

Dott. G. Papadia

**FARMACOECONOMIA e FARMACOEPIDEMIOLOGIA**

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

**Anno Accademico 2010 – 2011**

- versione aggiornata Gennaio 2011 -

**INTRODUZIONE**

Il sistema decisionale delle PRIORITA'-SCELTE è un meccanismo logico che ci permette scegliere una opzione, tra due o più disponibili, secondo criteri di priorità alternativa o cronologica.

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

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

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

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

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

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

Oltre ai **costi**, le informazioni che vengono utilizzate riguardano l'**efficacia** dei farmaci intesa come **efficacia epidemiologica (effectiveness)**, ovvero l'efficacia valutata nelle condizioni reali di impiego, cioè quando l'uso del farmaco viene esteso a tutta la popolazione.

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

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

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

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

## Parte I

### FARMACOECONOMIA

#### *Economia - generalità*

L'acquisto di un bene o l'ottenimento di un vantaggio che prevede l'impegno di risorse economiche è normalmente preceduto, come abbiamo detto, da un atto valutativo.

Quest'atto soppesa da un lato le risorse necessarie e dall'altro ciò che si vuole ottenere con tali risorse.

Consideriamo alcuni esempi presi dalla vita quotidiana.

#### **1.- Dobbiamo acquistare una lavatrice**

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

	COSTI	ESITO
Rivenditore A:		
prezzo	€ 850	qualità pari
trasporto	€ 50	
istallazione	€ 100	
<b>TOT.</b>	<b>€ 1000</b>	
Rivenditore B:		
prezzo	€ 900	qualità pari
trasporto	€ 40	
istallazione	€ 40	
<b>TOT .</b>	<b>€ 980</b>	
Rivenditore C:		
prezzo	€ 960	qualità pari
trasporto	€ 0	
istallazione	€ 0	
<b>TOT.</b>	<b>€ 960</b>	

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

#### **2.- Dobbiamo acquistare un detersivo**

Valutiamo il prezzo ed i vantaggi tra due prodotti differenti

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

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

### 3.- Foraggio necessario alla mia azienda zootecnica

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

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

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

### 4.- Devo acquistare un'automobile nuova

Uso molto l'automobile per lavoro: l'acquisto di un'automobile più confortevole e sicura ridurrebbe lo stress psicofisico migliorandomi la qualità di vita.

Calcoliamo i costi ed i vantaggi per un uso previsto di 7 anni, assegnando all'automobile **A** il massimo livello di qualità (1) e all'automobile **B** un livello di qualità proporzionalmente inferiore (0,6).

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

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

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

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

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

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

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

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

Nel terzo caso avremo eseguito un' ANALISI DI COSTO/ BENEFICIO in quanto sia i costi che gli esiti sono valutati in termini monetari con l'obiettivo di ottenere un ritorno più elevato possibile sull'investimento effettuato.

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

Nel quarto caso avremo eseguito un' ANALISI DI COSTO/UTILITA' in quanto scegliamo quale livello di qualità è per noi economicamente accettabile. I costi sono sempre espressi in termini monetari, gli esiti in termini di qualità.

@

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

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

Tutto ciò avviene perchè NON ESISTONO RISORSE ILLIMITATE.

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

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

## **Risorse, Costi, Benefici**

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

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

Per acquistare i beni ed i servizi in genere si utilizza il denaro, ed è per questo che il termine "risorse" è spesso sinonimo di denaro.

Con il termine "**beneficio**" si intende ciò che si guadagna soddisfacendo il bisogno che si è deciso di soddisfare. Naturalmente è un significato in senso lato, perché nei metodi di analisi dell'economia sanitaria con *beneficio*, come sopra ricordato, si intende un *esito* che si misura in termini esclusivamente monetari.

Il "**costo**" è l'insieme di risorse necessarie per soddisfare un determinato bisogno, e che comunque, vista l'eccedenza dei bisogni e dell'offerta di salute rispetto alle risorse disponibili, sono sottratte al soddisfacimento di altri bisogni ritenuti meno prioritari.

Per questa ragione vengono anche chiamati "**costi-opportunità**", appunto per rammentarci che il *costo* delle nostre decisioni corrisponde ad un *beneficio cui si è rinunciato*.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

@ @

## **Economia sanitaria**

- generalità -

### **Il campo sanitario non sfugge a questa logica.**

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

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

Tale convinzione in passato ha portato all'economia del cosiddetto "terzo pagante": le scelte per il consumatore le effettua il medico, il cui comportamento è influenzato da fattori anche diversi dal bisogno del paziente; ma è la collettività, e non il medico né il paziente, a sopportare le conseguenze economiche delle scelte. Ciò impedisce inevitabilmente l'automatica efficiente allocazione delle risorse destinate alla tutela della salute.

Il concetto del "tutto a tutti" della sanità italiana degli anni '70 - '80 ha condotto ad insostenibili deficit di bilancio che hanno contribuito non poco all'enorme debito pubblico dei nostri giorni.

Anche nelle Nazioni più ricche che godono di maggiori risorse, ma presentano anche una maggiore offerta di servizi e tecnologie sanitarie, non tutto può essere acquisito contemporaneamente.

Perciò gli operatori sanitari sono sempre più costretti a domandarsi quali siano gli interventi *prioritari* e fino a che punto debbano essere soddisfatti, con risorse pubbliche, i bisogni sanitari della popolazione.

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

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

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

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

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

Criteri di economia sanitaria sono tenuti presenti :

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

- a) concedibilità di interventi terapeutici, diagnostici e riabilitativi
- b) budget di spesa da distribuire in ambito territoriale
- c) stanziamenti per la ricerca in campo sanitario

- Quando gli istituti di cura decidono a quali attività destinare in via prioritaria le proprie risorse, tenendo presente che gli ospedali pubblici devono garantire, secondo le caratteristiche di ognuno, i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA).

- Quando un medico decide l'intervento terapeutico, diagnostico o riabilitativo clinicamente più appropriato e nel contempo meno oneroso, e non solo dal punto di vista dei costi, per il paziente.

- Quando vengono scelti i farmaci da utilizzare nei trattamenti ospedalieri.

- Quando l'industria farmaceutica deve progettare i piani di sviluppo di un farmaco, non solo per valutare il suo rendimento terapeutico ed il relativo consumo di risorse, ma anche per divulgare le analisi farmacoeconomiche e correlarsi correttamente con il decisore pubblico.

@

### - note storiche -

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

Nel corso del 19° secolo William Farr calcolava il valore di una persona in base alla sua capacità di guadagno futura al netto delle spese di sussistenza. Questo valore veniva poi usato per stimare i benefici di specifici interventi sanitari, ad esempio nel corso di epidemie.

Fino alla metà del secolo scorso gli economisti dedicarono scarsa attenzione al problema della salute e una vera e propria economia sanitaria nacque solo tra gli anni cinquanta e sessanta.

Negli anni cinquanta economisti famosi come Kenneth Arrow e Milton Friedman iniziarono ad analizzare possibili applicazioni delle teorie economiche classiche all'area dei servizi sanitari.

Circa un decennio più tardi con lo sviluppo tecnologico, l'invecchiamento della popolazione ed altre pressioni sull'impiego delle risorse sorse la scuola americana dei primi economisti sanitari come Karlman, Fein e Rice e si cominciarono a pubblicare lavori descrittivi chiamati “studi dei costi delle malattie” dedicati al calcolo del peso sociale di determinati problemi sanitari come incidenti stradali, malattie mentali, malattie infettive ecc.

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

Alla fine degli anni settanta fu creata una unità di misura sintetica capace di combinare la quantità e la qualità della vita denominata QUALY = Quality Adjusted Life Year che ha portato alla nascita dell'**analisi costo-utilità**(CUA). Dal 1979 al 1990 si è passati da 40 a 90 lavori circa di COSTO/BENEFICIO, e da 38 lavori a 160 circa di COSTO/EFFICACIA.

### **Economia Sanitaria oggi.**

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

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

Si è introdotto infine il concetto di "**qualità della vita**".

Di conseguenza è aumentata la domanda di salute nella popolazione.

***Non sono invece aumentati corrispondentemente i PIL dei paesi industrializzati.***

Di qui, come detto, la necessità di operare delle **scelte**, di definire delle **priorità**.

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

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

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

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

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

Alle soglie del terzo Millennio si è giunti al concetto di **Governance Clinico-assistenziale (Clinical Governance)**, definito come "*il contesto organizzativo in cui i professionisti e amministratori dei servizi sanitari si rendono responsabili del miglioramento della qualità dell'assistenza e del percorso verso l'eccellenza clinica, nel limite delle risorse disponibili*" (NHS Withe Paper, 1999).

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

@ @ @



## **Farmacoeconomia**

- *generalità* -

La FARMACOECONOMIA è una disciplina che:

-“**identifica, misura e confronta i costi ed i risultati dovuti ai farmaci ed alle procedure terapeutiche**”. (Bootman et al, 1989)

-“**descrive ed analizza i costi (inputs) e le conseguenze o esiti (outcome) della terapia farmacologica**”. (N. De Nicola, M.J. Sucre, 2004)

OBIETTIVI:

A- scelta del **miglior** trattamento farmacologico a *costi* più convenienti (**efficienza**)

B- conoscere le risorse necessarie per i trattamenti farmacologici di una determinata terapia. (**pianificazione**)

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

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

**La Farmacoeconomia è un utile strumento decisionale per:**

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

**La Farmacoeconomia,**

**NON TENDE A:**

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

**MA TENDE A:**

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

## **- Le Analisi farmacoeconomiche**

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

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

In genere le analisi farmacoeconomiche conducono a conclusioni strettamente correlate alla **specifica realtà** osservata in un **determinato ambito temporale**. Per affermarne la **trasferibilità** è necessario una attenta valutazione delle modalità di determinazione dei costi e della significatività oggettiva delle conseguenze.

Le analisi che vengono impiegate per mettere in relazione l'efficacia dei trattamenti farmaco terapeutici con le risorse impiegate per attuarli, appartengono come già accennato, a quattro tipologie fondamentali:

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

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

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

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

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

### DEFINIZIONI DELLE VARIABILI UTILIZZATE IN FARMACOECONOMIA

**C<sub>A</sub>** = costo medio di A (trattamento in esame)

**C<sub>B</sub>** = costo medio di B (trattamento di riferimento)

**E<sub>A</sub>** = efficacia di A (trattamento in esame)

**E<sub>B</sub>** = efficacia di B (trattamento di riferimento)

@

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

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

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

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

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

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

La CBA deve prevedere:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Terapie farmacologiche diverse tra di loro possono essere rivolte allo stesso problema e tendenti al medesimo obiettivo anche se possono produrre effetti differenziati sia qualitativamente che quantitativamente. Se l'effetto principale sulla salute può però essere definito e misurato in modo univoco, ad esempio in termini di mortalità, i vari interventi alternativi possono allora essere confrontati tra loro utilizzando l'analisi Costo Efficacia (CEA).

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

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

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

Essa ipotizza risorse sufficienti.

Perciò gli obiettivi delle CEA sono:

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

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

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

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

---

Tipico esempio è quello dell'associazione antibiotica preconstituita *Imipenem* 500mg + *cilastatina* 500mg.

La *cilastatina*, inibitore dell'enzima renale che degrada rapidamente l'antibiotico *imipenem*, ne aumenta la permanenza in circolo e gli permette così di esplicare l'azione antibatterica.

Ma la cilastatina presenta anche elevata tossicità renale che limita il raggiungimento di elevati dosaggi dell'antibiotico.

Il *meropenem*, antibiotico della stessa categoria e che presenta pari potenza e spettro d'azione, non subisce degradazione renale, e quindi non necessita di essere associato all'inibitore enzimatico. Di conseguenza può essere utilizzato a dosaggi più elevati e quindi di maggior efficacia in infezioni di particolare gravità.

E' inoltre disponibile in confezioni da 1G che possono essere offerti a prezzo inferiore a quello di 2 flaconi di imipenem-cilastatina 500mg+500mg.

---

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

I **Costi** di un trattamento farmacologico si possono distinguere in:

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

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

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

### **1a- COSTI DIRETTI SANITARI**

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

Al prezzo dei farmaci vanno sempre aggiunti i costi della loro gestione tecnico-amministrativa che, secondo quanto sostengono gli esperti di logistica sanitaria, è il 13% del prezzo deivato.

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

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

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

### **2- COSTI INDIRETTI**

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

Generalmente i costi indiretti non sono inseriti nelle CEA e ciò può produrre effetti aberranti: *se l'effetto rilevato non è la mortalità, la morte di un paziente impegna meno costi di un paziente in trattamento.*

### **3- COSTI INTANGIBILI**

Dolore  
 Stress  
 Sofferenza  
 Perdita del tempo libero  
 Morte

I COSTI inoltre possono essere classificati anche per caratteristiche *estrinseche*:

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

Infine è opportuno accennare al problema dei COSTI GENERALI.

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

Quando si devono valutare i costi di un singolo programma è necessario attribuire ai vari programmi questi *costi comuni*.

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

Comunque quest'argomento per la sua complessità e per le competenze che richiede è lasciato agli specialisti dei Servizi Amministrativi.

Infine si dice che un costo viene **allocato** al Reparto, Servizio, Unità Operativa che lo genera, ed il reparto Servizio, Unità Operativa è detto **centro di costo**.

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

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

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

### Definizioni

**Efficacia (efficacy):** rapporto tra effetti desiderati ed indesiderati in condizioni controllate (RCT)

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

**Efficienza:** rapporto tra risorse investite e risultati conseguiti.

Com'è noto i farmaci esercitano sul nostro organismo effetti **terapeutici**, cioè curativi di malattie (effetti desiderati) ed effetti **non terapeutici** (indesiderati). Tra questi ultimi si annoverano le **reazioni avverse** (ADR), distinte in collaterali (stesso meccanismo dell'effetto terapeutico, ma diverso organo bersaglio) e secondarie (diverso meccanismo d'azione), e la **tossicità** (effetti che insorgono quando si supera il dosaggio terapeutico). Gli effetti non terapeutici, e soprattutto le ADR e la tossicità, limitano l'uso terapeutico di un farmaco e, unitamente agli effetti terapeutici, concorrono a determinarne il profilo **rischio/beneficio**, che ne regola l'impiego e ne garantisce il **risultato finale (outcome)**. E' chiaro quindi come il successo dell'uso di un determinato farmaco (**efficacia**), correttamente impiegato, derivi dalla concorrenza di tutti gli aspetti positivi e negativi sopra riportati. Inoltre non sarebbe corretto usare criteri diversi per definire l'**"effectiveness" (efficacia epidemiologica) = efficacia di un farmaco quando l'uso viene esteso a tutta la popolazione, in quanto i risultati dell'impiego di un farmaco esteso a tutta la popolazione, successivamente all'autorizzazione al commercio (post marketing), tengono conto anche di tutte le caratteristiche che ne limitano l'uso.** Ciò rende ragione della definizione data di **"efficacia"** e del **suo significato in farmacoeconomia.**

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

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

Ad esempio:

- **mmHg in meno per farmaci antiipertensivi**
- **durata dell'infezione in giorni (giorni febbrili o scomparsa del patogeno dai liquidi biologici)**
- **glicemia per gli antidiabetici orali**
  
- **patologie secondarie prevenute**
- **episodi psicotici prevenuti**
- **infarti evitati**
- **durata, in generale, dell'effetto terapeutico**
  
- **anni di vita guadagnati (LYG o YOLS)**
- **guadagno di sopravvivenza (survival gain) =** *differenza tra le medie degli anni di sopravvivenza di due gruppi di pazienti sottoposti a due differenti trattamenti farmacologici.*

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

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

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

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

### - CEA incrementale

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

**ICER (Incremental Cost Effectiveness Ratio).**

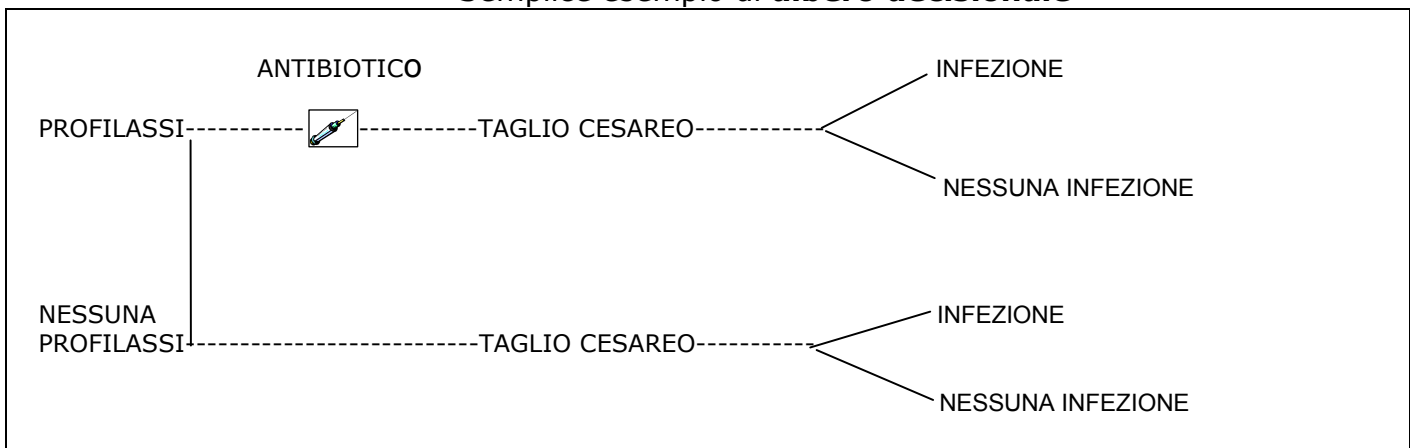
$$\text{ICER} = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

Matematicamente rappresenta la pendenza di una retta ed indica **l'aumento dei costi per unità di effetto guadagnato**.

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

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

Semplice esempio di **albero decisionale**





## **- Il "percorso in marcia avanti" ed il "percorso in marcia indietro"**

Come già detto, l'ICER permette di valutare il profilo costo/efficacia dell'intervento in esame **A**, rispetto all'intervento di riferimento **B**, cioè il costo per unità di effetto guadagnato. In tal modo ci offre la correlazione tra risorse aggiuntive necessarie e vantaggi terapeutici che tali risorse ci permettono di ottenere, fornendo tutti gli elementi necessari ad adottare una scelta tra i due trattamenti.

Questo percorso, di tipo meramente osservazionale, viene definito "percorso in marcia avanti".

Recentemente è stato definito un approccio più interventistico definito "percorso in marcia indietro" nel quale, attraverso una semplice formula inversa dell' **ICER**, si ricava il Costo del trattamento in esame A, come prezzo "suggerito", oscillante all'interno di una fascia da un minimo ad un massimo.

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

con: **ICER = € / unità di outcome**

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

## **- Sostenibilità del Costo Incrementale**

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

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

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

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

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

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

### ALCUNI VALORI-SOGLIA SUGGERITI NEI VARI PAESI

AUSTRALIA	\$AU 42.000 (€ 25.000) - \$AU 76.000 (€ 45.000)
STATI UNITI	\$ 50.000
REGNO UNITO	£ 20.000 - £ 30.000 (N.I.C.E.)
ITALIA	€ 12.000 - € 60.000

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

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

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

Quando gli interventi modificano sia la quantità che la qualità della sopravvivenza si ricorre ad una analisi che utilizza delle misure di *utilità*.

Può essere considerato un particolare tipo di analisi COSTO – EFFICACIA dove gli effetti rivestono particolari valori per la società o per i singoli pazienti

nelle CUA – analisi Costo-Utilità – i risultati , anziché essere espressi in unità di misura naturali, sono espressi, come già detto, in "utilità", ossia il beneficio che una persona si aspetta di ottenere dal consumo di un bene o di un servizio. Questo concetto, applicato in campo sanitario, identifica lo stato di benessere individuale derivante dall'uso di un intervento sanitario o, nel campo specifico della farmacoconomia, di una terapia farmacologica.

Il CUA confronta quindi interventi che possono essere diversi in termini di tipologia di esito poiché ne misura l'**utilità (UTILITY)**.

Per "**UTILITY**" si intende **l'auspicabilità e/o preferenza per un determinato stato di salute** e corrisponde **al valore che il soggetto attribuisce al proprio stato di salute**.

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

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

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

**QUALITA' DELLA VITA** = stato di benessere composto da:

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

(Gotay et al., 1992)

Frequentemente l' UTILITY si esprime in **QUALY** ( **Q**uality-**A**justed **L**ife-**Y**ear)

<b>QUALY = Anno di vita pesato per qualità</b>
--

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

**Esempio :**

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

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

Per esempio, se una persona può sopravvivere 2 anni con la dialisi **domiciliare** che ha dimostrato di avere una *utilità percepita* di 0,8, con due anni di sopravvivenza in dialisi i QUALYs guadagnati saranno :  $2 \times 0,8 = 1,6$  QUALYs.

Se una persona può sopravvivere 2,2 anni grazie alla dialisi **ospedaliera** che ha dimostrato di avere una *utilità* di 0,6, i QUALYs che si guadagnano saranno:  
 $2,2 \times 0,6 = 1,32$  QUALYs (Drummond et al, 1989)

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

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

I COSTI		[al numeratore]
L'ATTESA DI VITA	(EFFICACIA)	[al denominatore]
IL VALORE ATTRIBUITO DAL PAZIENTE	(UTILITA')	[al denominatore]

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

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

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

Nel caso della CMA i due trattamenti farmacologici non si sono solo dimostrati clinicamente efficaci, ma anche *equivalenti* nel produrre risultati o *conseguenze* sia in termini **qualitativi** che **quantitativi**. Allora l'analisi può concentrarsi solamente sugli inputs senza considerare le conseguenze.

Questo tipo di analisi ha quindi lo scopo di identificare la terapia farmacologica più **efficiente**, cioè quella che utilizza *al meglio* le limitate risorse disponibili.

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

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

A) La certezza che gli interventi da confrontare siano realmente identici, producano le medesime conseguenze e possiedano la stessa efficacia clinica: alcuni degli effetti delle terapie farmacologiche possono non essere del tutto ovvi.

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

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

@@@

### Alcuni problemi nella rilevazione dei dati

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

## 1.- Pazienti che interrompono precocemente il trattamento

Dal punto di vista dei costi non vi sono problemi in quanto il costo del trattamento, anche se di più breve durata (e quindi inferiore al costo di chi ha completato il trattamento), viene imputato a tutto il periodo di osservazione (es. 1 anno).

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

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

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

I pazienti transitano spesso da un trattamento ad un altro per diverse ragioni (scarso controllo della malattia, comparsa di effetti indesiderati, insorgenza di patologie concomitanti) a volte con periodi di interruzione volontaria della terapia. Vi è anche un problema di standardizzazione dei costi perché, per svariate ragioni, non sempre vengono effettuati tutti gli accertamenti di laboratorio previsti e con la medesima regolarità.

Per quanto riguarda quest'ultimo punto, nelle analisi retrospettive, si può dare per acquisito il fatto che tutti i pazienti in esame effettuino tutti gli accertamenti previsti dal trattamento e lo facciano con la medesima regolarità. In tal modo, anche se si ha un dato di spesa assoluto potenzialmente diverso da quello reale, si annulla questo elemento come costo differenziale nel rapporto costo/efficacia tra i vari trattamenti.

Per quanto riguarda la grande variabilità delle terapie si può tentare di raggruppare le associazioni entro un limitato numero di categorie terapeutiche aventi in comune, per esempio, il meccanismo d'azione, il profilo beneficio/rischio, gli effetti indesiderati.

Per esempio, in un recente studio condotto dal Dipartimento di scienze biomediche della nostra Università per una tesi di laurea, si è constatato che nella terapia antiretrovirale vengono attualmente impiegati **17** principi attivi appartenenti, in base al loro meccanismo di azione, a **5** categorie farmacologiche, ed impiegati in **39** diverse associazioni che prevedono fino a quattro principi attivi.

Si è riusciti a standardizzare i trattamenti in **4 gruppi terapeutici omogenei** individuando, all'interno delle associazioni tra le 5 categorie farmacologiche, quelle impiegate nella stragrande maggioranza dei casi.

### 3.- Unità di misura inverse

Può accadere che in una analisi retrospettiva si incontri una unità di misura che esprima la valutazione in maniera inversa.

Per esempio il criterio HAQ (Health Assessment Questionnaire) di misura della Qualità della Vita, che può variare da un minimo di 0 ad un massimo di 3, è inversamente correlato con i valori dell'Utility (che, ricordiamo, varia in maniera diretta da 0 ad 1), assegna cioè un punteggio tanto più elevato quanto più basso è il valore dell'Utility. In tal caso si può trovare una formula di conversione che converta il valore, trovato con il criterio HAQ, nel corrispondente valore di Utility. Per esempio, posto  $\beta$  il valore di HAQ, si imposta

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

@@@

### L'Analisi di sensibilità

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

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

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

L' ANALISI DI SENSIBILITA' di uno studio può essere:

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

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

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

L'ANALISI DI SENSIBILITA' può essere eseguita:

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

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

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

### Temporizzazione

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

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

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

Sia i costi che le conseguenze vengono in questo caso "*scontati*", in quanto i costi e le conseguenze future non dovrebbero avere lo stesso peso dei costi e delle conseguenze nel presente.

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

@

### Farmacoeconomia e sperimentazioni cliniche

Le sperimentazioni cliniche controllate vengono ormai considerate il principale strumento per la valutazione dell'efficacia dei trattamenti farmacologici.

L'aggiunta di elementi di valutazione economica favorisce l'esplicitazione delle scelte cui il decisore si trova di fronte.

Alcuni aspetti di una sperimentazione clinica (numerosità e criteri di selezione dei pazienti, randomizzazione, controllo in doppio cieco, presenza di una analisi statistica) sono importanti anche per confrontare i risultati economici di trattamenti alternativi.

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

1. La ricerca economica cerca di misurare risultati diversi da quelli misurati negli studi clinici. Gli studi clinici infatti si concentrano tradizionalmente su indicatori medici (ad es. pressione sanguigna, glicemia), mentre gli studi economici sono finalizzati a misurare gli effetti delle terapie sul consumo delle risorse, sulla produttività, sull'utilità, o su tutto ciò contemporaneamente.

2. Gli studi economici sono più interessati alla efficacia generale di un trattamento (**effectiveness**) e cioè a ciò che accade in condizioni normali di uso (*real life*), piuttosto che alla sua efficacia clinica (**efficacy**) e cioè a ciò che accade in condizioni ideali e controllate.

Alcuni dei vincoli posti negli studi clinici (ad es. la selezione dei pazienti) possono impedire la valutazione della convenienza economica.

Allo stesso modo il monitoraggio clinico intensivo del paziente durante gli studi clinici non è necessariamente utile negli studi economici.

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

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

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

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

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

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

### **Idoneità della sperimentazione.**

- La valutazione economica non dovrebbe essere introdotta in sperimentazioni cliniche mal progettate (**corretta pratica sperimentale**).
- Le sperimentazioni che possono maggiormente beneficiare della valutazione economica sono quelle che confrontano interventi con ampie variazioni di costi e di conseguenze (**importanza economica**).
- Le sperimentazioni che possono maggiormente beneficiare della valutazione economica sono quelle che prendono in considerazione nuovi interventi, confrontandoli con quelli esistenti, in situazioni specifiche (**importanza pratica**).
- La valutazione economica può diventare un ostacolo insuperabile quando venga introdotta, ad esempio, in una grossa sperimentazione multicentrica internazionale. (**aspetti organizzativi**).

### **Scelta del modello di studio**

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

Per esempio, quando i risultati sono clinicamente *equivalenti* si adatterà il disegno tipo CMA.

Tuttavia i disegni più utilizzati sono solitamente quelli CEA o CUA.



## Analisi critica degli studi di farmacoeconomia

La domanda che si pone chi esamina le analisi farmacoeconomiche (e di economia sanitaria in generale) è: *questi risultati sono utili nel contesto in cui opero?*  
Per poter rispondere è necessario porsi altri due quesiti:

**A** - la metodologia è appropriata ed i risultati sono sufficientemente consistenti?

**B** - Qualora i risultati fossero validi, sono essi applicabili alla mia situazione?

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

- 1.** Quesito formulato in modo **corretto** e **completo**, con la prospettiva dell'analisi resa esplicita fin dall'inizio (cioè se i costi e gli esiti si valuteranno dalla prospettiva della società, dei pazienti o dei servizi sanitari di comunità).
- 2.** Identificazione **precisa** dei vari soggetti che sostengono i costi e che fruiscono delle conseguenze e le varie alternative possibili.
- 3.** Descrizione **esauriente** delle alternative a confronto
- 4.** L'efficacia clinica dei trattamenti a confronto deve essere stata **scientificamente dimostrata**
- 5.** **Tutti** i costi e le conseguenze importanti di ogni alternativa sono stati identificati , misurati con unità di misura **adeguate** e **temporizzati**
- 6.** E' stata effettuata una analisi **incrementale**
- 7.** E' stata effettuata una analisi di **sensibilità**

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

- ⌘ In primo luogo il problema della **trasferibilità** dei risultati di un'analisi alla nostra realtà lavorativa; di conseguenza una ulteriore domanda da porci dovrebbe essere la seguente: **come si rapporta questo studio ai nostri normali criteri di scelta decisionale ed al nostro contesto operativo?**  
Nonostante le possibili carenze dello studio, dal confronto con approcci alternativi emergerà probabilmente la validità della metodologia razionale per l'organizzazione di criteri ed opinioni, insita nella valutazione economica (**validità metodologica**).
- In secondo luogo la **variabilità individuale** di risposta alle terapie farmacologiche, che può dipendere anche da caratteristiche particolari della popolazione studiata (per es. classi di età, sesso, prevalenti patologie concomitanti). E qui emerge l'importanza del punto **1.** degli elementi chiave sopra elencati.
- In terzo luogo ogni analisi farmacoeconomica ha di per se stessa un costo, quindi dovrebbe essere essa stessa sottoposta ad una analisi economica ed essere applicata solo laddove i vantaggi attesi la rendano conveniente.

## ESEMPI DI ANALISI FARMACOECONOMICHE

1
---

### Costo – minimizzazione

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

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

Si sono considerati i due farmaci, sec. lo studio di Rainer et al. (2000), di **pari effetto** nella sedazione del dolore (tab.2) e considerati gli effetti indesiderati non come facenti parte dell'efficacia (efficacia clinica), ma come **costi**.

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

<b>TITOLO: Morfina vs. ketorolac nella gestione del dolore acuto in P.S.</b>
--

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

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

**Tab 1**

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

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

- **Scopo dello studio: sviluppare una valutazione economica di confronto tra Ketorolac e Morfina nel trattamento del dolore acuto causato da lesioni gravi ad un arto, in un reparto di traumatologia e in un Pronto Soccorso di un ospedale italiano**
- **Prospettiva dell'analisi: la struttura ospedaliera del SSN**

## Metodo

- Lo studio dello statunitense Rainer et al. (anno 2000) è di riferimento per i dati di efficacia e per le stime delle risorse consumate.
- Arruolati 148 pazienti:  
**75 pazienti trattati con ketorolac e 73 trattati con morfina**
- Misurazioni dell' efficacia:
  - ✓ **sollievo dal dolore misurato sulla scala VAS (Visual Analogue Scale)** (scala da 0 a 100 dove 0 = nessun dolore e 100 = il peggior dolore possibile)
  - ✓ **effetti collaterali dei due analgesici**
- Valutazione dei costi:
  - ✓ **Costi diretti (costo di acquisto del farmaco, costo di preparazione e somministrazione dei farmaci, costo del personale sanitario, costo del trattamento delle reazioni avverse)**

### Dati di efficacia (*effectiveness*)

Tab.2

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

Come si può notare il valore medio del dolore, misurato con la scala VAS, risulta in media di 41 nei pazienti trattati con il Ketorolac e di 36 in quelli trattati con morfina. Non vi è quindi nessuna differenza statisticamente significativa di EFFETTO FARMACOLOGICO.

### Quale tipo di analisi applicare?

- **L'efficacia dei due farmaci nel sedare il dolore è risultata sovrapponibile. La maggior differenza riscontrabile negli *outcomes* riguarda la frequenza e la tipologia degli effetti indesiderati.**
- **Le differenze di costo riguardano il prezzo di acquisto del farmaco ed il costo di somministrazione e di gestione degli effetti indesiderati.**
- **Pertanto una analisi di *costo-minimizzazione* permette, a parità di effetto analgesico, di confrontare i due farmaci in base alle differenze di costo ( $C_A \neq C_B ; E_A = E_B$ )**

### dati di COSTO

tab.3

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

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

### NUMERO E PERCENTUALE DI PAZIENTI CON EFFETTI COLLATERALI

Tab.4

	Ketorolac (n=75)		Morfina (n=73)		p
	N° EVENTI	%	N° EVENTI	%	
<b>Totale</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>65</b>	<b>69</b>	<b>&lt;0,001</b>

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

### Gestione degli effetti indesiderati

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

tab.5

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

**Costo totale eventi MORFINA = € 545,5**  
**Costo per paziente = € 7,5**

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

## RISULTATI

**Tab.6**

	Ketorolac (n=75)		Morfina (n=73)		Differenza Ketorolac vs. Morfina
	€	%	€	%	€
Costo della terapia Farmacologica(prezzo del farmaco)	67,5	32	87,6	10	- 20,1
Costo della somministrazione	127,5	68	248,2	28	- 120,7
Nausea, vomito	-	0	468,0	53	-468,0
Flebite	-	0	77,5	9	-77,5
Costo totale dei pazienti arruolati	195,0	100	881,3	100	- 686,3
Costo medio per paziente arruolato	2,6		12,07		- 9,47

Risulta alla fine evidente che ogni paziente trattato con morfina è costato in media € 9,47 **in più** di ogni paziente trattato con Ketorolac trometamolo. Sulla coorte dei 148 pazienti esaminati l'aggravio di spesa è stato di **€ 686,3**.

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

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

2

### Costo – efficacia

*Esempio basato su:*

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

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

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

Oltre al dolore ed ai disturbi immediati, le donne con infezione della ferita chirurgica hanno una degenza ospedaliera più lunga e necessitano di assistenza intensiva, terapia antibiotica ed esami di laboratorio in maggior misura rispetto ai casi non complicati.

La revisione sistematica dei risultati di numerose sperimentazioni cliniche dimostra che l'incidenza delle infezioni della ferita chirurgica può essere ridotta significativamente con un breve ciclo profilattico di antibiotici somministrati al momento dell'intervento. L'adozione della antibiotico profilassi è in grado di ridurre l'infezione della ferita, ma non è chiaro con quale costo aggiuntivo e se, e a quali condizioni, tale costo aggiuntivo possa essere considerato accettabile.

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

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

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

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

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

**Costo per paziente con e senza infezione e costo differenziale**

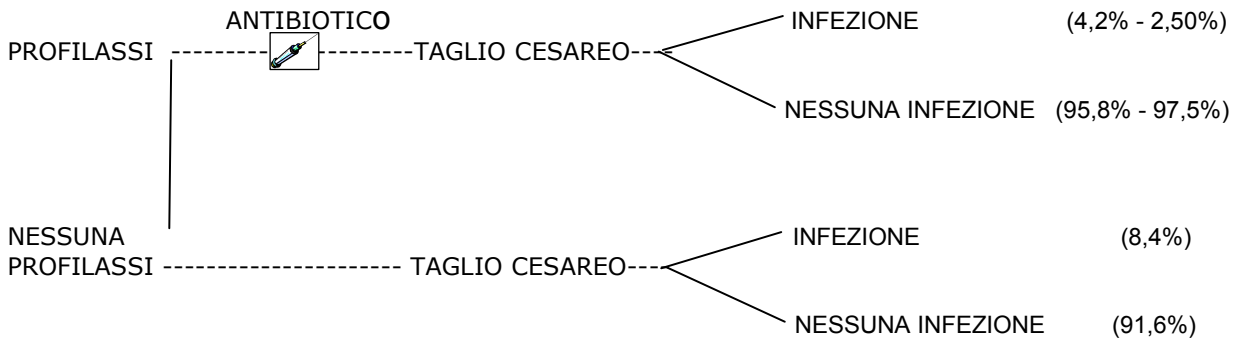
**Tab.1**

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

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

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

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



Il costo incrementale è stato calcolato applicando la seguente formula:

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

Tenendo presente che il costo di un ciclo di profilassi antibiotica è di € 61 ed il tasso di infezione senza profilassi dell' 8,4%, assumendo la riduzione media del rischio di infezione pari al 60%:

- 100 pazienti
- riduzione *media* rischio di infezione con antibiotico profilassi = **60%** → **5 pazienti in meno** (**3,4 paz. con infezione**)
- $C_p$  = costo dei 100 pazienti profilassati
- $C_\emptyset$  = costo dei 100 pazienti non profilassati

Si ottiene:

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

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

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

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

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

- Riduzione *media* rischio di infezione con antibiotico profilassi = 50%

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

$$C_p^{50} = 86220 + 8295 + 6100 = \mathbf{100615} \qquad C_\emptyset = 82440 + 16590 = \mathbf{99030}$$

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

- Riduzione *media* rischio infezione con antibiotico profilassi = 70%

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

$$C_p^{70} = 87750 + 4937,5 + 6100 = \mathbf{98787,5} \qquad C_\emptyset = 16590 + 82440 = \mathbf{99030}$$

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

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

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

**A.A. 2006-2007**

Laureanda: Paola PILOLLA

Relatore: Chiar.mo Prof. Ugo TRAVERSA

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

Si vogliono valutare i costi, i benefici, in termini sia di Efficacia Clinica che di Qualità della Vita, ed i relativi rapporti costo-efficacia e costo-utilità per i trattamenti della AR

- **con** 3 farmaci anti-TNF:

*INFLIXIMAB (Remicade®) anticorpo monoclonale chimerico umano-murino*

*ETANERCEPT (Enbrel®) proteina di fusione ricombinante costituita dalle sequenze amminoacidiche umane di 2 domini extracellulari del recettore TNFR p75, legati alla porzione Fc della immunoglobulina umana IgG1*

*ADALIMUMAB (Humira®) un anticorpo monoclonale ricombinante umano IgG1 specifico per il TNF $\alpha$  umano.*

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

### **VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA**

CRITERIO: Disease Activity Score 28 (DAS28) che tiene conto di:

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

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



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

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

DAS28 finale	$\Delta$ DAS28 ( $t_{12} - t_0$ )		
	> 1,2	0,6 – 1,2	< 0,6
< 3,2	Risposta buona	Risposta moderata	Nessuna risposta
3,2 – 5,1	Risposta moderata	Risposta moderata	Nessuna risposta
> 5,1	Risposta moderata	Nessuna risposta	Nessuna risposta

### **VALUTAZIONE DELLA QUALITA' DI VITA**

CRITERIO: *Health Assessment Questionnaire* (HAQ)

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

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

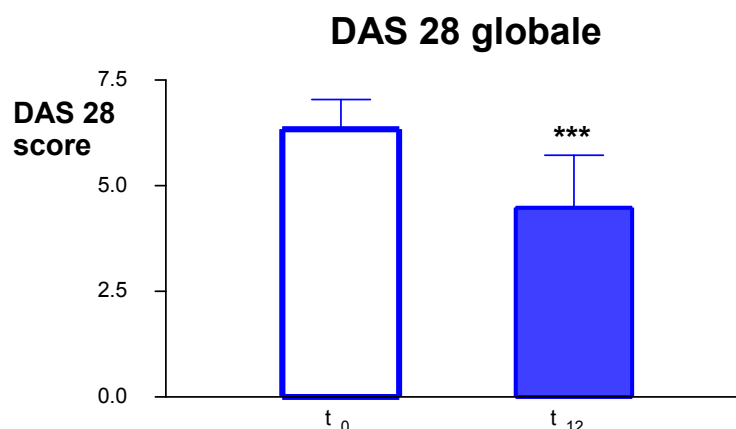
Il punteggio HAQ è inversamente correlato con i valori di *Utility* convenzionalmente utilizzati nell'analisi costo-utilità.

Il valore di HAQ registrato alla fine del trattamento con il farmaco biologico viene quindi convertito nel rispettivo valore di *Utility* secondo la seguente formula:

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

### **RISULTATI**

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

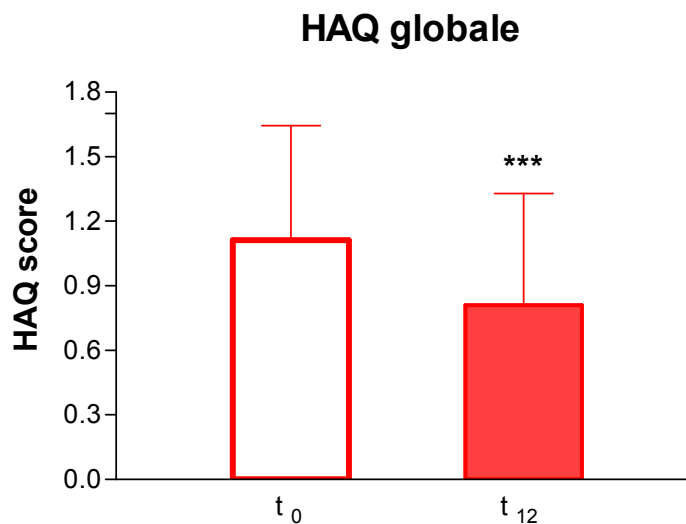


Dati globali dei tre farmaci biologici dei valori di DAS28 iniziale ( $t_0$ : prima dell'inizio della terapia) e di DAS28 attuale ( $t_{12}$ : al termine dei 12 mesi di terapia). **Alla diminuzione del valore di DAS28 corrisponde un miglioramento clinico dell'artrite reumatoide.**

I dati rappresentano la media  $\pm$  SD di 112 pazienti. La significatività delle variazioni è stata valutata con il T-test di Student per dati appaiati. \*\*\*  $P < 0.0001$ .

Infliximab riduceva il DAS28 dal valore basale di  $6.54 \pm 0.63$  al valore attuale di  $4.75 \pm 1.27$ ; Etanercept da  $6.41 \pm 0.72$  a  $4.81 \pm 1.22$  ed Adalimumab da  $6.02 \pm 0.68$  a  $3.89 \pm 1.03$ .

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



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

Infliximab riduceva HAQ da  $1.23 \pm 0.5$  a  $0.93 \pm 0.48$ ; Etanercept da  $1.2 \pm 0.58$  a  $0.92 \pm 0.54$  ed Adalimumab da  $0.89 \pm 0.48$  a  $0.58 \pm 0.49$ .

La non significatività dell'analisi ANOVA ( $F=0.3106$ ;  $P=0.7336$ ) indica che i tre farmaci inducono un **analogo miglioramento. Maggiore è il valore  $\Delta$  migliore è la qualità della vita.**

## **Analisi farmacoeconomica**

L'effettivo costo della terapia biologica tiene conto del numero di somministrazioni in funzione del reale periodo di trattamento. Si ricorda che in caso di sospensione per inefficacia in un tempo  $\leq 6$  mesi il costo è considerato pari a 6 mesi di terapia. In caso di sospensione per remissione viene considerato il numero reale di somministrazioni del farmaco.

### **COSTO/EFFICACIA**

- **GLOBALE DELLA TERAPIA BIOLOGICA**

**Costo totale medio per paziente/anno della terapia biologica.**

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

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

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

che rappresenta il costo specifico del miglioramento clinico ponendo l'**unità di outcome  $\Delta$  DAS28 = 1**

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

- **INFLIXIMAB**

**costo totale medio per paziente/anno della terapia con Infiximab.**

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

**Valore differenziale medio, da t<sub>0</sub> a t<sub>12</sub>, del DAS28 = 1.80**

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

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

- **ETANERCEPT**

**costo totale medio per paziente/anno della terapia con Etanercept.**

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

**Valore differenziale, da t<sub>0</sub> a t<sub>12</sub>, del DAS28 = 1.60**

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

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

- **ADALIMUMAB**

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

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

**Valore differenziale, da t<sub>0</sub> a t<sub>12</sub>, del DAS28 = 2.14**

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

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



**RAPPORTO INCREMENTALE COSTO - EFFICACIA**

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

**Infliximab/Etanercept:**

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

**Infliximab/Adalimumab**

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

## Etanercept/Adalimumab

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

L'Analisi Incrementale Costo-Efficacia ci dice che, dal punto di vista farmacoeconomico, i trattamenti con Infliximab ed Etanercept sostanzialmente si equivalgono, in quanto per ottenere un miglioramento clinico pari ad 1 punto di DAS28, i costi sono sostanzialmente uguali. Invece, per ottenere il medesimo miglioramento clinico, **Infliximab** ed **Etanercept** sono **più costosi** di **Adalimumab** rispettivamente di **€2.414,81** e di **€2.349,70**.

### COSTO/UTILITA'

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

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

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

- **GLOBALE DELLA TERAPIA BIOLOGICA**

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

Comunemente nella valutazione Costo-Utilità il valore di Utility si esprime in QALY (*Quality-Adjusted Life-Years*), cioè il valore ottenuto di Utility pesato per un anno di vita. Poiché, nella nostra indagine, i dati sono riferiti a 12 mesi, il valori di Utility e di QALY coincidono.

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

Ponendo al denominatore i limiti fiduciali al 95% del valore medio di Utility della terapia globale (0,6976 e 0,7625). Risulta così che l'intervallo di confidenza del costo specifico globale vada da un minimo di €19.380,10 ad un massimo di €21.185,15.

### **INFLIXIMAB**

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

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

### **ETANERCEPT**

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

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

### **ADALIMUMAB**

$$\frac{€13.595,59}{0,81} = 16.784,68$$

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

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



## RAPPORTO INCREMENTALE COSTO –UTILITA'

Il Rapporto Incrementale Costo-Utilità viene eseguito applicando l'ICER sulle medesime coppie. Al numeratore è riportata la differenza tra i costi per trattamento con i singoli farmaci; al denominatore è riportata la differenza tra i relativi valori di Utility. I rapporti costo-utilità per i singoli trattamenti sono già stati calcolati per unità di outcome, pertanto il risultato è stato ottenuto per differenza

### Infliximab/Etanercept

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

### Infliximab/Adalimumab:

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

### Etanercept/Adalimumab

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

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



## **DISCUSSIONE DEI RISULTATI**

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

Nella realtà da noi osservata, la spesa globale annua per farmaci biologici per l'A.R. ammonta a **€1.655.125,92** per i **112** pazienti in trattamento. L'analisi farmacoeconomica ci rivela che il **costo medio annuo/paziente** è di **€7.988,06 per unità di outcome di efficacia clinica, di €20.243,91 per unità di outcome di qualità di vita.**

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

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

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



## **AVVERTENZE SULLA PROGETTAZIONE DEGLI STUDI IN FARMACOECONOMIA**

Come abbiamo più volte ricordato, lo scopo delle analisi farmacoeconomiche è soprattutto quello di fornire, a chi deve adottare decisioni in campo farmacoterapico, elementi che riguardino la correlazione tra queste scelte ed i relativi costi. In tal modo è possibile perseguire il risultato terapeutico liberando, per altri obiettivi, risorse che non si ha avuto necessità di utilizzare, offrire le migliori risposte terapeutiche al maggior numero possibile di coloro che ne hanno bisogno, conoscere la reale entità delle risorse necessarie per perseguire un determinato obiettivo terapeutico al fine di reperire tali risorse ovvero inserire l'obiettivo in una scala di priorità. Risulta pertanto chiaro che le analisi farmacoeconomiche non dovranno soltanto essere condotte con correttezza dal punto di vista tecnico - scientifico, ma dovranno utilizzare dati con caratteristiche tali da fornire, a chi ne usufruirà, informazioni concretamente utilizzabili che lo conducano ed ottenere i risultati economico-sanitari attesi nell'ambito del quale realmente opera.

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

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

- da sperimentazioni cliniche controllate
- da Studi farmaco epidemiologici eseguiti su popolazioni ed in periodi di tempo diversi da quello di riferimento dell'analisi

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

- in maniera generale su aree molto vaste all'interno delle quali esistano forti differenze di carattere organizzativo, strutturale, culturale e finanche normativo.
- In periodi di tempo molto diversi da quello osservato, per lontananza, condizioni economiche, clinico - sanitarie ed epidemiologiche.

**NON POSSONO ESSERE CONSIDERATI DI FARMACOECONOMIA QUEGLI STUDI CHE PROCEDONO ESCLUSIVAMENTE ALLA VALUTAZIONE DEI COSTI (BUDGET IMPACT) SENZA STUDIARNE LA CORRELAZIONE ALL' EFFICACIA EPIDEMIOLOGICA E/O ALLA QUALITA' DI VITA.**

## CONSIDERAZIONE FINALE

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

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

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

### 2) ***Chiari obiettivi politici***

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

### 3) ***Tempi e risorse ragionevoli***

Il tempo necessario per prendere una decisione e la disponibilità di risorse per produrre delle evidenze devono essere sufficientemente ampi per effettuare valutazioni costo-efficacia.

### 4) ***Incentivi appropriati***

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

\*\*\*\*\*

\*

## Dalla Farmacoeconomia alla Pharmaceutical Care

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

Secondo le definizioni tradizionali, come abbiamo visto, la Farmacoeconomia è la disciplina che:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La FARMACOECONOMIA stabilisce così:

**SCELTE  
PRIORITA'  
COSTI - OPPORTUNITA'**

Ci accorgiamo in tal modo che le caratteristiche della Farmacoeconomia:

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

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

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

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

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

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

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

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

Tecnici            Professionali            Economici            Terapeutici            Sociali

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

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

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

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

## BLOGRAFIA

- Draugalis, Bootman, Larson, McGhan: *Farmacoeconomia: Lo Stato dell'Arte*;  
a cura di C. Lucioni. Centro per l'Informazione Sanitaria - Milano, 1991
- Drummond, Stoddart, Torrance: *Metodi per la valutazione economica dei programmi sanitari*;  
a cura di V. Ghetti. Franco Angeli, Milano 1993
- A. Raitano: *Farmacoeconomia*; Il Pensiero Scientifico Editore. Roma 1994
- Jefferson, Demicheli, Mugford: *La valutazione economica degli interventi sanitari*;  
Il Pensiero Scientifico Editore. Roma 1998
- P. Berto: *Corso di Farmacoeconomia*; Trieste, novembre 2003
- Economia & Politica del Farmaco, 3-2004; 27,28
- S. Trippoli, B. Santarlasci, A. Messori, G. Scroccaro: *L'analisi costo – efficacia come strumento per la definizione del prezzo dei prodotti innovativi: cenni metodologici ed esempi di applicazione ai dispositivi medici*, *Giornale italiano di Farmacia Clinica*, 20, 4, 2006  
pagg. 383 – 387
- P. Pilolla, U. Traversa, G. Papadia, P. Morassi: *Farmaci biologici per l'artrite reumatoide: analisi farmacoeconomica dei costi di terapia correlati all'efficacia clinica ed alla qualità della vita*.  
Tesi di Laurea in Farmacologia – Università degli Studi di Trieste –  
Facoltà di Farmacia – Corso di Laurea in C.T.F. - A.A. 2006-2007
- V. Reghini, C. Florio, G. Papadia, R. Luzzati: *Aspetti farmaco economici della terapia anti- HIV presso il Reparto di Malattie Infettive degli Ospedali Riuniti di Trieste*.  
Tesi di Laurea in Farmacologia – Università degli Studi di Trieste –  
Facoltà di Farmacia – Corso di Laurea in Farmacia – A.A. 2009-2010

#####  
#####  
#####  
#

## Parte II

### FARMACOEPIDEMIOLOGIA

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

Gli effetti terapeutici (***effetti desiderati***) ed i rischi (***effetti indesiderati***: *collaterali*, *secondari* e *tossici*), vengono di norma indagati attraverso due tipi di studi: studi **osservazionali analitici** e studi **osservazionali descrittivi**.

#### **1. Studi osservazionali analitici.**

Indagano il rapporto causa/effetto tra i farmaci ed i relativi effetti indesiderati. Non prevedono alcun intervento dello sperimentatore (il farmaco viene somministrato secondo le indicazioni registrate a tutti i pazienti che ne abbisognano).

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

##### a) studio di coorte

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

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

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

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

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

##### b) studio caso-controllo

Consiste nel confrontare un gruppo di soggetti che presentano, ad esempio, un determinato effetto indesiderato (casi) con un gruppo simile ma privo della stessa patologia (controlli – uno o più per ogni caso) e si valuta se ci sono state esposizioni al farmaco in studio.

Si risale quindi dall'esito (ovvero la malattia) alla esposizione, valutando se c'è una differente incidenza di una determinata caratteristica (eziologia) fra casi e controlli.

Gli studi caso controllo sono particolarmente utili quando il fine è indagare se vi è un'associazione tra un farmaco (o farmaci) ed uno specifico evento avverso raro, come pure i fattori di rischio per gli eventi avversi.

Questi studi sono relativamente poco costosi

Sono di studi retrospettivi, in quanto l'esposizione non può non precedere l'esito. Questo tipo di studio può correlare solo l'associazione, ma non la causalità. Mancano quasi sempre dati obiettivi sull'esposizione dal momento che è riferita ad eventi del passato.

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

## **2. Studi osservazionali descrittivi.**

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

Non prevedono alcun intervento dello sperimentatore.

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

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

Possono essere:

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

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

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

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



## ***Il Problema***

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ***Le informazioni***

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

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

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

Per ogni principio attivo si ricavano così :

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

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

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

Ma anche **indicatori di qualità:**

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

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

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

E' articolata su 5 livelli:

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

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

Naturalmente dobbiamo tener presente che questi dati riguardano i farmaci che il medico **prescrive**, ma non sappiamo quanti dei farmaci **prescritti** vengano realmente **assunti**.

Quindi, a parte casi particolari (malattie croniche o gravi), i dati così ottenuti ci danno informazioni molto precise sul **comportamento prescrittivo**, ma non altrettanto sulla morbilità della popolazione o sul reale **consumo** di farmaci.

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

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

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

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

## ***L'unità di misura***

Le unità di misura teoricamente utilizzabili per i dati di prescrizione farmaceutica sono:

il numero di "pezzi", il numero di prescrizioni, la quantità totale di principio attivo espressa in peso (mg., g, ecc.), la spesa, la dose definita giornaliera o **DDD (Defined Daily Dose)**.

Il **conteggio del numero dei pezzi** è il modo più semplice per misurare il consumo dei farmaci, ma risente di alcuni limiti. Per uno stesso principio attivo le preparazioni in commercio possono differire per numero e dosaggio di unità posologiche contenute: per es. la ranitidina esiste in confezioni da 10 o 20 compresse da 300mg o da 20 compresse da 150mg; e la prescrizione dell'una o dell'altra confezione sarà calcolata sempre come un pezzo ma comporterà un diverso numero di dosi unitarie fornite al paziente.

Anche il confronto tra un antibiotico orale ed uno parenterale (molecole diverse all'interno di uno stesso gruppo terapeutico) può offrire una misura distorta dell'esposizione ad un farmaco della popolazione. Ad esempio nel confronto tra l'amoxicillina per os e la piperacillina, nel primo caso una confezione assicura alcuni giorni di terapia, nel secondo caso potrebbero essere necessarie più confezioni per un solo giorno di terapia.

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

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

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

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

\*\*\*\*\*

## **La Dose Definita Giornaliera (DDD=Defined Daily Dose)**

### **- Storia**

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

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

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

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

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

### **- Definizione e calcolo**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Es.

Una confezione di Amoxicillina capsule contiene 12 capsule da 1G

La DDD dell'Amoxicillina è di 2G

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

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

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

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

### Numero di DDD/1000 abitanti/die

Cioè il **numero di trattamenti giornalieri di un determinato farmaco** che vengono **quotidianamente prescritti ogni 1000 abitanti** in un **ambito determinato**.

La formula da applicare è la seguente:

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

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

Es:

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

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

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

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

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

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

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

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

**Tabella II. Esempio di calcolo delle DDD/1000 abitanti/die di un principio attivo verapamil (ATC: C08;DDD = 0,24g) consumate in una popolazione in un anno.**

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

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

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

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

### **- La DDD come indicatore di confronto**

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

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

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

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

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

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

Ciò consente di osservare come variano le prescrizioni nel tempo, giungendo fino ad un vero e proprio monitoraggio se si organizzano rilevazioni con adeguata periodicità.

Anche queste informazioni hanno lo scopo di individuare "problemi" meritevoli di ulteriore approfondimento specifico.

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

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

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

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

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

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

### **- La DDD come indicatore epidemiologico**

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

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

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

Di conseguenza, nel caso in specie,

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



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

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

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

Infine possiamo avere la stima del rischio, cui è esposta la percentuale di popolazione che riceve il farmaco, derivante dal grado di "sicurezza" del farmaco stesso (*indice terapeutico, effetti indesiderati, reazioni avverse*).

### **- La DDD come indicatore di appropriatezza**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Infatti, rilevando il numero di trattamenti giornalieri per ogni p.a., possiamo conoscere quale è la distribuzione percentuale di tali trattamenti, e, di conseguenza, la distribuzione percentuale dei pazienti trattati con quei pp.aa.

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

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

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

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

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

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

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

**≥18 anni; ≥ 40 anni .**

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

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

I confronti furono effettuati tra le 3 USL e, globalmente, tra le 3 USL ed il SSN Svedese.

Possiamo quindi stabilire che in uno studio come questo la DDD assume rilevanza come

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

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

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

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

### Commento:

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

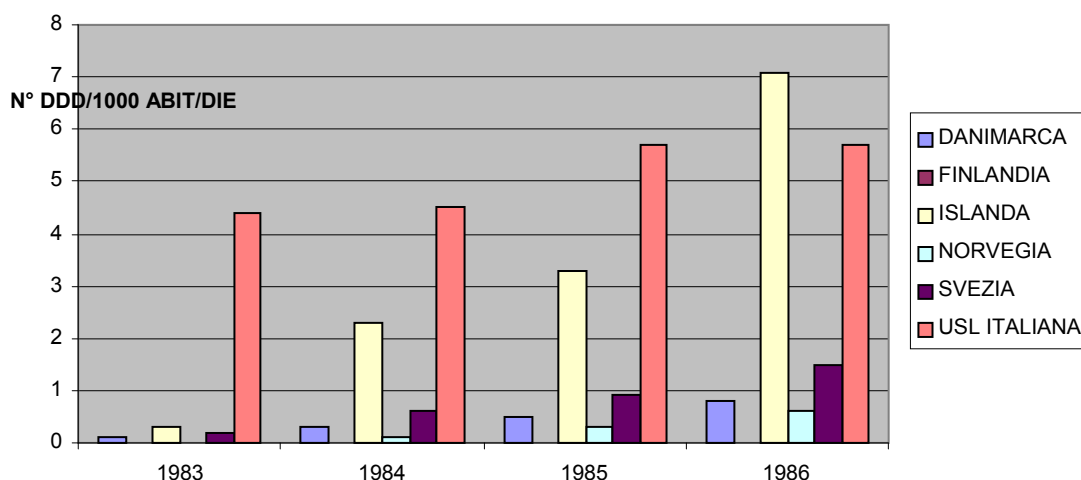
L'USL 2 presenta invece un valore di esposizione globale al gruppo (49‰) che è quasi il 50% superiore a quello delle altre due USL. Inoltre la distribuzione percentuale delle DDD di digossina prescritte raggiunge il 90%, contro il 73-74% delle altre due USL.

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

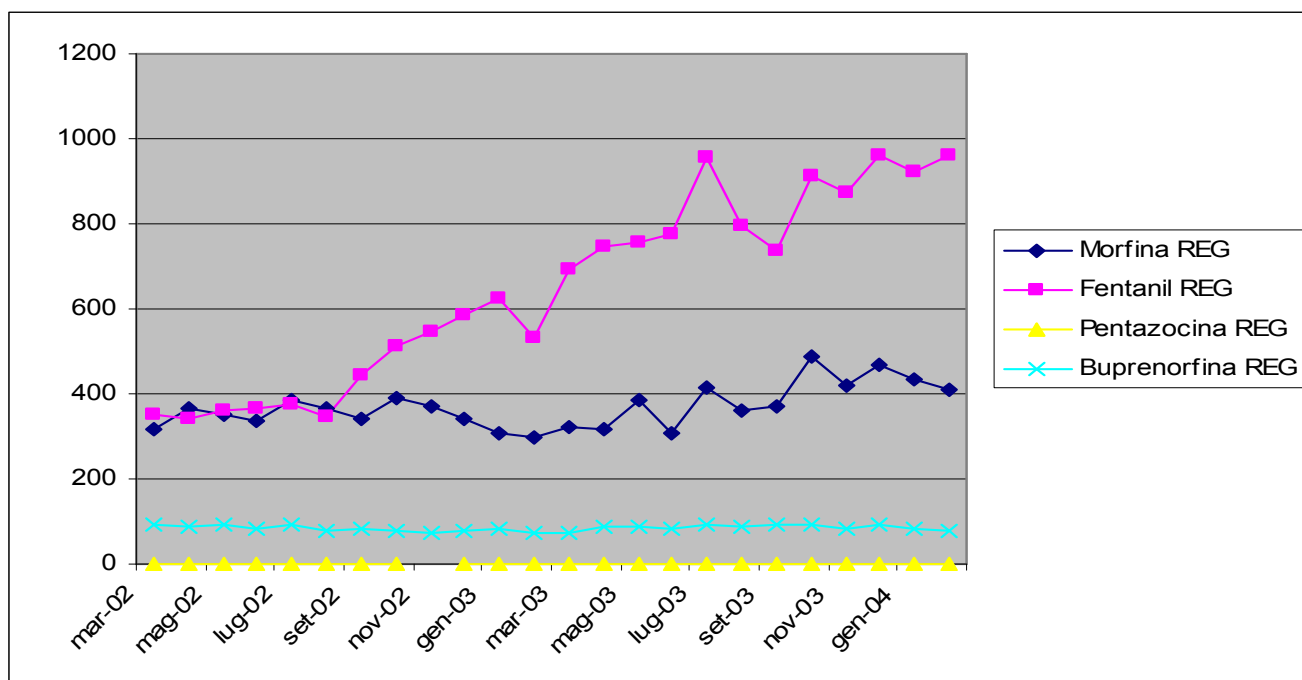
Completamente assenti, invece, le prescrizioni di metildigossina.

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

### CONFRONTO INTERNAZIONALE: ANTI - H2



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



Si può notare che dall'agosto 2002 si è registrato un costante incremento delle prescrizioni di fentanile (transdermico) che si è aggiunto alle prescrizioni degli altri oppiacei rimaste sostanzialmente invariate o incrementate di poco (morfina).

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

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

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

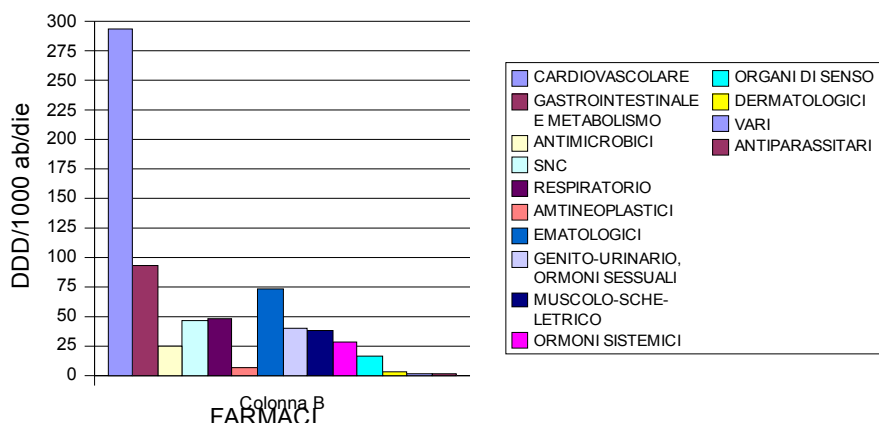
Una analisi del genere è stata effettuata dalla Regione Toscana nel 2005 in tutte le sue ASL. Il risultato è stato una media regionale del **34,1%** di prescrizioni inappropriate (min. 30,8%, max. 38,7%).

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

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

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

## CONSUMO FARMACI PER CATEGORIE TERAPEUTICHE

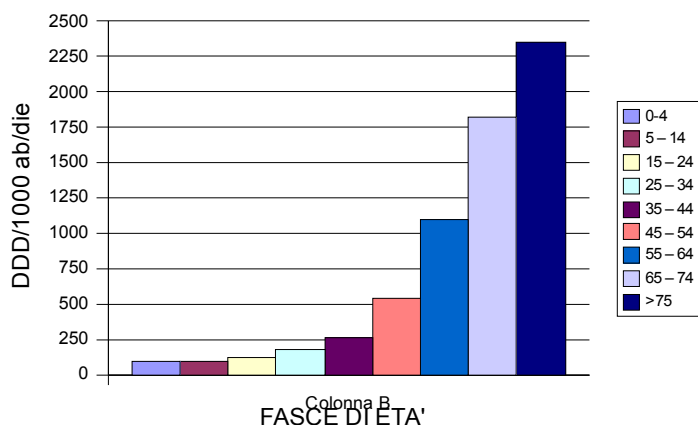


Questo grafico riporta la distribuzione delle prescrizioni di farmaci suddivise per categorie terapeutiche.

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

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

## CONSUMO DI FARMACI PER FASCE DI ETÀ



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

Altre stratificazioni comprendono:

spesa pro capite,

spesa pro capite per fascia di età,

spesa per fascia di età / DDD per fascia di età

costo medio di una dose prescritta

disaggregazione per sottoclassi e singoli principi attivi

## **- Limiti della DDD come unità di misura**

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

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

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

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

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

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

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

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

Il problema del consumo dei farmaci prescritti è essenzialmente un problema di *compliance*.

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

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

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

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

\*\*\*\*\*

## La Farmacoepidemiologia in ospedale

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

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

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

Oltre alla somministrazione o meno della profilassi, si rilevava:

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

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

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

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

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

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

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

\*\*\*\*\*

### **- Obiettivi della farmacoepidemiologia ospedaliera**

#### **1.- Descrizione molto attendibile della situazione epidemiologica**

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

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

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

## 2.- Verifica dell'appropriatezza prescrittiva

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

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

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

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

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

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

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

In particolare possono essere individuati:

- **-variazioni importanti di morbilità.**

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

- **-outbreak di infezioni ospedaliere.**

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

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



- **modifica di orientamenti terapeutici**

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

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

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

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

#### **5.-Confronti con altre realtà**

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

#### **- Gli strumenti di rilevazione**

Come già accennato la realtà ospedaliera è molto diversa da quella del territorio. Non soltanto perché, come già detto, tutto il farmaco prescritto viene realmente somministrato, ma anche perché operiamo in un ambiente controllato e di estensione notevolmente più ridotta. Soprattutto l'ordine di grandezza della popolazione ospedaliera è notevolmente più piccolo di quella del territorio, pertanto lo strumento di rilevazione deve essere adeguato. Infatti in ospedale le rilevazioni vengono effettuate in

#### **DDD / 100 pazienti / die**

Che rappresenta il

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

Il valore si ricava dalla formula:

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

Dove:

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

**DDD** = valore numerico della DDD del farmaco oggetto della rilevazione

**T** = periodo di osservazione, espresso in giorni;

**L** = numero di posti letto;

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

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

*percentuale di pazienti trattati con quel determinato farmaco.*

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

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

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

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

**Il valore di esposizione si esprime perciò in:**

**PDD/100 pazienti/die**

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

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

**- Indicatore dell'appropriatezza prescrittiva**

**-Indicatore di costo comparativo delle terapie farmacologiche**

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

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

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

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

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

***PDD*** = valore della dose giornaliera

***n°gg*** = numero di giorni del periodo di osservazione

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

## ***La presentazione dei dati***

### **1. Epidemiologia**

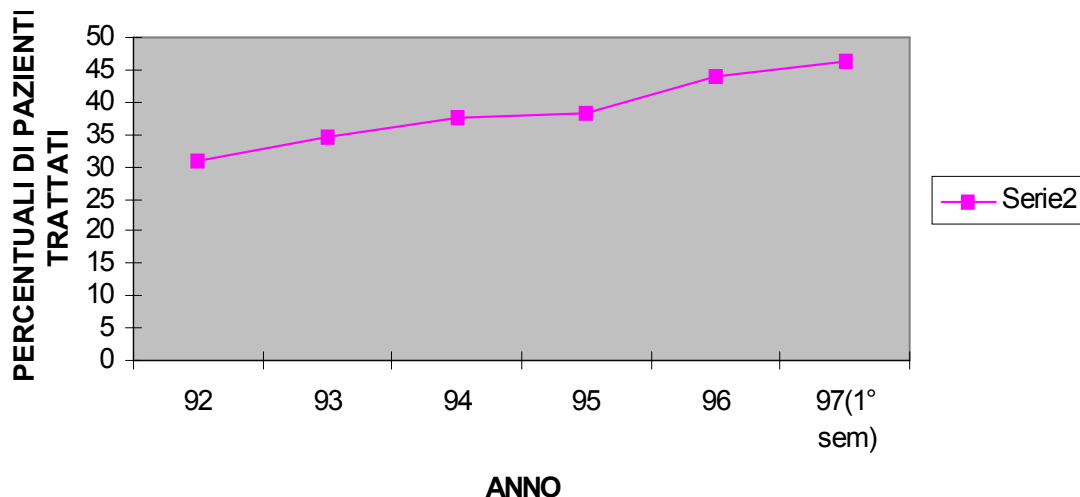
- **AGGREGAZIONI GENERALI**

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

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

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

#### **OSPEDALE "A"- PRESCRIZIONE DI ANTIBIOTICI**



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

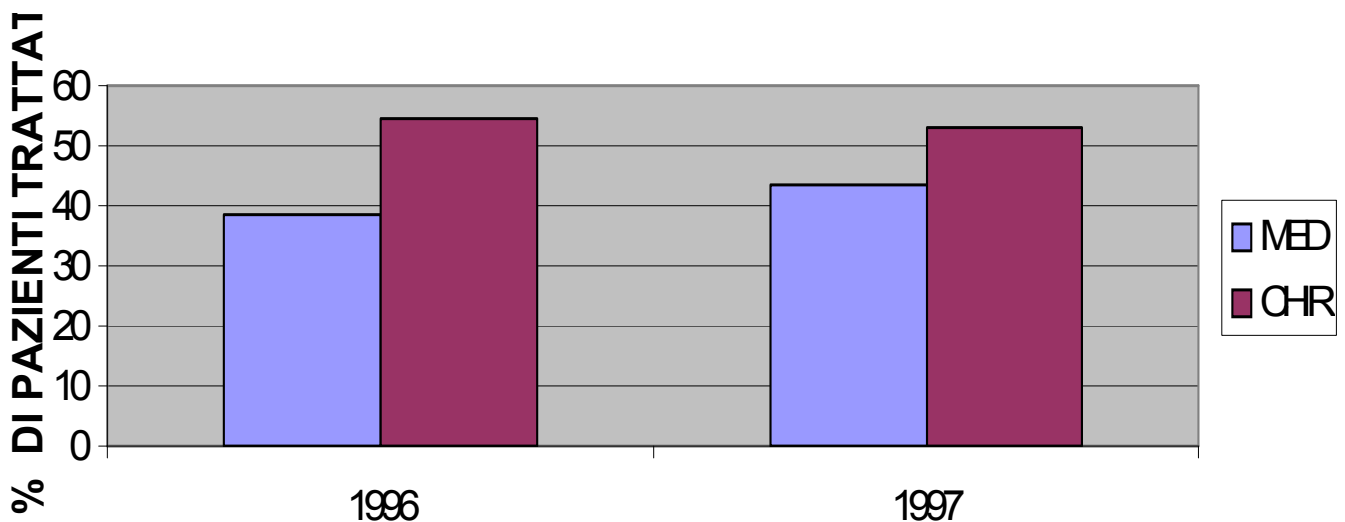
- **TIPOLOGIA DI UNITA' OPERATIVE**

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

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

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

### OSPEDALE "A" PRESCRIZIONE DI ANTIBIOTICI



Leggendo il grafico si possono fare subito due considerazioni.

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

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

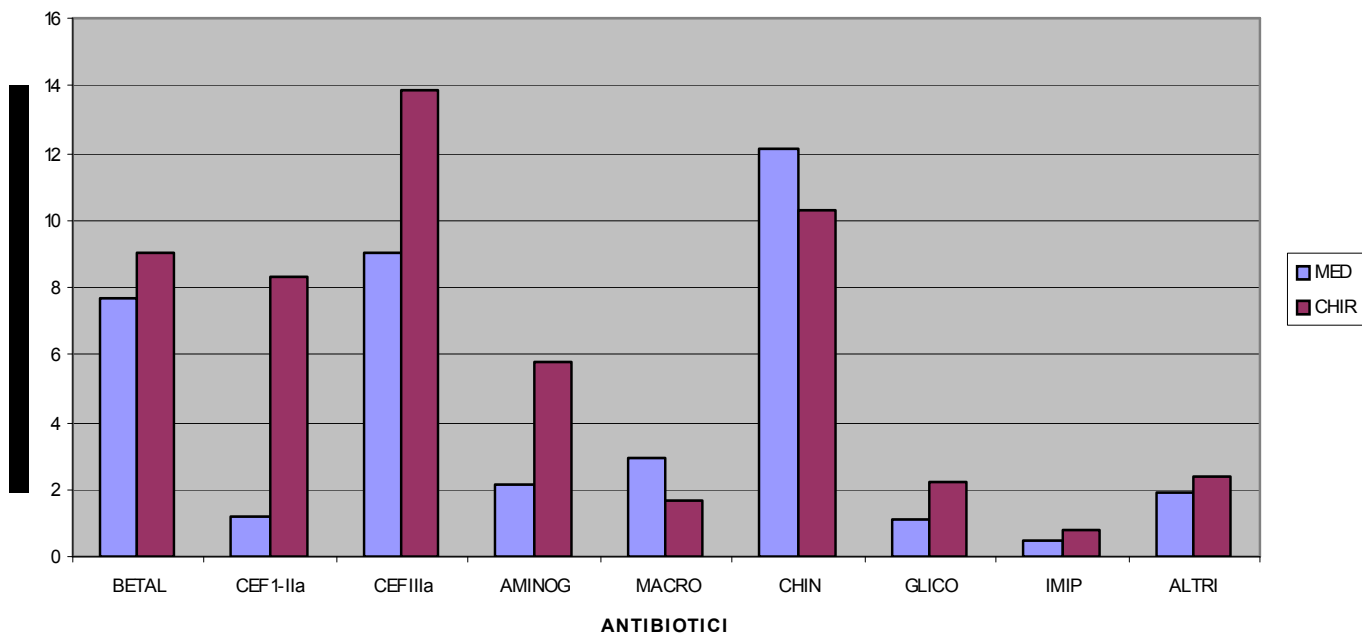
**Se poi integriamo la lettura con quella del grafico precedente possiamo affermare che la totalità dell'aumento complessivo dell'impiego di antibiotici dal'96 al '97 è dovuto alle UU.OO. di Chirurgia che hanno incrementato l'impiego di questi principi attivi in misura superiore alla media ospedaliera**

- **CATEGORIE FARMACOLOGICHE**

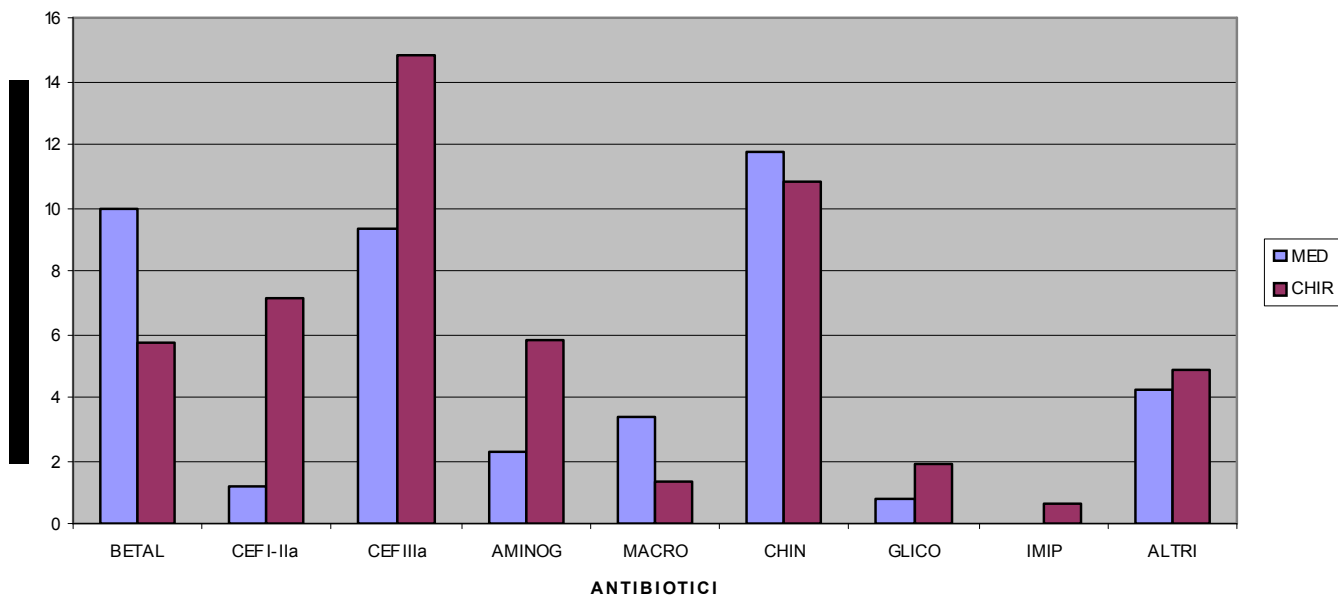
Disaggregando ulteriormente i dati possiamo verificare come si distribuisce la prescrizione tra le varie categorie di un medesimo gruppo terapeutico.

**L'esempio è dato dai due grafici sottoriportati.**

### PRESCRIZIONE DI ANTIBIOTICI 1996



### PRESCRIZIONE DI ANTIBIOTICI (1°SEM) 1997



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

Ci forniscono inoltre due serie di informazioni:

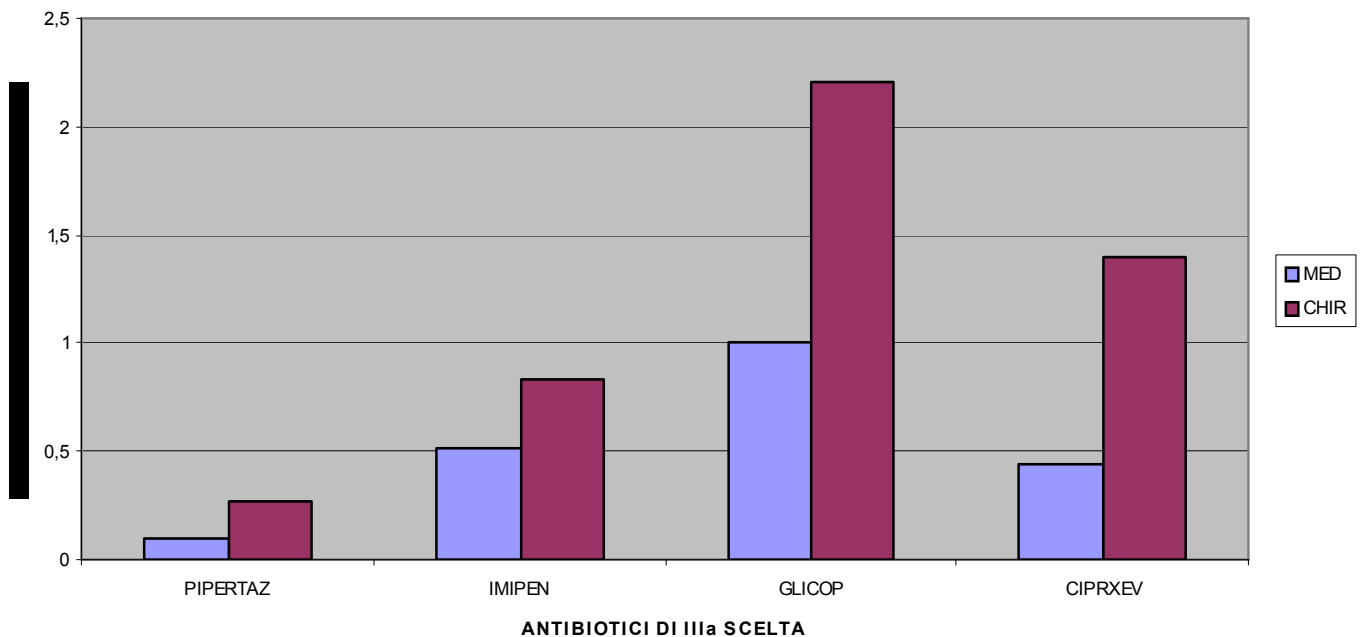
- informazioni di tipo epidemiologico sulla tipologia di infezioni prevalenti
- informazioni sulla tipologia di reazioni avverse *attese*

## 2. Rispondenza a linee guida e appropriatezza

La rilevazione può essere inoltre mirata ad individuare il grado di utilizzo di pp.aa. il cui impiego deve seguire particolari linee guida (antibiogramma, particolari condizioni cliniche).

E' tipico il caso degli antibiotici cosiddetti di IIIa scelta che si ottiene mediante una ulteriore disaggregazione dei dati fino al singolo p.a.

### OSPEDALE "A" PRESCRIZIONE DI ANTIBIOTICI 1996



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

Piperacillina-Tazobactam

Imipenem-Cilastatina

Glicopeptide (Vancomicina e Teicoplanina)

Ciprofloxacina endovena

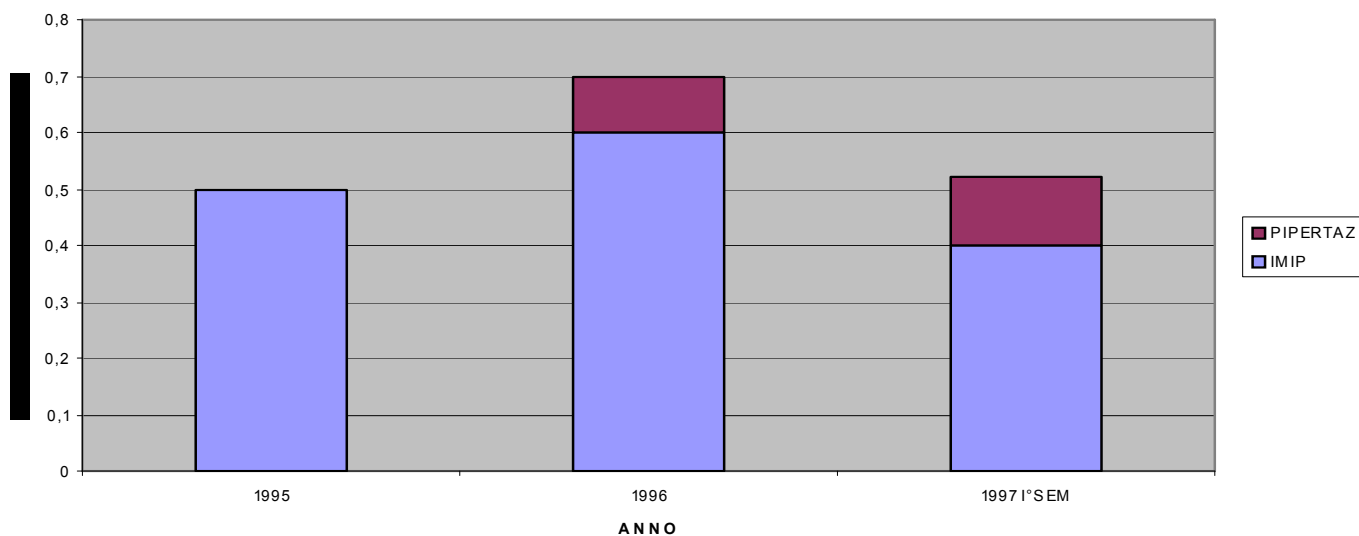
I dati sono sempre distinti tra UU.OO. di Medicina e di Chirurgia

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

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

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

## OSPEDALE "A" PRESCRIZIONE DI ANTIBIOTICI



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

### - Appropriatezza prescrittiva -

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

\*) solo i primi 8 mesi

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

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

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

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

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

### **LETTURA DEI DATI CON INDICATORI DI ATTIVITA'**

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

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

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

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

**In tal caso si applica la formula:**

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

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

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

### **3. Monitoraggio**

#### **- Rilevamento di outbreak -**

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

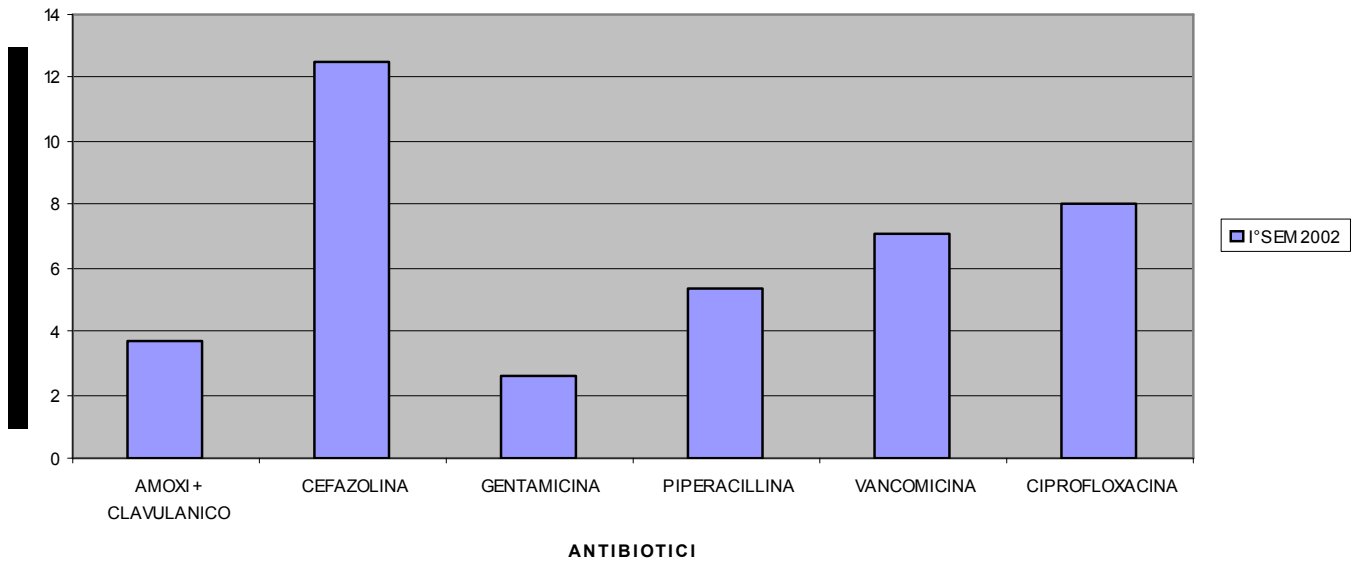
Le infezioni ospedaliere da germi gram positivi meticillino resistenti determinano una drastica e repentina riduzione di cefalosporine di Ia generazione (uso in profilassi chirurgica) e picchi di consumo di glicopeptide (vancomicina) attivi appunto sui gram positivi meticillino resistenti.

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

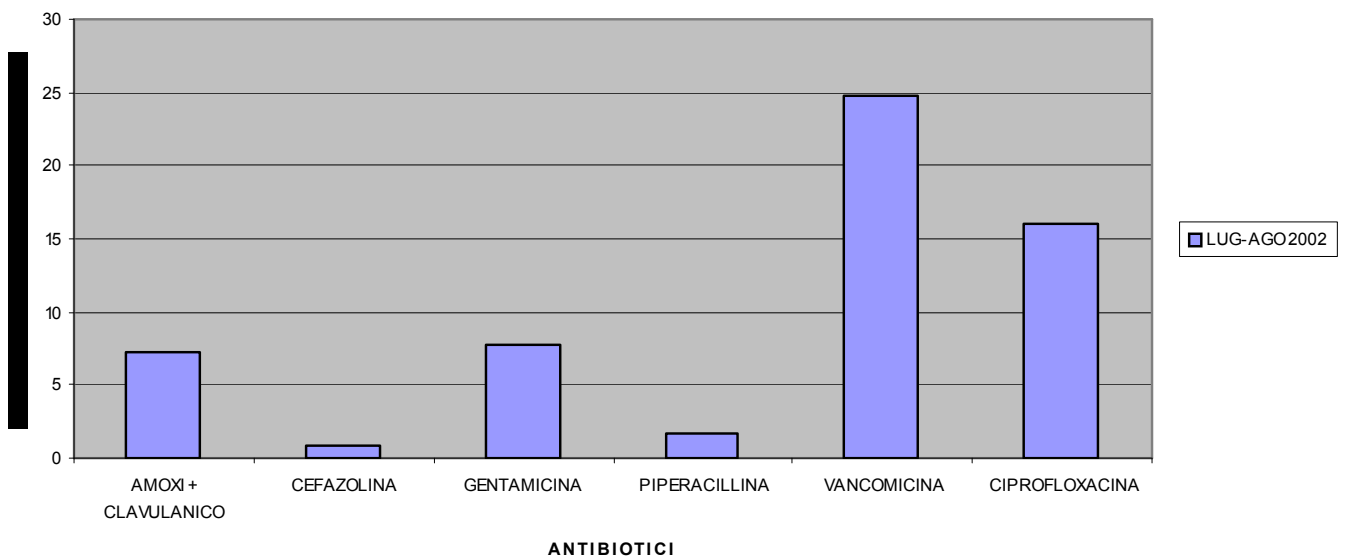
L'impiego della vancomicina è aumentato di quasi 4 volte, mentre si è parimenti ridotto l'uso della cefazolina (cefalosporina di Ia generazione).



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



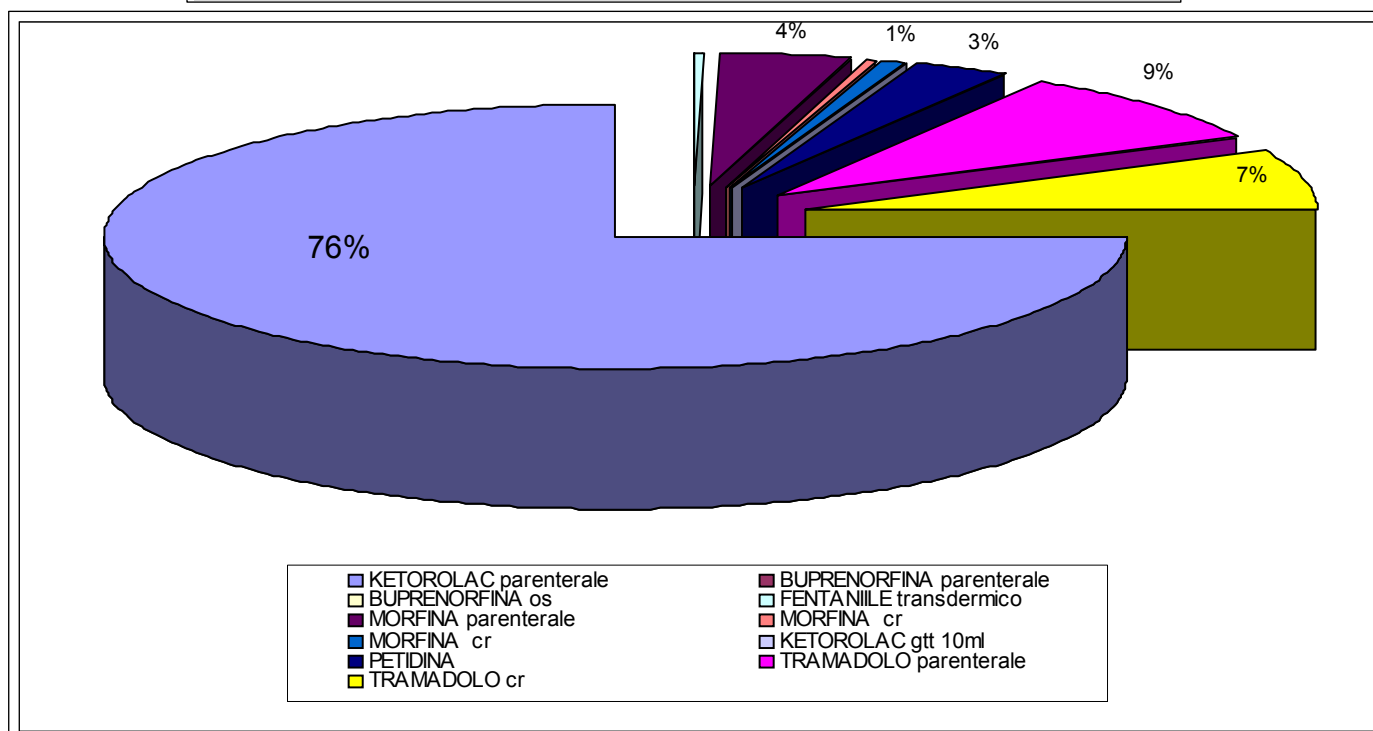
**PERCENTUALE TEORICA DI PAZIENTI ESPOSTI A TRATTAMENTO ANTIBIOTICI LUG-  
AGO 2002**



#### **4. Distribuzione delle prescrizioni**

Il nostro metodo ci consente altresì di costruire grafici “a torta” che rappresentano l'incidenza della prescrizione del singolo principio attivo all'interno della propria categoria.

Il grafico sottoriportato rappresenta la distribuzione percentuale, nell'anno 2003, dei trattamenti giornalieri dei farmaci previsti dalle linee guida regionali per la terapia del dolore, da prescrizione ospedaliera.



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

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

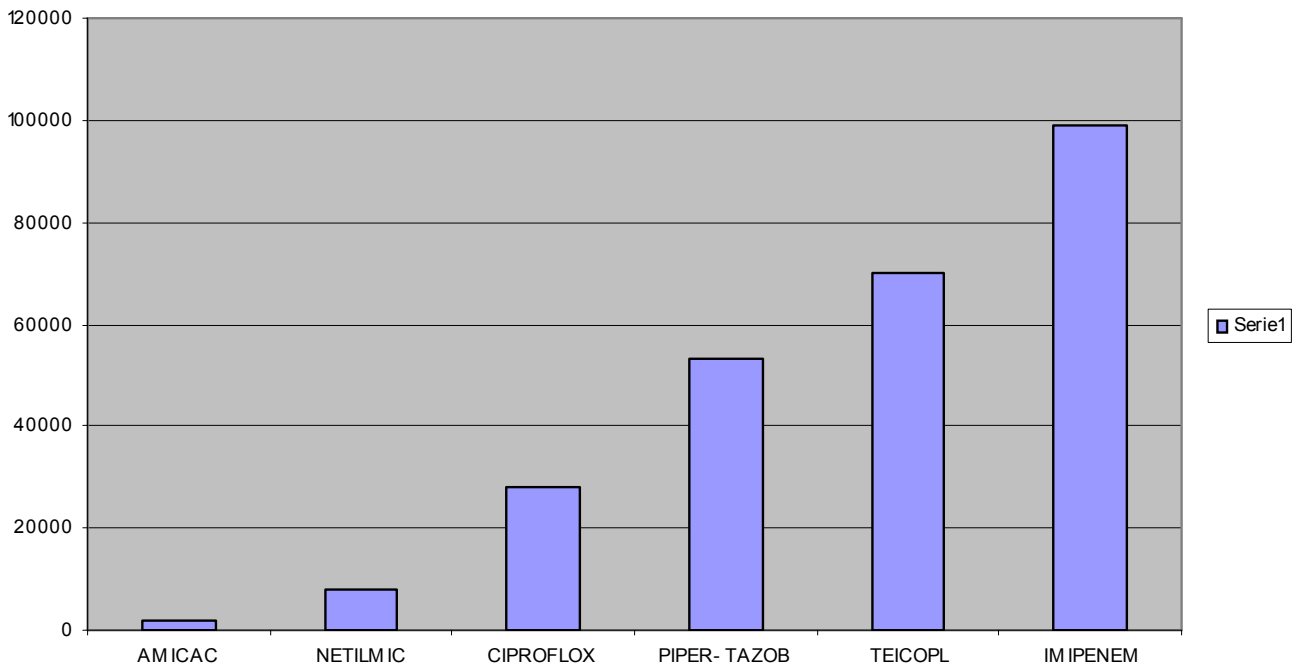
## 5. Costo dei trattamenti

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

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

I costi sono espressi in vecchie lire.

COSTO DI UN TRATTAMENTO (24 ORE)



## ESERCIZIO DI ALLOCAZIONE DI RISORSE

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

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

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

Ne è risultata la tabella che si riporta di seguito.

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

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

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

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

@@@@

### UNA UNITA' DI MISURA INDICATORE DI CONSUMO: LA RDD

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

Recentemente si è utilizzata la **RDD**, o **DOSE GIORNALIERA RICEVUTA**, che è la dose media giornaliera di un determinato farmaco *ricevuta* da (*somministrata* ad) un paziente in un determinato periodo di tempo. Viene calcolata dividendo la quantità totale *somministrata* nel periodo di riferimento per il numero di giorni che costituiscono il periodo.

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

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

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

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

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

@@@

## LE CORRELAZIONI TRA FARMACOEPIDEMIOLOGIA E FARMACOECONOMIA

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

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

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

Infine ricordiamo che una procedura molto importante per la qualità e sicurezza della prestazione, si sta diffondendo anche nell'ambiente dei servizi sanitari: il *benchmarking*. Questo è un processo continuo di verifica e miglioramento delle proprie performances eseguito per confronto con uno o più soggetti, operanti nel medesimo settore, e considerati lo standard di qualità. Il processo tende all'eccellenza: il soggetto che lo applica, cioè, tende a diventare esso stesso lo standard di qualità; ed è continuo, cioè entra a far parte delle usuali procedure di lavoro. In questo campo il dato farmacoepidemiologico, confrontato con agli standards qualitativi, risulta essenziale per le verifiche, ma è molto importante anche l'analisi farmacoconomica perchè, supportata dai dati farmacoepidemiologici, permette di condurre il processo con la massima *efficienza*, che è anch'essa indice di qualità.

**BLOGRAFIA**

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

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

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

G.Aulenti, C Cattaruzzi, G. Simon, M.G. Troncon: "Analisi della prescrizione farmaceutica  
In Friuli Venezia Giulia 1991-1993  
Passariano, giugno 1993.

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

Stefano Parodi, Ezio Bottarelli "Introduzione allo studio caso-controllo in farmaco epidemiologia"  
Ann. Fac. Medic. Vet. di Parma (Vol. XXIV, 2004) - pag. 209 - pag. 236

R.M. Gaion, G. Papadia, K. Parenzan: Progetto "Ospedale senza Dolore": l'esperienza della regione  
Friuli Venezia Giulia. Padova, luglio 2004.

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

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

