

Farmacoeconomia e prescrizione di farmaci

P. G. Davey, M. Malek, T. Dodd, T. MacDonald

Sinossi dei principi importanti

1. La farmacoeconomia nacque, in origine, come sottodisciplina dell'economia sanitaria. Il suo obiettivo ultimo è assistere l'assunzione di decisioni cliniche informate, fornendo informazioni sui costi e le conseguenze di metodi alternativi di trattamento.
2. L'industria farmaceutica ha compreso rapidamente la rilevanza dell'analisi farmacoeconomica per la pianificazione strategica, sia nella fase iniziale di sviluppo dei farmaci sia per determinare i possibili prezzi dei futuri farmaci. Analogamente i fornitori di servizi sanitari e le autorità sanitarie hanno compreso la potenziale utilità della ricerca sistematica in quest'area per esaminare il legame tra i costi e la qualità o il valore delle misure individuali di assistenza sanitaria.
3. Il principio fondamentale alla base della valutazione farmacoeconomica dei programmi di trattamento è la misurazione simultanea dei costi e degli esiti, in modo che si possano assumere decisioni sulla distribuzione delle risorse tra programmi differenti.
4. Quando si vogliono confrontare i costi e gli esiti di 2 o più misure di sanità pubblica, si possono intraprendere 4 tipi diversi di analisi farmacoeconomica: (1) analisi di minimizzazione dei costi (CMA, *cost-minimisation analysis*), in cui si confrontano in termini di costi le alternative che permettono ugualmente di raggiungere una risposta importante; (2) analisi costo-efficacia (CEA, *cost-effectiveness analysis*), in cui si confrontano i rapporti costo-risposta in termini di unità fisiche di efficacia; (3) analisi costo-beneficio (CBA, *cost-benefit analysis*), in cui si confrontano in termini monetari i rapporti costo-risposta di alternative con risposte fondamentalmente diverse; (4) analisi costo-utilità (CUA, *cost-utility analysis*), in cui si confrontano i rapporti costo-risposta in termini di benefici come il miglioramento della qualità della vita (QOL, *quality of life*).
5. In ogni valutazione farmacoeconomica è importante che la prospettiva dell'analisi sia resa esplicita fin dall'inizio, cioè dalla prospettiva da cui si stanno valutando i costi e le risposte, se da quella della società, dei servizi sanitari di comunità o dei pazienti.
6. La relazione tra farmacoepidemiologia e farmacoeconomia è importante, perché la farmacoeconomia fa forte assegnamento su buoni dati clinici e farmacoepidemiologici. Nonostante le limitazioni dei database attuali della farmacoepidemiologia a fornire dati sull'utilizzazione dei farmaci e sugli esiti, tali database sono una componente inestimabile nelle analisi farmacoeconomiche.
7. Il processo di valutazione dei costi in farmacoeconomia implica l'identificazione, la misurazione e la valutazione di tutti i costi rilevanti e questa separazione può essere mantenuta attraverso tutta l'analisi. Esiste una variabilità dei costi (e della pratica medica), sia entro sia tra i singoli paesi, ed è importante essere coscienti di ciò quando si interpretano le analisi economiche effettuate in altre situazioni.
8. L'analisi decisionale viene utilizzata per identificare i punti di decisione o di incertezza su un programma di trattamento o per descrivere le conseguenze delle decisioni. Questa tecnica è particolarmente rilevante per le decisioni che riguardano l'inclusione di farmaci nei prontuari.
9. La qualità della vita per quanto riguarda la salute (HRQOL, *health-related quality of life*) è una misura di esito appropriata nelle analisi farmacoeconomiche, poiché esamina lo «stato di salute» e consente il confronto dei trattamenti di condizioni cliniche diverse.
10. Esiste una consapevolezza crescente della necessità di una prospettiva di lungo periodo nell'assistenza sanitaria, che sia ugualmente basata sui costi e sull'efficienza delle misure terapeutiche individuali. Solo in questo modo tali misure possono essere apprezzate per il valore che assicurano piuttosto che per i costi che generano.

Solo alcuni anni fa pochissime persone avrebbero avuto familiarità con la disciplina della farmacoeconomia o avrebbero riconosciuto la sua rilevanza rispetto alla pratica clinica di ogni giorno. Tuttavia c'è stata una rivoluzione silente nel pensiero, se non ancora nella pratica, della medicina, con l'invasione degli economisti sanitari nei territori precedentemente occupati solo dai clinici. Gli studi di valutazione economica stanno crescendo esponenzialmente.^[1] Che l'intrusione non sia stata interamente benvenuta da parte dei clinici è abbastanza comprensibile, date le differenze filosofiche e metodologiche tra le 2 discipline, per non menzionare la perdita del potere monopolistico dei clinici di fronte a una disciplina come l'economia, con la sua notoria reputazione imperialistica. Però l'ingresso dell'economia nella medicina non è stato privo di benefici. Le 2 discipline hanno guadagnato dall'esperienza, hanno mutuamente arricchito le loro metodologie di ricerca e, gradualmente, stanno venendo a qualche forma di accordo. Il risultato di tale scambio comprende, per esempio, gli economisti che usano la metodologia di confrontare i paesi per studiare gli effetti dell'adozione di strategie economiche simili, un metodo di ricerca utilizzato dai clinici confrontando pazienti con condizioni simili per studiare l'efficacia degli interventi medici.^[2] Lo scambio, perciò, non è solo nella direzione dall'economia alla medicina e la comunità scientifica ha tratto beneficio dallo scambio di idee, metodi e dibattito su argomenti di mutua importanza.

Questo capitolo fornisce una panoramica degli argomenti e della teoria che stanno alla base della farmacoeconomia e indica il modo in cui essi possono essere applicati in pratica alle decisioni sulla terapia farmacologica. L'obiettivo ultimo della farmacoeconomia è assistere le decisioni cliniche informate e qui vengono forniti alcuni esempi pratici che spiegano il legame tra la presentazione dei risultati farmacoeconomici e l'assunzione delle decisioni. Inoltre viene discussa l'importanza delle misure di esito in relazione ad alcuni comuni indici correntemente applicati per determinare l'impatto degli interventi medici sulla qualità della vita dei pazienti.

1. Evoluzione della farmacoeconomia

La farmacoeconomia è un sottoinsieme dell'economia sanitaria ed è un risultato di tale disciplina che sta diventando maggiorenne attraverso il consolidamento e la diversificazione. L'economia sanitaria, come branca dell'economia, è essa stessa relativamente giovane. Per essa si possono trovare pochi riferimenti bibliografici sistematici prima della metà degli anni Sessanta e il primo libro su questo argomento fu pubblicato nel 1973.^[3]

Le premesse su cui si basano sia l'economia sanitaria sia la farmacoeconomia sono praticamente identiche a quelle dell'economia generale. Il problema centrale dell'economia è trovare una soluzione socialmente accettabile alle richieste illimitate delle persone e alla limitata capacità della società di rispondere a tali richieste con la produzione di beni e servizi, cioè, «l'economia è lo studio di come la società decide *cosa* produrre, *come* e *per chi*».^[4]

È importante notare che questa definizione enfatizza il ruolo della società e la visione societaria su *cosa*, *come* e *per chi* sono prodotti beni e servizi. Una definizione estesa di economia fornita da Samuelson contiene tutti questi elementi più altri, cioè «l'economia è lo studio di come gli uomini e la società finiscono per scegliere, con o senza l'uso del denaro, di impiegare scarse risorse produttive che potrebbero avere usi alternativi, di come producono varie merci e le distribuiscono per il consumo, ora o in futuro, tra varie persone o gruppi nella società. Essa analizza i costi e i benefici del migliorare i modelli di allocazione della risorse».^[5]

Alcuni degli importanti argomenti sollevati nella definizione precedente sono fonte ricorrente di confusione ed equivoci su cosa fa l'economia. Essi sono:

1) Le risorse sono ovunque limitate, non importa quanto la società sia ricca.

2) Ci sono richieste illimitate in competizione su queste limitate, scarse, risorse produttive.

3) Le persone e la società possono scegliere come usare le risorse per la produzione, la distribuzione o per altri scopi.

4) Con ciascuna scelta, interviene un costo ad essa associato. Il costo è che le risorse, una volta usate, non possono essere usate di nuovo o, per essere più precisi, c'è un «costo-opportunità» associato con le decisioni economiche. Il «costo-opportunità» è l'ammontare perduto non utilizzando le risorse economiche (lavoro, capitale, immobili, capacità dirigenziali, ecc.) nel miglior modo alternativo.

5) Lo scopo dell'economia è definire l'uso più efficiente delle nostre risorse limitate, riconoscendo i costi associati alle scelte effettuate. L'economia sanitaria è la disciplina dell'economia applicata al campo della sanità e, come tale, è qualcosa di più di una borsa degli attrezzi, è un modo di porsi davanti ai problemi e di affrontarli.^[6] L'economia sanitaria tratta l'assistenza sanitaria come una merce qualsiasi, ma riconosce il fatto che esistono sostanziali differenze tra l'assistenza sanitaria e altri beni economici tradizionali.^[7]

Com'è stato indicato in precedenza, la farmacoeconomia fu istituita, in origine, come sottodisciplina dell'economia sanitaria, e ci sono ancora economisti sanitari che vedono la crescita della farmacoeconomia come una superspecializzazione non

necessaria. Essendo una disciplina ancora in corso di evoluzione, qualunque definizione risulterebbe superata nel tempo in cui viene pubblicato questo libro. Le prime definizioni di farmacoeconomia si concentrano in modo molto limitato su «l'analisi dei costi della farmacoterapia per i sistemi di assistenza sanitaria e per la società».^[8] Questo modo di intendere la ricerca farmacoeconomica riguarda solamente i costi e non considera i risultati dell'uso dei prodotti farmaceutici. Altri hanno una visione molto più ampia dei compiti della ricerca farmacoeconomica, cioè l'accertamento delle implicazioni di esiti e costi *progettati* dei prodotti farmaceutici, per decidere se continuare o interrompere lo sviluppo di un farmaco e per la strategia globale di determinazione del prezzo.^[9] Questa definizione estesa ha il vantaggio di incorporare la ricerca farmacoeconomica nel processo di sviluppo dei farmaci dall'esordio (prima della fase I) alla fase IV, in cui si intraprende la sorveglianza post-marketing.

Naturalmente il ruolo della farmacoeconomia non rimane lo stesso durante le diverse fasi dello sviluppo dei farmaci. Per esempio, durante le prime fasi aiuta a identificare le opzioni commercialmente praticabili, mentre negli stadi più avanzati consente l'assunzione di decisioni informate rispetto all'uso appropriato dei farmaci che sono in corso di sviluppo. Perciò la farmacoeconomia è uno strumento di controllo che può essere applicato a decisioni strategiche e operative riguardanti lo sviluppo, la produzione o il consumo dei farmaci. Nelle fasi precoci l'attenzione si concentra nell'assunzione di decisioni informate sullo sviluppo dei prodotti (essenzialmente, decisioni del tipo «procedere/non procedere») mentre, nelle ultime fasi, l'attenzione si sposta sulla prescrizione e l'utilizzazione razionali. L'obiettivo complessivo è assicurare l'uso il più possibile efficiente di risorse limitate.

2. Aspetti della farmacoeconomia attinenti l'industria farmaceutica

L'industria farmaceutica svolge un ruolo importante nella società, che secondo alcuni è sproporzionato rispetto alla sua dimensione.^[10,11] La sua importanza deriva dalla sua responsabilità congiunta con quella degli operatori sanitari per il mantenimento della salute, che di per sé è un bene prezioso, ma anche dal fatto che è un determinante importante della produttività di risorse umane nell'economia.^[12]

Specificamente ci si attende che l'industria scopra e sviluppi nuovi farmaci, che essa poi trasforma in prodotti terapeutici utili nel modo più rapido e sicuro possibile, sostenendo costi di ricerca e svilup-

po (R&D) molto alti nel corso del processo (vedi anche cap. 11). Ci si attende poi che essa intraprenda la produzione e la distribuzione di tali prodotti. All'interno di queste funzioni esistono opportunità per le singole imprese di sfruttare il mercato con imperfezioni dell'informazione o a causa di alcune particolari caratteristiche del mercato.

2.1 Fattori che influenzano la domanda di prodotti farmaceutici

Una delle caratteristiche più singolari del mercato farmaceutico è che, in molti paesi, l'accesso ai farmaci è controllato dal servizio sanitario. Ne consegue che la funzione di domanda per i prodotti farmaceutici soggetti a prescrizione implica una insolita separazione del consumatore da chi prende le decisioni. Informazione imperfetta per il paziente (il consumatore) vuol dire che la sua conoscenza delle proprietà terapeutiche o di altro tipo sui prodotti farmaceutici sono inadeguate per determinare quale trattamento è necessario, quali farmaci sono disponibili e in quali forme e dosaggi. Perciò il paziente si rivolge al clinico che agisce da agente, da esperto con la necessaria conoscenza. È il clinico che consiglia quale prodotto è appropriato per ciascun caso.

La domanda di prodotti farmaceutici è una domanda *derivata*, in quanto essi sono richiesti per i benefici che ci si attende forniscano (non per il loro valore intrinseco, nel senso che la domanda di automobili è derivata dalla domanda di trasporto) e anche una domanda *guidata*, perché il paziente non ha altra scelta che prendere il farmaco prescritto o nessun altro. Poiché i farmaci spesso sono una necessità, la domanda di prodotti del paziente è quasi completamente indipendente dal prezzo fino a livelli di prezzo proibitivamente alti. In termini più semplici, un aumento di prezzo non spingerà fuori dal mercato molti clienti, mentre una diminuzione di prezzo può non attrarre clienti nel mercato.

Pochissimi prodotti farmaceutici sono appropriati per il trattamento di più di un numero limitato di situazioni mediche, cioè essi sono malattia-specifici con limitate possibilità di sostituzione. Perciò il mercato farmaceutico è formato da un gran numero di sottomercati, spesso di dimensioni ridotte. La domanda potenziale per un farmaco o per un gruppo di farmaci affini dipende dal bisogno totale di medicinali per la particolare malattia che essi possono trattare. L'effettiva domanda totale con dati prezzi di farmaci, però, può essere inferiore alle reali necessità totali se i pazienti non hanno accesso allo stato sociale o non hanno risorse sufficienti per ottenere i farmaci. In alternativa la domanda totale effettiva può eccedere i reali bisogni totali se alle persone vengono prescritti tali prodotti quando que-

sti ultimi non sono appropriati o necessari. Il reale mercato al riguardo comprende la domanda totale effettiva di farmaci da parte dei pazienti che hanno consultato un medico o che hanno un disturbo per il quale un medico può essere convinto a prescrivere il particolare farmaco.^[11]

Tale anelasticità dei prezzi è rinforzata dall'isolamento dei clinici in questo mercato. Quando deve assumere una decisione, il clinico si preoccupa dell'efficacia clinica, della sicurezza e della qualità. Essendo colui che assume le decisioni e non il compratore, il clinico non è interessato in primo luogo ai prezzi. In un mercato in cui possono essere presenti vari prodotti identici che vengono offerti a prezzi molto diversi, il medico può scegliere quello che è considerato il migliore, spesso senza occuparsi del prezzo. Per stare al passo con tutti gli sviluppi più recenti di prodotti, indicazioni, formulazioni e dosaggi, i clinici fanno affidamento su varie fonti di informazione, una delle quali è la letteratura promozionale prodotta dall'industria farmaceutica. Poiché il clinico pone al primo posto l'efficacia clinica, la sicurezza e la qualità, la disponibilità di materiale promozionale può spostare la «curva di domanda» dei clinici da un prodotto a un altro, senza alcun riferimento al prezzo. Il clinico ha scarsa motivazione a prescrivere il prodotto a prezzo più basso disponibile sul mercato né gli viene formalmente richiesto di essere a conoscenza dei prezzi.

2.2 Fattori che influenzano la fornitura di prodotti farmaceutici

Sebbene nell'industria farmaceutica la domanda non sia elastica rispetto ai prezzi, non necessariamente ne consegue che esista un monopolio. Con alcune eccezioni, i farmaci non sono costosi per i produttori e, rispetto ad altri tipi di industria, non ci sono da fare grandi economie di scala in riferimento alla produzione di farmaci.^[11,13] La costante crescita del numero di imprese coinvolte nella produzione di farmaci dopo la scadenza dei brevetti suggerisce che, a questo livello, esiste una piena concorrenza. Rispetto alla produzione di farmaci generici, lo sviluppo di nuovi farmaci rappresenta un progetto a rischio più alto che può tenere lontane dall'ingresso nel mercato le imprese più piccole; in ogni caso le imprese innovative continuano a crescere. In generale, perciò, sembra che le economie di scala non siano più una barriera all'ingresso nel mercato farmaceutico rispetto a qualunque altra industria. Perciò sembra che la piena concorrenza sia una possibilità plausibile e desiderabile nonostante una domanda che non tiene conto dei prezzi.

2.2.1 Requisiti per raggiungere un adeguato rendimento degli investimenti in ricerca e sviluppo

Se i prezzi fossero mantenuti vicini ai costi di produzione, il rendimento degli investimenti in ricerca e sviluppo da parte delle imprese innovative sarebbe trascurabile. Mentre un'impresa potrebbe investire miliardi in ricerca e sviluppo, un'altra può entrare nel mercato, copiare prodotti esistenti a un costo marginale e venderli a prezzi molto più bassi. Se ciò avvenisse, non ci sarebbero incentivi per intraprendere, da parte delle imprese innovative, le ricerche costose e di lunga durata che stimolano l'industria. La società soffrirebbe del fatto che non si rendono disponibili nuovi trattamenti farmacologici, con l'eccezione delle scoperte delle strutture di ricerca accademiche e governative. Tuttavia queste ultime tendono a essere fortemente limitate da una carenza di risorse finanziarie; di conseguenza il numero di scoperte probabilmente si ridurrebbe drammaticamente mentre i tempi di sviluppo potrebbero aumentare in modo considerevole.

2.2.2 Protezione brevettuale

Il sistema dei brevetti viene usato dall'industria farmaceutica innovativa per assicurarsi rendimenti vantaggiosi e per incoraggiare la continuità di ricerca e sviluppo. Un brevetto conferisce al suo possessore il diritto specifico di escludere altri, per un periodo definito dopo il deposito del brevetto, dall'usare per scopi commerciali la tecnologia protetta. Esso assicura all'impresa che ha prodotto qualcosa di innovativo un monopolio temporaneo sulla fornitura di un prodotto o di un processo. Si tratta di un privilegio temporaneo, altrimenti un monopolio continuo dei prezzi potrebbe provocare gravi inefficienze. Esiste una delicata linea di separazione a proposito della durata della protezione brevettuale. Se il privilegio viene concesso troppo a lungo, si potrebbero verificare inefficienze indotte da un monopolio dei prezzi; d'altra parte, se il periodo di protezione è troppo breve, ci saranno inefficienze causate da inadeguata innovatività.

Il privilegio brevettuale introduce una barriera all'ingresso e perciò restringe la concorrenza sul versante del rifornimento del mercato farmaceutico. Il processo di ricerca e sviluppo è un fattore determinante di primo piano del comportamento concorrenziale poiché determina la potenziale forza di mercato di un'impresa, ma mette anche in movimento le forze che possono dare luogo, nel futuro, a un comportamento di attribuzione concorrenziale dei prezzi.^[14]

Tabella 10.1. Fasi dello sviluppo dei farmaci, loro durata media e costo approssimativo (Anon;^[16] DiMasi et al.^[17]). La durata di ciascuna fase è basata su uno studio relativo sia a composti di successo sia a composti senza successo e include una certa sovrapposizione tra le fasi

Fase dello sviluppo del farmaco	Tempo tra la fase e l'inizio dell'approvazione (mesi)	Costi capitalizzati attesi (milioni di \$US nel 1987)	Numero approssimativo di composti che completano il processo
Screening dei composti e sperimentazione preclinica per giungere all'approvazione per gli studi clinici	Non quantificato	155,6	10 000 sottoposti a screening 20 sottoposti a sperimentazione preclinica 10 approvati per gli studi clinici
Studi clinici di fase I	98,9	17,8	10 composti accedono agli studi clinici
Studi clinici di fase II	82,7	21,4	
Tossicologia animale a lungo termine e riproduttiva	78,8	8,9	
Studi clinici di fase III	60,2	27,1	1 composto completa gli studi clinici e viene proposto per la registrazione

2.2.3 Pressioni concorrenziali sulla ricerca

Nella realtà i nuovi farmaci di successo possono mantenere una posizione dominante per circa 5 anni, dopo i quali possono essere sostituiti da un rivale presumibilmente migliore.^[15] Questo può essere un farmaco con un meccanismo d'azione simile, ma con vantaggi potenziali in termini di sicurezza (per esempio, l'introduzione della ranitidina dopo la cimetidina), oppure può essere un farmaco con un nuovo meccanismo d'azione e proprietà terapeutiche simili (per esempio, l'introduzione dell'omeprazolo dopo la ranitidina). Quando un'impresa scopre un nuovo composto che diventa un nuovo prodotto di primaria importanza, altri intensificheranno la ricerca nelle stesse aree, forse migliorando il prodotto originale fino a che esso è messo «fuori concorrenza» nel mercato. Questa ricerca competitiva può rendere benefici alla società facendo crescere le opportunità di scoperte significative; tuttavia ci sono possibili svantaggi derivanti dalla duplicazione degli sforzi di ricerca e sviluppo.

2.2.4 Joint ventures e accordi commerciali

A causa dei costi elevati di ricerca, sviluppo e commercializzazione, per raggiungere il successo nell'industria farmaceutica sono necessarie grandi risorse finanziarie. Anche se le imprese più piccole possono fare scoperte innovative, l'attuale clima concorrenziale è tale per cui le imprese piccole spesso non hanno le risorse finanziarie per sviluppare e commercializzare rapidamente le loro scoperte. Di conseguenza c'è stato un numero considerevole di joint ventures e di accordi commerciali con società più grandi. Queste società più grandi quindi dominano il mercato, diventando multinazionali in questo processo. Poiché la domanda di prodotti farmaceutici è globale e i costi coinvolti sono considerevoli, è nell'interesse delle imprese trarre vantaggio

da questo enorme potenziale del mercato e sviluppare un carattere multinazionale.

2.2.5 Probabilità di successo nello sviluppo di nuovi composti

È stato stimato che su circa 10 000 preparazioni che possono essere sintetizzate e studiate per un potenziale impiego terapeutico, solo 20 passeranno alla fase preclinica. Tra questi 20 composti, solo 10 completeranno con successo questa fase e saranno sottoposti alla revisione dell'autorità sanitaria (per esempio, FDA) per l'ammissione agli studi clinici. Dagli studi di fase I, 5 composti passeranno agli studi di fase II, dei quali solo 2 saranno ammessi agli studi di fase III. Dopo tutto ciò, solo un prodotto può essere proposto dall'impresa per l'approvazione come nuovo farmaco e può sperare di raggiungere il mercato (tabella 10.1).^[16] La percentuale di nuove entità chimiche esaminate in ciascuno stadio diminuisce man mano che vengono scoperte le varie caratteristiche dei composti e i prodotti vengono abbandonati a causa di effetti avversi o di altre caratteristiche indesiderabili.

Per le imprese, non solo è piccola la probabilità di avere un nuovo composto sul mercato, ma è addirittura esigua la probabilità che quel prodotto divenga un successo e compensi gli investimenti di ricerca e sviluppo. Si stima che, per un composto studiato per l'attività biologica, c'è 1 probabilità su 4000 di diventare un farmaco commercializzato, 1 su 21 000 di avere un moderato successo e 1 su 60 000 di avere un forte successo.^[18]

2.3 Applicazioni della farmacoeconomia

La duplicazione delle procedure di ricerca e sviluppo e la produzione di farmaci «*me too*» [letteralmente: farmaci «anch'io», cioè appartenenti alla stessa serie chimica e classe terapeutica, *N.d.R.*] im-

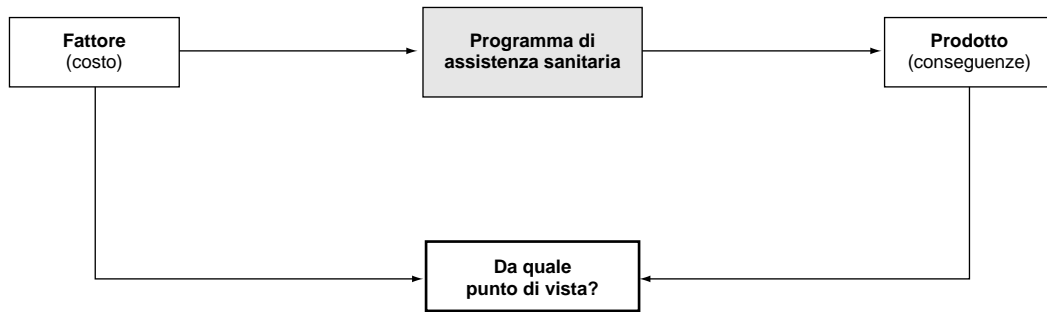


Figura 10.1. Un semplice modello di analisi economica dell'assistenza sanitaria.

plica una perdita di ricchezza, dati gli enormi costi esistenti nel processo di ricerca e sviluppo. La perdita di ricchezza è dovuta all'opportunità del costo di produzione dei «*me too*» che utilizza scarse risorse produttive, che potevano essere assegnate alla produzione di prodotti genuinamente utili. Pertanto l'uso strategico della farmacoeconomia negli stadi precoci dello sviluppo dei farmaci mette a disposizione un nuovo meccanismo per prevenire lo spreco di risorse e reindirizzare tali risorse verso aree socialmente più desiderabili e commercialmente più vitali. Ciò farà sì che quello che è ottimale da un punto di vista commerciale risulti ottimale anche dal punto di vista dei consumatori. Di conseguenza la farmacoeconomia è una componente vitale della gestione dei rischi nelle fasi di sviluppo, produzione e commercializzazione dei prodotti farmaceutici.

3. Definizione di termini e metodologia di base della valutazione economica

Gli economisti sono molto amanti dell'uso di *modelli* per descrivere e analizzare i problemi del mondo reale. Un modello economico è un quadro semplificato della realtà e fornisce un utile schema per comprendere la natura di importanti parametri implicati nel raggiungimento di un certo esito. Un semplice modello economico usato per descrivere i processi di produzione è la funzione di produzione, in cui alcuni fattori di produzione vengono combinati assieme per produrre alcuni prodotti (figura 10.1). La stessa analogia può essere applicata a qualsiasi programma di assistenza sanitaria, sia a livello locale, nazionale o internazionale o persino a livello individuale.

Nel contesto dell'assistenza sanitaria, i fattori nel processo di produzione comprendono il lavoro (personale medico, personale ausiliario, professioni collegate alla sanità, personale amministrativo, ecc.), apparecchiature, edifici e beni di consumo come i

farmaci. All'interno del riquadro ombreggiato nella figura 10.1, tali fattori sono combinati e organizzati per fornire determinati livelli di assistenza che porteranno a un miglioramento dello stato di salute della popolazione per la quale il programma è stato progettato, che può essere rappresentata da un singolo paziente o da un segmento della popolazione o dall'intera popolazione nazionale. Il principio fondamentale che sta alla base della valutazione economica dei programmi sanitari è relativamente semplice, poiché essa cerca di identificare, misurare e valutare *simultaneamente* i loro costi e i loro esiti. La misurazione simultanea dei costi e degli esiti è la chiave per comprendere lo scopo e addirittura la ragion d'essere della valutazione economica. L'obiettivo finale della valutazione economica è fornire un ventaglio di scelte per assumere decisioni sulla destinazione delle risorse tra differenti programmi. Per fare ciò l'analisi deve includere i costi e gli esiti sanitari di almeno 2 alternative, altrimenti la valutazione sarà solo parziale e incompleta (figura 10.2).

Poiché esistono potenziali conflitti di interesse tra differenti parti della popolazione e/o tra la maggioranza della popolazione e una minoranza, è importante rendere chiara la *prospettiva* dell'analisi prima di optare per un determinato tipo di analisi. La semplice domanda da porsi è «da quale punto di vista si stanno valutando i costi e gli esiti»? Dal punto di vista di un medico di medicina generale o di un amministratore di ospedale? Si possono ottenere risposte diverse alla stessa domanda da differenti gruppi di interesse, perché le categorie di costo da includere sono diverse tra un gruppo e l'altro. Dal punto di vista dei pazienti non è importante se il costo relativo di una terapia è molto alto rispetto alla terapia alternativa, ma un amministratore di ospedale può avere un punto di vista notevolmente diverso. Idealmente l'analisi dovrebbe sempre includere il punto di vista della società, confrontando in tal modo il costo sociale con le conseguenze sociali di programmi alternativi.

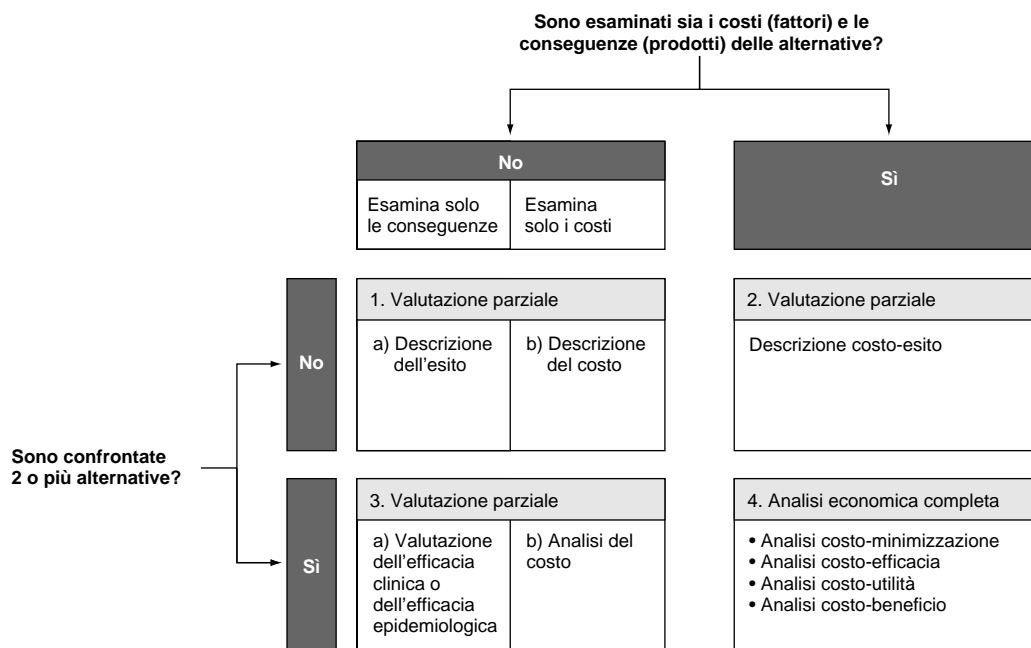


Figura 10.2. Distinzione tra analisi economica parziale e completa basata sulla risposta a 2 domande: (1) L'analisi confronta 2 o più alternative? (2) L'analisi include sia i costi sia gli esiti?

3.1 Tipi di valutazione economica

Esistono 4 tipi di valutazione economica, i quali possono essere tutti applicati ai prodotti farmaceutici. In ordine di livello di elaborazione e di complessità, essi sono:

- analisi di minimizzazione dei costi (CMA);
- analisi costo-efficacia¹ (CEA);
- analisi costo-beneficio (CBA);
- analisi costo-utilità (CUA).

L'obiettivo finale di tutti i 4 metodi è confrontare il costo e l'esito di regimi alternativi, idealmente generando un solo indice o rapporto costo/esito. Gli argomenti correlati al costo e ai modelli di costo

¹ In italiano, i due termini della lingua inglese, *efficacy* ed *effectiveness* si traducono entrambi «efficacia», ma il significato non è identico: *efficacy* riguarda l'efficacia in senso stretto (il farmaco, l'intervento, il trattamento funzionano nel modo previsto); *effectiveness* riguarda il risultato complessivo, spesso a lungo termine (guarigione, eventi morbosi evitati nei trattamenti preventivi, ecc.). Qualcuno traduce *effectiveness* in «efficacia epidemiologica» ed *efficacy* in «efficacia clinica». In questo capitolo *effectiveness* (che ricorre più frequentemente) è stato tradotto «efficacia» e le poche volte che l'autore ha usato *efficacy* si è tradotto in «efficacia clinica». [N.d.R.]

sono trattati più avanti nel paragrafo 6. La natura della misura di esito è l'importantissimo fattore che determina il livello sia di complessità sia di elaborazione nonché l'affidabilità e la validità di un confronto tra regimi alternativi.

3.1.1 Le componenti comuni di tutte le analisi economiche

Un'analisi economica completa deve sempre rispondere alle 2 domande seguenti:

- 1) Sono state prese in considerazione 2 o più alternative?
- 2) Sono stati presi in considerazione sia i costi sia le conseguenze di ciascuna alternativa?

Se la risposta a una delle due domande è no, lo studio non è un'analisi economica completa (**figura 10.2**). È necessario considerare due o più alternative, diversamente l'analisi è semplicemente una descrizione dei costi e degli esiti.

3.1.2 Analisi di minimizzazione dei costi (CMA)

In questo tipo di analisi l'esito principale al centro dell'interesse è lo stesso e viene raggiunto ugualmente dai regimi alternativi, consentendo così a chi valuta il programma di concentrarsi sul lato dell'equazione concernente il costo e di scegliere l'alternativa che ha i costi minori. Un esempio è rappre-

sentato dagli interventi chirurgici minori per gli adulti che possono essere eseguiti con procedure ospedaliere o ambulatoriali, senza alcuna differenza significativa dell'esito clinico. A parità di tutti gli altri fattori, l'efficienza economica richiede che venga scelta l'opzione che consente il numero massimo di interventi chirurgici con un determinato stanziamento. La chiave per il successo della minimizzazione dei costi è che, prima di eseguire l'analisi, bisogna dimostrare che le opzioni a confronto hanno uguale efficacia clinica. Inoltre, anche se le 2 opzioni devono raggiungere allo stesso modo l'esito principale allo studio, esse possono dare luogo anche ad altri esiti diversi tra loro. Per esempio, un intervento chirurgico ambulatoriale può essere eseguito con una quantità più alta di anestesia locale o regionale rispetto a un intervento ospedaliero e ciò può portare a differenze negli effetti avversi transitori. Un'analisi di minimizzazione dei costi dovrebbe quantificare i costi derivanti da tali differenze della tecnica anestetica, assumendo che l'esito dell'intervento sia identico.

Perciò la minimizzazione dei costi è più di una semplice analisi dei costi. Essa contiene l'assunto esplicito che le 2 alternative raggiungano l'esito primario in modo uguale e può includere informazioni aggiuntive per analizzare l'assunto che «tutti gli altri fattori sono uguali».

3.1.3 Analisi costo-efficacia (CEA)

In questo tipo di analisi l'esito primario al centro dell'interesse è uno solo ed è comune a tutte le alternative, ma programmi diversi hanno differenti tassi di successo nel raggiungere tale esito comune. Per esempio, se l'esito che interessa è l'allungamento della vita, 2 regimi diversi A e B possono avere costi diversi (A costa X e B costa Y) e allungare la vita in misura diversa (A produce un guadagno di M anni di vita, B produce un guadagno di N anni di vita).

Sarebbe possibile costruire i rapporti costo/esito di X/M e Y/N e confrontare così i 2 regimi A e B in termini di costo per anno di vita guadagnato. In alternativa M/X può essere usato come anni di vita guadagnati per unità monetaria (sterline, dollari, ecc.) spesa con ciascun regime. Questo processo può fornire rapporti *medi* per aiutare ad assumere decisioni nell'attribuzione delle risorse.

Se possibile, per eseguire confronti è preferibile usare rapporti costo-efficacia *marginali* (o *incrementali*). Con tutta probabilità i rapporti marginali sarebbero diversi dalle medie. La costruzione di rapporti marginali dovrebbe tenere conto di cosa sarebbero i costi e gli esiti se fosse introdotta un'ulteriore unità di produzione. Se è noto che il regime B è sia più costoso sia più efficace del regime A, la domanda per chi assume le decisioni è se spostare o

no le risorse da A a B. In questo caso il costo per ulteriore anno di vita salvato dal regime B si può calcolare come:

$$\text{Costo/ulteriore anno di vita salvato} = \frac{(Y - X)}{(N - M)}$$

La differenza tra il costo medio e quello marginale è trattata in maggiore dettaglio nel paragrafo 7.1.

3.1.4 Analisi costo-beneficio (CBA)

In questo caso lo scopo è lo stesso del tipo di analisi precedente, cioè costruire rapporti costo/esito (medi e incrementali) per confrontare regimi alternativi. Tuttavia l'analisi costo-efficacia non può essere applicata perché le alternative raggiungono esiti fondamentalmente diversi. Per esempio, uno allunga la vita e migliora la qualità della vita (per esempio, l'impianto di un by-pass coronarico) mentre l'altro migliora solo la qualità della vita (per esempio, la sostituzione dell'articolazione dell'anca). Per confrontare esiti diversi (alcuni positivi, alcuni negativi come effetti avversi, tossicità o reazioni avverse ai farmaci) bisogna avere un denominatore comune che sia stabile, plausibile, coerente e comprenda la maggior parte possibile degli esiti, se non addirittura tutti. Nell'analisi costo-beneficio, il denominatore comune per la conversione è il denaro. Le conseguenze positive e negative degli interventi medici sono espresse in termini monetari e aggregate per costruire rapporti costo-beneficio confrontabili. Spesso gli operatori sanitari hanno un istintivo disagio ad attribuire un valore finanziario alla sofferenza umana; tuttavia la funzione del denaro è solo quella di permettere alla società di confrontare il valore di prodotti completamente diversi.

L'aspetto più controverso dell'analisi costo-beneficio è quello di attribuire un valore ad aspetti che sono percepiti come intrinsecamente inadatti a essere valutati dagli operatori sanitari, come la perdita della vista, il danno dell'udito, l'insufficienza renale o, addirittura, la perdita di vite umane. Tuttavia questa pratica è ben consolidata nell'industria assicurativa e, in realtà, non è né nuova né esclusiva di tale industria.

L'analisi costo-beneficio non è molto comune in farmacoeconomia e, laddove viene effettuata, di solito i ricercatori calcolano i costi e i benefici che possono essere facilmente (e in modo non controverso) espressi in termini monetari. In alternativa esistono tecniche per quantificare la forza delle preferenze individuali per le alternative. Esse comprendono le tecniche della *propensione a pagare* e dell'*azzardo standard*, in cui si usano esempi ipotetici

Tabella 10.2. *Effetto dello sconto sull'analisi economica: l'importanza dei costi e degli esiti della distribuzione. I costi dei farmaci tendono a essere distribuiti uniformemente nel tempo, mentre per programmi come quelli chirurgici o di screening tutti i costi vengono sostenuti all'inizio del programma. Il trattamento delle malattie conclamate tende a dare luogo a risultati immediati, mentre i benefici della prevenzione primaria o secondaria si manifesteranno in futuro*

Fonte di distribuzione non uniforme di costi ed esiti di alternative in analisi	Esempio	Effetto dell'applicazione di un tasso di sconto sia ai costi sia agli esiti	Effetto dell'applicazione di un tasso di sconto ai soli costi
I costi si manifestano in momenti diversi	Trattamento chirurgico rispetto al trattamento farmacologico dell'ulcera peptica	Rende più attraente il trattamento farmacologico	Rende più attraente il trattamento farmacologico
I benefici si presentano in momenti diversi	Trattamento farmacologico dell'ipertensione rispetto al trattamento farmacologico dell'insufficienza cardiaca ipertensiva conclamata	Rende più attraente il trattamento dell'insufficienza cardiaca ipertensiva conclamata	Nessun effetto sui costi del trattamento. Può indurre una riduzione a lungo termine dei risparmi sui costi sanitari (per esempio, riduzione dei casi futuri di ictus trattando farmacologicamente l'ipertensione)
Costi e benefici si presentano in momenti diversi	Screening e trattamento dell'iperlipidemia rispetto all'applicazione di by-pass coronarici nella malattia coronarica conclamata	Può seguire una delle strade seguenti: l'applicazione dello sconto ai costi futuri favorisce il trattamento farmacologico dell'ipertensione; l'applicazione dello sconto ai benefici futuri favorisce l'approccio chirurgico perché i benefici si presentano immediatamente	Rende più attraente lo screening dell'iperlipidemia perché riduce i costi farmacologici futuri

per chiedere alle persone quanto sarebbero disposte a pagare per assicurarsi miglioramenti del trattamento.^[19]

3.1.5 Analisi costo-utilità (CUA)

Nell'analisi costo-utilità si usa una misura differente del valore, derivata direttamente dall'economia, per misurare un esito chiamato utilità. Il principio fondamentale alla base dell'analisi costo-utilità è che uno scopo dell'intervento medico è migliorare la qualità della vita dei pazienti e che le modificazioni della qualità della vita possono essere misurate a fianco di misure di aumento della speranza di vita. Pertanto l'efficacia clinica comparativa dei trattamenti alternativi viene presa e misurata in funzione del loro contributo alla qualità della vita delle persone sottoposte a tale trattamento. Questo è un concetto importante che merita una spiegazione più dettagliata ed è discusso ulteriormente nel paragrafo 8. Però, nonostante gli ovvi vantaggi teorici dell'analisi costo-utilità, esistono forti difficoltà pratiche nello stabilire l'esatta utilità associata a differenti situazioni sanitarie.

3.2 Sconto dei costi e benefici futuri

Una considerazione rilevante per tutti i 4 metodi di valutazione economica è il problema dello sconto, basato sul «principio della preferenza temporale», derivato direttamente dai fondamenti dell'economia. Tale principio, posto in termini semplici, stabilisce che anche se non ci fossero costi bancari o do-

vuti all'inflazione, la gente preferirebbe ugualmente ricevere quanto gli è dovuto il più presto possibile e rimandare il pagamento del suo debito a un tempo successivo, anzi il più tardi possibile. Poiché non tutti i costi e le conseguenze dei regimi alternativi si presentano necessariamente allo stesso momento, lo sconto diviene rilevante sia per i costi sia per le conseguenze, almeno sul *terreno teorico*.

Il processo di sconto implica di determinare il valore attuale dei costi e degli esiti di metodi alternativi di intervento, scegliendo un appropriato tasso di sconto. Anche se non c'è un accordo generale su cosa costituisca un tasso di sconto appropriato, esiste in linea di principio un accordo sul fatto che i costi devono essere ridotti.^[20,21] Tuttavia c'è stata molta discussione sul fatto se anche i benefici sanitari debbano essere scontati.^[20,22,23]

In pratica lo sconto è un problema solo se i costi e gli esiti di regimi alternativi si presentano in momenti diversi (**tabella 10.2**). Fortunatamente, di solito questo non è il caso degli studi di farmacoeconomia. Noi riteniamo che la soluzione migliore sia includere uno sconto in un'analisi di sensibilità, una pratica approvata da alcune linee guida nazionali di farmacoeconomia (vedi par. 4.1). Dovrebbe essere applicato un intervallo di tassi di sconto sia ai costi sia agli esiti. I risultati devono essere presentati in tre forme: primo, risultati con tasso di sconto zero applicato sia ai costi sia agli esiti; secondo, con un intervallo di tassi di sconto applicati ai soli costi; terzo, con un intervallo di tassi di sconto applicati sia ai costi sia agli esiti. L'analisi finale deve rendere chiaro che la conclusione è o non è sensibile all'ap-

plicazione di tassi di sconto da $x\%$ a $y\%$, applicati sia ai soli costi sia ai costi e agli esiti.

La **tabella 10.2** fornisce esempi di analisi in cui gli esiti futuri richiederebbero di essere scontati e l'effetto che avrebbe lo sconto sul risultato dell'analisi. Il secondo esempio confronta il trattamento farmacologico dell'ipertensione con il trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco. Supponiamo che una delle misure di esito sia la qualità della vita. È improbabile che il trattamento farmacologico dell'ipertensione abbia qualsiasi effetto benefico immediato sulla qualità della vita; in realtà può avere un effetto negativo sulla qualità della vita corrente. Tuttavia il trattamento farmacologico dell'ipertensione può prevenire eventi come gli accidenti cerebrovascolari, che avrebbero un devastante effetto negativo sulla qualità della vita futura. Al contrario il trattamento dello scompenso cardiaco ha probabilità di conseguire miglioramenti immediati di qualità della vita. L'inclusione di un tasso di sconto applicato a esiti futuri esalterà tali differenze, perché il miglioramento di qualità della vita futura con il trattamento dell'ipertensione sarà scontato (cioè, ridotto) relativamente al miglioramento immediato di qualità della vita ottenuto con il trattamento dello scompenso cardiaco. Essenzialmente l'applicazione dello sconto agli esiti futuri ridurrà il valore apparente di qualsiasi programma sanitario che abbia una forte componente di prevenzione.

4. Linee guida per le valutazioni farmacoeconomiche

La relativa giovinezza dell'economia sanitaria e della farmacoeconomia e l'improvvisa corsa a produrre valutazioni economiche da parte dell'industria farmaceutica, dai fornitori di servizi sanitari e delle autorità sanitarie in tutto il mondo ha provocato un'esplosione del numero di articoli prodotti e sottoposti alle riviste. Sfortunatamente la mancanza di una competenza appropriata nella revisione di tali articoli ha fatto sì che, tra i primi studi, alcuni non abbiano subito il normale vaglio di una rivista dotata di comitato di revisione. Se si aggiunge a ciò la presenza di alcune idee sbagliate sull'attendibilità degli obiettivi economici, non sorprende che esista un certo grado di sospetto sulla validità della ricerca farmacoeconomica.^[24,25] Esistono anche preoccupazioni per la sponsorizzazione della ricerca in questo campo da parte dell'industria farmaceutica e l'uso di tali studi per scopi di marketing. È stata esplorata l'analogia tra l'uso dei normali studi clinici e l'uso di valutazioni economiche per il marketing farmaceutico.^[26,27]

Nel 1990 anche il Ministero della Sanità del Regno Unito ha esortato l'industria a fornire dati eco-

nomici per i suoi nuovi prodotti. Quattro anni dopo si ebbe l'emanazione di linee guida del Ministero della Sanità sulla conduzione delle valutazioni economiche sui prodotti farmaceutici. Nonostante la pretesa che tali linee guida siano pionieristiche, esiste una notevole sovrapposizione tra esse e l'originale lista di controllo in 10 domande proposta sette anni prima.^[19] L'aspetto più significativo delle linee guida del Regno Unito fu che esse erano state scritte da un gruppo di lavoro collaborativo del Ministero della Sanità e dell'Associazione dell'Industria Farmaceutica Britannica. Tali linee guida sono relativamente brevi e forniscono un buon riassunto delle pratiche correnti per la valutazione economica dei farmaci. Esse sono riprodotte qui di seguito, a titolo di esempio piuttosto che come parola finale sulla buona pratica.

4.1 Linee guida sulla buona pratica nella conduzione di valutazioni economiche dei farmaci (emanate dal Ministero della Sanità del Regno Unito)

- 1) All'inizio della relazione dello studio si deve identificare ed enunciare la domanda a cui deve rispondere lo studio, nonché le caratteristiche demografiche del gruppo di popolazione bersaglio.
- 2) Si devono enunciare e giustificare, nella relazione dello studio, i motivi concettuali e pratici della scelta del comparatore.
- 3) Si devono identificare, descrivere in modo completo, porre nel contesto del trattamento complessivo i percorsi di trattamento delle opzioni a confronto. A questo scopo possono essere utili tecniche analitiche decisionali.
- 4) La prospettiva dello studio deve essere, idealmente, di comunità, identificando l'effetto su tutte le parti della società, compresi i pazienti, il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), altri fornitori di assistenza sanitaria e l'economia in senso più ampio. Tuttavia i costi e gli esiti devono essere riportati in forma disaggregata, in modo da poter identificare i destinatari dei costi e degli esiti. Bisogna porre attenzione a qualunque implicazione significativa riguardante la distribuzione. Normalmente i costi indiretti devono essere inclusi in una prospettiva di comunità, anche se bisogna prestare attenzione a evitare qualunque conteggio doppio e i risultati devono essere riportati con e senza tali costi.
- 5) Lo studio deve utilizzare una tecnica riconosciuta. Tali tecniche sono l'analisi di minimizzazione dei costi (CMA), l'analisi costo-efficacia (CEA), l'analisi costo-utilità (CUA) e l'analisi

costo-beneficio (CBA). Una qualsiasi di tali tecniche può essere appropriata a seconda dello scopo dello studio. Il rapporto dello studio deve includere la motivazione della scelta della tecnica.

- 6) Nella scelta del metodo di raccolta e di analisi dei dati, si deve prendere in considerazione l'uso di uno o di una combinazione dei seguenti tipi di studio: studio clinico randomizzato prospettivo o retrospettivo, metanalisi, dati osservazionali, costruzione di modelli. Si deve indicare il motivo della scelta del metodo e, quando sia rilevante, della scelta dei particolari studi clinici.
- 7) La valutazione della domanda deve includere la determinazione e l'esplicitazione di quale ulteriore beneficio si sta fornendo e a quale costo aggiuntivo, utilizzando l'analisi incrementale di costi ed esiti.
- 8) Si devono identificare le misure di esito e si devono dichiarare i motivi della loro scelta. Se si usa l'analisi costo-utilità, sono da preferire misure di qualità della vita generiche, scientificamente provate.
- 9) Si devono identificare, raccogliere e riportare tutti i costi rilevanti. Le unità fisiche di utilizzo delle risorse devono essere raccolte e riportate separatamente dall'informazione riguardante i costi e le risorse. I costi devono riflettere l'intero costo alternativo, compreso il costo di capitale e i costi amministrativi e di supporto quando siano rilevanti. I dati di costo medio sono spesso accettabili come approssimazione del costo marginale di lungo periodo.
- 10) Si deve adottare lo sconto su 2 basi differenti:
 - a) tutti i costi e gli esiti vanno scontati al tasso prevalente raccomandato dal Tesoro;
 - b) tutti i costi e gli esiti monetari vanno scontati al tasso del Tesoro, ma gli esiti non monetari non vanno scontati. Si devono riportare entrambi i gruppi di risultati.
- 11) Si deve eseguire e riportare l'analisi di sensibilità. Si deve esplorare la sensibilità dei risultati relativamente a tutte le aree di incertezza dello studio. Ciò deve implicare l'uso di intervalli di confidenza e/o di intervalli per i parametri chiave, secondo ciò che è appropriato. Si devono giustificare gli intervalli e la scelta dei parametri da variare.
- 12) I confronti con i risultati di altri studi vanno fatti con cautela. Si deve prestare particolare attenzione alle differenze di metodologia (come

il trattamento dei costi indiretti) o alle differenze dei contesti (come differenti gruppi di popolazione).

5. Relazione tra farmacoeconomia e farmacoepidemiologia

La farmacoepidemiologia fornisce dati sull'utilizzazione di farmaci e sugli esiti nella pratica clinica quotidiana (vedi anche cap. 9). Il comportamento dei medici e dei pazienti negli studi clinici è inevitabilmente influenzato dal protocollo. Le basi dati informatizzate offrono l'opportunità di studiare l'utilizzazione dei farmaci in grandi numeri di pazienti e alcuni forniscono dati che possono essere usati per studiare l'esito del trattamento. Tuttavia è facile lasciarsi impressionare soltanto dalla sola vastità di tali basi dati e dimenticare gli ovvi limiti di esse, specialmente nello studio dell'efficacia epidemiologica del trattamento farmacologico.^[32]

Nel 1989 la U.S. Agency for Health Care Policy and Research ha creato 15 gruppi di ricerca sugli esiti dei pazienti (PORTs, *patient outcomes research teams*) per combinare i dati della letteratura con l'informazione proveniente dalle basi dati informatizzate, allo scopo di identificare i trattamenti efficaci per una serie di condizioni. Il problema delle basi dati routinarie è che è impossibile escludere gli effetti di confondimento della gravità della malattia, delle malattie concomitanti, ecc., e l'unico modo per escludere in modo soddisfacente le variabili confondenti è per mezzo di uno studio clinico randomizzato prospettivo.^[32] Ciononostante, purché tali limiti siano riconosciuti esplicitamente, noi riteniamo che le basi dati farmacoepidemiologiche rappresentino una componente inestimabile dell'analisi farmacoeconomica. Per esempio, nello studio del rapporto costo-efficacia del trattamento antibiotico nella comunità, la possibilità che il fallimento del trattamento antibiotico dia luogo al ricovero ospedaliero è chiaramente importante, come lo sono le ripetizioni di visite non programmate per i servizi sanitari di comunità.^[33] Per disegnare studi clinici che includano tali eventi come obiettivi dello studio, si devono misurare le loro frequenze e, se possibile, identificare i gruppi ad alto rischio che possono avere maggiore probabilità di trarre beneficio da un nuovo intervento.^[34,35] I dati osservazionali possono essere usati nell'analisi critica delle priorità per gli studi clinici. Per esempio, se un nuovo intervento non ha probabilità di avere un migliore rapporto costo-efficacia rispetto al trattamento tradizionale, anche sotto le ipotesi altamente ottimistiche derivanti dai dati osservazionali, è improbabile che esso dimostri di avere un migliore rapporto costo-efficacia in uno studio clinico.^[33]

Le basi dati farmacoepidemiologiche possono anche fornire informazioni sul comportamento del paziente in situazioni reali^[36] e consentire l'identificazione dei pazienti per la ricerca clinica, compresa l'identificazione dei gruppi per gli studi clinici.^[37] Di conseguenza, la farmacoepidemiologia fornisce un legame vitale tra gli studi clinici randomizzati e la pratica clinica, purché siano ben compresi i limiti delle basi dati informatizzate.

6. Modelli di costo e analisi costo-efficacia

6.1 Modelli di costo

6.1.1 Modelli «dall'alto in basso» e «dal basso in alto»

I **modelli di costo «dall'alto in basso»** stimano il carico economico complessivo delle malattie e spesso sono indicati come studi di *costo della malattia*.^[38] Il metodo utilizzato più comunemente è basato su una stima della prevalenza di una particolare malattia (il numero di soggetti che hanno la malattia in un dato anno qualsiasi) e una stima dei costi derivati durante l'anno. In alternativa, il costo della malattia può essere stimato da informazioni sull'incidenza della malattia (numero di nuovi casi in un anno) e dai costi stimati per tutta la vita futura di tali pazienti. Chiaramente il secondo approccio è più difficile da eseguire, poiché richiede informazioni sulla velocità di progressione della malattia e dei costi incrementali contratti con il procedere della malattia. Tuttavia un modello longitudinale di progressione della malattia facilita l'esame dei meriti relativi di strategie quali la prevenzione primaria o secondaria rispetto al trattamento della malattia conclamata.^[39]

La maggioranza dei modelli «dall'alto in basso» è basata su dati di prevalenza della malattia.^[38] La principale applicazione di tali studi consiste nell'evidenziare l'importanza di una particolare malattia, allo scopo di influenzare coloro che assumono le decisioni circa la destinazione delle risorse per l'assistenza sanitaria o per il finanziamento della ricerca. Quali ulteriori informazioni forniscono tali studi rispetto alle tradizionali stime epidemiologiche di morbilità e mortalità? Gli studi di costo della malattia possono dare informazioni addizionali sulla morbilità, specialmente se essa non è fisicamente debilitante (per esempio, giorni di lavoro perduti a causa di emicrania). Tuttavia sono stati avanzati forti dubbi sulla qualità dell'informazione fornita dagli studi di costo della malattia;^[38] le 2 principali obiezioni sono:

1) La maggior parte degli studi utilizza la perdita

di produttività come stima dei costi per la società e ciò focalizza l'attenzione su malattie che colpiscono persone in età lavorativa.

2) La misurazione del costo della malattia non è una buona guida alla destinazione delle risorse per l'assistenza sanitaria, perché non può fornire informazioni sull'efficacia comparativa degli interventi nella prevenzione della malattia.^[38] L'analisi economica deve essere basata sulla definizione dei bisogni in termini della capacità di trarre beneficio dal trattamento, in confronto alla gravità della malattia da sola.

I **modelli di costo «dal basso in alto»** sono basati sulla raccolta prospettiva di dati sui singoli pazienti. Un modello di costo «dal basso in alto» ha due scopi principali. Il primo è quantificare i costi e il secondo è attribuirli alle persone o ai finanziamenti appropriati. In pratica, è essenziale separare 3 fasi:

- identificazione delle voci da includere;
- misurazione di ciascuna voce in unità naturali, come i giorni di ricovero ospedaliero;
- valutazione finanziaria delle voci.

L'identificazione dei costi deve includere vari punti di vista (per esempio, servizi sanitari ospedalieri, servizi sanitari comunitari, servizi sociali, il paziente). Tutte le linee guida sull'analisi farmacoeconomica raccomandano che i costi siano presentati in modo disaggregato, il che si può ottenere in pieno solo con un modello di costo «dal basso in alto» che identifica e attribuisce chiaramente le componenti dei costi complessivi.

Classificazione dei costi

In economia sanitaria, è usuale separare 3 ampie categorie di costo:

- 1) Costi di assistenza sanitaria, cioè costi finanziari che ricadono sui servizi sanitari (per esempio, costi di acquisizione dei farmaci, giorni di ricovero ospedaliero). Di solito, i costi di assistenza sanitaria sono suddivisi come segue:
 - a) costi variabili, cioè costi che variano immediatamente a seconda del numero di pazienti trattati (per esempio, costi di acquisizione dei farmaci, costi di altri materiali consumo come aghi e siringhe);
 - b) costi fissi, cioè costi che non variano con il numero di pazienti trattati, almeno nel breve periodo, di solito un anno (per esempio, i costi di capitale dei fabbricati o delle apparecchiature e gli stipendi dei dipendenti).
- 2) Altri costi finanziari, cioè costi che ricadono fuori dai servizi di assistenza sanitaria (per esem-

pio, ricarichi sulla prescrizione o altre spese legate al trattamento sostenute dal paziente; il costo del viaggio dei pazienti o del personale sanitario da e per l'ospedale, i costi dei servizi sociali, la perdita di produttività).

- 3) Costi intangibili, cioè costi che sono difficili da valutare dal punto di vista finanziario (per esempio, dolore, ansia e perdita di energie; tempo dedicato dal personale volontario).

Costi diretti, costi indiretti e costi generali

I termini costi *diretti* e *indiretti* appaiono frequentemente nella letteratura farmacoeconomica ma, sfortunatamente, si usano con significato in qualche modo diverso dai contabili e dagli economisti. I contabili usano il termine costi indiretti per descrivere i costi che non derivano direttamente da un singolo trattamento, ricerca o servizio. Essi sono essenzialmente costi generali (come i costi del riscaldamento o dell'illuminazione di un fabbricato, il costo di addestramento del personale o il costo per rinnovare le apparecchiature). Sono stati escogitati vari metodi per attribuire questi costi ma si deve comprendere che lo scopo principale di tutti i metodi è assicurare che l'organizzazione recuperi tutti i suoi costi operativi.^[42]

L'attribuzione accurata dei costi ai singoli pazienti o alle singole terapie non è necessariamente una priorità e tutti i metodi utilizzati implicano inevitabilmente un certo sovvenzionamento crociato.^[42] Per esempio, la farmacia distribuisce farmaci, i quali sono stati acquistati da un grossista e passati al paziente. Questo processo include diversi costi aggiuntivi (per esempio, l'immagazzinamento, la ricostituzione o la preparazione, la distribuzione in una forma che possa essere somministrata con sicurezza, l'istruzione del paziente e il monitoraggio terapeutico dei farmaci). Alcuni di tali costi aggiuntivi sono relativamente facili da attribuire a particolari farmaci (per esempio, i costi di preparazione per le iniezioni endovenose, il monitoraggio terapeutico degli aminoglicosidi) ma esisterà sempre un residuo di costi generali che non nascono direttamente da alcun farmaco particolare. Di solito tali costi generali si recuperano calcolando un sovrapprezzo o imponendo una tassa su ciascun farmaco. Si tratta di una quota fissa ed è inevitabile che sia applicata in modo uniforme tra pazienti diversi. Per esempio, è improbabile che il tempo speso per mostrare a un paziente asmatico come si usa un inalatore sia addebitato direttamente al paziente, per cui i pazienti che ricevono prescrizioni di farmaci che non richiedono particolari istruzioni di fatto sovvenzionano altri pazienti. Il punto importante da comprendere è che un'organizzazione senza scopo di lucro deve recuperare tutti i suoi costi operativi, il che

implica inevitabilmente l'aggiunta di un costo per spese generali al costo di un particolare trattamento. È tale costo per spese generali che un contabile chiamerebbe *costo indiretto* di un trattamento o di un servizio.

Al contrario, gli economisti tendono a usare il termine *costi indiretti* per descrivere i costi sociali, come la perdita di produttività, che sono legati solo indirettamente all'assistenza sanitaria.^[19] Tuttavia i costi indiretti non sono sinonimo di costi finanziari non medici, perché gli economisti usano anche una categoria di «costi diretti non medici».^[19] Essi comprendono costi aggiuntivi per il paziente o gli operatori sanitari che derivano direttamente dall'assistenza sanitaria (per esempio, spese di viaggio, quote di compartecipazione per i farmaci o per altri trattamenti).

Noi riteniamo che i termini costi «diretti» e «indiretti» siano potenzialmente generatori di confusione e imprecisi, perché non è chiaro se essi sono usati per distinguere i costi che derivano direttamente o indirettamente da un particolare trattamento oppure i costi che sono legati direttamente o indirettamente all'assistenza sanitaria. Se si usano questi termini in un'analisi economica, è fondamentale che siano definiti in modo preciso. Oppure l'informazione può essere data con precisione distinguendo tra costi sanitari e altri costi finanziari, e distinguendo ulteriormente tra costi variabili e costi fissi.

6.1.2 La pianificazione di un modello di costo

Prima di potere costruire un modello di costo, la domanda cruciale che deve avere una risposta è *dal punto di vista di chi deve essere condotta l'analisi?* Un'analisi condotta dal punto di vista di un responsabile del budget di un ospedale potrebbe essere limitata ai costi sostenuti dall'ospedale ed è probabile che produca risultati diversi rispetto a un'analisi condotta dal punto di vista dei servizi sanitari di comunità o del paziente. Per esempio, consideriamo la somministrazione a domicilio di farmaci per via endovenosa. Anche se l'ospedale continua a pagare i farmaci, ci sono da considerare ovvi risparmi di risorse dal momento della dimissione precoce del paziente, perché il letto si rende disponibile per un altro paziente, l'assistenza infermieristica si rende disponibile per altri pazienti, e così via. È anche facile identificare parecchi vantaggi per il paziente, come la riduzione del rischio di infezioni contraibili in ambiente ospedaliero o altre complicazioni legate alla permanenza in ospedale e un miglioramento della qualità della vita.^[43,44] Ciononostante è probabile che il paziente abbia qualche problema, specialmente se intervengono complicanze al suo ritorno a domicilio.^[45] È anche possibile che

Tabella 10.3. Esempi dell'identificazione, misurazione e valutazione dei costi. Gli esempi sono riportati come illustrativi piuttosto che come esaustivi

Stadio della valutazione del costo	Somministrazione endovenosa di farmaci in ospedale	Ototossicità da gentamicina
Identificazione	Costi sanitari: acquisizione del farmaco; materiali di consumo; tempo del personale; analisi di laboratorio Costi non sanitari: spese di viaggio dei visitatori dei pazienti Costi intangibili: disagio causato dalla cannula endovenosa	Costi sanitari: analisi; trattamento; giorni eccedenti di ricovero; tempo del personale; costi per contenziosi Costi non sanitari: costi di viaggio, riduzione delle entrate, perdita di produttività Costi intangibili: sordità o danno dell'equilibrio
Misurazione	Numero di materiali di consumo Ore del tempo del personale Numero di analisi Numero di visite in ospedale dei familiari Scala analogica visuale per la misurazione del dolore	Numero di analisi Ore del tempo del personale Giorni aggiuntivi di ricovero Giorni lavorativi perduti Grado di perdita dell'udito Alterazione della capacità di movimento
Valutazione	Ottenere valori finanziari per tutti i costi diretti e indiretti A seconda del sistema di rimborso, calcolare il valore implicito ottenuto dalla riduzione di una o tutte le seguenti voci: <ul style="list-style-type: none"> • costi fissi diretti • costi indiretti • costi intangibili Considerare altri metodi per valutare i costi intangibili: <ul style="list-style-type: none"> • propensione a pagare per evitare costi intangibili • rischio standard o altre misure di avversione del rischio • qualità della vita o altre misure di utilità 	

ci siano costi economici per il paziente, specialmente se il sistema sanitario rimborsa solo una parte dei costi sostenuti fuori dell'ospedale.^[46]

Nonostante questi effetti negativi, molti pazienti preferiscono ricevere il trattamento fuori dell'ospedale.^[46] Un servizio di trattamento endovenoso domiciliare di buon esito deve essere basato su un'analisi approfondita dell'ambiente domestico e delle possibili conseguenze della dimissione precoce dall'ospedale.^[47] Ciò faciliterà la preparazione del paziente per tutte le implicazioni della dimissione precoce.

6.1.3 I tre stadi della valutazione dei costi: identificare, misurare, valutare

Il processo di valutazione dei costi deve essere chiaramente diviso in 3 stadi (tabella 10.3) e tale separazione deve essere mantenuta per tutta l'analisi fino all'esposizione dei risultati inclusa. Ciò permetterà ai lettori di comprendere appieno gli elementi separati del modello e, se necessario, di aggiustare il modello per adattarlo al proprio punto di vista.

La classificazione dei costi della somministrazione dei farmaci è relativamente semplice, ma la stessa classificazione è ugualmente applicabile ai costi degli effetti avversi dei farmaci o agli insuccessi del trattamento (vedi esempi nella tabella 10.3). Purché gli stadi di identificazione, misurazione e valutazione siano separati, i requisiti per la raccolta dei dati dovrebbero divenire chiari.

Il passo più difficile è la valutazione dei costi intangibili. Un metodo grossolano, ma relativamente semplice, è quello della valutazione implicita. Per

esempio, confrontando un antibiotico non ototossico con la gentamicina, un'analisi approfondita dei costi sanitari, comprendente il monitoraggio terapeutico della gentamicina, può dimostrare che il farmaco non ototossico costa 50 mila lire in più per ogni paziente trattato. Se l'incidenza di sordità sintomatica causata dalla gentamicina è dell'1%, la decisione di utilizzare il farmaco non tossico implica che colui che assume la decisione è convinto che sia opportuno investire 5 milioni di lire per prevenire 1 caso di sordità, perché sarà evitato un caso ogni 100 pazienti trattati, con un costo aggiuntivo di 5 000 000 (50 000 × 100) di lire. Talvolta il valore implicito generato può essere confrontato con le risorse già impegnate dalla comunità per la prevenzione di invalidità simili in una situazione simile. Nell'esempio ipotetico appena esposto, sarebbe pertinente ottenere dati sui costi della prevenzione della perdita dell'udito nell'industria o sui premi di compensazione per le perdite dell'udito per cause industriali o di altro tipo.^[48] Sfortunatamente, nella maggior parte dei casi non esistono tali dati comparativi facilmente disponibili. Ciononostante la valutazione implicita serve ancora come primo passo grezzo per assumere decisioni basate sui costi intangibili.

La valutazione finanziaria dei costi intangibili a breve termine si ottiene anche misurando la propensione dei pazienti a pagare per evitarli.^[19] La stessa tecnica può essere applicata a problemi a lungo termine. Tuttavia l'invalidità a lungo termine può essere quantificata anche con misure di utilità o di qualità della vita. Tali misure sono trattate in maggiore dettaglio nel paragrafo 8.

6.2 Fonti di variazione dei costi dell'assistenza sanitaria

Esistono variazioni vere dei costi dei trattamenti sia all'interno dei paesi che tra paesi diversi. È importante essere coscienti di ciò quando si interpretano analisi economiche eseguite in altri ambienti e anche quando si progetta l'analisi di sensibilità per nuove analisi economiche. Le fonti di variabilità dei costi associati con il trattamento farmacologico comprendono i sistemi di contabilità e di rimborso, le economie di scala, la dimensione del campione e il metodo di analisi statistica, e la variabilità della pratica medica.

6.2.1 Sistemi di contabilità

I costi fissi (stipendi dei dipendenti e costi dei fabbricati o delle apparecchiature) compongono la parte principale di qualunque budget sanitario. Le pratiche contabili per l'attribuzione di questi costi fissi variano in modo considerevole. Nel Regno Unito i costi ospedalieri attribuiti ai farmaci uguagliano il *costo di acquisizione* dei farmaci. Quest'ultimo di solito viene mutuato da fonti come il British National Formulary e, probabilmente, è più alto di ciò che la maggior parte degli ospedali paga realmente, perché essi sono in grado di negoziare sconti. D'altra parte non viene messo in conto nulla per i servizi di farmacia forniti dall'ospedale per la dispensazione, la preparazione o il monitoraggio terapeutico. Al contrario, negli Stati Uniti c'è la tendenza a distribuire alcuni costi fissi alla utilizzazione dei farmaci, sebbene le pratiche varino considerevolmente da ospedale a ospedale. In uno studio su 71 ospedali si è trovato che il 93% ha considerato una quota per la preparazione, il 63% ha considerato una quota per la dispensazione e il 68% ha considerato un onere variabile aggiuntivo, specialmente per farmaci come la gentamicina che richiedono un monitoraggio intensivo da parte dei servizi di farmacia clinica. Tale onere ha spesso ecceduto il costo di acquisizione del farmaco, con il massimo rappresentato da un onere del 961% sul costo di acquisizione della gentamicina. Anche la dimensione di altri ricarichi è variata notevolmente, per esempio da 0,80 dollari a 31,50 dollari per le quote della preparazione.^[49] È stata riferita una simile variabilità delle pratiche contabili di altri materiali di consumo, come le cannule endovenose o le sacche.^[50,51]

Lo spreco di farmaci è un'altra potenziale fonte di variabilità contabile. Avviene spreco perché i farmaci non possono essere usati a causa di una preparazione errata o di perdita della sterilità o per superamento della data di scadenza, oppure perché un farmaco viene preparato per un paziente che poi non lo riceve per una modifica della terapia, oppu-

re per il fatto che il dosaggio o la dimensione della confezione sono più grandi del necessario.^[52,53] I tassi di spreco variano veramente tra i diversi ospedali ed è probabile che siano più bassi negli ospedali che utilizzano un servizio centralizzato di somministrazione endovenosa.^[54] Oltre alla variabilità vera, esiste una variabilità della capacità di identificare e registrare accuratamente i tassi di spreco.^[55] Chiarmente, perciò, il metodo contabile utilizzato per compensare i costi dello spreco di farmaci è un'altra fonte di variabilità dei costi farmaceutici tra ospedali.

6.2.2 Sistemi di rimborso

I sistemi di rimborso che pagano per paziente trattato rendono relativamente semplice attribuire i costi fissi a singoli pazienti o ai trattamenti somministrati. Per esempio, negli Stati Uniti la riduzione dei tempi di ricovero ospedaliero permette all'ospedale di trattare più pazienti, il che farà aumentare le entrate perché l'ospedale può applicare un ricarico per ogni paziente trattato. In altri sistemi di assistenza sanitaria, però, gli ospedali ricevono uno stanziamento annuale totale o un contratto fisso per trattare un certo numero determinato di pazienti. In tali sistemi è più difficile ottenere risparmi con la dimissione precoce dei pazienti. Infatti la riduzione della permanenza in ospedale può far aumentare il costo medio per giornata di ricovero (**figura 10.3**). Questo paradosso si verifica perché i costi di trattamento non sono distribuiti uniformemente in tutto il tempo di permanenza di un paziente. È probabile che essi siano più alti al momento del ricovero, quando gli esami clinici e il trattamento sono più intensi.^[56,57] Di conseguenza i programmi del tipo della somministrazione endovenosa di farmaci a domicilio danno luogo alla dimissione più precoce dei pazienti per i quali sia stata stabilita una diagnosi e tali pazienti possono essere rimpiazzati da altri che richiedono indagini e trattamenti più intensivi.

In un mondo ideale gli ospedali dovrebbero essere rimborsati per paziente trattato con successo, il che scoraggerebbe la dimissione precoce inappropriata dei pazienti. Finora, tuttavia, nessun sistema di assistenza sanitaria ha raggiunto questo ideale.

6.2.3 Economie di scala e costi marginali

Il costo unitario di ogni merce è correlato al numero di unità prodotte. In generale il costo unitario diminuisce con l'aumentare della produzione perché i produttori possono negoziare meglio i prezzi delle materie prime se sono grossi produttori. Tuttavia ci deve anche essere una dimensione ottimale del-

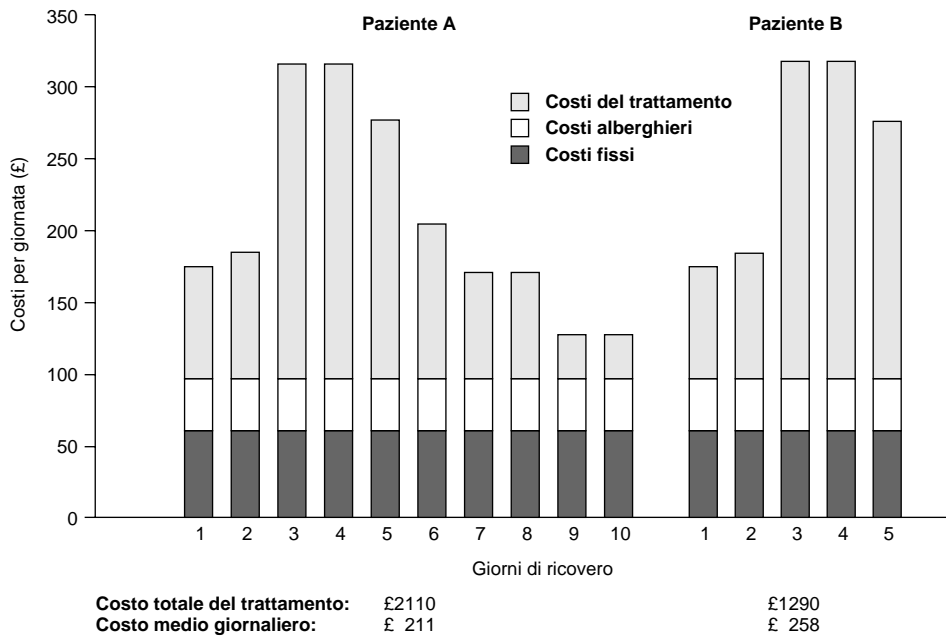


Figura 10.3. Componenti dei costi di ospedalizzazione, loro distribuzione durante il ricovero di un singolo paziente e possibile effetto dell'accorciamento del tempo di permanenza in ospedale. I costi fissi comprendono le apparecchiature e gli stipendi del personale, i costi alberghieri compresi la refezione, la lavanderia e gli stipendi del personale ausiliario; i costi del trattamento comprendono i costi dei farmaci, delle analisi, degli interventi chirurgici, ecc. (Lowson^[56]).

la produzione, perché l'aumento di produzione porta inevitabilmente all'aumento dei costi fissi (costi per fabbricati, macchinari e personale). Un'analisi economica deve fornire informazioni sulle conseguenze probabili dell'aumentata o diminuita produzione, oltre a informazioni sull'efficacia dei costi ai livelli correnti di produzione. Il termine *costo marginale* viene usato per descrivere il costo di produzione di ulteriori unità di prodotto. La maggior parte dei processi di produzione ha una miscela di costi fissi (fabbricati, macchinari, stipendi dei dipendenti) e di costi variabili (materiali di consumo). In generale il costo marginale per produrre 1 unità in più sarà solo il costo dei materiali di consumo. A un certo punto, tuttavia, il costo marginale della produzione di ulteriori unità include inevitabilmente costi fissi come quello per nuovo personale o nuovi macchinari.

La relazione tra produttività e costi marginali è stata illustrata da uno studio dei costi di laboratorio associati con l'analisi dei livelli sierici di aminoglicosidi.^[56] Il costo marginale per effettuare un'analisi in più è fondamentalmente il costo dei reagenti utilizzati. Il tempo dedicato dal personale e l'apparecchiatura sono costi fissi che non variano se si effettua un'analisi in più. In questo studio il costo dei reagenti per ogni analisi è stato stimato per ciascun laboratorio dividendo la spesa annuale totale per reagenti da analisi per il numero di analisi effettuate. Fu trovata una relazione esponenziale

tra produttività del laboratorio e costi dei reagenti per analisi in campioni accoppiati massimo-minimo (**figura 10.4**). La produttività influenza i costi marginali delle analisi in due modi. In primo luogo c'è uno sconto sui reagenti da analisi per acquisti di grandi quantità. In secondo luogo la tecnica di analisi richiede il consumo di una quantità fissa di reagente allo scopo di tarare l'apparecchiatura. Charamente, più analisi alla volta si possono eseguire, più bassa è la quantità di reagente usata per campione analizzato. Un'altra fonte di variabilità dei costi identificata in questo studio è il metodo di pagamento delle apparecchiature. I laboratori che avevano acquistato le loro apparecchiature erano stati in grado di ottenere costi più bassi per i reagenti rispetto ai laboratori che hanno acquisito le apparecchiature in leasing dai fabbricanti dei reagenti (**figura 10.4**).

Le economie di scala influenzano anche il costo dei materiali di consumo utilizzati per la preparazione e la somministrazione dei farmaci^[50] e i costi dei farmaci stessi. La consapevolezza delle economie di scala tra gli utenti dell'assistenza sanitaria può rendere difficile la sopravvivenza dei dipartimenti piccoli. Tuttavia non deve essere dimenticata l'importanza di un servizio locale e personalizzato ed è probabile che ciò si abbia in ospedali piccoli che continuano ad avere un proprio laboratorio o farmacia. Ciò è l'equivalente, per l'assistenza sanitaria, della sopravvivenza di piccoli fruttivendoli,

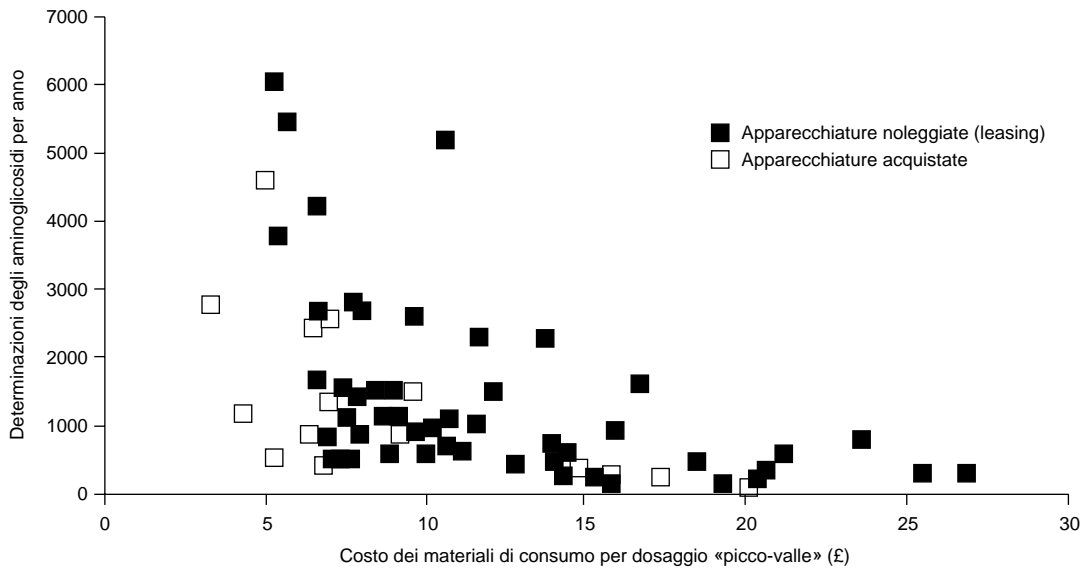


Figura 10.4. Costo dell'analisi degli aminoglicosidi sierici in funzione dell'attività del laboratorio e del metodo di pagamento delle apparecchiature. Il costo include solo il costo dei reagenti utilizzati per eseguire l'analisi (Vacani et al.^[58]).

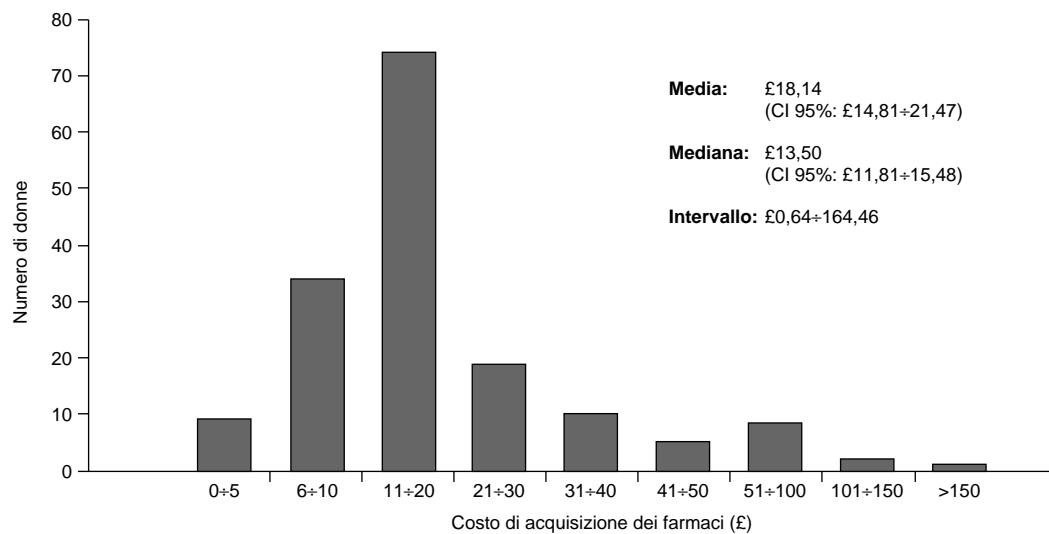


Figura 10.5. Costi degli antibiotici somministrati a 162 donne per infezioni in seguito a tagli cesarei: un esempio di distribuzione asimmetrica dei costi di assistenza sanitaria e dell'impatto della media e della mediana della distribuzione. *Abbreviazione:* CI = intervallo di confidenza.

panettieri e macellai, in competizione con le grandi catene di supermercati. Di conseguenza, in un futuro prevedibile, continuerà a esistere un'autentica variabilità dei costi dell'assistenza sanitaria prodotta dalle economie di scala.

6.2.4 Dimensione del campione e metodo di analisi statistica

La distribuzione dei costi sanitari è spesso irregolare e ciò ha importanti implicazioni per l'analisi e l'in-

terpretazione dei dati.^[59] Inoltre, la quantità di informazione disponibile per chi assume decisioni può essere piuttosto scarsa e l'affidabilità di una stima della media o della mediana può essere quantificata attraverso il calcolo di intervalli di confidenza al 95% (**figura 10.5**).

Queste statistiche hanno importanti implicazioni pratiche. Gli intervalli di confidenza al 95% indicano che la media o la mediana di un secondo campione proveniente dalla stessa popolazione ha una probabilità del 95% di ricadere tra questi estremi.

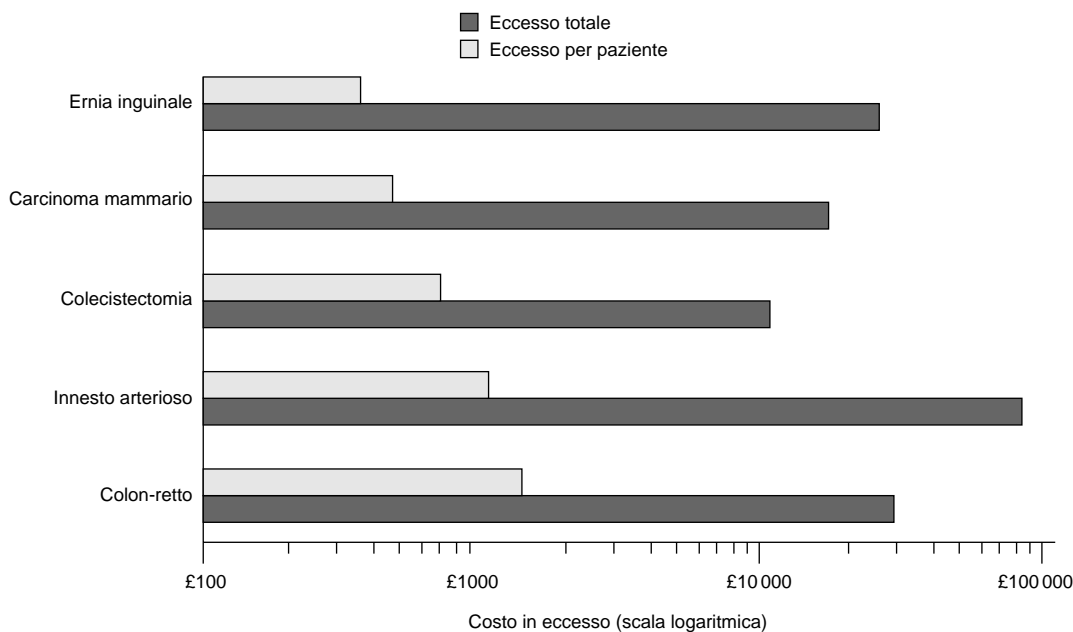


Figura 10.6. Dati dei costi in eccesso del trattamento di ferite infette presentati come costo in eccesso per caso di infezione o come costo in eccesso totale per anno (Lynch et al.^[60]).

Tabella 10.4. *Motivi della variabilità nella pratica medica (Anderson & Mooney;^[62] McPherson^[63])*

Autentiche differenze nell'epidemiologia della malattia
Il giudizio del medico su esiti favorevoli e avversi
Il giudizio del medico sulla probabilità di tali esiti
I vantaggi attribuiti a tali esiti dal medico o dal paziente
L'attitudine al rischio del medico e del paziente
Il grado di paternalismo o di autonomia nel rapporto medico-paziente
La disponibilità e il costo delle facilitazioni
La natura del sistema di ricompensa del medico
La natura dei sistemi per definire e penalizzare la cattiva pratica medica

Perciò la media e la mediana sono le migliori descrizioni approssimate possibili della popolazione. La mediana è il costo sostenuto da almeno il 50% del campione e, perciò, è una stima ragionevole del costo che probabilmente viene sostenuto da un singolo paziente. La media è influenzata dai pazienti agli estremi della distribuzione che hanno costi insolitamente elevati e, quindi, rappresenta una guida migliore per i costi totali lungo un periodo di tempo. Quale metodo statistico deve essere usato? Come è stato detto in precedenza, dipende dal punto di vista dal quale viene eseguita l'analisi. Se si effettua l'analisi dal punto di vista di un responsabile del budget, noi riteniamo che sia appropriata la *media*, perché i responsabili del budget devono tenere conto nelle loro analisi delle code della distribuzione. Per tale motivo può essere anche appropriato fornire l'intervallo dei valori ottenuti. Il problema della misura della tendenza centrale deve es-

sere risolto all'inizio di qualunque analisi ed è anche importante che i lettori delle analisi economiche comprendano le implicazioni delle diverse misure.^[59]

Infine, oltre all'informazione sul costo aggiuntivo per paziente, i responsabili del budget hanno bisogno di informazioni sul numero di pazienti che hanno probabilità di sostenere costi, perché questi possono fornire differenti visuali per le priorità di intervento. Nel confronto dei costi in eccesso associati con le infezioni di ferite conseguenti a interventi operatori diversi mostrati nella **figura 10.6**, l'ernia inguinale sembra di scarsa importanza se si considera il costo in eccesso per paziente ma, poiché si tratta di una procedura comune, il contributo dell'ernia inguinale al costo in eccesso totale è quasi lo stesso degli interventi colon-rettali (**figura 10.6**). È un principio di base dell'audit che debba essere data priorità ai problemi che sono individualmente gravi oppure comuni.^[61] Una terza considerazione vitale è in quale grado può cambiare il problema. Gli stessi principi devono essere usati per fissare le priorità delle analisi economiche.

6.2.5 Variabilità della pratica medica

Esistono molti esempi di variabilità sistematica della pratica medica, cioè variabilità tra medici che lavorano in due istituzioni o aree geografiche diverse.^[62,63] Naturalmente ai medici piacerebbe credere che le differenze nella pratica siano dovute ad au-

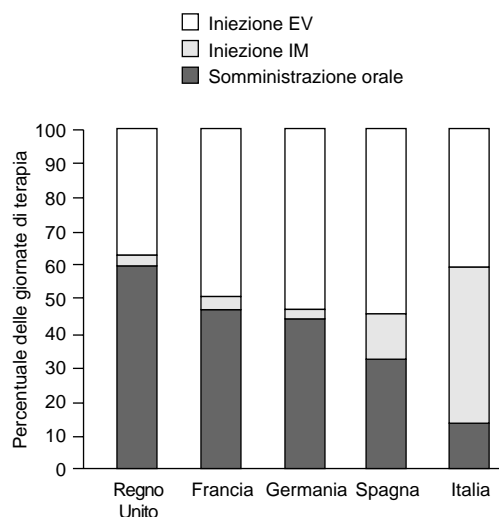


Figura 10.7. Via di somministrazione degli antibiotici in ospedale in alcuni paesi europei (Halls^[64]). Abbreviazioni: EV = endovenosa; IM = intramuscolare.

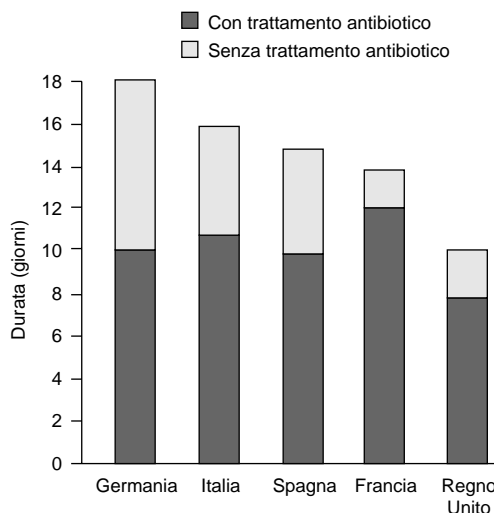


Figura 10.8. Durata del ricovero ospedaliero (giorni) e durata del trattamento antibiotico in alcuni paesi europei (Halls^[64]).

Tabella 10.5. Costi contrastanti della gestione di una sospetta infezione in donne che hanno subito un taglio cesareo da studi condotti negli Stati Uniti^[66] e nel Regno Unito.^[67] Non sorprende che gli autori dei due studi raggiungano conclusioni opposte sul rapporto costo-efficacia dell'uso della profilassi preoperatoria per prevenire l'infezione

Fonte del costo	Studio degli Stati Uniti	Studio del Regno Unito
Isolamento della madre	\$447 × 5 giorni = \$2235	Non praticata
Isolamento del neonato	\$614 × 5 giorni = \$3070	Non praticata
Analisi	\$570	da £6 a £10
Costi di acquisizione dei farmaci	\$1251	£14
Ulteriori costi di preparazione, somministrazione e monitoraggio dei farmaci endovenosi	\$316	Quasi tutte somministrazioni orali
Costo totale per donna con sospetta infezione	\$7442	da £20 a £34

tentica variabilità dell'epidemiologia delle malattie, ma ciò raramente è alla base della variabilità che si osserva nella pratica medica. Gran parte della ricerca in tale area è relativa alla chirurgia di elezione,^[62,63] ma alcuni esempi relativi alla terapia antibiotica in ospedale possono servire a illustrare l'impatto potenziale della variabilità della pratica medica sull'analisi farmacoeconomica (**tabella 10.4**).

Le preparazioni endovenose di farmaci sono quasi sempre più costose delle preparazioni orali, spesso di un fattore 10.^[52] La percentuale di antibiotici somministrati per via endovenosa varia notevolmente tra i paesi europei (**figura 10.7**), come varia la durata del trattamento antibiotico e la durata della somministrazione per il trattamento dell'infezione (**figura 10.8**). La prescrizione di antibiotici nel Regno Unito è prevalentemente per via orale, anche in ospedale, e la durata del trattamento e del ricovero è più breve che in altri paesi europei. Charamente, perciò, la cura di un'infezione in un ospedale del Regno Unito impegnerà meno risorse che la cura di un'infezione in Germania. Esistono molti altri esempi di variabilità sistematica della prescrizione di antibiotici^[65] e, sebbene esistano relativamente pochi studi su altri farmaci, sono state dimostrate variazioni similmente marcate.^[52] Probabilmente gli antibiotici sono stati studiati più estesamente per associare i dati di farmacoutilizzazione ai dati sull'epidemiologia della resistenza agli antibiotici e anche perché l'esito del trattamento può essere misurato in modo relativamente rapido. La ricerca sulle conseguenze della variabilità della pratica medica per altri farmaci dovrebbe ricevere una maggiore attenzione.

Si può illustrare l'impatto della variabilità della pratica medica sugli studi farmacoeconomici confrontando i costi degli antibiotici somministrati per trattare le infezioni che si presentano dopo isterectomia o taglio cesareo negli ospedali del Regno Unito con i costi riportati negli Stati Uniti (**tabella 10.5**).

I valori pubblicati per gli Stati Uniti sono talvolta 100 volte superiori rispetto a quelli del Regno Unito. In una certa misura tale discrepanza è legata a sistemi di contabilità diversi, perché è probabile che i costi dei farmaci riportati negli Stati Uniti includano i costi dei servizi farmaceutici, mentre i costi riportati nel Regno Unito sono i soli costi di acquisto dei farmaci. Tuttavia la fonte principale di discrepanza è che, negli Stati Uniti, i medici prescrivono in modo routinario 7 giorni di trattamento farmacologico endovenoso, mentre nel Regno Unito la maggior parte delle infezioni viene affrontata con farmaci orali, che in generale sono 10 volte più economici delle equivalenti preparazioni endovenose.^[52]

7. Applicazione della farmacoeconomia nell'assunzione di decisioni

7.1 Analisi costo-efficacia, analisi incrementale e previsioni di spesa per i programmi

7.1.1 Uso di valori impliciti nell'analisi costo-efficacia

L'analisi costo-efficacia (CEA) è il metodo più semplice per iniziare a determinare il valore delle differenze di esito tra trattamenti. Avendo completato il modello di costo, è possibile esprimere i risultati in termini di costo per anno di vita risparmiato, di costo per caso di tumore diagnosticato, ecc. (vedi par. 3).

Un altro metodo per presentare i risultati e per dibatterne le conseguenze è quello di calcolare un valore implicito. Per esempio, supponiamo che il farmaco A sia più efficace del farmaco B per prevenire le complicanze in pazienti ospedalizzati, e che un'analisi costo-efficacia abbia misurato i costi netti di entrambi i regimi terapeutici, avendo mostrato che i pazienti che ricevono il farmaco A sono dimessi 4 giorni prima dei pazienti che ricevono il farmaco B. Se il farmaco A costa 200 sterline più del farmaco B per paziente trattato, la decisione di usare il farmaco A implica che chi assume la decisione ritenga sia conveniente investire 50 sterline in costi variabili per guadagnare 1 giornata di posto letto con una dimissione più precoce. Al contrario, continuare a usare il farmaco B implica che chi assume la decisione non ritenga che le risorse guadagnate usando il farmaco A giustifichino l'investimento.

Com'è stato trattato in precedenza, nella maggior parte dei sistemi sanitari, infatti, è piuttosto difficile far aumentare i ricavi dell'ospedale per mezzo della dimissione precoce dei pazienti (vedi par.

6.2.2). Il calcolo del valore implicito chiarisce le implicazioni di una decisione e facilita lo sviluppo di un piano a lungo termine per l'assistenza sanitaria. In questo caso, chi assume la decisione può decidere di utilizzare il farmaco A, riconoscendo che nel breve termine tale decisione farà aumentare i costi sanitari variabili, avendo anche avviato un piano a lungo termine per la redistribuzione delle risorse risparmiate. Ciò può includere la modifica della struttura del reparto (per esempio, aumentando il numero di letti di day-hospital o eliminando alcuni letti) oppure riconvertendo il personale interno del reparto per fornire nuovi servizi ambulatoriali o domiciliari. Qualunque uso sia fatto delle risorse risparmiate per mezzo della dimissione precoce, posto che il valore delle risorse guadagnate con la dimissione precoce dei pazienti ecceda l'investimento di 50 sterline per giorno di degenza risparmiato, la decisione di usare il farmaco A può essere giustificata.

Il calcolo dei valori impliciti può essere applicato anche ai costi intangibili (vedi par. 6.1.3 e **tabella 10.3**). In questo caso, chi assume decisioni ha davanti a sé il fatto che, dopo avere tenuto conto di tutti i costi sanitari fissi e variabili, il farmaco C è più costoso del farmaco D, ma è più efficace per alleviare il dolore di breve durata. Il calcolo del costo per giorno di dolore evitato chiarisce le conseguenze della decisione e facilita il confronto con altri modi di usare risorse che sono già state finanziate.

7.1.2 Analisi incrementale

L'analisi incrementale è un altro passo necessario verso il chiarimento delle conseguenze di una decisione. Supponiamo che il farmaco X sia più costoso del farmaco Y. Il farmaco X costa 10 000 sterline per 100 pazienti trattati e salva 10 vite all'anno, mentre il farmaco Y costa 2500 sterline per 100 pazienti trattati e salva 8 vite all'anno. Il costo medio per anno di vita salvato con il farmaco X è di 1000 sterline (10 000/10) rispetto a 312,50 sterline per il farmaco Y (2500/8). Tuttavia il *costo incrementale per anno aggiuntivo di vita salvato* con il farmaco X è di 3750 sterline, che si ricava dividendo la differenza dei costi per la differenza degli esiti nel modo seguente:

$$[10\ 000 - 2500]/[10 - 8] = 7500/2 = 3750 \text{ sterline}$$

Il costo medio per anno di vita salvato, quindi, fornisce un'impressione erroneamente ottimistica del costo-efficacia di un nuovo trattamento che è più costoso e contemporaneamente più efficace del termine di paragone. Tutte le linee guida sull'analisi farmacoeconomica raccomandano la presentazione dei costi e degli esiti incrementali piuttosto che di quelli medi.

7.1.3 Previsione di spesa per un programma

La previsione di spesa per un programma riconosce che chi assume decisioni ha raramente l'opportunità di aumentare lo stanziamento disponibile per l'assistenza sanitaria; infatti è più probabile che ci sia una pressione per ridurre lo stanziamento. La previsione di spesa per un programma implica l'identificazione di una breve lista di trattamenti efficaci che al momento non sono finanziati, ma che avrebbero la priorità maggiore se potessero essere disponibili fondi aggiuntivi. Una seconda lista è poi composta dai trattamenti che vengono correntemente finanziati, ma che sono considerati i trattamenti di minore valore del programma e che sarebbero i primi a essere abbandonati in caso di riduzione dello stanziamento. Il confronto delle due liste dà quindi a chi assume decisioni l'opportunità di eliminare l'erogazione di alcuni trattamenti della lista negativa per liberare risorse che possono essere utilizzate per fornire alcuni dei trattamenti della lista positiva.

7.2 Analisi decisionale

Finora ci siamo occupati di problemi ragionevolmente semplici, in cui esiste solo una differenza di rilievo tra due farmaci. Nella realtà ciò accade raramente. Inoltre è probabile che le conseguenze di una decisione siano influenzate dall'incertezza circa la probabilità che avvenga un evento e circa le conseguenze dell'evento. Per esempio, qual è la probabilità che il paziente accusi sintomi ricorrenti e qual è la probabilità che il medico prescriva al paziente un'endoscopia? L'analisi decisionale è una tecnica per identificare i punti di decisione e di incertezza e costruire modelli delle conseguenze delle decisioni.^[68-70]

Per rassegne sull'applicazione dell'analisi decisionale alla farmacoeconomia con particolare riguardo all'assunzione di decisioni sui prontuari terapeutici, si vedano Nash et al.,^[73] Lipsy,^[72] Schechter.^[73]

8. Misure di esito e qualità della vita

L'uso di misure per valutare i benefici dell'intervento medico non è completamente nuovo per i clinici. Inoltre, poiché l'obiettivo principale della pratica medica è migliorare la qualità della vita dei pazienti, sembra appropriata la scelta della qualità della vita come misura di esito. Prima di descrivere i metodi che sono stati sviluppati per quantificare la qualità della vita, è utile riflettere sul perché è necessario tentare di quantificare un tale concetto nebuloso.

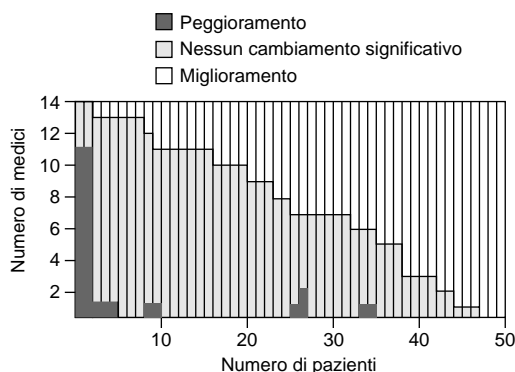


Figura 10.9. Accertamento della risposta al trattamento in 50 pazienti da parte di 14 reumatologi (Chaput de Saintonge et al.^[74]).

8.1 Giudizio clinico e quantificazione della risposta al trattamento

I clinici sono propensi ad affermare che la valutazione della risposta al trattamento di un paziente è complessa, dipende da diversi fattori e dovrebbe essere lasciata al giudizio clinico. Pur rispettando l'importanza di tenere in considerazione l'individualità dei pazienti, riteniamo che si possano fare progressi solo qualora i clinici valutassero la necessità del trattamento e la risposta ad esso basandosi su un insieme standardizzato di dati con un metodo ben stabilito per pesare le informazioni. Lo studio sistematico dell'assunzione di decisioni cliniche può essere fatto attraverso la presentazione degli stessi dati a un gruppo di medici. In un esempio, 48 reumatologi hanno giudicato i cambiamenti dell'attività della malattia in 50 serie di dati riguardanti pazienti presi dalla vita reale e presentati come esempi.^[74] Ciascuna serie comprendeva 2 valori, registrati a un anno di distanza, per 10 variabili cliniche di comune misurazione. I reumatologi hanno registrato l'entità del miglioramento o del peggioramento secondo una scala analogica visuale e valutando se la modificazione fosse clinicamente rilevante o meno. I criteri di giudizio clinico furono elaborati utilizzando una regressione lineare delle variabili cliniche sul punteggio della scala analogica visuale. Si trovò che solo 14 dei 48 specialisti concordavano sulla risposta delle singole variabili al trattamento. Tuttavia anche questi 14 specialisti hanno mostrato scarsa concordanza su quali pazienti fossero migliorati e su quali no; in alcuni casi, addirittura, uno o più specialisti hanno riferito che lo stesso paziente era peggiorato mentre altri hanno riferito che era migliorato (figura 10.9).

Possono essere identificate possibili spiegazioni esaminando i loro criteri di giudizio. I pesi attribuiti alle variabili cliniche risultarono considerevolmente diversi tra specialisti. Inoltre, i pesi che essi

ritenevano di avere associato alle variabili erano frequentemente diversi dai pesi dei modelli di regressione generati dalle decisioni che essi stessi avevano assunto. In particolare gli specialisti credevano di avere considerato la propria valutazione dei pazienti come la seconda variabile più importante, mentre le loro decisioni implicavano che essi l'avevano considerata al nono posto su dieci.^[74]

Chiaramente è necessario un consenso sull'aggregazione di diverse variabili di esito in una singola misura di esito. Ora la maggior parte dei clinici ha familiarità con sistemi di attribuzione di punteggi malattia-specifici, che sono nati da un generale riconoscimento della desiderabilità della valutazione sistematica degli esiti del trattamento. La misurazione della qualità della vita considera il processo semplicemente un passo oltre e cerca di sviluppare misure che possano consentire il confronto di trattamenti di malattie diverse.

8.2 Qualità della vita per quanto riguarda la salute

La relazione tra malattia e qualità della vita (QOL) è complessa e asimmetrica. Per iniziare, è ovvio che la malattia (mancanza di salute) influenza la qualità della vita di un paziente. Tuttavia qualità della vita è un termine vasto che include lo stato di salute e altri attributi come l'ambiente, il livello economico, il tenore di vita, ecc. Nel complesso qualità della vita è un termine vago, privo di chiarezza concettuale,^[75] che manca di un centro di interesse e di precisione.^[76] Lo scopo di misurare la qualità della vita è quello di fornire informazioni sullo stato di benessere della popolazione in generale. L'HDI (United Nations Human Development Index) è un esempio tipico.^[76] Anche l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sta sviluppando uno strumento per misurare la qualità della vita. Secondo l'OMS la qualità della vita è definita come «la percezione da parte delle persone della posizione nella vita nel contesto della cultura e dei sistemi di valori in cui vivono e in relazione ai loro obiettivi, aspettative, modelli e problemi».^[77]

Poiché qualità della vita è un termine così vasto, la maggior parte delle analisi di farmacoeconomia si concentra sulla qualità della vita per quanto riguarda la salute, che è un termine più ristretto, usato per esaminare il solo «stato di salute». Tra tali metodi, l'approccio degli «anni di vita aggiustati per la qualità» (QALY, *quality adjusted life years*) occupa una posizione di primo piano. L'approccio QALY assume che si possa creare una scala cardinale valida, affidabile e accettabile per assegnare valori a tutti i possibili stati di salute e alla morte, per esempio con la salute piena uguale a 1,0 e la morte uguale a 0,0. In tale approccio l'unità di base è l'anno di vita.

Due procedure possono estendere la vita, ma se in questi anni di vita guadagnati in un caso è presente dolore e in un altro non è presente dolore, nell'altro si ritiene che la seconda procedura sia di maggiore valore della prima. Applicando una frazione al numero di anni di aumento della sopravvivenza, che valuta questi anni relativamente agli anni di salute piena (1,0), si ottiene un «aggiustamento della qualità» e si produce una rappresentazione dell'impatto della procedura espresso in «anni di vita aggiustati per la qualità» o QALY.

In senso generale le misure di qualità della vita per quanto riguarda la salute vengono divise in 2 categorie distinte: misure generiche e misure malattia-specifiche.

8.2.1 Strumenti generici per misurare la qualità della vita per quanto riguarda la salute

Gli strumenti generici sono progettati per essere applicati in modo non specifico a diversi tipi di malattia, a diversi gruppi di pazienti (per esempio, bambini o anziani), a diversi interventi medici (per esempio, terapia farmacologica o chirurgica) e coprono una serie di funzioni, umori e stati di sofferenza. Alcuni test generici comunemente usati sono Sickness Impact Profile (SIP), Nottingham Health Profile (NHP), Psychological Adjustment to Illness Scale (PAIS), Activities of Daily Living (ADL) e Medical Outcomes Study Short Form (SF-36).

Profilo dell'impatto dello stato di malattia (SIP, *sickness impact profile*)

Si tratta di uno degli strumenti meglio conosciuti, basato su un approccio psicometrico.^[78] Esso esamina lo stato di salute mediante un profilo descrittivo dei cambiamenti indotti dalla malattia nel comportamento di una persona. Il SIP consiste di 136 voci divise in 12 diverse categorie di comportamento funzionale. Esempi dell'applicazione del SIP comprendono la valutazione della riabilitazione cardiaca,^[79] la sostituzione completa dell'articolazione dell'anca^[80] e il trattamento del mal di schiena.^[81]

Il SIP fornisce punteggi globali per sottogruppi che sono stati ben studiati e validati. Il principale svantaggio del SIP è che è lungo e alcuni pazienti hanno difficoltà a rispondere a un questionario di tale lunghezza. Inoltre esso può essere non sensibile a disfunzioni di lieve entità.

Profilo di salute Nottingham (NHP, *Nottingham health profile*)

L'NHP consiste di 38 voci divise in 6 aree di problemi: energia, dolore, reazioni emotive, sonno, isolamento sociale e mobilità fisica.^[82] Questa misura è stata utilizzata estesamente per misurare la qualità della vita tra paesi o malattie diversi. Il suo prin-

cipale vantaggio è che è relativamente rapido da completare e semplice da comprendere, ed è stato estesamente studiato e validato. Il suo principale svantaggio è che, poiché richiede risposte del tipo «sì/no», i punteggi zero non possono essere migliorati e, quindi, l'NHP enfatizza gli aspetti negativi della salute.^[83,84]

SF-36

Il breve modulo per lo studio degli esiti medici (SF-36, *medical outcomes study short form*) fu originariamente sviluppato e validato negli Stati Uniti. Le 36 voci incluse in 8 sottogruppi derivano da 108 voci che erano originariamente incluse in un'altra misura di esito. Le 8 grandezze sono: funzionamento fisico (10 voci), funzionamento sociale (2 voci), compromissione delle attività funzionali dovuta a problemi emotivi (3 voci), compromissione delle attività funzionali dovuta a problemi fisici (4 voci), dolore (2 voci), salute mentale (5 voci), energia (4 voci) e percezione della salute generale (5 voci). Esiste anche una voce riguardante i cambiamenti della salute rispetto all'anno precedente. Esiste un numero crescente di traduzioni autorizzate dell'SF-36 che sono in corso di valutazione in paesi diversi.^[85,86]

I principali vantaggi del SF-36 sono il fatto che è la più breve tra le misure generiche qui descritte e che può essere riempito senza supervisione o interviste, pur rimanendo di notevole validità. D'altra parte non si è molto lavorato per analizzare la sua sensibilità alle modificazioni cliniche. È certo che continueremo a vederlo negli anni a venire.

8.2.2 Strumenti specifici per misurare la qualità della vita per quanto riguarda la salute

Questi strumenti sono stati progettati per esplorare specifiche funzioni (per esempio, la Hospital Anxiety and Depression Scale [HADS]), o specifiche malattie (per esempio, l'Arthritis Impact Measurement Scale [AIMS]) o specifici gruppi di popolazione (per esempio, il Pediatric Functional Independence Measure [FIM]). Esistono più di 300 strumenti specifici disponibili per valutare la qualità della vita per quanto riguarda la salute e ciascuno pone in evidenza parametri particolari che sono rilevanti per il gruppo di popolazione o la malattia in studio. Per esempio, l'AIMS contiene 66 domande raggruppate in un formato di tipo Cuttman, in cui le risposte formano un continuo di livelli successivi d'intensità o gravità. Esistono 3 domini (fisico, psicologico e dolore) in cui sono inclusi termini come mobilità, attività fisica, destrezza, capacità di eseguire compiti domestici, vita sociale, dolore e stress. Esso è stato correttamente validato ed è uno strumento ben studiato e affidabile, specifico per la malattia (artrite).

8.2.3 Proprietà auspicabili di qualunque misurazione della qualità della vita per quanto riguarda la salute

Esistono tre proprietà che tutti gli strumenti per determinare la qualità della vita, siano essi generici o specifici, devono possedere.

1) **Affidabilità**: lo strumento deve essere affidabile in quanto misura le cose in modo coerente e riproducibile.

2) **Validità**: può essere determinata in diversi modi e deve applicarsi a parecchi aspetti indipendenti della scala di misurazione della qualità della vita. In generale lo scopo è chiarire che cosa misura la scala e quanto lo fa bene. È stata pubblicata una valutazione critica del contenuto e della validità di quattro questionari usati per valutare la qualità della vita in pazienti con malattie respiratorie.^[87] Tale valutazione distingue tre categorie principali di validità: criterio, contenuto e costruzione. *Validità di criterio* significa che il nuovo test viene valutato rispetto a un criterio esterno, rappresentato da una misura oggettiva; per esempio, una misurazione psicologica dell'idoneità del compito potrebbe essere misurata rispetto al criterio oggettivo del risultato del lavoro. Non esistono misure obiettive che rappresentino la salute; perciò la validità dei criteri non può essere applicata a test sulla qualità della vita per quanto riguarda la salute. La *validità di contenuto* è una valutazione del grado con cui il questionario copre tutto l'insieme degli argomenti che si propone di misurare (per esempio, sintomi, attività fisica ed emozioni). La *validità di costruito* assume l'esistenza di un costruito o entità teorica che si sta misurando con il questionario. La validità di costruito del nuovo test può essere valutata in vari modi. Uno consiste nel misurare l'effetto degli interventi sperimentali (cioè la risposta al trattamento) e il secondo nell'esame della coerenza interna del questionario.

Questi termini astratti sono difficili da comprendere senza riferimento all'esecuzione di specifici test di qualità della vita.^[87] Il punto importante da mettere in evidenza è che la misurazione della qualità della vita per quanto riguarda la salute pone problemi formidabili e, quindi, la progettazione e la valutazione degli strumenti devono essere fatte in stretta collaborazione con gli psicologi.

3) **Rispondenza o sensibilità**: si riferisce al fatto se lo strumento è capace di identificare una modificazione clinicamente importante, anche quando tali modificazioni siano marginali o piccole.

8.3 Uso e abuso dei dati costo-utilità

Lo scopo di qualunque analisi economica è di fornire informazioni sui costi e le conseguenze di usi alternativi di risorse limitate. Che a loro piaccia o

Tabella 10.6. *Principali problemi metodologici dell'uso delle tabelle degli anni di vita aggiustati per la qualità (QALY) come metodo per destinare le risorse sanitarie*

1. È un metodo teoricamente valido per decidere le priorità?
2. Gli strumenti per misurare la qualità della vita sono robusti?
3. Da quali dati sono derivati i QALY?
4. Da quali dati sono derivati i costi?
5. Qual è la precisione e la distribuzione statistica dei dati di costo e di QALY?
6. I risultati sono sensibili allo sconto?

meno, coloro che assumono le decisioni devono destinare le risorse tra programmi di assistenza sanitaria fondamentalmente diversi e, comprensibilmente, c'è fame di ogni forma di informazione apparentemente obiettiva che possa rendere più semplice il compito spiacevole di assumere tali difficili decisioni. La possibilità di fornire a chi assume decisioni una classifica delle priorità di spesa è un'idea molto lodevole. Tuttavia sono stati espressi seri dubbi sulla validità di classifiche derivate da studi costo-utilità.^[22,88-98] Tali obiezioni si concentrano su sei argomenti principali (**tabella 10.6**):

1) Si tratta di un metodo teoricamente valido per decidere le priorità? Il concetto richiede l'accettazione della massimizzazione dell'utilità come priorità primaria per la destinazione di risorse limitate.^[96] L'aggregazione di valori di utilità individuali non è un metodo teoricamente corretto per derivare una misura di esito sanitario di comunità.^[97] Le tecniche disponibili per misurare l'utilità non tengono conto delle preferenze del paziente.^[97] Una vera misura di esito sanitario di comunità deve essere basata su studi che permettano ai membri della comunità di comparare e valutare differenti stati di salute.

2) Gli strumenti per misurare la qualità della vita sono robusti? Gli strumenti possono introdurre distorsioni nei confronti di certi gruppi, specialmente gli anziani.^[95] C'è stata discussione insufficiente su come pesare le singole voci usate per derivare una stima complessiva della qualità della vita per quanto riguarda la salute e la potenziale distorsione che è l'inevitabile risultato di tale attribuzione di peso.^[88,89]

3) Da quali dati sono stati derivati gli anni di vita aggiustati per la qualità (QALY)? In ordine discendente di importanza, esistono tre opzioni principali per la raccolta dei dati:

- a) misurazione prospettiva della QALY prima e dopo un intervento;
- b) intervista singola dopo un intervento con stima retrospettiva della qualità della vita precedente l'intervento;
- c) derivazione delle stime di QALY da parte del ricercatore in base ai dati clinici raccolti preceden-

temente che non misuravano direttamente la qualità della vita per quanto riguarda la salute.

Sfortunatamente, la maggior parte dei costi per stima di QALY pubblicati usa il terzo metodo.^[92] Se devono essere aggregati i dati provenienti da parecchi studi, deve essere usato un metodo formale, basato sugli standard riconosciuti della metanalisi.^[98] Inoltre, quando è possibile, gli esiti devono essere stratificati per il rischio.^[35,100]

4) Da quali dati sono stati derivati i costi? Se si accetta che l'analisi costo-utilità è un metodo per destinare un budget sanitario, ne segue che i costi devono essere limitati ai costi sanitari.^[96] Il confronto deve essere basato su dati di costo raccolti di recente, derivati dallo stesso sistema di assistenza sanitaria.^[91] La variabilità della pratica medica e altri fattori producono forti variazioni dei costi tra sistemi sanitari diversi (vedi par. 6.2.5).

5) Qual è la precisione e la distribuzione statistica dei dati di costo e di QALY? Pochissimi studi pubblicati forniscono una qualsiasi analisi statistica dei costi o della QALY.^[93] Le stime dovrebbero essere analizzate e dovrebbero essere riportati gli intervalli di confidenza delle stime.^[101]

6) I risultati sono sensibili allo sconto? Continua a esserci un dibattito sul fatto se sia appropriato o meno applicare uno sconto ai futuri guadagni di QALY.^[22] Le stime di costo per QALY spesso sono altamente sensibili allo sconto, sia al costo futuro sia alle QALY future, tuttavia poche stime fatte in passato analizzano esplicitamente l'impatto dello sconto.^[93]

Riteniamo che, purché i limiti dell'analisi costo-utilità vengano compresi, tali tecniche possano e debbano essere usate nei dibattiti sulle priorità. Prima di iniziare un'analisi economica, deve essere discussa la qualità dell'informazione clinica per distinguere due grossi gruppi di trattamenti: quelli di provata efficacia rispetto a quelli di valore potenziale. Il primo è essenzialmente un elenco che deve essere ordinato per priorità di messa in opera, mentre il secondo deve essere usato per discutere le priorità per la valutazione e la ricerca.^[98] Anche se i dati clinici sono validi nel contesto di studi specifici, i pazienti studiati possono non essere uguali ai pazienti che si stanno considerando per la messa in opera dell'intervento.

Per aggiustare i rapporti costo-utilità per il rischio, è necessaria una qualche forma di analisi incrementale.^[100] Il costo per QALY guadagnato è stato usato per stimare il costo-utilità incrementale dato dal cambiamento dei mezzi di contrasto non ionici. La stima complessiva è stata 65 000 dollari per QALY guadagnato; però, l'intervallo andava da 23 000 dollari per QALY guadagnato nei pazienti ad alto rischio a 220 000 dollari per QALY guadagnato nei pazienti a basso rischio.^[100] Idealmente i

Tabella 10.7. Un esempio della presentazione del costo per dati di anni di vita aggiustati per la qualità (QALY) in uno studio clinico che supera molti dei problemi posti nella tabella 10.6 (Oldridge et al.^[101]). Viene presentato un intervallo di costo per QALY ottenuto dalle stime sia del costo sia dell'esito. Il confronto viene fatto con studi recenti su analoghi (cardiovascolari) programmi sanitari, condotti in una situazione simile (Stati Uniti o Canada)

Parametro	Costo per QALY guadagnato (dollari 1991)
Oggetto dello studio clinico riportato	
Riabilitazione cardiaca dopo infarto miocardico	
• media	6800
• intervallo	3200-18 000
Stime attuali pubblicate precedentemente da programmi analoghi in un ambiente simile	
Impianto di by-pass coronarico per occlusione della coronaria principale sinistra	7900
Trattamento dell'ipertensione diastolica grave (>104 mmHg) in un uomo di 40 anni	17 700
Trattamento dell'ipertensione diastolica lieve (95-104 mmHg) in un uomo di 40 anni	35 900
Impianto di by-pass coronarico per occlusione di un ramo coronarico in pazienti con angina lieve	68 200

dati utilizzati per costruire i rapporti costo-utilità dovrebbero essere raccolti prospettivamente, deve essere analizzata l'ambiguità statistica sia dei costi sia dell'utilità, e i rapporti costo-utilità devono essere confrontati con dati recenti derivati dallo stesso sistema di assistenza sanitaria. Uno studio recente ha dimostrato che questo è un obiettivo raggiungibile^[101] ma, anche in questo modo, gli autori sono stati attenti a limitare i confronti agli interventi per malattie cardiovascolari (tabella 10.7). Pur con tutti questi vincoli sul metodo di raccolta dei dati, riteniamo che i rapporti costo-utilità e le classifiche possano aiutare chi assume decisioni nel destinare le risorse tra programmi di assistenza sanitaria notevolmente simili. Nella terminologia economica, l'uso appropriato dell'informazione è di rendere massimi i guadagni di utilità entro un budget sanitario.^[96]

Chiunque sia implicato nell'assumere decisioni basate su dati di costo-utilità deve avere presente che qualsiasi misurazione di qualità della vita per quanto riguarda la salute è sensibile agli assunti e ai giudizi di valore. Sarebbe una tragedia se tali utili misure fossero screditate perché utilizzate per mascherare decisioni etiche difficili dietro un punteggio numerico apparentemente obiettivo.

9. Il futuro della farmacoeconomia

9.1 Cambiamenti dell'assegnazione dei prezzi e delle modalità di rimborso dei farmaci

Le imprese farmaceutiche sono state rapide a riconoscere la rilevanza dell'analisi farmacoeconomica per la programmazione strategica, sia nelle prime fasi dello sviluppo dei farmaci sia nel determinare i possibili prezzi dei futuri farmaci.^[9] I governi sono ben coscienti della «Torre di Babele dell'attribu-

zione dei prezzi ai farmaci»,^[102] ma finora hanno compiuto scarsi progressi, anche attraverso gruppi economici cooperativi come la Comunità Economica Europea (CEE).^[102] La comunità accademica è stata lenta a riconoscere la complessità dei fattori che determinano l'assegnazione dei prezzi ai farmaci (tabella 10.8) e il potenziale per ricerche sistematiche in tale area. La maggior parte dei governi ha sviluppato qualche forma di controllo dei prezzi, con l'Australia che ha il controllo dei prezzi più rigoroso di tutti,^[102] mentre gli Stati Uniti praticamente non hanno controllo governativo e lasciano che sia il mercato a determinare i prezzi.^[102,103] A tale riguardo è degno di nota il meccanismo di controllo dei prezzi. Sebbene il Regno Unito abbia un importante sistema di controllo dei prezzi dei farmaci, esso è basato su obiettivi per la riduzione volontaria del prezzo che a loro volta sono basati sul contributo dell'impresa all'economia del Regno Unito, cioè il sistema riconosce esplicitamente il costo e il valore della ricerca e dello sviluppo. Di conseguenza le imprese farmaceutiche continuano a investire in ricerca nel Regno Unito, mentre in Australia ci sono pochissimi investimenti.^[102]

La sfida per la ricerca futura è di esaminare le connessioni tra attribuzione dei prezzi e prescrizione o, fatto più importante, tra l'attribuzione dei prezzi e l'efficienza.^[104] L'evoluzione dei sistemi di assistenza governati può offrire l'opportunità di condurre tale ricerca. Attualmente la maggior parte dei sistemi tenta di contenere i costi su un periodo di 18 mesi al massimo.^[103] Con la maturazione dei sistemi sanitari governati, cresce il riconoscimento della necessità di una prospettiva a più lungo termine, che sia basata egualmente sulla considerazione di costo e di qualità o valore. Solo così facendo le imprese farmaceutiche saranno pienamente apprezzate per il valore che essi producono, piuttosto che per i costi che generano.^[103]

Tabella 10.8 *Fattori che inducono variabilità internazionale nell'attribuzione dei prezzi (Wertheimer & Grumer,^[102] Andersson^[104])*

Fattori globali	Fattori nazionali
Costi di sviluppo Costi di produzione del farmaco (materie prime e manifattura) Costi di distribuzione (per esempio, immagazzinamento con «catena del freddo» per i vaccini) Costi di promozione e pubblicità Vantaggi del farmaco rispetto ai prodotti concorrenti Disponibilità di altre terapie (non farmacologiche) per trattare lo stesso problema Durata del brevetto del farmaco Stima della dimensione attuale e futura del mercato	Fattori che influenzano il prezzo unitario del farmaco: Regolamentazione governativa Requisiti per l'inclusione del farmaco in prontuari o altre liste limitate Applicazione dell'imposta sul valore aggiunto o di altre imposte al dettaglio Disponibilità di prodotti di importazione parallela o di versioni pirata dello stesso farmaco Tasso di cambio monetario e costo della vita Fattori che influenzano il prezzo percepito per paziente trattato: Regolamentazione dei prezzi dei farmaci al dettaglio e degli sconti per gli ospedali Regolamentazione della dimensione delle confezioni Variabilità locale della pratica medica sulla dose unitaria e la durata della terapia

9.2 Partecipazione al pagamento dei farmaci e disponibilità di farmaci da banco

La partecipazione alla spesa farmaceutica è un altro metodo per tentare di ridurre il contributo del governo ai costi per farmaci e significa semplicemente che il paziente paga una parte o l'intero costo del trattamento ricevuto. Rendere i farmaci disponibili come farmaci da banco (OTC, *over-the-counter*) significa che il paziente paga l'intero costo del farmaco. Inoltre il paziente non ha più bisogno di un medico per ottenere una prescrizione, portando a una potenziale ulteriore riduzione dei costi sanitari. I medici hanno fatto notare rapidamente i potenziali svantaggi del ridotto controllo della prescrizione di farmaci e, forse, l'esempio più chiaro è la disponibilità di farmaci antibatterici OTC, che è stata collegata a elevate frequenze di resistenza ai farmaci tra i batteri presenti nei paesi in via di sviluppo.^[105+110] Esistono anche alcuni dati secondo cui la disponibilità di farmaci OTC per l'asma porta a sottotrattamento e ad esiti più sfavorevoli per i pazienti.^[111] Ciononostante va riconosciuto che i medici hanno un forte interesse personale a mantenere il controllo della prescrizione e i farmacisti di comunità hanno un interesse personale ugualmente forte a incoraggiare la disponibilità di farmaci OTC.^[112] Dal punto di vista dei pazienti la disponibilità di farmaci OTC accresce la convenienza e permette alle persone di assumere il controllo del proprio trattamento, il che a sua volta può far aumentare il numero di pazienti trattati.^[113] Un'analisi condotta seguendo la teoria economica dell'eccedenza di consumatori ha concluso che, dal punto di vista del singolo paziente o dell'intera società, i benefici derivanti dal passare i farmaci con obbligo di ricetta allo stato di OTC possono superare i costi.^[113]

La comprensione dei costi e dei benefici a lungo termine della partecipazione alla spesa da parte dei

pazienti e della disponibilità di farmaci OTC è un'ulteriore sfida per la ricerca farmacoeconomica. Come nel caso della determinazione dei prezzi, l'elemento chiave è l'impatto dell'intervento sull'efficienza globale del sistema di assistenza sanitaria.

9.3 Programma della ricerca per il futuro

Lo sviluppo della farmacoeconomia dall'economia sanitaria fornisce una solida struttura teorica che a sua volta è basata sulla conoscenza derivante dall'evoluzione dell'economia. Ora è arrivato il momento di sottoporre a verifica tale base teorica negli studi clinici controllati. I farmaci rappresentano i principali costi variabili dell'assistenza sanitaria, ma ancora consumano solo una piccola parte del budget sanitario totale, mentre la quota principale è consumata dai costi fissi (fabbricati, personale e apparecchiature). Sempre più dati dimostrano che i farmaci possono essere usati per ridurre i costi fissi e che queste risorse possono essere rimesse in campo per fornire nuovi servizi. La sfida per il futuro è dimostrare che l'analisi farmacoeconomica fa aumentare l'efficienza della destinazione delle risorse sanitarie. Ciò può essere ottenuto solo attraverso l'integrazione dell'economia sanitaria nella struttura multidisciplinare della ricerca sui servizi sanitari (**figura 10.10**).

Le discipline trattate in questo capitolo vanno intese come illustrative piuttosto che come esaustive. I punti chiave sono, in primo luogo, che molte discipline devono assumere la forma di un'analisi economica e, in secondo luogo, che lo scopo dell'analisi è di aiutare ad assumere una decisione sulla destinazione delle risorse sanitarie. L'analisi non può fornire la decisione, ma dovrebbe rendere chiaro a chi assume le decisioni i probabili costi e le probabili conseguenze delle alternative disponibili.

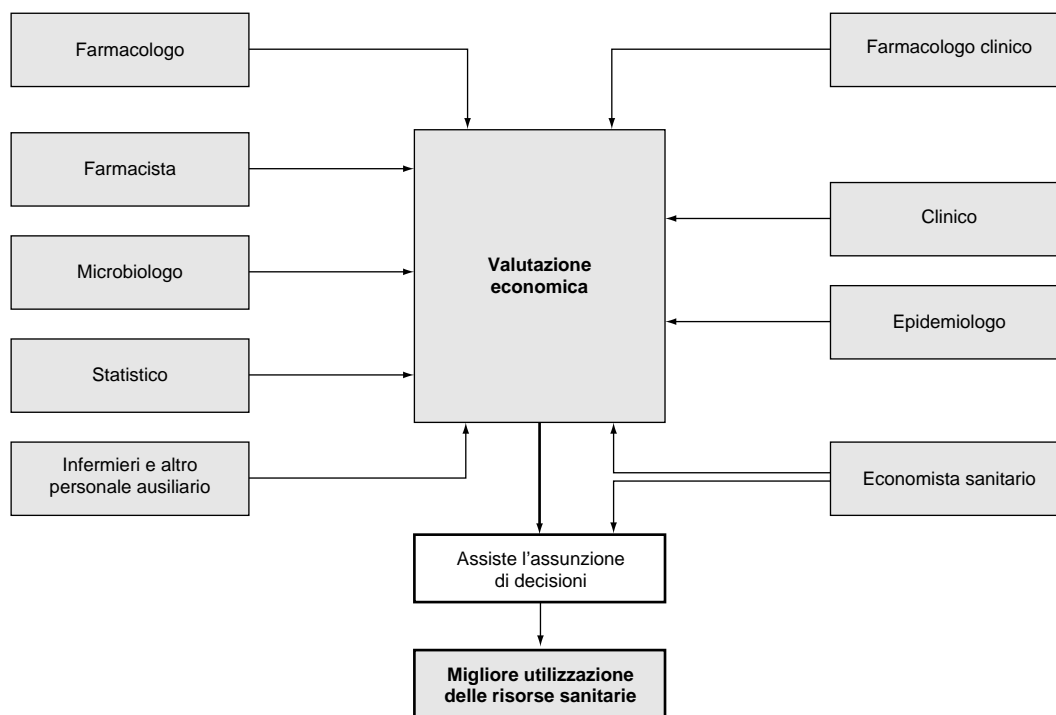


Figura 10.10. Natura multidisciplinare della valutazione economica.

Bibliografia

1. Backhouse, M. E., Backhouse, R. J., Edey, S. A., Economic evaluation bibliography. *Health Economics* 1992; Suppl. 1
2. Harrigan, J., Mosley, P., Evaluating the impact of world bank structural adjustment lending: 1980-87. In Malek, M. (a cura di), *Contemporary issues in European development aid*. London, Gower, 1991.
3. Cooper, M. H., Culyer, A. J., *Health economics*. London, Penguin, 1973.
4. Fischer, S., Dornbusch, R., *Economics*. New York, McGraw-Hill, 1983. [Trad. it. *Economia*. Hoepli, Milano, 1992².]
5. Samuelson, P. A., *Economics*. New York, McGraw-Hill, 1976. [Trad. it. *Economia*. Zanichelli, Bologna, 1993¹⁴.]
6. Mooney, G. (a cura di), *Economics, medicine and health care*. London, Harvester Wheatsheaf, 1992.
7. McGuire, A., Henderson, J., Mooney, G. (a cura di), *The economics of health care*. London, Routledge & Kegan Paul, 1988.
8. Townsend, R. J., Post-marketing research and development. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 1987; 21:134-6.
9. Clemens, K., Garrison Jr, L. P., Jones, A. et al., Strategic use of pharmaco-economic research in early drug development and global pricing. *PharmacoEconomics* 1993; 4:315-22.
10. Steele, H., Monopoly and competition in the ethical drugs market. *Journal of Law and Economics* 1962; 5:131-63.
11. Smith, M., *Pharmaceutical marketing strategy and cas-*
12. Wiggins, S., *The pharmaceutical industry*. Texas, A&M University, 1985.
13. Reekie, D., Wells, N., Pharmaceuticals. In Johnson, P. (a cura di), *The structure of British industry*. London, Unwin Hyman, 1988.
14. Cocks, D., Product innovation and the dynamic elements of competition in the ethical pharmaceutical industry. In Helms, R. B. (a cura di), *Drug development and marketing*. Washington, American Enterprise Institute, 1975.
15. Tesler, L., The supply response to shifting demand in the ethical pharmaceutical industry. In Helms, R. B. (a cura di), *Drug development and marketing*. Washington, American Enterprise Institute, 1975.
16. Anonimo, *The story of a new medicine*. Basel, Ciba Geigy Pharmaceuticals, 1991.
17. DiMasi, J. A., Hansen, R. W., Grabowski, H. G. et al., Cost of innovation in the pharmaceutical industry. *Journal of Health Economics* 1991; 10:107-42.
18. Mossinghoff, G., Pharmaceutical research is expensive but well worth the cost. *Journal of Endocrinology* 1991; 128:3-5.
19. Drummond, M. F., Stoddart, G. L., Torrance, G. W., *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford, Oxford University Press, 1987. [Trad. it. *Metodi per la valutazione economica dei programmi sanitari*. Angeli, Milano, 1993.]
20. Drummond, M., Brandt, A., Luce, B. et al., Standardizing methodologies for economic evaluation in health care. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1993; 9:26-36.

21. Spackman, M., *Discount rates and rates of return in the public sectors*. Economic Issues, Working Paper 113. London, Economic Service, 1991.
22. Parsonage, M., Neuberger, H., Discounting and health benefits. *Health Economics* 1992; 1:71-9.
23. Cairns, J., Discounting and health benefits: another perspective. *Health Economics* 1992; 1:71-9.
24. Davey, P., Malek, M., Dodd, T., Pharmacoeconomics: the truth. *Lancet* 1993; 341:1097-8.
25. Malek, M., Pharmacoeconomics: science or fad? *Scottish Medicine* 1993; 13:12-13.
26. Drummond, M., *Australian guidelines for cost-effectiveness studies of pharmaceuticals. The thin end of the boomerang?* York, Centre for Health Economics. Discussion Paper 88, 1991.
27. Drummond, M. F., Economic evaluation of pharmaceuticals: science or marketing? *PharmacoEconomics* 1992; 1:8-13.
28. Hillman, A. J. W., Eisenberg, J. M., Pauly, M. V. et al., Avoiding bias in the conduct and reporting of cost-effectiveness research sponsored by pharmaceutical companies. *New England Journal of Medicine* 1991; 324:1362-5.
29. Mitchell, A., Henry, D., Potential for bias in economic analyses. *New England Journal of Medicine* 1991; 325.
30. Commonwealth of Australia, *Draft guidelines for the pharmaceutical industry on preparation of submissions to the pharmaceutical benefits committee, including submissions involving economic analyses*. Canberra, Department of Health, Housing and Committee Services, 1990.
31. Detsky, A. S., Guidelines for economic analysis of pharmaceutical products: a draft document for Ontario and Canada. *PharmacoEconomics* 1993; 3:354-61.
32. Sheldon, T. A., Please bypass the PORT. Observational studies of effectiveness run a poor second to randomised controlled trials. *British Medical Journal* 1994; 309:142-3.
33. Davey, P., Rutherford, D., Graham, B. et al., Repeat consultations after antibiotic prescribing for respiratory infection in one general practice. *British Journal of General Practice* 1994; 44:509-13.
34. Tallis, R., Hall, G., Craig, I. et al., How common are epileptic seizures in old age? *Age and Ageing* 1991; 20:442-8.
35. Davey Smith, G., Egger, M., Who benefits from medical interventions? *British Medical Journal* 1994; 308:72-4.
36. Beardon, P. H. G., McGilchrist, M. M., Mckendrick, A. D. et al., Primary noncompliance with prescribed medication in primary care. *British Medical Journal* 1993; 307:846-8.
37. Wheeldon, N. M., MacDonald, T. M., Flucker, C. J. et al., Echocardiography in chronic heart failure in the community. *Quarterly Journal of Medicine* 1993; 86:17-23.
38. Drummond, M., Cost-of-illness studies: a major headache? *PharmacoEconomics* 1992; 2:1-4.
39. Weiss, K. B., Sullivan, S. D., The economic costs of asthma. *PharmacoEconomics* 1993; 4:14-30.
40. Donaldson, C., Mooney, G., Needs assessment, priority setting and contracts for health care: an economic view. *British Medical Journal* 1991; 303:1529-30.
41. Normand, C., Economics, health and the economics of health. *British Medical Journal* 1991, 303:1572-7.
42. Finkler, S. A., The distinction between cost and charges. *Annals of Internal Medicine* 1982; 96:102-9.
43. Williams, D. N., Bosch, D., Boots, J. et al., Safety, efficacy and cost savings in an outpatient intravenous antibiotic program. *Clinical Therapeutics* 1993; 15:169-79.
44. Rubinstein, E., Cost implications of home care on serious infections. *Hospital Formulary* 1993; 28 Suppl. 1:46-50.
45. Graham, D. R., Nosohusial infections: complication of home intravenous therapy. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 1993; 2:158-61.
46. Poretz, D. M., Woolard, D., Eron, L. J. et al., Outpatient use of ceftriaxone: a cost-benefit analysis. *American Journal of Medicine* 1984, 77 Suppl. 4C:77-83.
47. Sharp, J. W., Social work in a home intravenous antibiotic therapy program. *Social Work in Health Care* 1986; 12:93-101.
48. Davey, P., Hernanz, C., Lynch, W. et al., Human and non-financial costs of hospital-acquired infection. *Journal of Hospital Infection* 1991; 18 Suppl. A:79-84.
49. McCuen J. D., Hansen, C., Gal, P., Hospital charges for antibiotics. *Reviews of Infectious Diseases* 1985; 7:643-5.
50. Tanner, D. J., Nazarian, M. Q., Cost containment associated with decreased parenteral antibiotic administration frequencies. *American Journal of Medicine* 1984; 77 Suppl. 4C:104-10.
51. Knodel, L. C., Goldspiel, B. R., Gibbs, R. S., Prospective cost analysis of moxalactam versus clindamycin plus gentamicin for endomyometritis after cesarean section. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1988; 32:853-7.
52. Parker, S. E., Davey, P. G., Pharmacoeconomics of intravenous drug administration. *PharmacoEconomics* 1992; 1:103-15.
53. Birdwell, S. W., Direct costs of intravenous delivery systems. *PharmacoEconomics* 1993; 4:8-13.
54. Newhouse, J. G., Paul, V. M., Waugh, N. A. et al., Reducing IV waste to under 2.25%. *Hospital Pharmacy* 1988; 23:241-7.
55. Birdwell, S. W., Meyer, G. E., Scheckelhoff, D. J. et al., Survey of wastage from intravenous admixture in US hospitals. *PharmacoEconomics* 1993; 4:271-7.
56. Lowson, K., Health economics for clinician managers. *Clinician in Management* 1993; 2:9-12.
57. Shulkin, D. J., Kinosian, B., Glick, H. et al., The economic impact of infections: an analysis of hospital costs and charges in surgical patients with cancer. *Archives of Surgery* 1993; 128:449-52.
58. Vacani, P. F., Malek, M. M. H., Davey, P. G., Cost of gentamicin assays carried out by microbiology laboratories. *Journal of Clinical Pathology* 1993; 46:890-5.
59. Polgar, S., Thomas, S. A., Measures of central tendency and dispersion. In Polgar, S., Thomas, S. A. (a cura di), *Introduction to research in the health sciences*. Melbourne: Churchill Livingstone, 1991.
60. Lynch, W., Malek, M., Davey, P. G. et al., Costing wound infection in a Scottish hospital. *PharmacoEconomics* 1992; 2:163-70.
61. Crombie, I. K., Davies, H. T. O., Abraham, S. C. S. et

- al. (a cura di), *The audit handbook – improving health care through clinical audit*. Chichester, John Wiley & Sons, 1993.
62. Andersen, T. F., Mooney, G., Medical practice variations: where are we? In Anderson, T. F., Mooney, G. (a cura di), *The challenges of medical practice variations*. Basingstoke, Macmillan Press, 1990.
 63. McPherson, K., Why do variations occur? In Andersen, T. F., Mooney, G. (a cura di), *The challenges of medical practice variations*. Basingstoke, Macmillan Press, 1990.
 64. Halls, G. A., The management of infections and antibiotic therapy: a European survey. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1993; 31:985-1000.
 65. Davey, P. G., Parker, S. E., Malek, M. M., Pharmacoeconomics of antibacterial treatment. *PharmacoEconomics* 1992; 1:409-37.
 66. Ford, L. C., Hammil, H. A., Leberher, T. B., Cost-effective use of antibiotic prophylaxis for cesarean section. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1987; 157:506-10.
 67. Keane, D., James, D., Prophylactic antibiotics at caesarean section do not reduce costs. *Health Trends* 1993; 25:84-7.
 68. Thornton, J. G., Lilford, R. J., Johnson, N., Decision analysis in medicine. *British Medical Journal* 1992; 304:1099-103.
 69. Schumacher, G. E., Multiattribute evaluation in formulary decision making as applied to calcium-channel blockers. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1991; 48:301-8.
 70. De Vries, T. P. G. M., Presenting clinical pharmacology and therapeutics: a problem based approach for choosing and prescribing drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1993; 35:581-6.
 71. Nash, D. B., Catalano, M. L., Wordell, C. J., The formulary decision making process in a US academic medical centre. *PharmacoEconomics* 1993; 3:22-35.
 72. Lipsy, R. J., Institutional formularies: the relevance of pharmacoeconomic analysis to formulary decisions. *PharmacoEconomics* 1992; 1:265-81.
 73. Schechter, C. B., Decision analysis in formulary decision making. *PharmacoEconomics* 1993; 3:454-61.
 74. Chaput de Saintonge, D. M., Kirwan, J. R., Evans, S. J. et al., How can we design trials to detect clinically important changes in disease severity? *British Journal of Clinical Pharmacology* 1988; 26:355-62.
 75. Kongpatanakul, S., Strom, B. L., Quality of life, health status and clinical drug research. *PharmacoEconomics* 1992; 1:8-14.
 76. United Nations, *The human development report*. Oxford, Oxford University Press, 1994.
 77. WHOQOL Group, Study protocol for the World Health Organization Project to develop a quality of life assessment instrument (WHOQOL). *Quality of Life Research* 1993; 2:153-9.
 78. Bergner, M., Bobbitt, R. A., Carter, W. B., The sickness impact profile: development and final revision of a health status measure. *Medical Care* 1981; 19.
 79. Ott, C. R., Sivarajan, E. S., Newton, K. M., A controlled randomised study of early cardiac rehabilitation: the sickness impact profile as an assessment tool. *Heart and Lung* 1983; 12.
 80. Liang, M. H., Larson, M. C., Cullen, K. E., Comparative measurement efficacy and sensitivity of five health status instruments for arthritis research. *Arthritis and Rheumatism* 1985; 218:542-7.
 81. Dayo, R. A., Diehl, A. K., Rosenthal, M., How many days of bed rest for acute low back pain? A randomised clinical trial. *New England Journal of Medicine* 1986; 315.
 82. Hunt, S. M., McKenna, S. P., McEwen, J., A quantitative approach to perceived health status: a validation study. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1980; 34:281-6.
 83. Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., Argyle, M., The Nottingham Health Profile: an analysis of its sensitivity in differentiating illness groups. *Social Science and Medicine* 1988; 27:1411-4.
 84. Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., Measurement of health status in patients with chronic illness: comparison of the Nottingham Health Profile and General Health Questionnaire. *Family Practice* 1990; 7:121-4.
 85. Brazier, J. E., Harper, R., Jones, N. M. B., Validating the SF 36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *British Medical Journal* 1992; 305.
 86. Jenkinson, C., Coulter, A., Wright, L., Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *British Medical Journal* 1993; 306:1437-40.
 87. Hyland, M. E., Quality-of-life assessment in respiratory disease: an examination of the content and validity of four questionnaires. *PharmacoEconomics* 1992; 2:43-53.
 88. Hyland, M. E., Selection of items and avoidance of bias in quality of life scales. *PharmacoEconomics* 1992; 1:182-90.
 89. Spilker, B., Standardisation of quality of life trials: an industry perspective. *PharmacoEconomics* 1992; 1:73-5.
 90. Jaeschke, R., Guyatt, G. H., Cook, D., Quality of life instruments in the evaluation of new drugs. *PharmacoEconomics* 1992; 1:84-93.
 91. Mason, J., Drummond, M., Torrance, G., Some guidelines on the use of cost effectiveness league table. *British Medical Journal* 1993; 306:570-2.
 92. Coast, J., Developing the QALY concept: exploring the problems of data acquisition. *PharmacoEconomics* 1993; 4:240-6.
 93. Petrou, S., Malek, M., Davey, P. G., The reliability of cost-utility estimates in cost-per-QALY league tables. *PharmacoEconomics* 1993; 3 Suppl. 5:345-53.
 94. Hopkins, A. (a cura di), *Measures of the quality of life and the uses to which such measures may be put*. London, Royal College of Physicians of London, 1992.
 95. Grimley-Evans, J., Quality of life assessments and elderly people. In Hopkins, A. (a cura di), *Measures of the quality of life and the uses to which such measures may be put*. London, Royal College of Physicians of London, 1992.
 96. Gerard, K., Mooney, G., QALY league tables: handle with care. *PharmacoEconomics* 1993; 2:59-64.
 97. Mehrez, A., Gafni, A., Preference based outcome measures for economic evaluation of drug interventions: quality adjusted life years (QALYs) versus health years equivalents (HYEs). *PharmacoEconomics* 1992; 1:338-45.
 98. Simes, R. J., Glasziou, P. P., Meta-analysis and quali-

- ty of evidence in the economic evaluation of drug trials. *PharmacoEconomics* 1992; 1:282-92.
99. Nord, E., Towards quality assurance in QALY calculations. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1993; 9:37-45.
 100. Goel, V., Deber, R. B., Detsky, A. S., Nonionic contrast media: economic analysis and health policy development. *Canadian Medical Association Journal* 1989; 140:389-95.
 101. Oldridge, N., Furlong, W., Feeny, D. et al., Economic evaluation of cardiac rehabilitation soon after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1993; 72:154-61.
 102. Wertheimer, A. I., Grumer, S. K., Overview of international pharmacy pricing. *PharmacoEconomics* 1992; 2:449-55.
 103. Navarro, R. P., Regulation of pharmaceutical prices: a managed care perspective. *PharmacoEconomics* 1993; 3:179-82.
 104. Andersson, F., Methodological aspects of international drug price comparisons. *PharmacoEconomics* 1993; 4:247-56.
 105. Obaseiki-Ebor, E. E., Akerele, J. O., Ebea, P. O., A survey of antibiotic outpatient prescribing and antibiotic selfmedication. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1987; 759-63.
 106. Thamlakitkul, V., Antibiotic dispensing by drug store personnel in Bangkok, Thailand. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1988; 21:125-31.
 107. Montefiore, D., Rotimi, V. O., Adeyemi-Doro, F. A. B., The problem of bacterial resistance to antibiotics among strains isolated from hospital patients in Lagos and Ibadan, Nigeria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1989; 23:641-51.
 108. Lepage, P. B., Multiresistant *Salmonella typhimurium* systemic infection in Rwanda: clinical features and treatment with cefotaxime. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1990; 26 Suppl. A:53-7.
 109. Lamikanra, A., Ndep, R. B., Trimethoprim resistance in urinary tract pathogens in two Nigerian hospitals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1989; 23:151-4.
 110. Clendennen, T. E., Hames, C. S., Kees, E. S. et al., In vitro antibiotic susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in the Philippines. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1992; 36:277-82.
 111. Gibson, P., Henry, D., Francis, L. et al., Association between availability of non-prescription β_2 -agonist inhalers and undertreatment of asthma. *British Medical Journal* 1993; 306:1514-8.
 112. Ryan, M., Bond, C., Dispensing physicians and prescribing pharmacists: economic considerations for the UK. *PharmacoEconomics* 1994; 5:8-17.
 113. Andersson, F., Hatzianreou, E., The costs and benefits of switching a drug from prescription-only to over-the-counter status: a review of methodological issues and current evidence. *PharmacoEconomics* 1992, 2:388-96.