

Farmacoeconomia e outcomes research

Ermanno Attanasio*



ABSTRACT

Pharmaceutical products are relevant for their contribution to the medicine progress and in health peoples improvement, although this evidence goes back to the forty years with the reduction in mortality, morbidity and hospitalisation rates. The ambivalence of drugs, both remedy and poison, needs a careful assessment of risks and benefits. Primitive estimates of health treatments evaluation occurred in the human history but the modern concept of evaluation in health care derived from cost-benefit analysis (welfare economics) and technology assessment. Then a new discipline, pharmacoeconomics and outcomes research, developed with the contribution of health economics, clinical medicine, pharmacology, statistics and epidemiology.

Pharmaceutical products are also relevant because of their responsibility of health expenditure growth. From 1992, in Italy, several legislative actions were made to face up the pharmaceutical expenditure. The most important one (L. 537/1993) achieved the maximum decrease of 16,8%, in 1994, and modified radically the pharmaceutical policy. Nevertheless, in the following six years the pharmaceutical expenditure grew more than 93%. New actions were made fixing the pharmaceutical expenditure to 13% of health expenditure, any excess being charged to Regions. In the new version for the current year, the excesses will be paid-back by pharmaceutical companies (60%) and Regions (40%). Furtherly, the creation of Agenzia Italiana del Farmaco increases the relevance of cost-effectiveness analyses for drugs reimbursement.

However, pharmacoeconomic evaluations have still many methodological problems. Economic variables should be treated in the same manner of biomedical or epidemiological data, that is, by confidence intervals and sample sizes. There would be an "economic significance" besides to clinical and statistical ones. In this way, pharmacoeconomics and outcomes research would be able to add rationality to health care expenditure.

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2004; 5 (3): 179-187

INTRODUZIONE

Fin dagli albori della civiltà l'*homo sapiens* si è servito dei medicinali sia per curare sia per alleviare il dolore. Da Ippocrate a Galeno a Paracelso, la scienza del farmaco (*pharmacologia*) è stata sempre strettamente legata all'arte medica quale suo efficacissimo aiuto, come asseriva, già dal I secolo, Dioscoride Pedanio nel *De Materia Medica*. Per altro, questo delicato legame "medico-farmaco-paziente" non poteva resistere immune dalle contaminazioni mercantili che indussero a decretare il divieto di associazione tra medici e farmacisti (il moderno paragone) prima Federico II, nelle *Constitutiones* di Melfi del 1231, e poi lo *Statuto dell'Arte de' Medici e degli Speziali*, nella Firenze del 1349.

Nella nostra epoca, esistono almeno tre buone ragioni per le quali i farmaci assumono un grande rilievo nel contesto sociale ed economico di una collettività:

- (a) per il contributo al miglioramento dello stato di salute della popolazione;
- (b) per lo sviluppo di un settore produttivo di indubbio interesse economico;
- (c) per la responsabilità nella crescita dei costi nel sistema sanitario.

Deve essere riconosciuto, però, che il miglioramento dello stato di salute è dovuto in massima parte alle mutate condizioni igienico-sanitarie e socio-economiche della popolazione e alla capacità della medicina di intervenire mediante la prevenzione e la diagnosi precoce.

*Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Roma "La Sapienza"

* SIFEIT, Società Italiana per Studi di Economia ed Etica sul Farmaco e sugli Interventi Terapeutici

Soltanto in misura minore esso è attribuibile all'uso dei farmaci ed è a partire dagli anni '40 che il contributo dei farmaci alla riduzione dei tassi di mortalità, di morbosità e di ospedalizzazione s'è fatto più evidente. Ciò è avvenuto soprattutto nel campo della prevenzione e della cura delle malattie infettive (con vaccini e antibiotici) e di altre patologie, quali l'ulcera peptica (che oggi difficilmente necessita del trattamento chirurgico), l'ipertensione, il diabete, etc. Spesso, la terapia farmacologica riesce a contenere l'evoluzione naturale della malattia conseguendo un'accettabile qualità di vita.

Ai farmaci, dunque, va riconosciuto un ruolo importante nel progresso della medicina, valutato su tre elementi fondamentali:

1. risoluzione di una patologia acuta o dei suoi sintomi (es. malattia infettiva, febbre);
2. aumento della sopravvivenza o del periodo libero da eventi/sintomi per quelle malattie a lungo decorso (diabete, neoplasie);
3. miglioramento della qualità della vita (inteso anche come *minore tossicità collaterale*: si ricordino alcuni casi di tossicità anche gravissima, come quello verificatosi con la talidomide negli anni '60).

I potenziali benefici e rischi associati all'uso dei farmaci impongono una loro rigorosa valutazione che prenda in considerazione l'*efficacia* da un lato, come conseguimento di almeno uno degli obiettivi sopra descritti, e il *costo* dall'altro, inteso come sacrificio compiuto dal paziente, dai suoi familiari o da chi lo assiste. Il sacrificio, nel suo senso più ampio, non può essere limitato ai soli aspetti monetari. Pertanto, anche l'assunzione di un rischio rientra tra le diverse modalità che un costo può assumere.

L'ambivalenza degli effetti di un farmaco è una conoscenza antica, riscontrabile fin dai poemi omerici: il termine greco *pharmakon* (al pari dell'equivalente latino *medicamentum*) contiene una forte ambiguità, perché esprime sia il significato positivo di rimedio, medicina, filtro magico, sia quello negativo di veleno, tossico, droga. Nella lingua italiana si è perduta questa doppia connotazione, mentre in quella inglese è rimasta nel termine *drug*, riferibile sia ai farmaci sia alle droghe [1].

È proprio la relazione che tiene insieme i rischi e i benefici che deve essere fatta oggetto della valutazione di un farmaco. Per il traffico stradale non vale forse la medesima considerazione? Le strade sarebbero più sicure se fossero interdette al traffico auto-

mobilitario. Lo stesso principio può essere riproposto per qualsiasi settore, da quello della salute a quello dell'energia nucleare, da quello dell'ambiente a quello dei trasporti: alla stessa stregua, una riduzione acritica dell'uso dei farmaci o una loro irragionevole limitazione non li renderebbe automaticamente più sicuri, né verrebbe annullato il rischio di malattia e di morte.

LA FARMACOECONOMIA: ORIGINI E DEFINIZIONE

L'esigenza di valutare i rischi e i benefici dei farmaci ha contribuito alla nascita di una nuova disciplina, la *farmacoeconomia*, termine apparso per la prima volta [2] nel 1987 e che in un decennio ha costituito il titolo di oltre sessanta articoli internazionali, mentre dal 1992 è diventato il nome di una già prestigiosa rivista (*PharmacoEconomics*) con una sua autonoma sezione italiana (*PharmacoEconomics-Italian Research Articles*). In Italia, sulla farmacoeconomia sono stati creati corsi di formazione (il primo dall'Università di Roma La Sapienza, nel 1996-97), riviste specifiche (*Farmeconomia e percorsi terapeutici*, *FarmacoEconomics News*, *Giornale di Farmacoeconomia*), società scientifiche (SIFEIT) e gruppi di lavoro (GISF) o movimenti di interesse anche nell'ambito di società scientifiche già esistenti (SIF, SIFO, SSFA).

In precedenza, l'argomento era trattato nell'ambito dell'analisi costi-efficacia, a sua volta un sottoinsieme del *Medical Technology Assessment* (valutazione delle tecnologie mediche), disciplina divulgata nella seconda metà degli anni '70 dall'*Office of Technology Assessment* del Congresso degli USA, soppresso dopo aver collezionato oltre 650 studi di valutazione dei trattamenti in medicina e dopo aver dato le prime indicazioni sui principi che tali studi dovevano seguire [3].

Eppure, la valutazione dell'efficacia dei trattamenti terapeutici è antica quanto la medicina stessa ed è fortemente intrecciata con il valore economico che in ogni epoca storica è stato attribuito all'essere umano. La più antica documentazione della valutazione dell'attività medica risale ad un reperto babilonese del 1792 a.C. (Codice di Hammurabi) in cui si prescriveva, tra l'altro, il taglio della mano al medico che avesse procurato la perdita dell'occhio del paziente [4].

Presso i Romani il danno fisico procurato a un uomo libero era un delitto che richiedeva la punizione del colpevole senza alcuna possibilità di risarcimento [5].

Nel 643, il longobardo Rotari istituì una tariffa che teneva conto delle menomazioni subi-

te dalla persona lesa, con maggiorazioni o diminuzioni a seconda del suo rango sociale (Editto di Rotari) [6].

Nel 1699 William Petty introdusse il concetto di capitale umano basato sulla capitalizzazione della capacità di guadagno di ciascun lavoratore, che costituiva anche il contributo del singolo al reddito nazionale [7].

Nel 1760 Daniel Bernoulli confrontò rischi e benefici derivanti dall'inoculazione di materiale infetto come immunizzazione permanente contro il vaiolo [8]. Il metodo di induzione immunitario era già conosciuto, anche se fu testato e divulgato da Edward Jenner. Infatti, già durante l'epidemia di vaiolo di Boston (1721), la vaccinazione fu praticata dal dottor Zabdiel Boylston con esiti decisamente favorevoli (mortalità di 1 su 47 tra i vaccinati, contro 1 su 7 tra i non vaccinati) [9].

L'idea di misurare i benefici derivanti da un investimento pubblico risale a Jules Dupuit che in un saggio del 1844, nel sottolineare l'approssimazione con cui venivano valutate le opere pubbliche, anticipò il concetto di "disponibilità a pagare" (*willingness to pay*), incardinato poi nella teoria economica da Alfred Marshall.

Nel 1873, fu un igienista, Max von Pettenkofer, a calcolare la convenienza dell'investimento in salute da parte dello Stato (sistema idrico e fognario della città di Monaco) in circa 7 milioni di fiorini, oltre i quali l'investimento avrebbe perso la sua redditività [10].

Non di meno, la valutazione degli interventi pubblici, in particolare mediante lo sviluppo dell'analisi costi-benefici, che pure deve le sue radici intellettuali a Vilfredo Pareto e ai britannici Nicholas Kaldor e John Hicks, costituisce un fenomeno proprio del ventesimo secolo, sorto con la legge del governo americano sulla valutazione dei progetti per i fiumi e i porti del 1902 (*River and Harbor Act*), ribadito poi con la legge sul controllo delle acque del 1936 (*Flood Control Act*), nella quale veniva affermato il principio che "i benefici federali, chiunque ne usufruisse, dovevano eccedere i costi" [11,12].

La dizione "valutazione economica", usata sovente nel campo dell'assistenza sanitaria, comprende l'analisi costi-benefici e le altre tecniche ad essa correlate, quali l'analisi costi-efficacia e l'analisi costi-utilità [13].

Per l'esattezza, l'analisi costi-efficacia fu sviluppata durante l'ultima guerra mondiale, quando, fissato un determinato obiettivo militare, si avvertì la necessità di ottimizzare le procedure per raggiungerlo al minor costo possibile [14].

Dopo il 1960, questi tipi di valutazione furono estesi a diversi settori (trasporti, educazione, urbanistica e sanità), dando luogo a continue elaborazioni concettuali e a nuove distinzioni terminologiche (analisi costi-utilità, analisi multi-attributi, etc.).

Relativamente al settore sanitario, senza far distinzioni tra le due sponde dell'Atlantico, devono essere citati i lavori di quei pionieri che hanno contribuito alla nascita e alla diffusione della nuova disciplina [15-21].

La farmacoeconomia è un'applicazione dell'economia (sanitaria) ai prodotti farmaceutici, anche se i suoi fondamenti teorici sono stati mutuati da altre discipline, quali la medicina e le specialità mediche, la farmacologia, l'epidemiologia e la statistica.

Il suo compito è quello di individuare, misurare e confrontare gli effetti terapeutici di un trattamento rispetto ad un altro, nonché i costi (risorse consumate) con i risultati derivanti dalla somministrazione di farmaci.

In una visione più ampia, la farmacoeconomia può essere definita come la disciplina che descrive e analizza i costi e gli effetti della terapia farmacologica nell'ambito dei sistemi sanitari e della società e che, di conseguenza, individua e spiega le componenti della spesa farmaceutica come parte della spesa sanitaria [22].

La farmacoeconomia risponde, pertanto, all'esigenza di allocare in modo ottimale le "risorse scarse" nei programmi terapeutici basati sull'uso di farmaci. Concetto questo non nuovissimo, dato che si deve a Platone il primo esempio di uso discreto di un farmaco-veleno, nella descrizione della morte di Socrate nel *Fedone* (117c): all'uomo che gli portava la polvere di cicuta pestata dentro una tazza, Socrate chiese: "... Di questa bevanda è lecito far libagione a qualcuno, o no?". L'uomo rispose: "Noi ne pestiamo *soltanto quel tanto che crediamo basti per bere...*". Del farmaco fornito dallo Stato, anche sotto forma di veleno, bisognava farne un uso corretto, senza sprechi.

L'AVVENTO DELL'OUTCOMES RESEARCH

L'attuale *outcomes movement* è nato negli USA negli 1950-60 come risposta alla rapida crescita di ospedali, medici e tecnologie [23].

Nei due decenni che seguirono la creazione di *Medicare* (programma di assistenza sanitaria per gli ultra sessantacinquenni) la spesa sanitaria crebbe dal 4% all'11% del Prodotto Interno Lordo (PIL).

In quel periodo ci fu un crescente interesse per la qualità e i risultati dell'assistenza sanitaria, inspiegabilmente differenziati all'interno del territorio americano. Ad esempio, risultavano molto dissimili l'uso e la frequenza di procedure mediche e di trattamenti sanitari. In poche parole, nel settore sanitario, all'aumento dei costi non corrispondeva un miglioramento della qualità o dei risultati dei trattamenti.

Ci si rese conto che un aspetto fondamentale di tale difformità era costituito dalla mancanza di consenso della comunità medica sulle procedure sanitarie ma soprattutto che, il più delle volte, i trattamenti sanitari venivano intrapresi senza nessuna conoscenza del possibile risultato.

Così l'*outcomes research* (ricerca di esiti o ricerca di risultati) divenne il centro della valutazione sanitaria grazie anche al crescente sostegno dell'economia sanitaria che cominciava a sviluppare i modelli per rendere più razionale l'uso dei farmaci e delle nuove procedure terapeutiche.

Tra i mezzi adottati per il contenimento dei costi sanitari vanno ricordati l'uso dei farmaci generici, lo sviluppo di protocolli, l'abbattimento dei costi fissi, la riduzione delle giornate di degenza in ospedale e la ricerca di procedure terapeutiche meno costose. In sostanza, i principali fattori che contribuirono alla crescita dell'*outcomes research* possono essere così identificati: una variazione non spiegata nelle procedure mediche dovuta ad una scarsa informazione sull'efficacia delle stesse; l'esigenza di tenere sotto controllo la crescita dei costi sanitari; la preoccupazione che una riduzione dei costi potesse ripercuotersi sulla qualità dell'assistenza.

L'*outcomes research* può essere definita lo studio degli eventi sanitari finali che si verificano come conseguenza di una condizione patologica o del suo trattamento. In altre parole, può essere considerata come un processo di valutazione degli interventi sanitari con lo scopo di misurare l'estensione o la meta finale che può essere raggiunta da una determinata terapia [22].

Più che una nuova disciplina deve essere considerata una maggiorata attenzione ai già noti studi di metodologia medico-scientifica. I risultati dell'*outcomes research* vanno ben oltre quelli della medicina tradizionale, comprendendo quelli umanistici (qualità della vita, controllo dei sintomi, soddisfazione, etc.) e quelli economico-finanziari (uso delle risorse), così che essi possono essere studiati a seconda del loro ambito di riferimento: alla clinica, al

paciente, ai costi. Infatti, il valore vero degli interventi sanitari, dei programmi o delle politiche, può essere calcolato soltanto se tutte e tre le dimensioni sono incluse nei risultati.

LA NUOVA POLITICA DEL FARMACO E LA DINAMICA DELLA SPESA FARMACEUTICA

In Italia, prima del 1992, la spesa farmaceutica cresceva a ritmi ben superiori al 10% annuo, assorbendo, in quanto parte della spesa sanitaria, quote crescenti del PIL. L'esigenza di contenere la spesa pubblica portò ad una serie di provvedimenti legislativi (noti come "leggi finanziarie"), che a partire dal 1992 e fino al 1995 ne hanno invertito la tendenza con continue e significative diminuzioni. Il decremento massimo (16,8%) venne raggiunto nel 1994, in conseguenza della legge finanziaria per il 1994 (L. 537/1993).

Questo provvedimento ha modificato radicalmente la politica del farmaco, abolendo il Prontuario terapeutico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) ed attribuendo alla Commissione Unica del Farmaco (CUF) il compito di razionalizzare l'uso dei farmaci secondo la loro efficacia sino a concorrere alla spesa prefissata di 10.000 miliardi di lire su base annua. Quindi, fu disposta una riclassificazione delle specialità medicinali in relazione alla loro efficacia per le patologie ritenute più rilevanti (infezioni, malattie cardiovascolari, diabete, tumori, asma, etc.), nonché sulla base del rapporto costo-efficacia dei diversi prodotti commerciali. L'analisi dell'efficacia clinica venne applicata per classe o sottoclasse di farmaci, secondo il sistema ATC (Anatomico, Terapeutico, Chimico) composto da combinazioni alfanumeriche, adottato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO). Ad esempio, la combinazione A02BA01 individua l'apparato gastroenterico A, il gruppo terapeutico degli antiacidi 02, quello relativo agli antagonisti degli H2 recettori BA e quindi il principio attivo della cimetidina 01.

La riclassificazione fu attuata mediante la collocazione delle specialità medicinali in una delle seguenti classi [24]:

- *Fascia A, farmaci essenziali.* In questa fascia, a completo carico del SSN salvo un *ticket* per ricetta, erano compresi i farmaci rivolti al trattamento di patologie gravi o croniche per i quali esisteva una documentata efficacia, in termini di aumento della speranza e della qualità della vita o di riduzione delle complicità; a parità di condizioni era incluso in questa fascia il farmaco con un minor rapporto costo-efficacia;

- *Fascia B, farmaci di rilevante interesse terapeutico.* In questa fascia erano compresi farmaci rivolti alla cura di patologie meno gravi delle precedenti per i quali la documentazione esistente mostrava dati clinici e funzionali favorevoli, anche se non correlati con un aumento della speranza di vita o con la riduzione delle complicanze invalidanti. L'onere finanziario di questi farmaci era diviso al 50% tra SSN e paziente;

- *Fascia C, altri farmaci.* Questa fascia, di natura residuale, comprendeva quei farmaci che non possedevano le caratteristiche delle due fasce precedenti. Includeva, quindi, farmaci di minore efficacia clinica oppure quelli indicati per una patologia minore o ancora quelli di costo maggiore benché di pari efficacia ed il cui onere finanziario ricadeva interamente sul paziente.

In tal modo, fu introdotto un principio di razionalità in un settore della medicina che, in precedenza, permetteva il consumo di prodotti medicinali di dubbia efficacia per un 20% (al pari di quanto accadeva in Francia), contro un 12% della Germania e contro lo 0% del Regno Unito [25].

In aggiunta, la stessa legge finanziaria attribuì al Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica (CIPE) il compito di stabilire il prezzo dei farmaci attraverso la media calcolata sui primi cinque prodotti venduti, compresi i generici, di quattro paesi europei (Gran Bretagna, Francia, Germania e Spagna).

Il calcolo dei prezzi non teneva conto della parità valutaria delle rispettive monete, ma della parità del potere di acquisto delle stesse, espresso in dollari USA [26]. Il nuovo sistema dei prezzi fu poi reso più equo grazie ad alcuni correttivi: il prezzo veniva calcolato sulla media di tutti i paesi europei e in base al cambio monetario di ciascun paese (dal 1 gennaio 1999 fissato nella parità tra monete nazionali ed euro. Per l'Italia, 1 euro = 1.936,27 Lit.).

La delibera n. 109 del CIPE (G.U. n. 24 del 30 Gennaio 1997) introdusse la "negoiazione del prezzo" per i farmaci innovativi, autorizzati con procedimento europeo centralizzato dall'EMA (*The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*).

Tale delibera fu di una certa rilevanza perché impegnava ad una valutazione economico-finanziaria nell'ambito delle procedure di contrattazione del prezzo tra industria e governo.

La valutazione doveva basarsi sul rapporto costo-efficacia dei farmaci, sul riferimento ai prezzi esteri delle specialità medicinali, sulle

previsioni del mercato interno e sugli eventuali effetti che l'introduzione del nuovo farmaco aveva su farmaci analoghi già disponibili.

Con la legge finanziaria per il 2001 (L. 388/2000) venne abolita la fascia B (dal 1 Luglio 2001) e i farmaci vennero inseriti dalla CUF in fascia A o in fascia C, sulla base della loro efficacia terapeutica e delle loro caratteristiche prevalenti [27].

Ancora il CIPE, con la deliberazione n. 3 del 21.4.2001 (G.U. n. 73 del 28 Marzo 2001) fissò i nuovi criteri per la contrattazione del prezzo dei farmaci rimborsabili dal SSN, imponendo alle aziende farmaceutiche l'obbligo di documentare la loro richiesta di prezzo del farmaco in base al rapporto costo-efficacia e rischio-beneficio (punti 3-3.1.3). Inoltre, nell'allegato 1 della stessa deliberazione, venivano richiesti gli studi farmacoeconomici disponibili per quei farmaci che fossero fortemente innovativi oppure rivolti alla cura di malattie orfane [28].

Ma la spesa farmaceutica, a parte il periodo 1992-1995, ebbe una crescita continua. Nel quinquennio successivo, la variazione della spesa farmaceutica [29] di poco non toccò il 60%, valore al quale si aggiunse l'incremento del 33,4% relativo al 2001. Ciò avvenne, nonostante l'introduzione dei farmaci generici, anche in seguito all'abolizione del ticket sull'intero territorio nazionale e all'estensione delle esenzioni. Per arginare il fenomeno, la L. 405/2001 (Interventi urgenti in materia di spesa sanitaria) allargò alle politiche regionali gli scenari della spesa farmaceutica. L'indicazione primaria fu quella di dare un limite alla spesa farmaceutica (13% della spesa sanitaria complessiva), affidando alle Regioni la copertura degli eventuali disavanzi, mediante aumenti della compartecipazione dei cittadini alla spesa (ticket), della distribuzione diretta dei farmaci, dell'addizionale regionale sull'imposta delle persone fisiche (IRPEF). Ciò nonostante il 2002 fece registrare un leggero incremento (circa l'1%) dell'incidenza della spesa farmaceutica netta su quella sanitaria. Dal 2003, con 11.095 milioni di euro, comincia ad evidenziarsi una diminuzione della spesa (-5,4% sull'anno precedente) nonostante lo sfondamento del tetto fissato (13,8% della spesa sanitaria) [30]. Le Regioni che in misura maggiore si sono allontanate dal tetto di legge sono state la Sicilia (4,6%), la Basilicata (4,4%), la Calabria (3,9%) e il Lazio (3,7%). Più recentemente, la legge finanziaria per il 2004 (L. 326/2003) ha alzato il tetto al 16% includendovi anche la farmaceutica ospedaliera e imponendo il ripiano di eventuali superamenti (in prima applicazione oltre il 13%) per il 40% all'industria e per il 60% alle Regioni.

Difficile dare una spiegazione precisa alla variabilità regionale della spesa farmaceutica che, più che a differenti patologie o a differenti bisogni sanitari, sembra legata a diverse modalità d'interpretazione dell'utilizzo dei farmaci, non sempre sorrette da una adeguata conoscenza della loro efficacia e ancor meno, quindi, del rapporto costo-efficacia.

Esistono numerosi farmaci che favoriscono quest'ambiguità interpretativa (ricostituenti, integratori per la memoria, antiossidanti, vitamine, etc.) che, pur in assenza di un'efficacia riconosciuta con metodologia scientifica, sono in grado di alimentare il consumismo farmaceutico.

Va aggiunto che, a differenza del resto d'Europa, in Italia la scarsa diffusione dei farmaci generici, non generando concorrenza tra le imprese, non favorisce il contenimento dei prezzi. Illuminante, a questo riguardo, è l'esempio del nimesulide, il cui prezzo scese dalle oltre 20.000 a circa 9.000 lire appena fu messo in commercio un farmaco generico concorrente a quello con marchio commerciale.

Con la creazione, dal 1.1.2004, dell'Agenzia del farmaco, molti problemi dovrebbero trovare una più idonea soluzione. Essa, infatti, attua la volontà di riportare in un'unica istituzione gran parte dei poteri riguardanti la gestione del settore farmaceutico. Tra i suoi molteplici compiti, i seguenti meritano di essere rimarcati in questa sede:

- redazione dell'elenco dei farmaci rimborsabili dal SSN, in base ai criteri di costo-efficacia, in modo da assicurare il rispetto del tetto di spesa programmata;
- immissione nel prontuario di nuovi farmaci con "vantaggio terapeutico aggiuntivo" tramite valutazione del costo-efficacia ed il confronto con il prezzo di riferimento della relativa categoria terapeutica omogenea;
- individuazione delle confezioni ottimali.

VALUTAZIONI ECONOMICHE E SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Oggi, gran parte delle valutazioni farmacoeconomiche sono svolte nell'ambito di sperimentazioni cliniche controllate, che costituiscono la più attendibile fonte d'informazione sull'efficacia terapeutica di un trattamento.

Gli studi di valutazione farmacoeconomica, in genere, raccolgono i propri dati sia dalle sperimentazioni cliniche, sia dalle stime di esperti, sia dalla letteratura (in particolare,

mediante la *meta-analisi* è possibile valutare raccolte di studi clinici controllati su uno stesso farmaco). I costi, invece, vengono ricavati da fonti promiscue, quali ad esempio fatture, scontrini, note di spesa e voci di bilancio. Tanta varietà conferisce ai dati economici una grande incertezza, molto simile a quanta ne avrebbe una qualsiasi stima soggettiva.

Proprio il diverso modo di considerare l'incertezza costituisce un divario profondo tra il metodo della sperimentazione clinica e quello della valutazione economica.

Nella sperimentazione clinica, si fa uso dei test statistici per spiegare la variabilità dovuta al caso. Nella valutazione economica si fa uso della "*analisi di sensitività*". Questa procedura consente di valutare la robustezza di un modello economico attraverso la variazione dei parametri fondamentali dello studio farmacoeconomico, all'interno di uno specifico *range*. La procedura è chiamata anche "*analisi di sensibilità*". Entrambe le dizioni derivano dall'inglese *sensitivity analysis*. In italiano "sensibilità" e "sensitività" sono equivalenti, al pari dei corrispondenti termini inglesi *sensibility* e *sensitivity*. Tuttavia è preferibile il termine "*sensitività*" a quello di "*sensibilità*" poiché quest'ultimo è già stato incamerato nel patrimonio culturale dell'epidemiologia per indicare la percentuale delle persone malate individuate da un test diagnostico. Le interazioni tra epidemiologia e farmacoeconomia sono piuttosto frequenti e l'uso di termini uguali per indicare concetti diversi porterebbe a imbarazzanti confusioni [31].

L'applicazione dei principi statistici usati nei *clinical trials* anche ai dati di costo o di costo-efficacia trova sempre maggiori sostenitori. La valutazione delle variabili socio-economiche sotto forma di medie e varianze renderebbe compatibili i confronti basati sugli intervalli di confidenza, alla stessa stregua di quanto avviene per le variabili cliniche. Anche le variabili socio-economiche, infatti, risentono dell'errore di campionamento e, quindi, andrebbero trattate alla stessa maniera dei dati epidemiologici.

L'uso dei test di significatività statistica per l'interpretazione dei risultati delle analisi economiche ha portato alla definizione di nuovi concetti quali la "significatività economica" e la "differenza economica significativa".

È stato tuttavia osservato che la variabilità dei costi è di gran lunga superiore a quella degli effetti biologici, così che diventa difficile dar prova di differenze economiche "statisticamente significative".

Se, come nel caso del vaccino antipneumococco, l'efficacia del trattamento ha una variabilità che oscilla tra il 40% e il 100% (quindi di 1,5 volte), il costo per paziente varia da 3,45 a 11,37 dollari, mostrando quindi un'incertezza di 3,3 volte, che è tipica dell'analisi economica ma poco omogenea con l'analisi clinica. Un altro esempio riguarda la differenza media, per un identico caso di malattia, tra costi ospedalieri e ambulatoriali, calcolata pari a 12.000 \$, con $p = 0,17$. Alla pratica statistica non basterebbe un risultato simile (perché è maggiore del fatidico $p < 0,05$ cercato) per asserire l'esistenza di una significatività, non casuale, nella differenza media tra i due tipi di costo. Ma quale amministratore d'ospedale respingerebbe questo risultato [32]?

Ormai il dibattito è orientato comunque a presentare le analisi economiche con il medesimo rigore statistico riservato ai dati clinici [22, 33-38], con dimensioni campionarie ben calcolate e all'interno di intervalli di confidenza altrettanto ben calcolati.

Va comunque sottolineato che anche la significatività clinica non ha la stessa rilevanza di quella statistica, dato che può essere riferita a variazioni di efficacia sostanzialmente diverse in relazione allo specifico settore di interesse. In alcuni settori della medicina può essere significativa una variazione nell'efficacia del 5%, in altri, variazioni non inferiori al 20%. Ad esempio, un farmaco antipertensivo che abbassi la pressione arteriosa dell'1%, con $p < 0,001$, ha una sua significatività statistica, ma nessuna significatività clinica. Che importanza può avere, dal punto di vista clinico, il passaggio della pressione da 210 a 207,9 mmHg? In sostanza, significatività clinica, statistica ed economica costituiscono tre concetti autonomi, la cui ricerca non è una sovrapposizione ridondante ma un'aggiunta di razionalità alle scelte del medico.

Non necessariamente, inoltre, le sperimentazioni cliniche debbono essere compatibili con le valutazioni economiche. Molte sono le differenze con le situazioni reali. In una sperimentazione, sia l'équipe medica sia i pazienti vengono selezionati; il disegno sperimentale viene definito in precedenza e la percentuale dei non rispondenti è minore. Di conseguenza, una sperimentazione tende a distorcere i risultati economici anche a causa degli stessi protocolli terapeutici che generano costi aggiuntivi per l'ospedalizzazione, per le analisi diagnostiche e per i controlli medici che non verrebbero affrontati nella *routine* quotidiana. D'altra parte, la stessa valutazione economica influenza i costi degli studi sperimentali perché richiede una serie di dati che non

sono raccolti nei *trials* (costo del personale, tempo necessario per le procedure sanitarie, diete speciali, etc.).

La diversità tra sperimentazione clinica e valutazione economica riguarda le condizioni in cui sicurezza, efficacia e costi vengono rilevati. Per la sperimentazione vengono create condizioni "asettiche" o ideali, di alta complessità nei controlli, mentre per la valutazione economica sono date per sufficienti le condizioni normali, quelle della pratica di tutti i giorni. Per di più, le valutazioni economiche eseguite nell'ambito dei *trials* comportano una minore potenza statistica rispetto alle sole comparazioni cliniche basate sullo stesso numero di pazienti [38].

Un'ultima annotazione riguarda la presunta indipendenza tra il numeratore e il denominatore del rapporto costi-efficacia per la costruzione del relativo intervallo di confidenza. È molto più verosimile, invece, che essi siano legati da un rapporto di dipendenza, a causa della maggior frequenza con cui una maggiore efficacia dei trattamenti si accompagna ad un maggior costo degli stessi.

I metodi statistici e l'analisi di sensitività, come calcolata negli studi economici, non rispondono ai medesimi modelli teorici: i primi inseriscono l'incertezza in un modello probabilistico distribuito, per lo più, normalmente; la seconda, invece, tratta l'incertezza con criteri soggettivi seppur orientati dall'esperienza e dal buon senso.

CONCLUSIONI

Numerosi sono i risultati di un trattamento sanitario che possono rientrare nell'ampio termine di *outcomes research* (minore mortalità e morbilità, migliore qualità della vita, minori costi, etc.).

In questo ambito, la farmacoeconomia dovrebbe limitarsi, secondo alcune teorie correnti, a un sottoinsieme più ristretto di risultati, orientati agli aspetti economici e umanistici della terapia farmacologica. Ne consegue che la farmacoeconomia, nella sua accezione più ampia, include l'*outcomes research* (in quanto riguarda tutti gli effetti della terapia farmacologica), mentre nella sua accezione più limitata viene inclusa nell'*outcomes research* (in quanto riguarda soltanto gli effetti economici ed umanistici e non quelli clinici). Invece, varrebbe la pena operare una sintesi nel termine *farmacoeconomia e outcomes research* (farmacoeconomia e ricerca di esiti) che escluderebbe qualsiasi confusione. Ad ogni modo, la valutazione farmacoeconomica è ancora soggetta a numerosi problemi d'ordine metodologico,

che ne consigliano un impiego prudente. Non a caso, con una certa cadenza, la comunità scientifica internazionale elabora linee-guida per incanalare gli studi in ambiti di sempre maggiore rigore scientifico. Il farmaco, infatti, è un prodotto *sui generis*, poiché interagisce con la società in più modi, sia come risultato di un'attività industriale, sia come strumento idoneo a modificare lo stato di salute degli individui, sia infine, come determinante della spesa sanitaria.

Il futuro dei sistemi sanitari vede sempre maggiori spazi destinati all'assistenza amministrata o guidata (*managed care*), soprattutto per mantenere sotto controllo i costi della corrispettiva organizzazione inevitabilmente in espansione. In un tale contesto, la farmacoeconomia e l'*outcomes research*, grazie al loro bagaglio di più nuove e adeguate competenze, potranno offrire un valido contributo alla soluzione dei crescenti problemi di una realtà che si fa sempre più complessa.

BIBLIOGRAFIA

1. Frezza L. Farmaci e imprese. Il Sole 24 Ore Libri, Milano, 1994.
2. Townsend RJ. Postmarketing drug research and development. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 1987; 21:134-6.
3. OTA (Office of Technology Assessment). The implication of cost-effectiveness analysis of medical technology. Washington, 1980.
4. Rosser R. A history of the development of health indicators. In *Measuring the social benefits of medicine* (edited by G. Teeling Smith). White Crescent Press Ltd, Luton, 1983.
5. Irolli V. Il valore dell'uomo. Criteri e metodi di valutazione delle attività umane. Guida Editori, Napoli, 1978.
6. Pierantoni I. L'analisi costi-benefici: la valutazione della vita umana. Quaderni di ricerca n.3. Istituto di Studi sulle Regioni, CNR, Roma, 1985.
7. Clerico G. Economia della salute. Una analisi introduttiva. Franco Angeli, Milano, 1984.
8. Guess HA. Bernoulli's cost-benefit analysis of smallpox immunization. *New England Journal of Medicine*, 1981; 305: 347.
9. Weinstein MC, Fineberg HV. L'analisi della decisione in medicina clinica. Franco Angeli, Milano, 1984.
10. Gracia D. Fondamenti di bioetica. Edizioni San Paolo, Torino, 1993.
11. Sassone PG, Schaffer WA. Cost-benefit analysis. A handbook. Academic Press, New York, 1978.
12. Warner KE, Luce BR. Cost-benefit and cost-effectiveness analysis in health care. Principles, practice and potential. Health Administration Press, University of Michigan, 1982.
13. Blumenschein K, Johannesson M. Economic evaluation in healthcare. A brief history and future directions. In *Economic evaluation in healthcare* (Mallarkey G editor), Adis International, Auckland, 1999, p.1-10.
14. Thompson MS. Benefit-cost analysis for program evaluation. Sage publications, Beverly Hills, 1982.
15. Ginzberg E. Perspective on the economics of medical care. *American Economic Review*, 1951; 41: 617-625.
16. Lees DS. The economics of health services. *Lloyds Bank Review*, 1960; 56: 26-40.
17. Weisbrod B. Economics of public health: measuring the impact of diseases. University of Pennsylvania Press, Philadelphia, 1961.
18. Klarman HE. The economics of health. Columbia University Press, New York, 1965.
19. Williams A. The cost-benefit approach. *British Medical Bulletin*, 1974; 30: 252-6.
20. Weinstein MC, Stason WB. Foundation of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *New England Journal of Medicine*, 1977; 296: 716-21.

21. Drummond MF. La valutazione economica dei sistemi sanitari. Franco Angeli, Milano, 1981.
22. Sacristan JA, Day JS, Navarro O, Ramos J, Hernandez JM. Use of confidence intervals and sample size calculations in health economic studies. *The Annals of Pharmacotherapy*, 1995; 29: 719-25.
23. Grizzle A, Armstrong EP. The role and use of outcomes and assessments. In Introduction to applied pharmacoeconomics (Vogenberg FR, editor), McGraw-Hill, New York, 2001, p. 40-60.
24. Frati L, Attanasio E. Il prontuario farmaceutico: linee guide e criteri di farmacoeconomia. In Criteri farmacoeconomici e terapie delle malattie digestive (a cura di E. Attanasio e G. Delle Fave). Forum service Ed., Genova, 1995, p. 53-59.
25. Garattini S, Garattini L. Pharmaceutical prescriptions in four european countries. *The Lancet*, 1993; 342:1191-2.
26. Gros-Pietro GM. Il nuovo sistema per la definizione dei prezzi dei farmaci. *Mecosan*, 1994; n.10, 44-7.
27. Farmindustria. Indicatori farmaceutici. Giugno 2001, Roma.
28. Attanasio E, De Martinis C. Quale ruolo per la farmacoeconomia? *Bollettino d'informazione sui farmaci*. 2001, VIII, n.4-5: 202-3.
29. Farmindustria. Indicatori farmaceutici. Giugno 2004, Roma.
30. Ministero della Salute. Spesa farmaceutica in Italia: dati e considerazioni. Conferenza stampa del 25 Febbraio 2004. *Panorama della sanità*, 2004, XVII, n.8, p.33-35.
31. Attanasio E. Implicazioni economiche nelle scelte mediche. In Manuale di metodologia clinica per studenti e giovani medici (a cura di Torsoli A.). Il Pensiero Scientifico Ed., 1997, p.73-91.
32. Luce BR. Cost-effectiveness analysis. Obstacles to standardization ad its use in regulating pharmaceuticals. *PharmacoEconomics*, 1993; 3: 1-9.
33. Coyle D. Statistical analysis in pharmacoeconomic studies. In Economic evaluation in healthcare (Mallarkey G, editor), Adis International, Auckland, 1999, p.171-182.
34. O'Brien BJ, Briggs AH. Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: an introduction to statistical issues and methods. *Statistical Methods in Medical Research*, 2002, 11:455-68.
35. O'Brien BJ, Drummond MF. Statistical versus quantitative significance in the socioeconomic evaluation of medicines. *Pharmacoeconomics*, 1994; 5:389-98.
36. O'Brien BJ, Drummond MF, Labelle RJ, Willan A. In search of power and significance: issues in the design and analysis of stochastic cost-effectiveness studies in health care. *Medical Care*, 1994;32:150-63.
37. Backhouse ME. Use of randomised controlled trials for producing cost-effectiveness evidence. Potential impact of design choises on sample size and study duration. *PharmacoEconomics*, 2002; 20: 1061-76.
38. Hart AAM, Dijkgraaf MGW. Cost effectiveness and sample size in clinical trials. *PharmacoEconomics*, 2004; 22: 685-9.