

ABC DELLA RICERCA

La valutazione economica in sanità: potenzialità e limiti

Uno dei principali problemi dei sistemi sanitari pubblici e privati dei paesi industrializzati riguarda il reperimento e l'allocazione delle risorse necessarie per la prevenzione e il trattamento delle patologie della popolazione assistita. Nei prossimi decenni tale fenomeno sarà sempre più importante per i decisori sanitari dato il continuo invecchiamento della popolazione, l'aumento delle aspettative dei pazienti e il rapido sviluppo della tecnologia disponibile¹.

Nei mercati normali, definiti dagli economisti di "concorrenza perfetta", il prezzo di un bene rappresenta un indicatore per stabilirne il valore e il relativo utilizzo da parte delle persone. Tuttavia, le specificità del mercato sanitario, come ad esempio le problematiche legate alla definizione del rischio di una certa patologia o la presenza di una informazione imperfetta, impediscono che tali regole possano funzionare. Per valutare la migliore allocazione delle risorse ci si deve quindi affidare a strumenti come la valutazione economica, detta farmacoeconomia se applicata al campo dei farmaci, che confrontano i costi e l'efficacia di due o più alternative cliniche. Essa ci fornisce il valore delle risorse aggiuntive investite in un certo trattamento, quello che in termini anglosassoni viene definito *value for money*².

Il concetto basilare della valutazione economica è quello di "costo-opportunità", ossia il beneficio cui abbiamo rinunciato usando quelle stesse risorse nel loro migliore impiego alternativo³. Destinare una risorsa a uno specifico uso significa sottrarla a qualunque altro impiego alternativo: avremo un uso efficiente delle risorse quando saremo riusciti a massimizzare i benefici, minimizzando i costi.

La valutazione economica è un banale rapporto tra le differenze di costo di due o più trattamenti con le differenze di efficacia clinica il cui risultato viene espresso, ad esempio, in termini di costo per anno di vita salvato⁴.

I costi vengono misurati in termini monetari e sono espressi in:

- **costi diretti:** sanitari (ricoveri, farmaci, visite) e

non sanitari (assistenza ai pazienti);

- **costi indiretti:** perdite di produttività dei pazienti e degli eventuali caregiver.

Tutte le tecniche di valutazione economica prevedono che le differenze di costo fra le alternative vengano poste al numeratore del nostro rapporto. Quello che differenzia le diverse tecniche, invece, è la misurazione dell'efficacia che potrà essere espressa come:

- unità naturali (anni di vita, eventi evitati, ecc.) e in questo caso avremo la Analisi Costo-Efficacia (*Cost-Effectiveness Analysis*, CEA). I risultati saranno espressi, ad esempio, come costo per anno di vita salvato. È possibile soltanto confrontare studi che presentano i risultati con la stessa unità di misura. Quando si ha la pari efficacia fra le due alternative avremo la Analisi di minimizzazione dei costi (*Cost-Minimization Analysis*, CMA) che confronta solo i costi delle stesse e viene spesso considerata un sottoinsieme della CEA;
- anni di vita pesati per la qualità di vita dei pazienti (*Qualità Adjusted Life Years*, QALYs) e avremo la Analisi Costo-Utilità (*Cost-Utility Analysis*, CUA). In questo caso i risultati sono espressi come costo per QALYs. Con questa tecnica è possibile costruire quelle che vengono definite le *league tables*, ossia delle classifiche di interventi dal più costoso al meno costoso. Tuttavia questo metodo di allocazione delle risorse presenta notevoli problemi metodologici che lo rendono di fatto inutilizzabile;
- unità naturali espresse in termini monetari, attraverso la Analisi Costo-Benefici (*Cost-Benefit Analysis*, CBA). Quest'ultima tecnica permette di fare confronti non solo in campo sanitario (viene ad esempio impiegata nei trasporti). In sanità, tra l'altro, è oggetto di forti critiche legate alla monetizzazione dei benefici, e pertanto le principali linee guida sulle valutazioni economiche non ne prevedono l'utilizzo.

Prima di approfondire gli aspetti tecnici relativi alla valutazione economica, va subito detto che, accanto alle sue forti potenzialità, rimangono - a distanza di circa quarant'anni dalla sua creazione -

notevoli ombre legate a diversi aspetti, fra i quali:

- la bassa qualità metodologica. Uno studio australiano⁵, paese in cui le valutazioni economiche devono essere presentate obbligatoriamente all'*Australian Pharmaceutical Benefits Scheme* per ottenere la rimborsabilità di un farmaco, ha mostrato che fra i 326 lavori presentati dal 1994 al 1997, il 67% aveva "seri problemi di interpretazione" legati alla scelta delle alternative indagate, la misurazione dell'efficacia, i costi considerati. Analoghi risultati sono stati riscontrati in una analisi degli studi economici presentata al Ministero della Salute italiano⁶;
- la presenza di forti conflitti di interesse, come per i trial clinici, fra autori e finanziatori degli studi. In campo oncologico, Friedberg ha messo in evidenza l'associazione fra risultati positivi dei nuovi farmaci e finanziamenti degli studi⁷;
- l'incapacità di affrontare tematiche legate alle disuguaglianze degli esiti sanitari fra la popolazione assistita⁸. Questo tema, in generale poco considerato dai decisori sanitari, risulta molto importante, in quanto il basso livello socio-economico si lega ad un generale peggiore stato di salute e di inappropriately delle prestazioni. Questo quindi potrebbe avere un impatto nel trasferimento dei risultati dai trial clinici alla pratica clinica quotidiana e andrebbe considerato nelle valutazioni economiche.

Nel disegno di una valutazione economica vi sono due punti "delicati": la scelta dell'alternativa con cui confrontarsi e i dati di efficacia che vengono usati nello studio.

Il problema dell'alternativa è simile a quello che troviamo nelle sperimentazioni cliniche controllate (RCTs). Anche quando vi sono evidenti problemi etici nell'uso del placebo, nella valutazione di un nuovo farmaco si ha la tendenza ad usare un gruppo di confronto con placebo, non permettendo confronti diretti sul campo fra i diversi trattamenti². Un esempio di questa problematica ci viene fornito dallo studio ALLHAT che ha confrontato direttamente le vecchie classi di antiipertensivi (meno costose) e le nuove (più costose), non mostrando sostanziali differenze cliniche fra le due⁹.

Il secondo punto riguarda la qualità dei dati di efficacia delle valutazioni economiche che devono basarsi almeno su una sperimentazione clinica

controllata (RCT) o revisioni sistematiche o meta-analisi di RCTs. Come evidenziato nel già citato lavoro australiano⁵, a volte i dati di efficacia vengono estrapolati da studi metodologicamente poco affidabili. È possibile raccogliere i dati utili per una valutazione economica nel corso di un RCT: da un lato questi si avvalorano dell'aggiunta di una seconda prospettiva, quella economica, dall'altro la valutazione economica si avvantaggia dell'uso di stime precise di efficacia e di costo prodotte dalla sperimentazione. Inoltre, la prospettiva di popolazione, tipica degli RCTs, soprattutto di grandi dimensioni, facilita molto la possibilità di generalizzare i risultati dello studio economico.

Nel caso di assenza di RCTs su uno specifico tema, è possibile effettuare una valutazione economica basata su una modellizzazione, di cui la letteratura ha tuttavia evidenziato molti limiti¹⁰. È interessante l'esempio dei defibrillatori impiantabili: in assenza di disponibilità di RCTs i ricercatori avevano stimato il costo per anno di vita salvato con modelli markoviani basati sulla letteratura scientifica a quel momento disponibile, con un valore da 27.000 a 60.000 \$ per anno di vita salvato¹¹. Tali conclusioni sono risultate ampiamente sottostimate considerando quelle relative alle valutazioni economiche sullo stesso argomento basate sui RCTs che hanno prodotto cifre decisamente superiori (72.500 e 145.000 \$ per anno di vita salvato).

Un ultimo punto legato all'efficacia riguarda la definizione degli end-point che deve evitare, quanto più possibile, quelli intermedi o surrogati che, così come negli RCTs, possono portare ad una sovra o sottostima della reale efficacia¹².

Come visto sopra esistono due tipi di costi, quelli **diretti** e quelli **indiretti**. Inoltre, la letteratura economica cita spesso dei costi, definiti **intangibili**, legati alle conseguenze psicologiche causate dalla malattia, che non vengono mai utilizzati a causa della loro incerta definizione. La scelta di quali costi includere in una valutazione economica dipende dal punto di vista dell'analisi. Considereremo solo i costi diretti se il punto di vista adottato è quello del Servizio Sanitario Nazionale, mentre terremo conto anche di quelli indiretti se useremo un punto di vista più ampio che è quello dei pazienti o della società. Nel caso di patologie con una importante quota di costi indiretti, come ad esempio la sclerosi multipla o l'emicrania, non adottare un punto di vista generale della società (considerando anche i costi indiretti) può portare a conclusioni molto diverse rispetto al non

considerarli nell'analisi. Sarà quindi appropriato presentare i risultati della valutazione economica considerando in un primo momento solo i costi diretti, per poi includere anche quelli indiretti.

Al fine di valutare la "robustezza" dei risultati della valutazione economica, bisogna procedere ad una analisi di sensibilità¹³, procedimento attraverso cui tutti i parametri usati per il calcolo dei costi e dell'efficacia vengono fatti variare. Avremo una analisi univariata, modificando un parametro per volta, o multivariata, modificando più parametri contemporaneamente. In quest'ultimo caso potremo calcolare il caso migliore (minori costi per la nuova alternativa e maggiore efficacia) e il caso peggiore (maggiori costi e peggiore efficacia). Lo studio sarà definito "robusto" se le sue conclusioni non vengono sostanzialmente modificate da tali variazioni.

Per quanto riguarda i risultati, in una valutazione economica di confronto fra un nuovo trattamento A rispetto a un vecchio trattamento B, possiamo avere in sintesi quattro diverse situazioni (figura 1):

1. il trattamento A è meno efficace di B e più costoso e ovviamente non viene preso in considerazione (dominato);
2. il trattamento A è più efficace di B e meno costoso; in questo caso viene sempre adottato (dominante);
3. il trattamento A è meno efficace di B e meno costoso: è un caso particolare in cui ad esempio per l'assistenza integrativa (es. pannolini) una alternativa poco meno efficace potrebbe essere scelta se molto meno costosa;

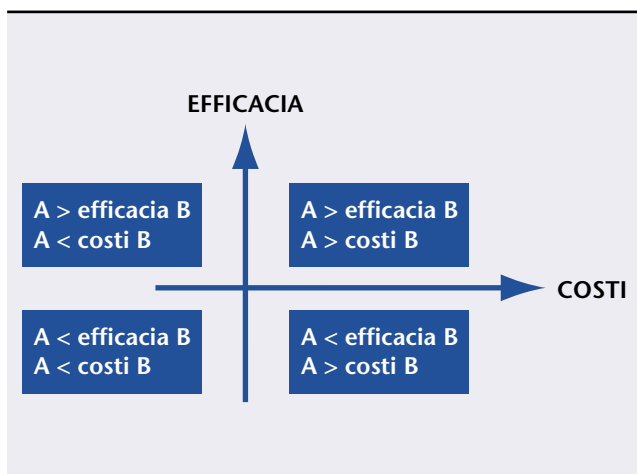
4. infine, il caso più frequente per le nuove terapie, il trattamento A è più efficace e anche più costoso. In questo caso si effettuerà un "rapporto incrementale", ossia il rapporto fra le differenze di costo fra A e B e le differenze di efficacia fra A e B.

Quando un trattamento viene definito costo-efficace? In letteratura, su questo aspetto "confusion abounds" come detto da Donaldson¹⁴. Il valore soglia più usato è pari a 50.000 \$ per anno di vita salvato entro cui i trattamenti sono definiti accettabili.

Dal punto di vista dei decisori sanitari, quello che invece non viene mai chiarito in modo esplicito è come trovare le risorse per i trattamenti che, anche se costo-efficaci, presentano comunque un costo aggiuntivo per la società: all'aumento dell'efficacia corrisponderà comunque un aumento della spesa sanitaria. Trueman ha proposto di accompagnare le valutazioni economiche con una valutazione dell'impatto sulla spesa (*budget impact analysis*)¹⁵.

D. Rennie, *deputy editor* del JAMA, sottolinea comunque che, nonostante i problemi che le valutazioni economiche possono sollevare, non esistono reali alternative¹⁶; ed evidenzia, inoltre, come i bias possono essere favoriti non solo dall'industria farmaceutica, ma anche dai decisori sanitari pubblici o dalle compagnie assicurative che rimborsano i farmaci e che possono, pertanto, avere un interesse nella mancata approvazione di nuovi farmaci. Rennie fa due proposte per migliorare la qualità dei lavori e la loro trasferibilità nella pratica clinica e organizzativa. La prima riguarda la preferibilità di valutazioni economiche basate su RCTs prospettici, naturalistici, legati alla reale pratica clinica, in cui i medici ed i pazienti siano più liberi di seguire i propri comportamenti abituali ed in cui gli obiettivi degli studi farmacoeconomici possano essere raggiunti. La seconda riguarda il requisito principale di ogni lavoro di costo-efficacia, ossia che le ipotesi, i modelli ed i possibili bias siano ben descritti, trasparenti e completamente supportati da prove, la cui forza sia criticabile da parte di qualsiasi lettore. A questo riguardo, una soluzione al problema della qualità dei lavori potrebbe essere quella di rendere disponibili sui siti web delle riviste che pubblicano le valutazioni economiche tutti i dati, in modo che i lettori possano esaminarle ed eventualmente riprodurre i risultati in altri contesti. In questo modo verrebbe garantita una reale trasparenza per rendere le valutazioni economiche credibili.

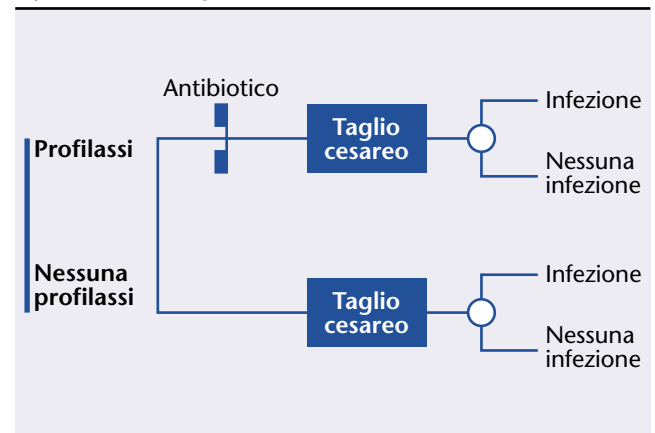
Figura 1 – Sintesi dei risultati di una valutazione economica.



Esempio di una valutazione economica¹⁷

Presso un reparto di ostetricia si effettuano oltre 6000 parti all'anno, il 15% dei quali tramite taglio cesareo; l'incidenza di infezione della ferita chirurgica è circa dell'8%. Rispetto ai casi non complicati, le donne con taglio cesareo necessitano di maggiore assistenza (degenza più lunga, terapia antibiotica, esami di laboratorio, disagio psico-fisico, ecc.). Numerosi RCTs e una revisione della letteratura indicano che una profilassi antibiotica prima dell'intervento produce una riduzione dell'incidenza di infezione. Si vuole valutare il costo aggiuntivo che avrebbe l'introduzione della profilassi antibiotica in tali circostanze. **bf**

Figura 2 – Modello decisionale per l'antibiotico profilassi del taglio cesareo¹⁷.



Fasi dello studio	Esempio
Formulazione del quesito e ricerca degli interventi sanitari da confrontare	Donne che subiscono taglio cesareo con o senza antibiotico profilassi
Punto di vista, Tipo di studio economico	Punto di vista del sistema sanitario Analisi costo-efficacia
Valutazione dell'efficacia degli interventi considerati	Prove di efficacia derivate da una revisione sistematica di RCTs; stime applicate all'incidenza di infezione senza profilassi antibiotica
Definizione dei costi	Costi degli antibiotici e costi delle cure neonatali
Stima delle risorse	Dosi di antibiotico necessarie, durata degenza, costi aggiuntivi per cura delle infezioni. Statistiche ospedaliere per tasso di incidenza e durata degenza
Stima dei costi unitari delle risorse utilizzate	Osservazione delle risorse usate per la cura delle infezioni, dati da cartelle cliniche e uffici amministrativi. Contabilità ospedaliera per costi alberghieri e costi generali delle cure neonatali, farmaci e test diagnostici
Durata dello studio	Studio inferiore ad un anno
Sintesi dei risultati	Confronto delle variazioni dei costi e dei tassi di infezione. Confronto delle differenze di costo. Eventuale valutazione del costo incrementale per unità di miglioramento della salute.
Analisi di sensibilità	Si effettua facendo variare il livello iniziale di incidenza delle infezioni, i costi delle cure neonatali, i costi ed i tipi di antibiotico.

Bibliografia

1. Donaldson C, Mugford M, Vale L. From effectiveness to efficiency: an introduction to evidence-based health economics. In: Evidence based Health Economics. BMJ Books, London, 2002.
2. Drummond MF, O'Brien J, Stoddart GL, Torrance W. Metodi per la valutazione economica dei programmi sanitari. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2000.
3. Dirindin N. Efficacia, priorità, politiche intersettoriali e produttività: gli ingredienti per un sistema sanitario efficiente. Effective Health Care. Ed. italiana 7 (1): 2003.
4. Jefferson T, Demicheli V, Mugford M. Analisi costi efficacia. In: La valutazione economica degli interventi sanitari. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 1998: 53-69.
5. Hill SR, Mitchell AS, Henry DA. Problems with the interpretation of pharmacoeconomic analyses: a review of submissions to the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme. JAMA 2000; 283: 2116-21.
6. Messori A, Trippoli S, Vaiani M. Problems in pharmacoeconomic analysis. JAMA 2000; 284: 1922-3.
7. Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ, et al. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. JAMA 1999; 282: 1453-7.
8. Sassi F, Archard L, Le Grand J. Equity and the economic evaluation of healthcare. Health Technol Assess 2001;5:1-138.
9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.
10. Sheldon T. Problems of using modelling in the economic evaluation of health care. Health Economics 1996; 5: 1-11.
11. Spath MA, O'Brien BJ. Cost effectiveness of implantable cardioverter defibrillator therapy versus drug therapy for patients at high risk of sudden cardiac death. Pharmacoeconomics 2002; 20:727-38.
12. Gotzsche PC, Liberati A, Torri V, et al. Beware of surrogate outcome measures. Int J Technol Ass Health Care 1996;12: 238-46.
13. Briggs AH, Gray AM. Handling uncertainty when performing economic evaluation of healthcare interventions. Health Technol Assess 1999;3:1-134.
14. Donaldson C, Currie G, Mitton C. Cost effectiveness analysis in health care: contraindications. BMJ 2002; 325: 891-4.
15. Trueman P, Drummond M, Hutton J. Developing guidance for budget impact analysis. Pharmacoeconomics 2001; 19: 609-21.
16. Rennie D, Luft HS. Pharmacoeconomic analyses: making them transparent, making them credible. JAMA 2000 283:2158-60.
17. Mugford M, Kingston J, Chalmers I. Reducing the incidence of infection after caesarean section: implications of prophylaxis with antibiotics for hospital resources. BMJ 1989;299:1033-6.

a proposito di...**Progetto Cronos**

Il 31 marzo di questo anno è venuta a cessare l'obbligatorietà della compilazione e dell'invio al Ministero delle schede di segnalazione dei dati sul trattamento dei malati di Alzheimer con i nuovi farmaci anticolinesterasici. Resta comunque in vigore il resto del protocollo e continuano il funzionamento e le attività espletate dalle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA). Rimangono inoltre inalterate le modalità prescrittive e distributive dei farmaci (Donepezil – Rivastigmina – Galantamina) e restano immutati i prezzi vigenti e la fornitura gratuita dei medicinali da parte delle aziende.