliti" (profilassi non necessaria) ed interventi "contaminati" (profilassi indicata).

Oltre alla somministrazione o meno della profilassi, si rilevava:

- 4- Tipo di antibiotico
- 5- Modalità di somministrazione
- 6- Tempi e durata della somministrazione

Il risultato fu che una corretta profilassi antibiotica veniva effettuata solo nell' **8,6%** (!) dei casi.

Questo è un tipico esempio di studio di approfondimento effettuato a seguito di rilevazioni farmaco epidemiologiche che evidenziano un "problema".

Come già detto si evidenzia un "problema" quando vi siano:

- **DIFFERENZE** tra due ambiti diversi ma di caratteristiche omogenee
- **VARIAZIONI** tra due periodi di tempo diversi nello stesso ambito
- **SCOSTAMENTI** da ciò che si ritiene il *Gold Standard*

In Ospedale la rilevazione farmacoepidemiologia con il metodo delle DDD assume particolare importanza perché offre al farmacista ed alla direzione medica informazioni preziose per la Governance Clinico - Assistenziale (Clinical Governance).

Clinical Governance: ricerca della migliore efficacia degli interventi clinici attraverso l'ottimizzazione di costi e procedure.

- Obiettivi della farmacoepidemiologia ospedaliera

1.- Descrizione molto attendibile della situazione epidemiologica

Infatti si può ragionevolmente ritenere che tutti i farmaci richiesti alla Farmacia Ospedaliera siano somministrati ai pazienti ricoverati, pertanto il dato di esposizione è molto più vicino al dato di morbilità di quanto non lo sia quello della rilevazione sul territorio, acquistando un maggior significato come *indicatore epidemiologico*.

Oggi comunque, il sistema di finanziamento degli Ospedali prevede il rimborso, da parte delle Regioni, mediante un sistema basato sulla comunicazione da parte degli ospedali del tipo e del numero delle prestazioni effettuate utilizzando una classificazione che associa ad ogni patologia un costo ospedaliero ben definito.

Questo sistema, detto delle DRG (Diagnosis Related Group) permette altresì di stabilire con assoluta precisione il numero e la tipologia di patologie trattate da un determinato ospedale.

2.- Verifica dell'appropriatezza prescrittiva

Il confronto tra i dati provenienti dalle DRG e quelli delle rilevazioni farmacoepidemiologiche permette di ottenere una stima precisa dell' *appropriatezza prescrittiva*, cioè dello scostamento dall' *atteso* delle prescrizioni di farmaci (*indicatore di prescrizione*).

Si può facilmente comprendere come questo tipo di valutazione possa essere, in ospedale, molto più attendibile che sul territorio.

Infatti la verifica dello *scostamento da indicazioni o linee guida* di trattamenti farmacologici o profilattici è ormai molto comune in ospedale.

E' tipico il caso della verifica dell'impiego appropriato degli antibiotici nella *profilassi antimicrobica perioperatoria* per la quale ormai si è concordi, in campo internazionale, sul tipo di antibiotici da usare, a seconda della tipologia di interventi operatorio, modalità e tempi di somministrazione.

3.- monitoraggio delle variazioni reali dell'uso dei farmaci

Possiamo affermare che in ospedale il dato di prescrizione corrisponde con ottima approssimazione al dato di *utilizzo* (tutti i farmaci prescritti vengono, verosimilmente, somministrati).

Le rilevazioni eseguite nel tempo con adeguata regolarità e frequenza (a seconda della tipologia di farmaci), permettono di eseguire monitoraggi, se non di tutti, almeno dei farmaci che per costo, pericolosità o per particolari indicazioni danno il "polso" dell'attività clinica.

In particolare possono essere individuati:

- **-variazioni importanti di morbilità.**

Tipico il caso dell'epidemia di influenza di qualche anno fa che fece registrare una impennata di ricoveri di persone anziane non vaccinate con conseguente picchi di consumo di cefalosporine di III^a generazione per trattare le complicanze batteriche respiratorie.

- **-outbreak di infezioni ospedaliere.**

Le “epidemie” di infezioni ospedaliere (si calcola che ve ne siano una ogni 20.000 ricoveri) sono caratterizzate da infezioni di germi tipicamente “ospedalieri” (gram negativi, gram positivi multiresistenti) che fanno registrare picchi di consumo di antibiotici specifici classificati di III^a scelta.

Per esempio casi diffusi di mediastiniti in cardiocirurgia (infezione del mediastino susseguente ad infezione della ferita chirurgica) si “manifestano” con picchi di consumi di *vancomicina*, un antibiotico glicopeptide che è attivo sui germi gram positivi meticillino resistenti.

- **modifica di orientamenti terapeutici**

Da qualche anno le Autorità Sanitarie in Italia si sono impegnate, attraverso l’adozione di adeguate normative in campo nazionale e progetti regionali specifici (progetto “Ospedale senza Dolore” Regione F.V.G.), in una azione volta a favorire l’uso di oppiacei nel dolore acuto e cronico.

L’efficacia (ed il successo) di questa iniziativa, peraltro molto articolata, è stata seguita e documentata con il monitoraggio continuo dell’impiego di una appropriatamente selezionato gruppo di analgesici (oltre ad indagini di prevalenza specifiche). Questo monitoraggio ha rilevato il costante aumento dell’uso di oppiacei in ospedale fino a raggiungere, di recente, livelli vicini a quelli “attesi”.

4.-valutazione comparativa dei costi di terapia (solo farmaci)

Risulta chiaro che, una volta nota la quantità ponderale di principio attivo che viene mediamente usata in una giornata di terapia, sia facile determinarne il costo. Si possono quindi paragonare i costi delle terapie farmacologiche paragonando i costi delle giornate di terapia. (naturalmente sappiamo dalla *farmacoconomia* che, per un paragone corretto, dovremmo definire tutti i costi,; *diretti, indiretti, sanitari e non, generali*).

5.-Confronti con altre realtà

I confronti possono essere effettuati tra due o più Unità Operative omogenee (per esempio tra UU.OO. di Chirurgia Generale o di Medicina Generale che trattino la medesima tipologia di patologie), tra due o più Ospedali di caratteristiche similari, o tra UU.OO. analoghe di Ospedali diversi (per esempio tra UU.OO. di Ortopedia di più Ospedali a caratteristiche simili).

- Gli strumenti di rilevazione

Come già accennato la realtà ospedaliera è molto diversa da quella del territorio.

Non soltanto perché, come già detto, tutto il farmaco prescritto viene realmente somministrato, ma anche perché operiamo in un ambiente controllato e di estensione notevolmente più ridotta. Soprattutto l’ordine di grandezza della popolazione ospedaliera è notevolmente più piccolo di quella del territorio, pertanto lo strumento di rilevazione deve essere adeguato.

Infatti in ospedale le rilevazioni vengono effettuate in

DDD / 100 pazienti / die

Che rappresenta il

- *numero di trattamenti giornalieri*
- *somministrati (o prescritti) quotidianamente*
- *ogni 100 pazienti ricoverati*

Il valore si ricava dalla formula:

$$\frac{\text{Q.TA farmaco}}{\text{DDD}} \times \frac{100}{T \times L \times F}$$

Dove:

Q.TA farmaco = quantità di farmaco prescritta (o richiesta alla farmacia ospedaliera, o utilizzata) nel periodo di osservazione considerato, espressa nella stessa unità ponderale della DDD

DDD = valore numerico della DDD del farmaco oggetto della rilevazione

T = periodo di osservazione, espresso in giorni;

L = numero di posti letto;

F = percentuale media di occupazione durante il periodo di tempo considerato

Si ottiene quindi il numero di trattamenti giornalieri che ogni giorno vengono somministrati ogni 100 pazienti presenti in ospedale. Cioè la

percentuale di pazienti trattati con quel determinato farmaco.

Come abbiamo già detto, questo dato di *esposizione* assume, in ospedale, una **significatività superiore a quello che si ricava dal territorio, perché tutto il farmaco richiesto viene somministrato.**

Questo dato può avvicinarsi ancora di più a quello reale, se al posto della DDD, che come abbiamo visto è un valore convenzionale stabilito in campo internazionale allo scopo di eseguire confronti, usiamo una unità di misura che rifletta, per ogni principio attivo, la

- **quantità di farmaco**
- **in media realmente prescritta**
- **per una giornata di terapia**
- **dai medici dell'ospedale nel quale eseguiamo lo studio.**

Questo valore si indica come **PDD (Prescribed Daily Dose)** il cui valore viene calcolato rilevandolo dalle cartelle cliniche.

Il valore di esposizione si esprime perciò in:

PDD/100 pazienti/die

che rappresenta la percentuale di pazienti trattati quotidianamente con quel farmaco ed è, in tal caso, molto vicina a quella reale.

Si può subito comprendere come la rilevazione perda di confrontabilità tanto più quanto maggiore è il rapporto PDD/DDD, ma in compenso assume maggior attendibilità come

- Indicatore dell'appropriatezza prescrittiva

-Indicatore di costo comparativo delle terapie farmacologiche

Anzi si può affermare che nel caso della valutazione dei costi di terapia l'uso della PDD sia senz'altro obbligato.

Inoltre indubbi vantaggi l'uso della PDD li offre qualora si vogliano confrontare UU.OO. omogenee di ospedali diversi.

Pertanto la formula che di solito si usa per le rilevazioni in ospedale diventa:

$$\frac{g \text{ (mg, mcg) } \times 100}{PDD \times n^{\circ}gg \times PMG}$$

g (mg, mcg) = quantità ponderale totale di farmaco prescritto nel periodo osservato nella U.O. espressa nella stessa unità di misura della PDD

PDD = valore della dose giornaliera

n°gg = numero di giorni del periodo di osservazione

PMG = Presenze Medie Giornaliere: numero di ricoverati mediamente presenti nella U.O.

La presentazione dei dati

1. Epidemiologia

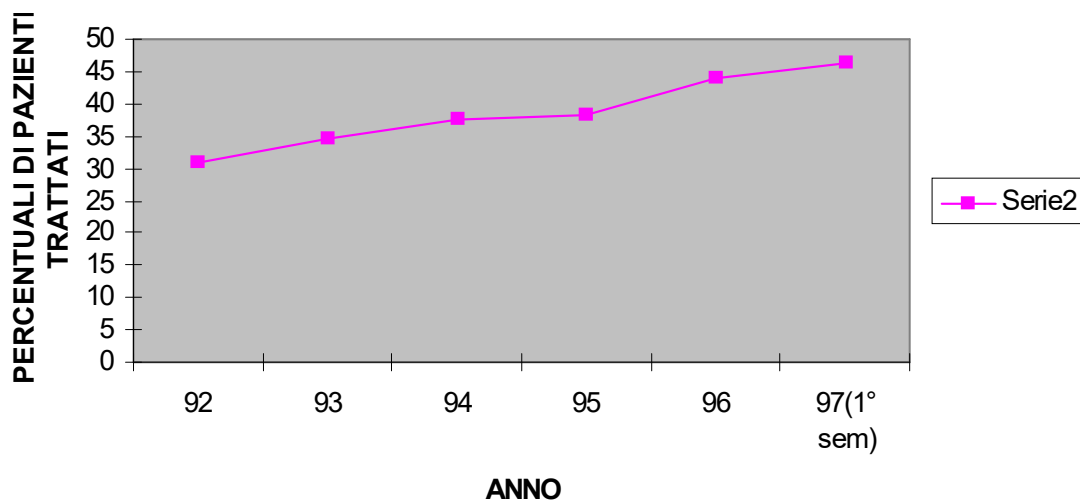
- **AGGREGAZIONI GENERALI**

Un primo interesse ad eseguire la rilevazione può essere generato dal seguire l'andamento nel tempo delle prescrizioni –utilizzo- di farmaci singoli o gruppi terapeutici.

L'esempio riportato descrive la variazione (incremento) della richiesta di antibiotici alla farmacia ospedaliera (USL 1-Ospedale) dal 1992 al I° semestre del 1997.

L'incremento registrato è del 50% (dal 30% nel 1992 al 45% nel 1997).

OSPEDALE "A"- PRESCRIZIONE DI ANTIBIOTICI



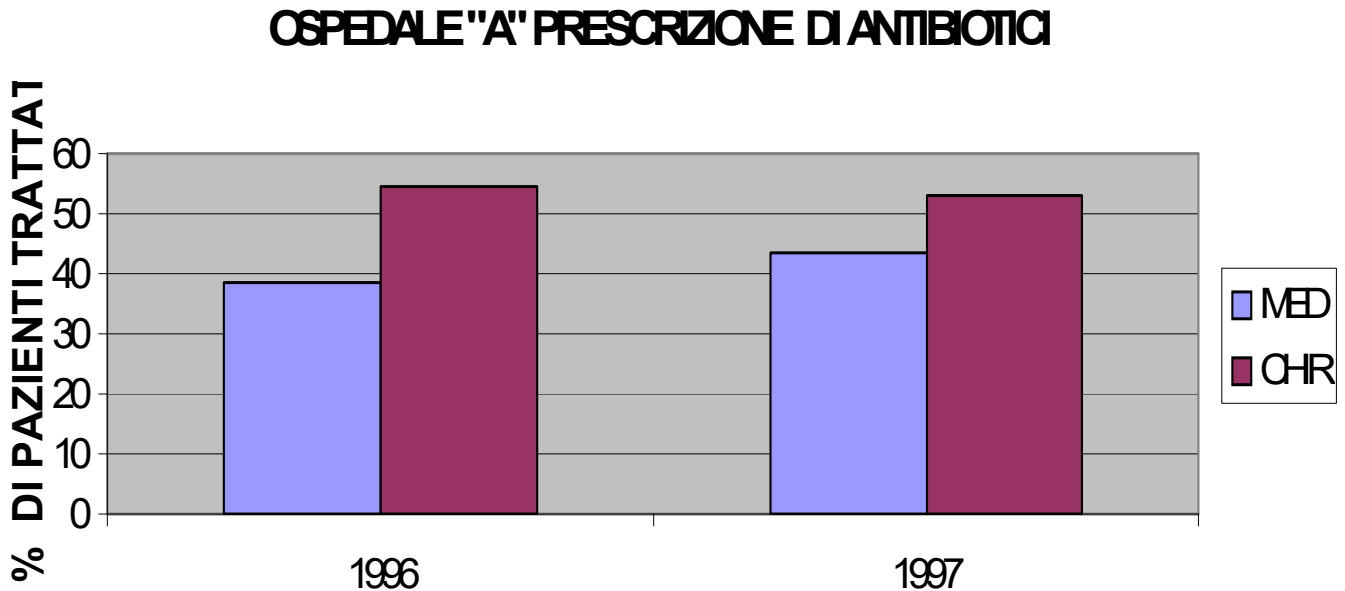
Per eseguire questo tipo di rilevazione, per ogni anno, si è calcolato il numero di PDD prescritte e consegnate di ogni singolo antibiotico. Si è quindi applicata la formula soprariportata inserendo il numero complessivo annuale di PDD di tutti gli antibiotici prescritti.

• TIPOLOGIA DI UNITA' OPERATIVE

I dati possono inoltre essere disaggregati oltre che per p.a. o per gruppi terapeutici, anche per tipologia di UU.OO.

Per esempio una disaggregazione del tipo sottoriportata distingue la categoria dei farmaci antibiotici in due gruppi di UU.OO. (Medicina e Chirurgia) e in due distinti periodi di tempo (1996 e 1997).

La distinzione tra i due gruppi di UU.OO. è giustificata dal fatto che in chirurgia alcuni tipi di antibiotici vengono impiegati nella profilassi chirurgica e sono legati quindi alla tipologia degli interventi operatori.



Leggendo il grafico si possono fare subito due considerazioni.

La prima osservando la differenza di esposizione agli antibiotici dei pazienti delle UU.OO. di Medicina rispetto a i pazienti delle UU.OO. di Chirurgia (52%-54% vs 38%).

La seconda notando come vi sia un sensibile incremento nelle Chirurgie dal '96 al '97 (dal 38% al 43%), contro una sostanziale una sostanziale stabilità, se non riduzione, nelle Medicine.

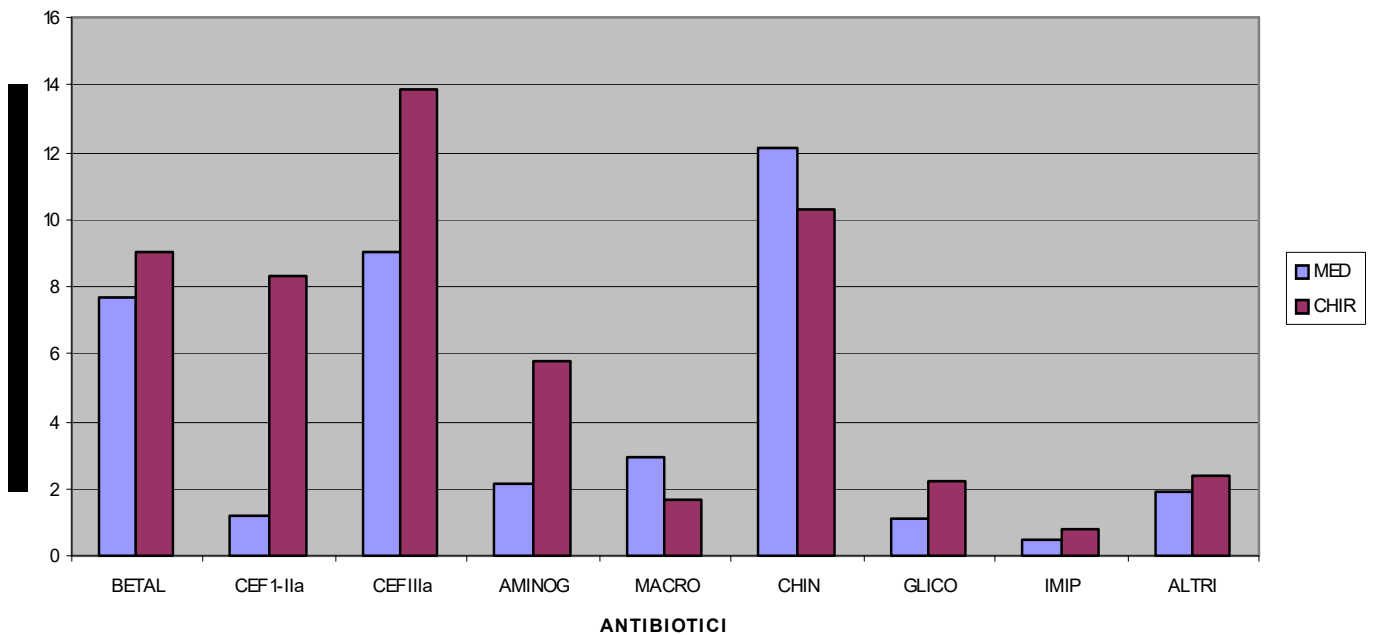
Se poi integriamo la lettura con quella del grafico precedente possiamo affermare che la totalità dell'aumento complessivo dell'impiego di antibiotici dal'96 al '97 è dovuto alle UU.OO. di Chirurgia che hanno incrementato l'impiego di questi principi attivi in misura superiore alla media ospedaliera

• CATEGORIE FARMACOLOGICHE

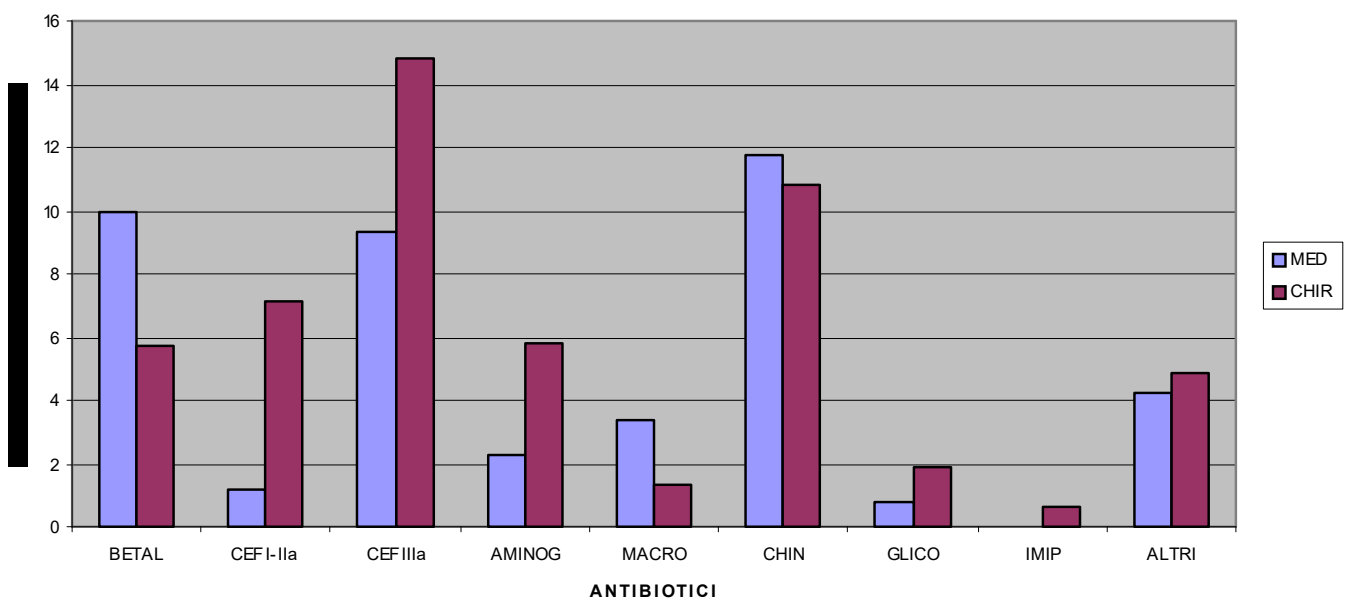
Disaggregando ulteriormente i dati possiamo verificare come si distribuisce la prescrizione tra le varie categorie di un medesimo gruppo terapeutico.

L'esempio è dato dai due grafici sottoriportati.

PRESCRIZIONE DI ANTIBIOTICI 1996



PRESCRIZIONE DI ANTIBIOTICI (1°SEM) 1997



La lettura di questi grafici indica con precisione il valore dell'esposizione dei pazienti ricoverati alle singole categorie di antibiotici.

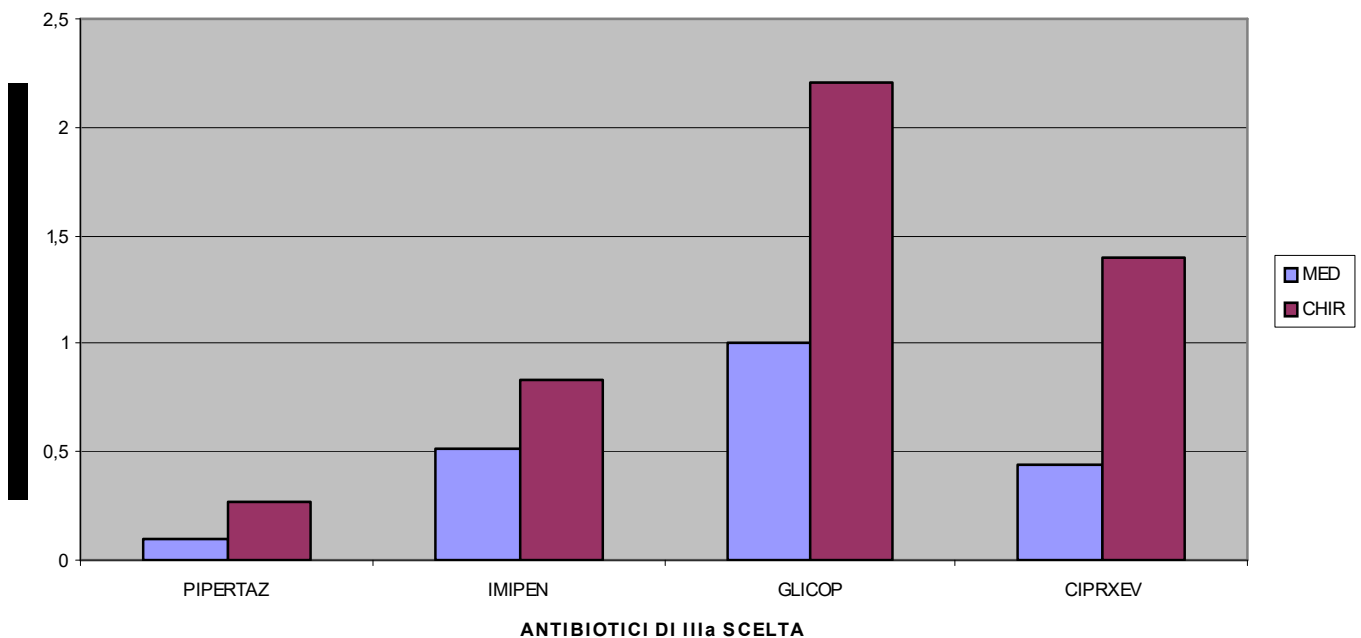
Ci forniscono inoltre due serie di informazioni:

- informazioni di tipo epidemiologico sulla tipologia di infezioni prevalenti
- informazioni sulla tipologia di reazioni avverse *attese*

2. Rispondenza a linee guida e appropriatezza

La rilevazione può essere inoltre mirata ad individuare il grado di utilizzo di pp.aa. il cui impiego deve seguire particolari linee guida (antibiogramma, particolari condizioni cliniche). E' tipico il caso degli antibiotici cosiddetti di IIIa scelta che si ottiene mediante una ulteriore disaggregazione dei dati fino al singolo p.a.

OSPEDALE "A" PRESCRIZIONE DI ANTIBIOTICI 1996



Sono stati presi in esame quattro antibiotici per il cui impiego doveva essere di tipo “mirato” (su indicazione dell’antibiogramma):

Piperacillina-Tazobactam

Imipenem-Cilastatina

Glicopeptide (Vancomicina e Teicoplanina)

Ciprofloxacina endovena

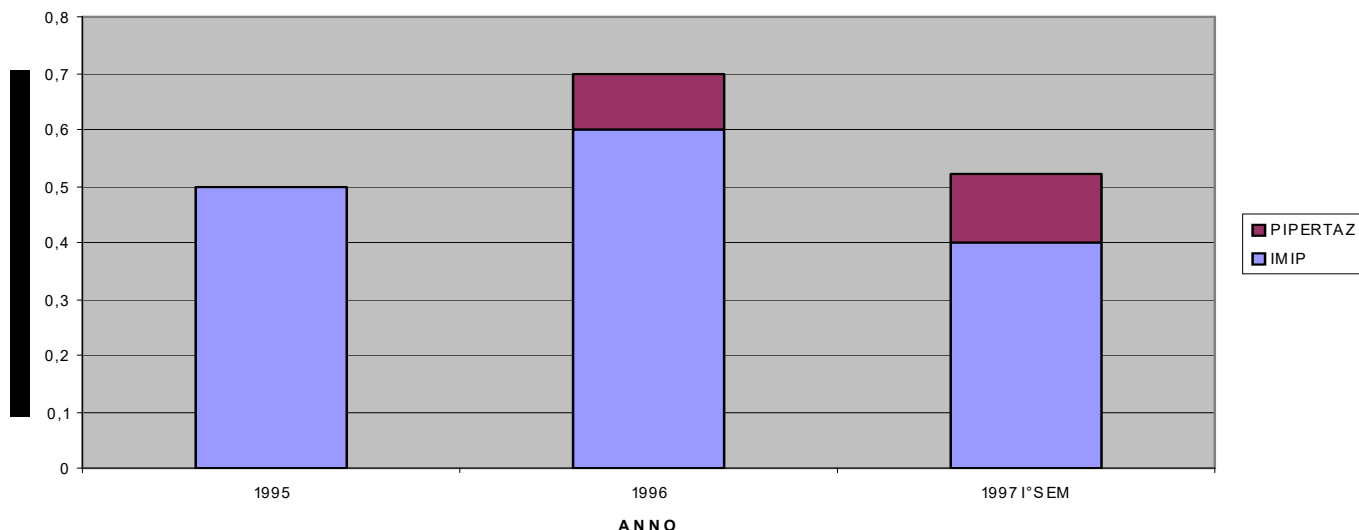
I dati sono sempre distinti tra UU.OO. di Medicina e di Chirurgia

Si nota che le prescrizioni di questi particolari antibiotici sono molto più numerose nelle UU.OO. di Chirurgia, e risultano in sensibile aumento tra un periodo di osservazione ed un altro.

La rilevazione farmacoepidemiologia inoltre ci permette di rilevare un interessante fenomeno che a volte si produce quando viene immesso sul mercato un p.a. “nuovo” con indicazioni simili ad altri pp.aa. gi esistenti.

Il fenomeno è una *sommazione* delle prescrizioni del nuovo farmaco a quelle dei farmaci già in uso, come rappresentato dal grafico qui sotto.

OSPEDALE "A" PRESCRIZIONE DI ANTIBIOTICI



Alla colonna azzurra dell' Imipenem-Cilastatina si somma la Piperacillina-Tazobactam nella colonna centrale dell'anno 1996 (anno di registrazione della Piperacillina-Tazobactam), benché le infezioni verso le quali i due antibiotici sono attivi siano pressoché le stesse.

- Appropriatezza prescrittiva -

Percentuale di esposizione al farmaco dei pazienti ricoverati (% dei pazienti trattati.)					
	1988	1989	1992	1993	1994*
Ranitidina	21,7	24,4	33,3	37,8	33,4
Sucralfato	0,3	0,8	3,2	3,8	4
Omepraz.	-	-	1	1,9	3,7
Cimet.	0,7	1	0,4	0,4	0,2
Misoprost.	-	-	-	0,1	0,07
Totale	22,7	26,2	37,9	44	41,3

*) solo i primi 8 mesi

Dal 1988, anno della prima rilevazione, l'uso di farmaci antiacidi, soprattutto di ranitidina, inibitore della secrezione acida, è andato progressivamente aumentando fino a raggiungere il 44% di pazienti esposti, nel 1993, ed il 41,3% nei primi 8 mesi del 1994.

Certamente questi valori di esposizione sono di gran lunga superiori a quelli che ci si aspetterebbe se si considerassero le indicazioni dei farmaci in oggetto (ulcera gastrica, gastroprotezione nei pazienti a rischio), e l'incremento che si registra non corrisponde

nemmeno all'incremento delle patologie ulcerose.

All'epoca la ranitidina era liberamente concedibile dal SSN, tanto che l'elevata intensità di prescrizione costrinse l'Autorità Sanitaria Nazionale ad introdurre una nota limitativa.

Questo costituisce un chiaro esempio di induzione prescrittiva da parte di informazioni delle Case produttrici basate su indicazioni non registrate dall'Autorità Sanitaria Pubblica e promettenti effetti basati su presupposti teorici e non supportati da adeguata documentazione scientifica.

Anche qui è evidente il fenomeno di *sommazione*, all'introduzione dell'omeprazolo, nel 1992, con indicazioni sovrapponibili a quelle della ranitidina.

LETTURA DEI DATI CON INDICATORI DI ATTIVITA'

La valutazione dell'uso dei farmaci si può avvalere, in ospedale, anche del confronto con particolari indicatori di attività clinica specifici di alcune Unità Operative.

E' questo il caso delle UU.OO. di Chirurgia, il cui principale indicatore di attività clinica è il numero di interventi chirurgici.

Come già accennato alcuni interventi chirurgici, definiti contaminati a causa del rischio che flore batteriche presenti nell'organismo (endogene) contaminino la ferita chirurgica (per es. flore batteriche intestinali negli interventi sul colon-retto), richiedono la somministrazione di particolari antibiotici per prevenire appunto le infezioni intraoperatorie.

E' chiaro che il rapporto tra quantità di antibiotici consumati e numero di interventi operatori effettuati è un buon indice dell'appropriatezza d'uso degli antibiotici medesimi.

In tal caso si applica la formula:

$$\frac{\mathbf{g \text{ (mg, mcg) } \times 100}}{\mathbf{PDD \times NICp}}$$

Dove **NICp** è il *numero complessivo di interventi chirurgici effettuati nel periodo di osservazione p* .

E si ottiene il numero di trattamenti giornalieri effettuati ogni 100 interventi chirurgici

3. Monitoraggio

- Rilevamento di outbreak -

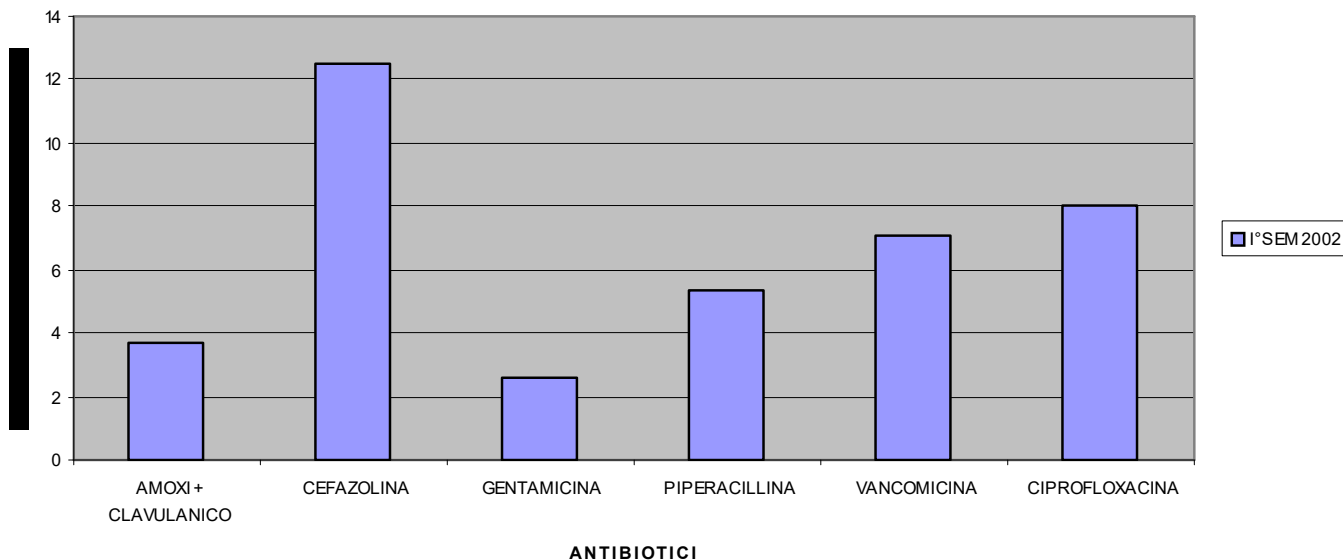
L'individuazione di un "evento" (outbreak) nell'attività di sorveglianza delle infezioni ospedaliere è ben rappresentata dai due grafici sotto riportati, che tengono sotto controllo la prescrizione di una serie di *antibiotici-indici*, ritenuti significativi dell'attività di quella U.O. di chirurgia specialistica.

Le infezioni ospedaliere da germi gram positivi meticillino resistenti determinano una drastica e repentina riduzione di cefalosporine di Ia generazione (uso in profilassi chirurgica) e picchi di consumo di glicopeptide (vancomicina) attivi appunto sui gram positivi meticillino resistenti.

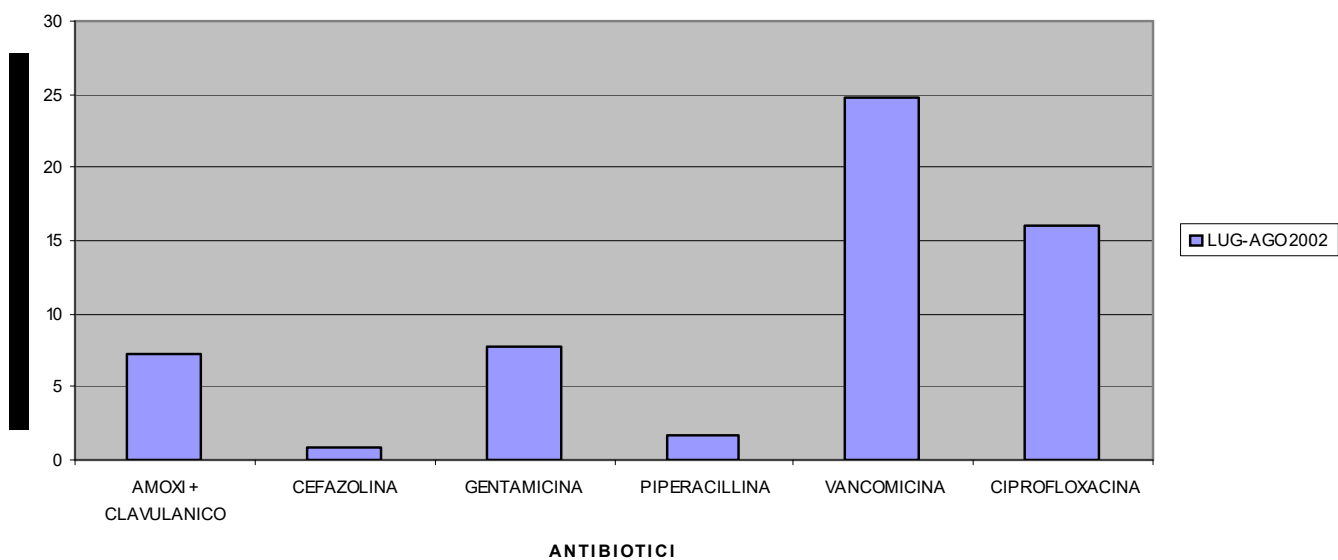
I due grafici che seguono si riferiscono appunto al consumo di antibiotici in un reparto di chirurgia specialistica rilevato nel I° semestre del 2002 ed al periodo immediatamente seguente del luglio-agosto 2002, momento in cui si è verificato l'outbreak.

L'impiego della vancomicina è aumentato di quasi 4 volte, mentre si è parimenti ridotto l'uso della cefazolina (cefalosporina di Ia generazione).

PERCENTUALE TEORICA DI PAZIENTI ESPOSTI A TRATTAMENTO ANTIBIOTICI I° SEM 2002

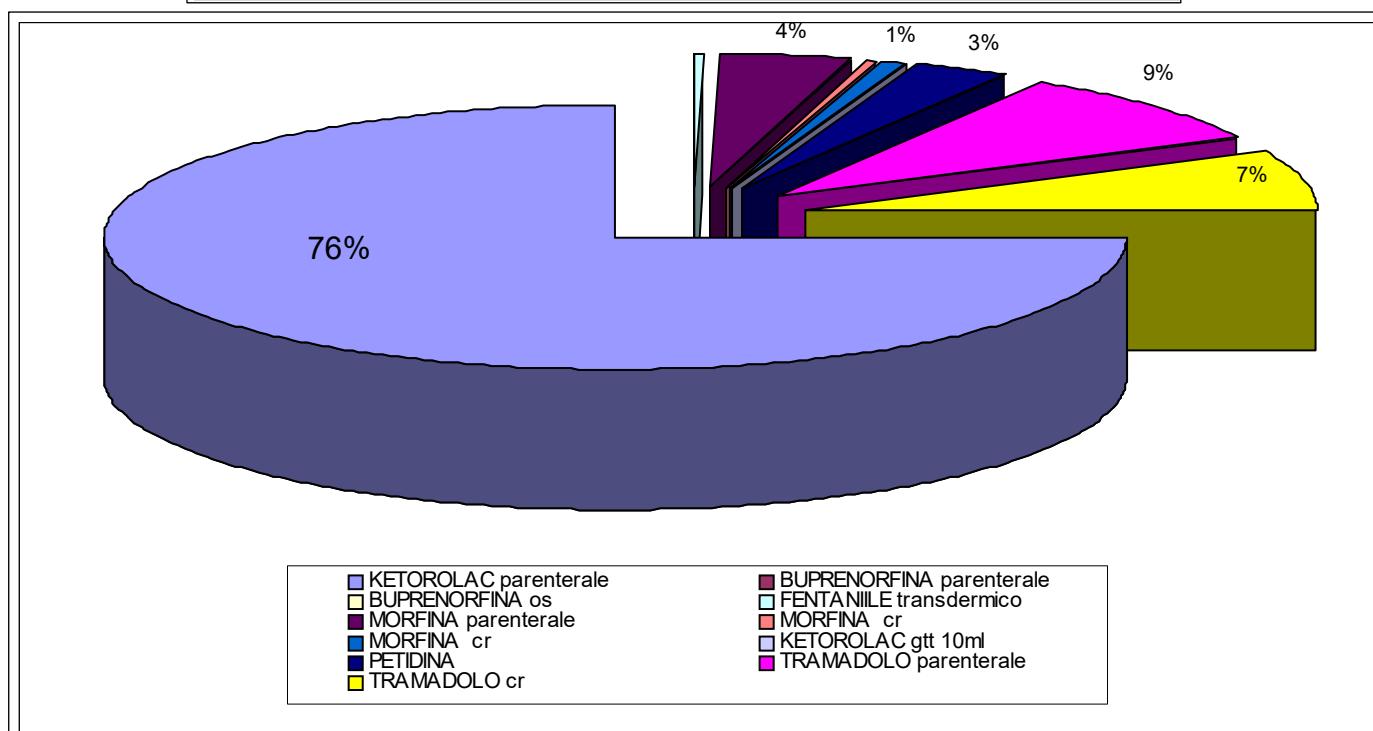


PERCENTUALE TEORICA DI PAZIENTI ESPOSTI A TRATTAMENTO ANTIBIOTICI LUG-AGO 2002



4. Distribuzione delle prescrizioni

Il nostro metodo ci consente altresì di costruire grafici “a torta” che rappresentano l'incidenza della prescrizione del singolo principio attivo all'interno della propria categoria. Il grafico sottoriportato rappresenta la distribuzione percentuale, nell'anno 2003, dei trattamenti giornalieri dei farmaci previsti dalle linee guida regionali per la terapia del dolore, da prescrizione ospedaliera.



Questo grafico è servito per comprendere le abitudini prescrittive dei medici nel trattamento del dolore acuto e cronico, ed eseguire una prima approssimativa valutazione della adesione alle linee guida.

La valutazione definitiva è stata poi effettuata attraverso uno studio specifico di prevalenza su tutti gli ospedali regionali.

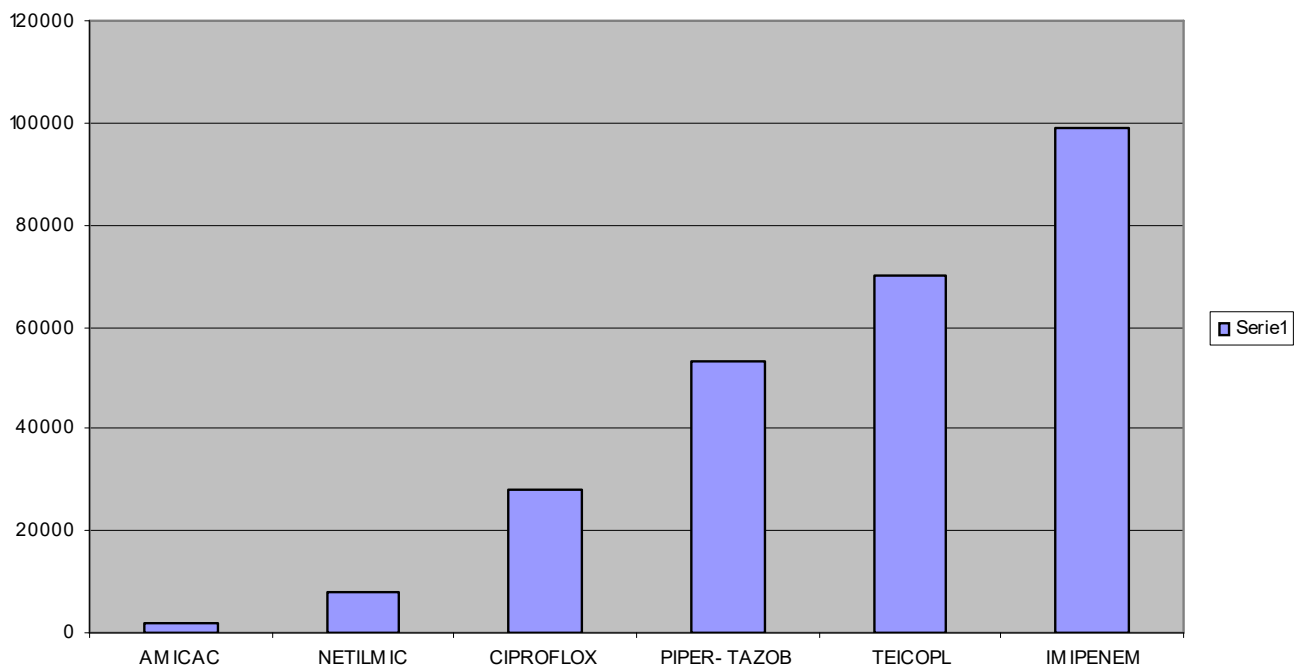
5. Costo dei trattamenti

Naturalmente il metodo utilizzato rileva il costo dei soli farmaci (prezzo), e non il costo completo della terapia farmacologica (come ben sappiamo dalla farmacoconomia), ma si ha il vantaggio di determinare con esattezza tale costo per *giornata di terapia*.

Di seguito si mostra un grafico comparativo dove sono rappresentati i costi di una giornata di terapia (una PDD) degli antibiotici dei quali è previsto un impiego *mirato*.

I costi sono espressi in vecchie lire.

COSTO DI UN TRATTAMENTO (24 ORE)



ESERCIZIO DI ALLOCAZIONE DI RISORSE

A questo punto possiamo tentare un “rudimentale” incrocio con la farmaco epidemiologia eseguendo un semplice ma significativo esercizio caro agli economisti sanitari.

Una volta noto il numero complessivo di trattamenti giornalieri acquistati durante l’anno di una categoria omogenea di farmaci, noto il prezzo totale pagato per l’acquisto ed il costo del trattamento giornaliero per ogni singolo p.a., possiamo stabilire il numero dei trattamenti acquistabili con il prezzo totale pagato per quell’anno, se acquistassimo uno solo dei pp.aa.in questione.

Si è provato ad applicare questo metodo ai farmaci antiulcera utilizzati nell’ospedale dell’USL 1 nell’anno 1993.

Ne è risultata la tabella che si riporta di seguito.

PRINCIPI ATTIVI	N° TRATTAMENTI ACQUISTABILI
SUCRALFATO	982,876
CIMETIDINA	313,819
MISOPROSTOL	275,233
N° trattamenti giornalieri nel 1993	228,580
RANITIDINA	215,141
OMEPRAZOLO	178,047

Con il denaro speso per acquistare i 228.580 trattamenti giornalieri complessivi del 1993, comprendenti i 5 pp.aa. riportati, si sarebbero potuti acquistare un maggior numero di trattamenti di *sucralfato, misoprostol o cimetidina* (o un numero pari realizzando del risparmio).

Mentre il denaro non sarebbe stato sufficiente (o si sarebbe dovuto acquistare un minor quantitativo di farmaco) se sei fossero utilizzati solo *ranitidina o omeprazolo*.

Naturalmente i 5 pp.aa. non sono clinicamente equivalenti, però esercizi di questo tipo possono essere di valido ausilio per una valutazione di costo/efficacia.

@@@

INDICATORI DI FARMACOUTILIZZAZIONE

L’appropriatezza prescrittiva

Una prescrizione farmaceutica può essere definita **appropriata** quando è emessa in conformità e coerenza con indicazioni registrate, linee guida predeterminate o protocolli accreditati, o se, discostandosene, il prescrittore ne indica le motivazioni e i riferimenti documentari. Abbiamo visto come la rilevazione delle prescrizioni dei farmaci effettuata mediante la DDD, e che esprime il dato in *DDD/1000 pazienti/die*, ci aiuti anche a rilevare l’*appropriatezza prescrittiva*, intesa come scostamento da determinati parametri che possono essere valori medi di prescrizione o dati epidemiologici sulla prevalenza delle patologie. Tuttavia, ancorchè la variabilità prescrittiva – in eccesso o in difetto rispetto alla media di riferimento - individui, come abbiamo ricordato, potenziali problemi di appropriatezza, che richiedono ulteriori necessari approfondimenti specifici, una conformità alla media non è di per sé indice di appropriatezza prescrittiva.

Analisi dell'appropriatezza

Metodi di rilevazione più diretti dell'appropriatezza utilizzano indicatori che permettono di confrontare le modalità di prescrizione dei farmaci con standard predefiniti, quali protocolli terapeutici o linee guida accreditate.

Tali indicatori, detti **indicatori di percorso**, a differenza del numero di *DDD/1000 pazienti/die* considerato un *indicatore di "consumo"*, misurano direttamente le modalità d'uso dei farmaci, piuttosto che il consumo, e prendono come *benchmark* di appropriatezza la modalità raccomandata, piuttosto che un valore medio di riferimento. Questi indicatori permettono di spiegare la variabilità prescrittiva e sono un necessario completamento dell'interpretazione dei risultati ottenuti mediante gli indicatori di consumo.

Il caso dei farmaci per il trattamento dell'ipercolesterolemia

Nell'ambito del Rapporto OsMed 2013, allo scopo di descrivere la situazione in Italia, sono stati calcolati un insieme di indicatori di appropriatezza d'uso dei farmaci ipolipemizzanti sui dati contenuti nei flussi amministrativi correnti messi a disposizione da parte di un gruppo selezionato di ASL. Tra gli *indicatori di aderenza* sono inclusi sia gli indicatori di aderenza alle modalità d'uso dei farmaci (per es. l'uso continuativo dei farmaci nei trattamenti cronici) sia gli indicatori di aderenza alle indicazioni terapeutiche dei farmaci (per es la prescrizione dei farmaci con specifica indicazione per la tipologia di paziente considerato).

Di seguito, a titolo di esempio, sono riportati gli indicatori calcolati in relazione ai farmaci per il trattamento dell'ipercolesterolemia:

- INDICATORE H-DB 2.1, pazienti in trattamento con ipolipemizzanti con pregresso evento cardiovascolare o diabete;
- INDICATORE H-DB 2.2, pazienti in trattamento con ipolipemizzanti senza pregresso evento cardiovascolare o diabete;
- INDICATORE H-DB 2.3, pazienti in trattamento con ipolipemizzanti a bassa potenza senza pregresso evento cardiovascolare o diabete;
- INDICATORE H-DB 2.4, pazienti in trattamento con ipolipemizzanti ad alta potenza con pregresso evento cardiovascolare o diabete;
- INDICATORE H-DB 2.5, pazienti in trattamento con ipolipemizzanti aderenti al trattamento;
- INDICATORE H-DB 2.6, pazienti in trattamento con ipolipemizzanti occasionali al trattamento.

Indicatori di percorso

Gli "indicatori di percorso" dell'appropriatezza prescrittiva sono in grado di misurare l'**appropriatezza dei processi di cura** prendendo come obiettivo di riferimento, o *benchmark* di appropriatezza, la modalità di uso raccomandata, piuttosto che un valore medio di consumo. L'utilizzo di tali *indicatori di*

performance consente di ottenere un miglioramento della qualità della cura e, nel contempo, una riduzione complessiva della spesa sanitaria misurando la performance attraverso:

- l'identificazione di soggetti che ricevono una terapia sub-ottimale;
- il monitoraggio di interventi atti ad un cambiamento del comportamento diagnostico-terapeutico tra i medici prescrittori.

Gli indicatori di percorso vengono definiti come “*elementi specifici e misurabili della pratica clinica, per i quali esistono solide evidenze scientifiche e che possono essere utilizzati come unità di misura della qualità della cura*”

Gli indicatori di percorso (detti anche “di qualità della cura”) si distinguono in:

1- indicatori di **processo**, capaci di valutare la validità e l'efficacia del metodo

Es.

N. pazienti di età ≥ 14 anni con diagnosi di diabete mellito tipo II nel periodo precedente l'anno di osservazione con almeno una registrazione di PA nell'anno di osservazione (**Numeratore**) /
totale pazienti di età ≥ 14 anni con diagnosi di diabete mellito di tipo II nel periodo precedente l'anno di osservazione (**Denominatore**)

2- indicatori di **esito intermedio**, indice di un adeguato controllo clinico valutato attraverso parametri di laboratorio

Es.

N. pazienti di età ≥ 14 anni con diagnosi di diabete mellito tipo II nel periodo precedente l'anno di osservazione con ultimo valore di pressione arteriosa nell'anno di osservazione $\leq 130/80$ mmHg (**Numeratore**) /
totale pazienti di età ≥ 14 anni con diagnosi di diabete mellito di tipo II nel periodo precedente l'anno di osservazione con almeno una registrazione di pressione nell'anno di osservazione (**Denominatore**)

3- indicatori di **appropriatezza prescrittiva** derivati dalle linee guida più importanti ed aggiornate

Es.

N. pazienti di età ≥ 14 anni con diagnosi di diabete mellito tipo II e ipertensione nel periodo precedente l'anno di osservazione con almeno una prescrizione di ACE-Inibitori o sartani nell'anno di osservazione (**Numeratore**) /
totale pazienti di età ≥ 14 anni con diagnosi di diabete mellito di tipo II e ipertensione nel periodo precedente l'anno di osservazione (**Denominatore**)

L'aderenza alla terapia

La Received Daily Dose

Gli indicatori che abbiamo usato finora riguardano le prescrizioni dei farmaci ed i dati variamente elaborati sono ricavati dalle “fonti di fornitura” come ricette mediche, farmacie convenzionate, sistemi informativi delle farmacie ospedaliere. Come si è detto questi dati rappresentano più propriamente il comportamento prescrittivo e solo in determinate situazioni (farmaci particolari) o contesti (ospedale) possono essere assunti, con buona approssimazione, come dati di consumo.

la **RDD**, o **DOSE GIORNALIERA RICEVUTA**, è la dose media giornaliera di un determinato

farmaco realmente *ricevuta* da (*somministrata* ad) un paziente in un determinato periodo di tempo. Viene calcolata dividendo la quantità totale *somministrata* nel periodo di riferimento per il numero di giorni che costituiscono il periodo.

La RDD di un principio attivo è simata come la media delle RDD ricevute dai pazienti in un determinato contesto/campione: è di fatto una media statistica che esprime la tendenza centrale nell'ambito della variabilità di consumo rilevata nell'ambiente (ospedale, territorio).

La RDD, come pure la PDD, può essere rappresentata sia come valore assoluto, espresso nella stessa unità di misura della rispettiva DDD, sia come valore relativo, in percentuale, rispetto alla DDD. In questo modo RDD e PDD relative a differenti principi attivi, come indicatori della convergenza allo standard, possono essere direttamente confrontate tra di loro.

Infatti i più recenti studi farmacoepidemiologici, disponendo di adeguati mezzi informatici, riescono a rilevare ed utilizzare la PDD anche sul territorio.

Naturalmente la RDD può essere definita solo con metodi induttivi (studi di compliance) che rilevino direttamente le dosi assunte da ogni singolo paziente del campione prescelto.

Risulta evidente che la RDD assume particolare rilevanza anche negli studi di farmacoeconomia in quanto consente di conoscere le quantità di farmaco esattamente consumate.

Aderenza e persistenza terapeutica

L' **Aderenza Terapeutica**, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, è "il grado di effettiva coincidenza tra il comportamento individuale del paziente e le prescrizioni terapeutiche ricevute dal personale sanitario curante".

Esistono diversi comportamenti di non aderenza da parte del paziente:

- 1- assunzione di dose diversa da quella prescritta,
- 2- modi e tempi di somministrazione errati,
- 3- mancato o ritardato inizio della terapia,
- 4- interruzione breve (*gap*) o lunga (*holiday*) della terapia,
- 5- fine precoce della terapia

Tutti questi comportamenti possono variare nel tempo, quindi l'aderenza terapeutica è un'entità dinamica e multifattoriale di non facile misurazione.

La complessa valutazione dell'aderenza alla terapia può essere effettuata mediante metodi soggettivi (dato fornito dal paziente) o metodi oggettivi (conteggio delle dosi, livelli ematici del farmaco, analisi del data base delle prescrizioni).

Se ne tenta comunque una stima parziale attraverso alcuni indicatori tra i quali riportiamo:

- il Medical Possession Ratio (Rapporto di possesso del farmaco):

$$\text{MPR} = \frac{\text{n. RDD}}{\text{n. gg oss.}} \quad \text{se} \geq 0.8 \quad \text{il paziente si considera aderente alla terapia.}$$

Al numeratore poniamo il numero di dosi giornaliere ricevute nel periodo di osservazione stabilito dal ricercatore, ovvero il numero di giorni coperti dal trattamento farmacologico, e al denominatore i giorni di trattamento del periodo di osservazione. Sono considerati aderenti quei pazienti con un numero di dosi tali da garantire la copertura dell'80% delle giornate di terapia. Un modo ulteriore di calcolare il MPR è quello di dividere il numero dei giorni effettivi di terapia per il numero dei giorni di un anno (MPR Fisso).

- la Proportion of Days Covered (Proporzione di giorni coperti)

$$\text{PDC} = \frac{\text{n. RDD}}{\text{n. gg. prescr.}} \quad \text{se } \geq 0.8 \text{ il paziente si considera aderente alla terapia.}$$

Dove il numeratore è uguale a quello del MPR, mentre al denominatore il numero di giorni non è prestabilito dal ricercatore ma quello tra l'ultima prescrizione e la prima del periodo di osservazione.

- la Dose Intensity (Intensità di dose), calcolata come il rapporto tra la dose somministrata e quella prescritta.
- il Medication Event Monitoring System (MEMS), sistema che permette di calcolare l'aderenza al trattamento grazie ad un microprocessore situato sul tappo del flacone che associa una somministrazione ad ogni apertura.

Per **Persistenza** si intende invece la continuità d'uso del medicinale prescritto nel tempo. La persistenza è una misura dinamica che descrive la continuità della terapia e viene stimata applicando il metodo delle "Tavole di sopravvivenza" misurandola in termini di "tempo fino all'interruzione" (*Time to event*) definito come numero di giorni dalla prima prescrizione osservata alla prima significativa interruzione della terapia. Un soggetto che ha iniziato il trattamento con un determinato farmaco in data t_0 è definito "persistente" al trattamento dopo x giorni dall'inizio dello stesso se ha assunto il farmaco senza interruzioni fino al giorno (t_0+x) . Una "interruzione" si verifica se il soggetto non riceve una prescrizione entro 60 giorni dalla fine teorica della prescrizione precedente.

IL RISCHIO CLINICO E L'ERRORE DI TERAPIA – CENNI

Il rischio clinico è la probabilità che in paziente sia vittima di un *evento avverso*, cioè subisca un qualsiasi "danno o disagio imputabile, anche se in modo involontario, alle cure mediche prestate durante il periodo di degenza, che causa un prolungamento del periodo di degenza, un peggioramento delle condizioni di salute o la morte" (Kohn, IOM 1999). Riconoscendo che l'errore è una componente inevitabile dell'attività umana, quindi non completamente eliminabile, è fondamentale intraprendere un insieme di azioni miranti a prevenirlo, per quanto possibile, e limitarne le conseguenze (*risk management* o "gestione del rischio"). Queste azioni comprendono la conoscenza dell'errore (sistemi di report, revisione delle cartelle cliniche, utilizzo di indicatori), analisi dell'errore, individuazione e correzione delle cause, analisi di processo, monitoraggio delle misure di prevenzione, implementazione e sostegno delle azioni proposte. Tutto ciò dovrebbe avvenire in un'ottica di miglioramento continuo della qualità dell'assistenza sanitaria (*Benchmarking*). Alcuni dati epidemiologici indicano che gli eventi avversi in sanità riguardano il 16,6% dei pazienti in Australia, il 12,9% in Nuova Zelanda e il 10,8% nel Regno Unito (Ministero della Salute, "Risk management in Sanità, il problema degli errori, DM 5 marzo 2003").

L'errore umano può essere:

- attivo:** errore di esecuzione commesso dall'operatore a diretto contatto con il paziente a causa di imperizia (slips) o fallimento della memoria (lapses)
- latente** o remoto: derivanti da errori di progettazione del sistema, errori di pianificazione ed organizzativi.

Una volta commesso l'errore, è possibile che lo stesso od altro operatore, o un controllo nelle procedure, impediscano che accada l'**evento**. Si è allora in una situazione detta *near miss event*, cioè l'errore è stato commesso, ma si è riusciti ad impedire che si verificasse l'**evento avverso**. Si stima che per ogni incidente che ha avuto luogo ce ne siano molti altri che sono stati evitati.

Se invece l'**evento avverso** si verifica, questo può, a sua volta, essere senza conseguenze per la salute del paziente o può evolvere verso l'**incidente**. L'incidente può avere conseguenze **lievi, gravi** o, nel peggiore dei casi, essere **mortale** per il paziente.

Per quanto riguarda le terapie farmacologiche i possibili errori riguardano:

- la prescrizione
- la preparazione
- la trascrizione
- la distribuzione la somministrazione
- il monitoraggio

Per quanto riguarda gli errori di distribuzione dei farmaci, specialmente la distribuzione diretta al paziente, e di somministrazione, è necessario evidenziare il pericolo costituito dai cosiddetti **farmaci LASA (Look Alike Sound Alike)**, cioè da tutte quelle confezioni di medicinali che, pur essendo differenti per composizione quali e/o quantitativa, presentano elevata somiglianza estetica (forma, colore, etichettatura) o di nome (Lanoxin- Laroxyl) e che quindi possono facilitare gli errori di distribuzione o di somministrazione.

FATTORI DA CUI DIPENDE L'EFFICACIA EPIDEMIOLOGICA

I dati di efficacia di un farmaco disponibili in letteratura sono in massima parte quelli dei trial clinici, sperimentazioni eseguite in condizioni controllate e su popolazioni di pazienti selezionate. I pazienti assumono sempre i farmaci prescritti e gli sperimentatori li usano sempre secondo linee guida accreditate che offrono la massima garanzia di successo terapeutico. Inoltre, per le caratteristiche stesse di una sperimentazione clinica controllata, le probabilità di errore clinico sono praticamente ridotte a zero.

Nelle reali condizioni di impiego, invece, quando l'uso di un farmaco è esteso a tutta la popolazione (*real life*), le cose vanno molto diversamente, tanto da poter considerare puramente teorica la misura dell'efficacia che viene eseguita nei laboratori e nelle sperimentazioni cliniche controllate.

1.- mancanza di selezione dei pazienti: una volta che il farmaco ottiene l'autorizzazione all'impiego il medico prescrittore lo usa secondo le indicazioni registrate senza selezionare i pazienti che presentano le migliori caratteristiche per un successo terapeutico.

2.- appropriatezza d'uso: è necessario che il medico prescrittore usi il farmaco secondo le linee guida definite in base ai risultati degli studi sperimentali e degli studi post autorizzativi di efficacia (PAES)¹ e di sicurezza (PASS)², in quanto sono in grado di garantire la massima probabilità di successo terapeutico.

3.- aderenza alla terapia: è evidente che il grado di aderenza alle indicazioni d'uso del farmaco da parte del paziente è fondamentale perché l'efficacia della cura sia quella attesa. Comportamenti non aderenti riguardano variazioni di dosaggio, frequenza e modalità di somministrazione, oltre che di persistenza, dovuti a **errori**, dimenticanze, fraintendimenti o comportamenti superficiali nei confronti della cura.

Se si tiene presente che, secondo i rapporti Osmed degli ultimi anni, la percentuale di pazienti aderenti va dal 68% (63% considerando anche gli occasionali) delle terapie antidiabetiche orali, al 37% (13,8% con i pazienti occasionali) per i trattamenti delle sindromi ostruttive delle vie respiratorie, si comprende quanto inferiore possa risultare l'efficacia epidemiologica rispetto a quella misurata dai trial clinici.

LE CORRELAZIONI TRA FARMACOEPIDEMIOLOGIA E FARMACOECONOMIA

Abbiamo esaminato due discipline che appaiono molto diverse tra loro per obiettivi, criteri, leggi e basi di dati, ma abbiamo anche accennato alle relazioni, anzi alla complementarità che esiste tra di esse.

Infatti la farmacoepidemiologia ci rivela numero di trattamenti erogati e quantità di farmaco per ogni trattamento, risalendo anche alle patologie trattate, fornendo dati per calcolare il costo dei trattamenti con previsioni anche relativamente agli effetti indesiderati.

Inoltre, incrociando i dati di prescrizione con quelli di morbilità, possiamo conoscere l'*effectiveness*, cioè l'efficacia clinica di un farmaco nelle reali condizioni di impiego, una volta che l'uso sia esteso a tutta la popolazione, e costituisce uno dei due elementi del rapporto nell'analisi COSTO/EFFICACIA.

Infine ricordiamo che una procedura molto importante per la qualità e sicurezza della prestazione, si sta diffondendo anche nell'ambiente dei servizi sanitari: il *benchmarking*. Questo è un processo continuo di verifica e miglioramento delle proprie performance eseguito per confronto con uno o più soggetti, operanti nel medesimo settore, e considerati lo standard di qualità. Il processo tende all'eccellenza: il soggetto che lo applica, cioè, tende a diventare esso stesso lo standard di qualità; ed è continuo, cioè entra a far parte delle usuali procedure di lavoro.

In questo campo il dato farmacoepidemiologico, confrontato con agli standard qualitativi, risulta essenziale per le verifiche, ma è molto importante anche l'analisi farmaco-economica perchè, supportata dai dati farmacoepidemiologici, permette di condurre il processo con la massima *efficienza*, che è anch'essa indice di qualità.

¹⁾ Post Authorisation Efficacy Study (studio di efficacia successivo all'immissione in commercio)

²⁾ Post Authorisation Safety Study (studio di sicurezza successivo all'immissione in commercio)

BIBLIOGRAFIA

GALIMBERTI, F., CASULA, M., CATAPANO, A.L., "L'aderenza terapeutica tra certezze e questioni aperte", *Care* 2018; 20 (1): 31.

SANTOLERI, F., ROMAGNOLI, A., COSTANTINI, A. "L'aderenza al trattamento nei farmaci oncologici orali", *GIFaC* 2018; 32(4): 146-153.

Hong DS, Reiss AL. Cognition and behavior in turner syndrome: A brief review. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; 9:710-2.

MARSHA A. Raebel, Schmittiel J, KARTER, A.J., Konieczny J.L., Steiner J.F., "Standardizing Terminology and Definitions of Medication Adherence and Persistence in Research employing Electronic Databases" *Med Care* 2013 Aug; 51(8 0 3): S11-S21.

Ministero della Salute, "Risk management in Sanità, il problema degli errori, DM 5 marzo 2003"
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_583_allegato.pdf (consultato il 21/4/2017)

ALMIERI, M. ET AL. 2016, "Monitoraggio della persistenza e dell'aderenza alla terapia con i Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)", in Bollettino SIFO 61, 14-18

Accordo Quadro Osservatorio Epidemiologico Regione Umbria Società Italiana Medicina Generale

[http://healthsearch.it/documenti/Archivio/ReportUmbria/PROGETTO_UMBRIA3 ANNO FINALE.pdf](http://healthsearch.it/documenti/Archivio/ReportUmbria/PROGETTO_UMBRIA3_ANNO_FINALE.pdf), consultato il 23/01/2015

DEGLI ESPOSTI, L., BOZZINI, L.: "Lettura epidemiologica dei dati di prescrizione". Milano, 1988.

MARROCCO, W., RUSSO, P., 2014 : "Dagli indicatori di percorso agli indicatori di consumo" Giornale Italiano di Farmacoconomia e Farmacoutilizzazione; 6 (2): 5-15 <http://www.ilfarmacistaonline.it/>, consult. 24/07/2014

TOSOLINI, F. ET AL., 2010, "Aderenza e persistenza alla terapia con ipolipemizzanti in relazione agli esiti clinici in una popolazione in prevenzione cardiovascolare nella Regione Friuli Venezia Giulia", G. ital. Cardiol., 11; 855-915

CIARALLI, F. ET AL., 2010 "Indicatori di farmaco utilizzazione nel trattamento con statine come modello per la valutazione qualitativa nella gestione delle patologie croniche nell' Asl Roma B", Ig. Sanità Pubblica, 66: 511-524

LUCIONI, C.: "Consumo dei farmaci : dosaggi empirici verso appropriatezza terapeutica" 33° Congresso Nazionale della Società italiana di Farmacologia" , Cagliari – giugno 2007.

Sesto Rapporto Nazionale OsMed: "L'uso dei farmaci in Italia nel 2005" . Bollettino d'Informazione sui Farmaci 13, 3, 2006; 120-125.

GAION, R.M., PAPADIA, G., PARENZAN, K.: Progetto "Ospedale senza Dolore": l'esperienza della Regione Friuli Venezia Giulia. Padova, luglio 2004.

PARODI, S., BOTTARELLI, E., "Introduzione allo studio caso-controllo in farmaco epidemiologia" Ann. Fac. Medic. Vet. di Parma (Vol. XXIV, 2004) - pag. 209 - pag. 236

FAIRMAN, K., MOTHERAL, B., "Evaluating Medication Aderence: Wich Measure Is Right for Your Program?", J Managed Care Phar 2000; 499-504

ASS n.1 Triestina: Bollettino Interno di Informazione sui Farmaci 1, 6, 1995.

AULENTI,G., CATTARUZZI, C., SIMON, G., TRONCON, M.G.: "Analisi della prescrizione farmaceutica in Friuli Venezia Giulia 1991-1993, Passariano, giugno 1993

PEDRINI, A., MESSORI, A.,: "Il consumo dei farmaci in ospedale: analisi e modalità di intervento, Milano,1991.

BOZZINI, L.,: "Lettura epidemiologica dei dati di prescrizione". Milano, 1988.

Giornale Italiano di Farmacia Clinica, 1, 3, 1987
3, 3, 1989
9, 3, 1995

