

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO - BICOCCA

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dottorato in Epidemiologia e Biostatistica - XXIV Ciclo

**METODI STATISTICI PER LA VALUTAZIONE  
DI COSTO-EFFICACIA IN HTA.**

Tutor: Prof.ssa Maria Grazia Valsecchi

Tesi di dottorato di:

Carla Fornari

Matr. 546394

Anno accademico 2011 - 2012

# INDICE

<b>1. Introduzione</b>	<b>pag. 2</b>
<b>2. Materiali e Metodi</b>	<b>pag. 11</b>
<b>2.1. Fonte dei dati</b>	
<b>2.2. Popolazione in studio</b>	
<b>2.3. Terapia farmacologica cardiovascolare</b>	
<b>2.4. Outcomes</b>	
<b>2.5. Servizi sanitari - costi e consumi</b>	
<b>2.6. Metodi per la valutazione di costo - efficacia in sanità</b>	
<b>2.6.1. Le misure</b>	
<b>2.6.2. Aggregated data - Modelli decisionali</b>	
<b>2.6.3. Patient-level data - Modelli di regressione</b>	
<b>3. Risultati</b>	<b>pag. 37</b>
<b>3.1. Popolazione in studio</b>	
<b>3.2. Terapia farmacologica cardiovascolare</b>	
<b>3.3. Outcomes</b>	
<b>3.4. Servizi sanitari - costi e consumi</b>	
<b>3.5. Valutazione di costo - efficacia</b>	
<b>4. Discussione</b>	<b>pag. 49</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>pag. 53</b>
<b>Tabelle</b>	<b>pag. 61</b>
<b>Figure</b>	<b>pag. 74</b>

# **1.INTRODUZIONE**

L'evoluzione dei sistemi sanitari nei paesi occidentali può essere suddivisa in tre fasi [1]. La prima, era dell'espansione, è caratterizzata dalla crescita dei finanziamenti al sistema della salute e di conseguenza delle risorse sanitarie offerte al cittadino: aumento degli operatori sanitari, costruzione di nuovi ospedali, sviluppo della medicina clinica specialistica e delle tecnologie. La seconda, era del contenimento dei costi, è la diretta conseguenza alla crescita non controllata della spesa sanitaria ed è caratterizzata da azioni finalizzate al controllo, quali l'introduzione dei sistemi di remunerazione a tariffa e la gestione della sanità secondo una logica di azienda. La costante pressione verso il contenimento della spesa sanitaria, la sempre più ampia domanda di servizi, l'incalzante evoluzione tecnologica e l'incapacità di verificare i risultati ottenuti con le risorse impegnate hanno portato alla terza fase, l'era della misurazione e della valutazione [2].

In Italia la fase di espansione è databile agli anni '60 e '70 e precede una fase di contrazione del servizio assistenziale frammentata in più periodi. Il contenimento della spesa è stato raggiunto grazie allo spostamento della domanda di prestazioni dal settore pubblico al settore privato, ad una progressiva riduzione delle strutture sanitarie (numero di posti letto, blocco delle assunzioni) ed all'introduzione di meccanismi e politiche per il controllo della spesa (tetti di spesa e controllo sui prezzi dei farmaci) [3]. L'assenza di una visione integrata del sistema assistenziale nel complesso ha contribuito ad un differimento della spesa sanitaria piuttosto che ad un suo reale contenimento. Il nostro Paese pur essendo entrato da molti anni nella seconda fase è solo agli inizi della cosiddetta era della misurazione.

L'ultima fase dell'evoluzione del sistema sanitario è fondata sul concetto di efficienza quale strumento idoneo per lo sviluppo ed il mantenimento di un sistema sanitario economicamente sostenibile. Secondo Degli Esposti, "lo scopo di un sistema assistenziale si concretizza nel tentativo di bilanciare le esigenze espresse dall'assistito in forma individuale e collettiva ed è misurabile nella capacità di distribuire le risorse destinate al fabbisogno assistenziale efficientemente, in modo da corrispondere al singolo paziente un'adeguata prestazione ed al complesso della popolazione la possibilità di poter

usufruire di un servizio di qualità corrispondente” [2]. L’efficienza si realizza in una distribuzione ottimale delle risorse in relazione al risultato ottenuto; ciò implica un’oculata politica decisionale. La decisione è il risultato di un’attività di considerazione delle alternative e di selezione della soluzione maggiormente conforme agli obiettivi prefissati. L’informazione è un requisito essenziale del processo decisionale ed è il risultato di un processo scomponibile nello sviluppo di una banca dati, nel metodo di analisi dell’informazione e nel sistema di valutazione delle evidenze. Il processo descritto è indicato in letteratura come Health Technology Assessment (HTA), un’area di ricerca che risponde “all’esigenza di trovare percorsi che permettano di basare le scelte di politica sanitaria e sanità pubblica, ai vari livelli, sulle migliori evidenze, e si pone come strumento volto a creare un ponte tra mondo della ricerca e mondo della politica” [4]. La necessità di supportare tale processo con adeguati strumenti ha portato un periodo di forte crescita sia per le competenze mediche sia per un insieme misto di competenze complementari alla medicina tradizionale: amministrazione e gestione dei servizi sanitari, informatica medica, epidemiologia, economia sanitaria, farmacoeconomia, statistica, sociologia ed etica hanno trovato ampie applicazioni nel settore sanitario.

L’HTA inizia ad essere percepito come una disciplina nei primi anni ‘70 negli Stati Uniti, per poi diffondersi negli anni ‘80 in Canada, Francia e Svezia con la nascita di una società internazionale, l’International Society for Technology Assessment in Health Care (ISTACH, 1985) [5]. Gli anni ‘90 hanno visto il consolidamento dell’HTA e la sua espansione in altre aree quali Australia, Israele, Finlandia, Spagna, Svizzera e Regno Unito, grazie anche alla nascita di molti network internazionali tra cui l’International Network of Agency of HTA (INAHTA 1993, [www.inahta.org](http://www.inahta.org)), a cui ad oggi partecipano attualmente 46 agenzie ubicate in 26 paesi di tutto il mondo. In Europa la Commissione Europea ha più volte riconosciuto l’importanza della valutazione delle tecnologie sanitarie, attraverso il finanziamento del progetto European Network for HTA (EunetHTA, [www.eunethta.net](http://www.eunethta.net)), che coordina al momento 35 organizzazioni europee.

In Italia, la prima isolata esperienza di HTA si registrata negli anni ‘80 presso l’Istituto Superiore di Sanità ed è affidata all’ingegneria clinica; solo dalla seconda metà degli anni ‘90 si diffondono le prime esperienze a livello locale [6]. Ancora oggi spesso si

fa riferimento all'attività del NICE (National Institute of Clinical Excellence [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)) istituto leader nel Regno Unito. Nel 2003, il Ministero della Salute ha finanziato un progetto per la promozione e la diffusione delle metodologie di HTA ed è stato costituito un network italiano, denominato Network Italiano di HTA (NI-HTA) in grado di coordinare le agenzie esistenti sul territorio, mentre prima tale ruolo era affidato all'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Age.Na.S, [www.agenas.it](http://www.agenas.it)) membro dell'INAHTA. Un'indagine del 2004 del NI-HTA riporta che 9 delle 21 regioni italiane avevano attivato esperienze nel campo dell'HTA [6], alcune delle quali a livello di autorità regionale mentre le altre come esperienze di singoli enti a livello locale. Solo alcune di queste regioni ed altre esperienze locali si sono esposte a livello europeo (EunetHTA project). Una seconda indagine effettuata nel 2008 mette a confronto le metodologie adottate nel campo dell'HTA dalle cinque regioni italiane più avanzate in tale campo sino ad allora; ne risulta una notevole eterogeneità delle metodologie adottate. Il 28 marzo 2006 l'NI-HTA ha approvato la carta di Trento in cui sono espressi i principi fondamentali della valutazione delle tecnologie sanitarie e nel gennaio 2007 nasce la Società Italiana di HTA (SIHTA, [www.sihta.it](http://www.sihta.it)) che ha come fine la diffusione della cultura e della pratica dell'HTA oltre che la riunificazione di tutte le esperienze locali.

L'HTA è un processo multidimensionale e multidisciplinare per l'analisi delle implicazioni medico-cliniche, sociali, organizzative, economiche, etiche e legali di una tecnologia, intesa nella sua più ampia definizione: "tutte le procedure utili alla promozione della salute, alla prevenzione ed al trattamento delle malattie e/o alla migliore gestione della riabilitazione e delle lungo/degenze" (definizione del National Health Service del Regno Unito, HTA Programme). Di conseguenza un processo di valutazione può essere intrapreso per diversi componenti delle risorse sanitarie quali terapie farmacologiche, apparecchiature mediche, procedure, setting di cura e programmi di prevenzione e di screening. Le principali fasi di un processo di HTA possono essere così sintetizzate: identificazione dell'intervento sanitario che necessita di monitoraggio, raccolta o produzione delle evidenze scientifiche, analisi dei dati, sintesi delle informazioni e diffusione dei risultati [7]. Ciascuna fase richiede l'intervento di figure professionali specifiche, l'epidemiologo e/o biostatistico hanno un ruolo rilevante nella fase di

produzione e sintesi delle evidenze. In tale fase, diverse tipologie di valutazione economica possono essere utilizzate in relazione all'obiettivo dell'analisi, all'outcome analizzato e alla tipologia dei dati disponibili.

### *Valutazione economica in sanità*

L'approccio generale in un'analisi economica è valutare i benefici medico clinici di un programma sanitario in relazione agli investimenti finanziari necessari per la sua attivazione. A tale scopo è spesso necessario confrontare diverse alternative per uno stesso outcome. Drummond definisce infatti l'analisi economica come “the comparative analysis of alternative courses of action in terms of both their costs and consequences” [8] e ritiene che le caratteristiche di una valutazione economica siano:

- identificare e confrontare le alternative rilevanti secondo differenti punti di vista,
- limitare l'incertezza di un determinato programma sanitario,
- consentire un governo sanitario più efficiente.

La valutazione di un programma sanitario coinvolge l'analisi dei costi associati ad un determinato programma con riferimento ad un'opportuna misura di efficacia o efficienza o relativamente ai benefici per la collettività, derivanti dall'utilizzo del programma stesso. Come già precedentemente specificato con il termine programma sanitario o tecnologia sanitaria si intende l'insieme dei mezzi tecnici e procedurali messi a disposizione dalla scienza e dalla ricerca agli operatori del settore sanitario per le loro scelte di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione.

La natura dei costi associata ad un determinato programma sanitario può essere di vario tipo. Si hanno i costi diretti, relativi all'acquisizione ed utilizzo della tecnologia e quelli derivanti da eventuali effetti collaterali correlati, i costi indiretti, quali costi associati ad esempio alla perdita di ore di lavoro, all'assistenza domiciliare e alla scarsa qualità della vita dei pazienti ed i costi intangibili che includono quantità come il dolore o la sofferenza di un paziente, variabili molto complesse da misurare. Una completa valutazione economica dovrebbe considerare l'insieme di questi costi, ma molto spesso l'ottica della valutazione incide sulle misure di costo ritenute opportune. In un'ottica di clinica, l'interesse è rivolto alle spese derivanti dalla fornitura di prodotti e di servizi assistenziali e

quindi ci si limita ad una valutazione dei costi diretti. In un'ottica di governo l'interesse è relativo alla gestione efficiente delle risorse, massimo livello assistenziale e maggiore popolazione assistita, considerando quindi i costi diretti e indiretti di produttività. Nell'ottica dell'assistito l'interesse è rivolto a costi e conseguenze sperimentate da pazienti ed è quindi opportuno valutare anche i costi intangibili. Allo stesso modo la scelta della misura di efficacia dipende dal problema di analisi. Esistono molti modi per misurare l'impatto di un intervento sanitario sulla salute globale di un singolo paziente: la mortalità o aspettativa di vita, la prevalenza di una patologia, misurazioni cliniche di disabilità, misure della qualità della vita derivate da questionari traducibili in opportune scale, ad esempio l'EuroQol.

La definizione di valutazione economica sopra descritta permette di classificare gli studi di economia sanitaria o di efficacia clinica pubblicati in letteratura. Quando viene analizzato un singolo intervento sanitario si parla di analisi descrittive che possono considerare solo gli esiti (outcome description), solo i costi (cost description) o entrambi (cost-outcome description). Se vengono confrontati almeno due interventi sanitari si può allora parlare di valutazione, come in precedenza si può eseguire una valutazione solo dell'esito clinico (efficacy or effectiveness evaluation), solo dei costi (cost analysis) o una completa valutazione economica nel caso siano considerati entrambi [8]. Le principali analisi di tipo economico sono brevemente descritte di seguito.

- Cost Analysis / Analisi di Costo. E' considerata una forma parziale di valutazione economica in quanto effettua delle valutazioni solo sui costi di uno o più interventi sanitari. E' quindi adatta per confrontare interventi sanitari che presentano la stessa efficacia clinica. Alcuni autori includono in questo tipo di analisi anche gli studi che effettuano una valutazione del costo totale di una patologia, "cost of illness" o "burden of disease".
- Cost-Effectiveness Analysis / Analisi di Costo-Efficacia. Prevede il confronto tra almeno due tecnologie che non presentano la stessa efficacia clinica. L'efficacia di una tecnologia viene generalmente misurata in termini di "anni vita guadagnati" per interventi terapeutici o "casi correttamente diagnosticati" per interventi diagnostici. Possono essere considerati uno o più outcome clinici in relazione ai costi. Il risultato è

di solito espresso in costo totale per misura di utilità, ad esempio costo per anno di aspettativa di vita guadagnato.

- Cost-Utility Analysis / Analisi di Costo-Utilità. E' una particolare forma di analisi di costo-efficacia che considera l'incremento di aspettativa di vita media corretto per la qualità della stessa. La più comune misura è il QALY (Quality Adjusted Life Years), un indicatore in grado di valutare l'efficacia clinica sia in termini quantitativi che qualitativi.
- Cost-Benefit Analysis / Analisi di Costo-Beneficio. In questo tipo di analisi anche gli outcome clinici sono valutati in termini monetari, basandosi sulla disponibilità a pagare (willingness to pay) per ricevere un determinato trattamento sanitario. Nella pratica pochi sono gli outcome clinici valutabili in termini monetari e l'analisi è fortemente influenzata dal tipo di questionario utilizzato per la valutazione della disponibilità individuale a pagare [9].

L'analisi di costo-utilità è preferita alle altre perché più generalizzabile, in quanto considerando come outcome / beneficio la qualità di vita oltre all'aspettativa di vita permette di confrontare anche interventi sanitari che operano su area cliniche diversi: ad esempio cardiovascolare vs oncologico. Non sempre è però possibile avere le informazioni disponibili per valutare l'outcome dell'analisi in QALY ed in Italia, attualmente, non esiste uno studio che abbia stimato i coefficienti per il calcolo del QALY ma si utilizzano coefficienti stimati per la popolazione inglese.

Qualsiasi tipo di valutazione economica che preveda il confronto di due o più interventi sanitari per poter essere utile al decisore finale deve dare una visione completa del problema decisionale. Diversi articoli e le linee guida del NICE forniscono indicazioni ben precise sui requisiti di una valutazione economica che sono brevemente descritti nel seguito [10]. Definito il problema decisionale, il primo passo è costituito dalla sintesi delle evidenze scientifiche disponibili. Questa fase implica un'accurata revisione della letteratura scientifica legata al problema decisionale. Le informazioni raccolte e l'obiettivo della valutazione definiscono il passo successivo dell'analisi, il tipo di modello decisionale. Quest'ultimo deve essere infatti costruito in modo da poter rispondere al problema decisionale e in modo da poter essere completato con le informazioni disponibili



in letteratura, analisi con dati aggregati. Se si dispone di dati non aggregati, “patient-level”, il modello può essere completato ricavando le informazioni utili dai dati stessi. L’HTA si basa principalmente su valutazioni economiche che considerano più evidenze scientifiche (dati aggregati), difficilmente sui risultati di un unico studio (dati a livello del singolo paziente), ma i risultati di un unico studio aggiungono informazioni alle evidenze scientifiche. La tipologia di dati disponibili influisce sui metodi di analisi applicabili per ottenere delle misure di sintesi del rapporto costi ed efficacia/benefici. I risultati di una buona valutazione economica devono essere riportati utilizzando una corretta misura di sintesi accompagnata da un’esplicita misurazione della variabilità che per il decisore finale sta ad indicare il grado di incertezza relativo alla possibile decisione adottata. Inoltre la valutazione deve fornire una quantificazione del costo associato ad una possibile decisione errata.

#### *L’uso di banche dati sanitarie amministrative in HTA*

La maggior parte delle evidenze scientifiche utilizzate in un processo di HTA emergono da clinical trial (gold standard). Uno dei maggiori limiti di tali tipologie di analisi è l’impossibilità di fornire una valutazione dei costi e benefici sul territorio e a lungo termine. Il NICE infatti afferma che le evidenze scientifiche devono basarsi sul confronto diretto o indiretto di clinical trial (RCT) ma anche di studi osservazionali. Le due tipologie di studio consentono infatti di avere una visione completa della materia in studio.

Negli ultimi anni si è registrato un crescente utilizzo di banche dati amministrative sanitarie nell’implementazione di studi osservazionali, in quanto, seppure ci sia molto da investire per superare le loro limitazioni, con le banche dati amministrative è possibile coprire una popolazione più o meno ampia e per lunghi periodi senza necessità di grossi investimenti in termini di tempo e denaro e consentendo un risultato più generalizzabile [11,12]. Le banche dati amministrative sono utilizzate anche negli studi di valutazione economico sanitaria come strumento aggiuntivo in quanto permettono di rilevare l’utilizzo reale di una tecnologia ed i costi ad essa legati. Tale fenomeno si è così diffuso che in alcuni paesi le agenzie preposte alla regolamentazione dell’HTA hanno prodotto delle linee guida, un esempio è quello dell’agenzia canadese CADTH [13].

In Italia dagli anni '90 si è ormai diffuso l'uso delle banche dati sanitarie amministrative negli studi osservazionali [14,15]. Tutte le aziende sanitarie dispongono infatti di un vasto patrimonio informativo costituito da archivi amministrativi che registrano informazioni relative a tutte le prestazioni assistenziali erogate da enti pubblici o accreditati ai cittadini nel territorio di competenza dell'azienda sanitaria e la storia anagrafica dei cittadini stessi. E' evidente che questi dati abbiano delle potenzialità che vanno ben oltre la semplice gestione amministrativa, consentendo di ricostruire la storia sanitaria delle persone, di verificare i processi di cura e prevenzione nella pratica clinica e di fare delle stime di tipo economico. Va però considerato che tali dati non essendo raccolti per scopi di ricerca devono essere analizzati prendendo in considerazione le loro limitazioni, infatti se l'accuratezza dei dati non è verificata può portare a bias di selezione o da informazione. Un altro tipo di bias che deve essere preso in considerazione è quello dovuto alla presenza di fattori confondenti poiché non è attuata alcuna randomizzazione.

Le banche dati sanitarie amministrative possono quindi essere un utile strumento nell'analisi economica per effettuare delle valutazioni di costo o delle valutazioni di costo-efficacia. I metodi di analisi devono però considerare le potenziali fonti di bias.

*Scopo. Un'analisi di costo-efficacia della terapia con statine nell'ambito della prevenzione secondaria dell'IMA*

L'obiettivo di questo lavoro è descrivere le metodologie di analisi statistica per la valutazione economica di costo-efficacia come parte essenziale dell'HTA e la loro applicazione quando si dispone di dati sanitari amministrativi. Nel dettaglio l'applicazione è orientata ad una valutazione di costo-efficacia del trattamento con statine nella prevenzione secondaria dell'infarto miocardico acuto (IMA). Il terzo rapporto del National Cholesterol Education program Adult Treatment Panel (NCEP ATP-III) pubblicato nel 2001 affermava, infatti che il trattamento ipocolesterolemizzante con statine pur essendo estremamente efficace, comporta costi aggiuntivi non trascurabili. Pertanto si suggeriva che i cut-off relativi alle raccomandazioni terapeutiche basate sull'efficacia fossero valutati anche in funzione degli standard comunemente accettati per il rapporto costo-beneficio [16]. Ad oggi molti studi hanno dimostrato che le statine sono costo-eficaci sia nella

prevenzione primaria che nella prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali. Una revisione sistematica di 31 studi randomizzati controllati eseguiti in UK nel 2007 ha ulteriormente affermato le potenzialità del trattamento con statine [17]. La generalizzabilità di tali risultati alla popolazione generale e alla reale pratica clinica resta comunque incerta: l'effetto delle statine potrebbe essere ridotto.

## **2. MATERIALI E METODI**

### **2.1. FONTE DEI DATI**

I dati utilizzati in questo studio sono estratti dalle banche dati amministrative sanitarie della Direzione Generale (D.G.) Sanità della Regione Lombardia. Negli ultimi anni la sanità pubblica ha iniziato ad avvalersi, per scopi amministrativi di gestione e controllo, di archivi computerizzati in cui vengono registrate le prestazioni sanitarie erogate dagli enti pubblici o privati accreditati oltre ad archivi anagrafici storici dei movimenti assistenziali dei cittadini. Le prestazioni vengono solitamente registrate in archivi dati separati chiamati flussi informativi. L'istituzione della maggior parte dei flussi informativi è regolata dal Ministero della Sanità e le D.G. Sanità delle Regioni sono gli attuatori della regolamentazione stabilita a livello ministeriale. Ogni regione ha anche l'autorità per identificare ulteriori banche dati sanitarie. La costituzione delle banche dati amministrative è delegata alle Aziende Sanitarie Locali (ASL). Di seguito i principali flussi informativi di interesse gestiti dalla D.G. Sanità della regione Lombardia.

- Anagrafe assistiti. Oltre a contenere informazioni anagrafiche dei cittadini assistiti in regione Lombardia, l'archivio prevede la storicizzazione delle variazioni relative a residenza e domicilio, scelta e revoca del medico, cancellazione dovuta a decesso o ad altri motivi.
- Anagrafe Medici. Archivio storico dei medici di medicina generale e dei pediatri. Vi sono informazioni relative all'ambulatorio gestito dal medico ed i dati anagrafici relativi ai medici.
- Scheda di dimissione ospedaliera (SDO). La SDO costituisce una rappresentazione sintetica delle informazioni amministrative e sanitarie relative ad ogni ricovero in strutture ospedaliere pubbliche e private accreditate della regione. In particolare, oltre alle caratteristiche demografiche del paziente, vi sono informazioni relative al motivo del ricovero (diagnosi principali e concomitanti di dimissione), alla tipologia di ricovero (urgenza, ordinario, day-hospital), ai trattamenti adottati (interventi chirurgici, procedure diagnostiche terapeutiche principali) e all'esito complessivo del

ricovero. Il flusso delle SDO extra-regione ha identiche proprietà ed include i dati relativi a ricoveri in strutture ospedaliere accreditate fuori dal territorio relativi a persone assistite in regione Lombardia.

- Farmaceutica. Sono presenti le prescrizioni farmaceutiche erogate nelle farmacie distribuite sul territorio lombardo previa presentazione della prescrizione medica su ricettario. Sono raccolte le prescrizioni relative a farmaci in fascia A e quelle relative agli ausili sanitari. Ogni medicinale erogato viene registrato sia con il codice di autorizzazione in commercio (AIC) che con il codice di classificazione anatomica terapeutica chimica (ATC). Il codice ATC è una stringa alfanumerica che suddivide i farmaci in 14 gruppi anatomici principali e successivi altri sottogruppi terapeutici e chimici, permettendo di assimilare farmaci con nomi commerciali e principi attivi diversi all'interno di gruppi omogenei.
- File F. Sono archiviate informazioni relative ai farmaci erogati direttamente dalle strutture di ricovero a pazienti non ricoverati. Contengono prescrizioni relative a: farmaci in fascia H, farmaci utilizzati in regime ambulatoriale, ma anche farmaci in fascia A indicati ai pazienti in dimissione o in casi particolari.
- Prestazioni ambulatoriali e di diagnostica strumentale. Presenta informazioni relative alle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale e di diagnostica strumentale erogate dal sistema sanitario regionale (SSR).
- Esenzioni. Archivio storico delle esenzioni per patologia o per reddito associate a ciascun assistito.

Date le potenzialità di questi dati nel campo della ricerca sanitaria la D.G. Sanità della Regione Lombardia in collaborazione con l'Università degli studi di Milano-Bicocca ha costruito una data warehouse, identificata come DENALI, in cui i principali flussi amministrativi sanitari dall'anno 2000 sono stati integrati ed organizzati per scopi di ricerca e programmazione sanitaria [18]. I flussi informativi sono infatti della banche dati a se stanti costruite avendo come perno la prestazione sanitaria o, per gli archivi storici, il cittadino o il medico di medicina generale. Di conseguenza non è del tutto semplice integrare le informazioni contenute nei flussi informativi che non hanno identificatori univoci del cittadino assistito. Nella data warehouse DENALI sono quindi stati

implementati metodi di record linkage di tipo probabilistico per integrare i flussi informativi e quindi ricostruire la storia sanitaria del cittadino nel rispetto delle regolamentazioni della privacy [19,20]. Nella DWH sono contenuti i flussi informativi storici, anagrafe assistito, anagrafe medici ed esenzioni ed i flussi SDO, farmaceutica, file F, prestazioni ambulatoriali e di diagnostica.

## **2.2. POPOLAZIONE IN STUDIO**

La popolazione in studio è costituita dai cittadini residenti o domiciliati in regione Lombardia che nell'anno 2003 sono ricoverati presso le aziende ospedaliere del territorio lombardo per un primo IMA. Dalla data warehouse DENALI dei flussi informativi sanitari della regione Lombardia sono stati identificati i soggetti che avevano un ricovero ospedaliero con data di ricovero compresa tra il 1 gennaio e il 31 dicembre 2003 e con codice di diagnosi ICD-9-CM (International Classification of Diseases, Ninth Version, Clinical Modification) per infarto miocardico acuto, 410.XX ad esclusione del 410.X2 in almeno una delle diagnosi di dimissione riportate nella SDO [21]. Sono stati esclusi dalla selezione i soggetti che nei tre anni precedenti il ricovero avessero avuto degli eventi di IMA. Non avendo a disposizione l'anamnesi clinica dei pazienti abbiamo cercato di ricostruire la storia sanitaria pregressa utilizzando i flussi informativi disponibili nella data warehouse dal 2000 al 2003. Quindi sono stati inclusi i soggetti domiciliati o residenti in Lombardia da almeno 3 anni prima del ricovero per IMA registrato nel 2003 e che nei tre anni non avessero ricoveri con le seguenti diagnosi 410.XX (IMA), 412.XX (IMA pregresso), 411.0X (sindrome post-infartuale), 429.7X (alcuni postumi di IMA non classificati altrove). Le diagnosi 412.XX, 411.0X, 429.7X sono state utilizzate come criterio di esclusione se riportate anche nel ricovero per IMA del 2003. Infine sono stati esclusi tutti i soggetti con un età inferiore ai 18 anni al momento del ricovero ed i soggetti con meno di 3 mesi di follow-up dopo la dimissione dal ricovero per primo evento di IMA al fine di garantire un sufficiente tempo di follow-up per la valutazione degli effetti e dei costi di una terapia farmacologica.

La popolazione individuata è stata seguita fino al 31 dicembre 2008 o alla data del decesso o di cancellazione dall'anagrafe assistiti per emigrazione fuori regione o

annullamento, informazione derivata dall'anagrafe assistito. Quindi sono stati estratti da DENALI tutti gli eventi sanitari appartenenti alla popolazione individuata nel periodo di follow-up 2003-2008.

### *Evento indice*

L'evento indice è costituito dal primo ricovero per IMA registrato nell'anno 2003 e da tutti i ricoveri avvenuti nei 3 giorni successivi alla data del primo ricovero: in tale modo abbiamo considerato come un unico evento tutti i possibili trasferimenti ospedalieri. I giorni intercorsi tra la data del primo ricovero e la data di dimissione dell'ultimo ricovero costituiscono la durata dell'evento indice, la degenza ospedaliera. La data di dimissione del ricovero indice rappresenta la data di inizio follow-up o entrata in studio.

I trattamenti chirurgici cardiovascolari (CV) eseguiti durante l'evento indice sono così identificati: by-pass aortocoronarico / CABG (ICD-9-CM 36.1X), angioplastica coronarica / PTCA (ICD-9-CM 36.01 – 36.02 – 36.03 – 36.05), Stent (ICD-9-CM 36.06). Si è inoltre indagato se i pazienti fossero stati sottoposti a tali interventi chirurgici anche nei tre anni precedenti l'evento indice, utilizzando le ospedalizzazioni.

Le comorbilità all'entrata in studio sono state identificate in base alla definizione di Charlson [22]. Le patologie considerate sono cardiopatia, malattie vascolari, malattie cerebrovascolari, demenza, malattie polmonari croniche, malattie del tessuto connettivo, ulcera, lievi malattie del fegato, diabete senza complicazioni, diabete con danneggiamento degli organi, ictus, malattie renali, tumore non metastatico – leucemia – linfoma, moderate o gravi malattie del fegato, tumore metastatico, AIDS – HIV. Tali patologie sono state identificate utilizzando i codici ICD-9-CM riportati nelle diagnosi di dimissione delle SDO relative ai ricoveri che compongono l'evento indice o a quelli registrati nel periodo precedente l'evento indice di durata pari a tre anni. La selezione dei codici ICD-9-CM utilizzata è quella proposta da Quan H et al [23]. Abbiamo calcolato sia il numero di comorbilità che l'indice di Charlson [22].

### *Test d'ipotesi*

Le differenze tra uomini e donne sono state testate utilizzando i test Chi-Quadro e Cochran-Mantel-Haenzel per l'aggiustamento per età, nel caso di variabili categoriche. Nel caso di variabili continue o discrete è stato effettuato il test delle mediane. I test per la differenza tra medie sono stati effettuati utilizzando l'analisi della varianza per variabili continue quali l'età, la distribuzione di Poisson nel caso di variabili conteggio quali il numero di comorbidità ed il test esatto di Wilcoxon per variabili discrete non aderenti alla distribuzione Poisson quali i giorni di follow-up ed il numero di interventi cardiovascolari. Quando possibile i test sono stati aggiustati per età.

### **2.3. TERAPIA FARMACOLOGICA CARDIOVASCOLARE**

Per ogni soggetto, sono state considerate tutte le prescrizioni farmaceutiche erogate sia nel periodo di tre anni precedente l'evento indice che nel follow-up, dalla data di inizio alla data di uscita. Per gli scopi di questa analisi abbiamo analizzato le prescrizioni relative ai principali farmaci di interesse cardiovascolare: farmaci usati nel diabete (codice ATC A10), antitrombotici (B01), terapia cardiaca (C01), antipertensivi (C02), diuretici (C03), vasodilatatori periferici (C04), vasoprotettori (C05), betabloccanti (C07), calcioantagonisti (C08), aceinibitori (C09), statine (C10AA) ed altri ipolipemizzanti (C10, escluso C10AA). In base alle linee guida ESC (European Society of Cardiology) sono stati selezionati i farmaci indicati nella prevenzione secondaria dell'IMA [24]: statine, antitrombotici, aceinibitori, betabloccanti e calcioantagonisti, per i quali è stata valutata la persistenza al trattamento. In aggiunta per il trattamento con statine è stata calcolata anche l'aderenza al trattamento. Di seguito è descritta la costruzione degli indicatori di persistenza ed aderenza al trattamento, in cui si assume che se una persona acquista il farmaco lo utilizzi.

La persistenza al trattamento è una misura dinamica che descrive la continuità della terapia. Un individuo che inizia un trattamento farmacologico in data  $t_0$  si definisce persistente al trattamento in data  $t_0+x$  se dopo  $x$  giorni non ha interrotto il trattamento. Un trattamento si definisce interrotto se il lasso di tempo tra due prescrizioni dello stesso principio attivo è superiore ad un periodo dato dal numero di giorni coperti dalle unità



posologiche prescritte, durata teorica, più un “periodo di grazia” in cui si assume che il soggetto sia coperto dal farmaco [25,26]. In questa analisi il periodo di grazia è stato posto pari a 30 ma l’analisi è stata ripetuta anche con periodo di grazia pari a 60 giorni. La durata teorica di una prescrizione è calcolata come unità posologiche prescritte diviso la dose media giornaliera, DDD (Defined Daily Dose) indicata dalla WHO. Nel caso in cui un soggetto tra la data  $t_0$  e la data  $t_0+x$  sia stato ricoverato per qualunque motivo, si assume che la terapia non abbia subito interruzioni durante la degenza, e pertanto la durata teorica della prescrizione è stata prolungata di un numero di giorni pari alla durata del ricovero. Se un soggetto riceve una prescrizione dello stesso principio attivo prima della fine teorica della prescrizione precedente, la prescrizione in oggetto è stata considerata sequenziale e non sostitutiva. Nel caso in cui la nuova prescrizione sia registrata nel periodo di grazia è stata considerata come sostitutiva. La persistenza al trattamento è classificata in SI/NO.

L’aderenza al trattamento è definita come la proporzione di giornate coperte dal trattamento nel periodo di follow-up ed è calcolata come rapporto tra numero di giorni con trattamento (numero di unità posologiche prescritte) e numero totale di giorni di follow-up [26,27]. Tale indicatore è denominato Medical Possession Ratio (MPR). L’aderenza al trattamento si considera buona se l’indice MPR è superiore all’80% [25,27]. In questo studio l’indicatore MPR è stato categorizzato in quattro classi: non trattato o nullo (0%), scarso (0-39%), moderato (40-79%), adeguato ( $\geq 80\%$ ). Le analisi sono state effettuate anche con una seconda classificazione: 0-9%, 10-39%, 40-79%,  $\geq 80\%$ .

I dati relativi alle prescrizioni farmaceutiche registrate nel periodo di tre anni precedente l’evento indice sono stati utilizzati per calcolare la persistenza e l’aderenza ai trattamenti indicati dalle linee guida ESC al momento dell’evento indice. Tali informazioni sono poi state utilizzate come possibili confondenti nelle analisi.

Per quanto riguarda l’analisi delle terapie farmacologiche nel follow-up, sono stati calcolati la frequenza d’uso di farmaci cardiovascolari, il numero medio e mediano di scatole prescritte e per i farmaci indicati dalle linee guida ESC il tempo alla prima prescrizione utilizzando le curve di Kaplan Meier. Per i soggetti che iniziavano un trattamento con statine, antitrombotici, aceinibitori, betabloccanti e/o calcioantagonisti dopo l’evento indice sono state individuate le curve relative al tempo alla prima

interruzione del trattamento. Gli indici di persistenza ed aderenza al trattamento sono invece stati considerati come indicatori tempo-dipendenti in quanto l'inizio della terapia con statine varia tra soggetti ed un soggetto può avere più periodi discontinui di persistenza al trattamento nel follow-up, così come l'aderenza al trattamento varia nel tempo.

#### *Test d'ipotesi*

Le differenze tra uomini e donne sono state testate utilizzando i test Chi-Quadro e Cochran-Mantel-Haenzel per l'aggiustamento per età, nel caso di variabili categoriche. Nel caso di variabili continue o discrete è stato effettuato il test delle mediane. I test per la differenza tra medie sono stati effettuati utilizzando la distribuzione di Poisson nel caso di variabili conteggio quali il numero di scatole, i test sono stati aggiustati per età. Nel caso dell'analisi del tempo ad un evento, curve di Kaplan Meier, sono stati utilizzati sia il Log-Rank test che il Wilcoxon.

## **2.4. OUTCOMES**

Il primo outcome considerato in questa analisi è rappresentato dalla mortalità generale. Tale informazione è estratta dall'anagrafe assistiti e quindi non abbiamo a disposizione informazioni relative alla causa del decesso. Inoltre sono stati considerati come outcome gli eventi successivi di IMA, angina pectoris, stroke e/o ischemia cerebrale transitoria (TIA) e rivascolarizzazione. Per definire questi eventi nel follow-up è stato utilizzato il database delle SDO ed è quindi chiaro che siamo in grado di individuare i soli episodi che hanno portato ad una ospedalizzazione degli individui. Nel dettaglio i nuovi episodi di IMA sono identificati da ricoveri registrati nel periodo di follow-up con almeno una diagnosi di dimissione con codici ICD-9-CM 410.XX escluso 410.X2, gli eventi per stroke e TIA sono identificati dai codici ICD-9-CM 430.XX – 436.XX in almeno una delle diagnosi di dimissione, gli eventi per angina pectoris dai codici ICD-9-CM 413.XX in almeno una delle diagnosi e le rivascolarizzazione dai codici ICD-9-CM 36.0X – 36.1X in almeno uno degli interventi eseguiti durante il ricovero riportati nelle SDO. Infine è stato considerato l'outcome complessivo, evento cardiovascolare (cardiovascular disease, CVD). Nella definizione degli eventi si è considerato che due ricoveri con la stessa diagnosi

registrati entro 3 giorni, differenza tra le date di ricovero inferiori a tre giorni, rappresentano un unico evento. Inoltre se due ricoveri sempre con la stessa diagnosi sono registrati entro 28 gg, il secondo in ordine temporale non è considerato come un nuovo evento ma come una riabilitazione del primo.

L'efficacia dell'utilizzo di statine nella prevenzione secondaria rispetto agli outcome sopra identificati è stata valutata con i modelli di Cox [28]. Per gli eventi cardiovascolari è stato considerato il primo evento registrato nel follow-up sia per tipologia di evento cardiovascolare sia complessivamente. La variabile indipendente "persistenza al trattamento con statine (SI/NO)" è stata inserita come variabile tempo-dipendente, in quanto l'inizio della terapia con statine varia tra soggetti ed un soggetto può avere più periodi discontinui di persistenza al trattamento nel follow-up [29]. Le covariate inserite nei modelli come aggiustamento sono: età, genere, durata dell'evento indice, numero di interventi CV eseguiti e numero di comorbidità all'entrata in studio, terapia con statine in atto al momento dell'evento indice (SI/NO) nel follow-up. La persistenza ad altre terapie indicate nella prevenzione secondaria dell'IMA è stata introdotta nei modelli come variabile tempo-dipendente e sono stati valutati gli effetti dell'azione combinata di più terapie inserendo nel modello anche le interazioni. Uno studio francese mostra, infatti, come la terapia combinata con statine, betabloccanti e antitrombotici riduca la mortalità ad un anno rispetto all'utilizzo dei singoli principi attivi [30]. Nel caso in cui l'assunto di proporzionalità dei rischi non fosse rispettato, i modelli sono stati costruiti stratificando per le variabili che non rispettavano il vincolo.

L'effetto dell'aderenza alla terapia con statine nella prevenzione secondaria è stato valutato con i modelli di Cox sopra indicati sostituendo la variabile tempo-dipendente "persistenza al trattamento con statine" (SI/NO), con la "proporzione di giorni coperti da statina (MPR)" dall'inizio del follow-up come variabile categorica tempo-dipendente.

Sono riportati i rischi relativi con rispettivi intervalli di confidenza al 95% per l'analisi che considera come periodo di grazia per la definizione della persistenza al trattamento 30 giorni e come classificazione dell'aderenza: 0%, 0-39%, 40-79%,  $\geq 80\%$ . Le analisi sono state effettuate considerando anche un periodo di grazia di 60 giorni e una diversa classificazione dell'aderenza.

## 2.5. SERVIZI SANITARI - COSTI E CONSUMI

La valutazione economica in questo studio si basa sulla stima dei costi diretti nella prospettiva del sistema sanitario nazionale. Sono stati presi in considerazione i costi relativi ai ricoveri ospedalieri, ai farmaci erogati dalle farmacie o dalle aziende ospedaliere, agli ausili sanitari ed i costi delle prestazioni ambulatoriali. E' stato calcolato sia il costo complessivo che il costo per ciascuna categoria di prestazioni sanitarie, inoltre all'interno di ciascuna categoria è stata individuata la sottocategoria riferita al campo cardiovascolare. Per le categorie individuate sono stati calcolati anche i consumi medi annui che nel caso di farmaci si traducono in numero di scatole acquistate.

I ricoveri cardiovascolari sono stati identificati utilizzando il DRG (diagnosis-related group classification): malattie e disturbi del sistema cardiocircolatorio (104 -145, 514-518) ed altri interventi vascolari (478,479). I farmaci cardiovascolari sono quelli identificati precedentemente: farmaci usati nel diabete (ATC A10), antitrombotici (B01), terapia cardiaca (C01), antipertensivi (C02), diuretici (C03), vasodilatatori periferici (C04), vasoprotettori (C05), betabloccanti (C07), calcioantagonisti (C08), aceinibitori (C09), statine (C10AA) ed altri ipolipemizzanti (C10, escluso C10AA). Mentre le prestazioni ambulatoriali inerenti il campo cardiovascolare sono state identificate con l'aiuto di un medico. L'elenco delle prestazioni può essere fornito su richiesta.

Il costo è espresso in costo medio annuo e rispettivi intervalli di confidenza. Per la stima dei costi è stato utilizzato uno stimatore con correzione per dati censurati. Parte dei pazienti selezionati infatti abbandonano lo studio prima del termine del periodo di follow-up e quindi potrebbe essere inappropriato l'utilizzo di una semplice media campionaria in quanto potrebbe sottostimare i costi [31]. Questo problema è stato affrontato in letteratura a partire dal 1995. Inizialmente furono applicate le tecniche di analisi della sopravvivenza [32,33] ma si dimostrarono inappropriate in quanto assumevano l'indipendenza tra costo e censoring, quando questa condizione non è quasi mai rispettata se si analizzano i costi. Nel 1997 furono introdotti degli stimatori che però erano ancora strettamente legati al pattern del censoring nello studio [34]. Solo nel 2000 Bang and Tsiatis [35] formalizzarono degli stimatori consistenti indipendentemente dal pattern del censoring e con varianza calcolabile analiticamente. La famiglia degli stimatori proposti da Bang and Tsiatis include

due tipi di stimatori: uno stimatore semplice che esclude la storia dei costi per le persone censurate ed un altro gruppo di stimatori, identificati come *partitioned estimators* che includono anche il costo per i censurati prima del periodo di censura. Quest'ultimo gruppo di stimatori permette di non perdere informazioni. Di seguito si descrive brevemente come funziona il *partitioned estimator*.

Siano  $M$  la variabile casuale che rappresenta il costo totale associato ad un paziente durante uno specifico intervallo temporale,  $T$  la variabile casuale che descrive il tempo,  $L$  il massimo tempo di follow-up,  $\mu = E[M]$  il costo medio per l'intero periodo di follow-up;  $C$  il tempo al censoring;  $K(u) = pr(C > u)$  la funzione di sopravvivenza al censoring. Se suddividiamo il tempo di follow-up  $(0, L]$  in  $H$  sottointervalli  $(t_j, t_{j+1}]$ , con  $j=0, \dots, H-1$ , allora lo stimatore del costo medio può essere così espresso:

$$\hat{\mu}_P = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{H-1} \frac{\Delta_i^j \{M_i(t_j) - M_i(t_{j-1})\}}{\hat{K}_j(T_i^j)}$$

dove  $n$  è il numero di soggetti inclusi nella coorte;  $M_i(t_j)$  il costo cumulato sino al tempo  $t_j$  per il soggetto  $i$ ;  $\Delta_i^j = I\{\min(T_i, t_j) \leq C_i\}$ , dove  $I$  è la funzione indicatore e  $\hat{K}_j(T_i^j)$  è lo stimatore di Kaplan Meier della funzione di sopravvivenza del censoring nel  $j$ -esimo intervallo. Il vantaggio di questo metodo sta nel fatto che il soggetto è considerato non censurato nell'intervallo  $j$ -esimo se il tempo al censoring è maggiore del minimo tra  $T_i$  e  $t_j$ . Gli intervalli di confidenza possono essere stimati con metodo analitico o utilizzando il metodo bootstrap. In questo caso è stato utilizzato il metodo bootstrap.

## 2.6. METODI PER LA VALUTAZIONE DI COSTO - EFFICACIA IN SANITA'

La valutazione di costo-efficacia in sanità si concentra sulla stima congiunta dei costi derivanti dall'utilizzo di una particolare tecnologia sanitaria, in luogo di una alternativa, con riferimento ad una opportuna misura di efficacia/efficienza clinica, non misurata in termini monetari. Si utilizza il termine "efficacia" clinica se il contesto della valutazione è quello della pratica clinica corrente, soggetto a condizioni non sperimentali ed "efficienza" se il contesto considerato è un setting sperimentale. L'analisi di costo-efficacia è solitamente svolta in un ottica di governo, in una prospettiva di allocazione ottimale delle risorse; sono quindi considerati i costi diretti ed indiretti.

### 2.6.1. Le misure

L'analisi di costo-efficacia richiede che per ogni alternativa sia possibile valutare il costo per unità di efficacia (outcome clinico); sarà preferita a parità di efficacia l'alternativa con costo unitario minore o, a parità di costo, l'alternativa con il flusso massimo di efficacia.

La misura maggiormente utilizzata in letteratura è il rapporto incrementale di costo-efficacia, Incremental Cost Effective Ratio [36],  $ICER = \frac{\Delta_C}{\Delta_E} = \frac{\bar{c}_1 - \bar{c}_0}{\bar{e}_1 - \bar{e}_0}$  con  $\bar{c}$  costo medio

associato all't-esimo trattamento ed  $\bar{e}$  sintesi media di efficacia clinica. Entrambi i termini del rapporto, numeratore e denominatore sono espressi come differenza dal trattamento standard. Può essere interpretato come incremento nel costo unitario associato al trattamento derivante dall'adozione del programma t=1 in luogo del programma t=0. La valutazione dei possibili risultati dell'ICER è rappresentata nel piano di costo-efficacia, un diagramma in cui sull'asse delle ascisse è riportata la differenza nell'efficacia dei trattamenti esaminati e sull'asse delle ordinate è riportata la differenza nei costi (Figura 1, 37). I due assi dividono il piano in quattro quadranti. Nell'origine, punto di equivalenza tra gli interventi considerati in termini di costi ed efficacia, passa la retta  $\Delta_c = \lambda \Delta_e$  che divide i quadranti I e III, dove  $\lambda$  è una soglia di accettabilità in grado di mettere sulla stessa scala costi ed efficacia / efficienza ed è definita come willingness to pay; il decisore è disposto a

pagare  $\lambda$  unità di denaro per ottenere un'unità di efficacia. Il primo quadrante (I) corrisponde alla situazione in cui il nuovo trattamento è più efficace e più costoso rispetto allo standard. In questo caso il nuovo trattamento è attuabile se l'incremento di efficacia è ottenuto a fronte di un incremento di costo ritenuto sostenibile da parte del decisore, ovvero  $ICER < \lambda$  (Ia). Nel caso in cui  $ICER \geq \lambda$  il nuovo intervento pur essendo più efficace non è sostenibile (Ib). Il secondo quadrante (II) corrisponde alla situazione in cui il nuovo intervento terapeutico è più efficace e meno costoso rispetto allo standard, in questo caso si parla di trattamento dominante, cioè di una condizione di assoluta superiorità nei confronti della terapia di riferimento precedente. Il terzo quadrante (III) rappresenta il caso in cui il nuovo trattamento è meno efficace e meno costoso rispetto allo standard: in questo caso la sua accettabilità è questionabile e dipende da quanto si è disposti a ridurre la validità dell'intervento terapeutico allo scopo di contenere i costi della sua erogazione. Quindi se  $ICER \geq \lambda$  il programma di riferimento è sostenibile, se  $ICER < \lambda$  il programma di riferimento non è attuabile. Il quarto quadrante (IV) corrisponde alla situazione in cui il nuovo trattamento è meno efficace e più costoso rispetto allo standard e in questa circostanza esso è da ritenersi inaccettabile. Gli interventi sanitari che sono dominati da altri interventi possono essere esclusi dalla rappresentazione sul piano di costo-efficacia in quanto non potranno mai essere degli interventi costo-efficaci. Un trattamento si dice dominato se ha minor efficacia e costi più elevati di un altro intervento. Sul piano di costo-efficacia o anche calcolando l'ICER rispetto al trattamento precedente dopo aver ordinato i trattamenti in ordine crescente di efficacia o di costo si possono identificare i trattamenti soggetti a "dominanza estesa" che come prima non potranno mai essere costo-efficaci, ma esiste un trattamento e/o una copia di trattamenti, la cui combinazione risulta più efficace a minor costo. Tali trattamenti hanno un più alto ICER rispetto ad un intervento con maggior efficacia.

L'ICER è un indicatore di difficile interpretazione in quanto dipende dal segno di  $\Delta_e$  e  $\Delta_c$ , anche dal piano di costo-efficacia si nota che l'area del grafico in cui il nuovo programma è preferibile al programma standard è associata sia a valori positivi che a valori negativi. Tale circostanza richiede molta attenzione nella costruzione degli intervalli di confidenza di tale misura oltre a problemi legati al fatto che lo stimatore è un rapporto di

due variabili [38]. Molto spesso si preferisce rappresentare quindi i risultati utilizzando una riformulazione dell'ICER, quale il beneficio incrementale netto che può essere espresso sia in termini monetari (Incremental Net Monetary Benefit),  $INMB = \lambda \Delta_e - \Delta_c$ , sia in unità di efficacia / efficienza (Incremental Net Health Benefit)  $INHB = \Delta_e - (\Delta_c / \lambda)$  [39]. In entrambi i casi il nuovo trattamento sarà preferito allo standard se il beneficio incrementale netto è maggiore di 0. In generale tali misure vengono indicate come Incremental Net Benefit (INB) e molto spesso ci si riferisce alla sua espressione in termini monetari che è più utilizzata. Nel seguito quando si farà riferimento a INB si intende la formulazione in termini monetari. L'INB è preferito all'ICER oltre che per la sua più semplice interpretazione per la sua forma lineare. Infatti solo per il beneficio incrementale netto vale la relazione  $INB = NB_1 - NB_0$ , dove  $NB_t$  è il beneficio netto per l' $t$ -esimo trattamento, vale a dire  $NB_t = \lambda e_t - c_t$ , espresso in termini monetari. Questa caratteristica permette di calcolare la varianza dello stimatore come semplice combinazione di variabili casuali. Willian [40] ha introdotto un'altra misura data dalla probabilità che un individuo abbia beneficio incrementale netto positivo,  $\theta(k) = \Pr(INB > 0)$ . Può essere interpretata come la proporzione di soggetti appartenenti alla popolazione con beneficio incrementale netto positivo. O'Hagan e Stevens in una pubblicazione scientifica argomentano che il solo stimatore proposto da Willan non sia informativo per le decisioni di politica sanitaria, ma che possa essere utilizzato come informazione aggiuntiva della distribuzione del beneficio incrementale netto nella popolazione [41].

Le misure sopra descritte sono stimatori di parametri ignoti, a cui devono essere applicati opportuni metodi di inferenza statistica. In letteratura molti autori presentano metodi per il calcolo degli intervalli di confidenza dell'ICER [42-49] e dell'INB [39,50] secondo un approccio frequentista. Vi sono anche molti esempi di inferenza bayesiana su tali stimatori [51-54]. L'inferenza dello stimatore del beneficio incrementale netto è più intuitiva e semplice, si esegue una verifica dell'ipotesi considerando come ipotesi nulla  $INB < 0$  [55]. In letteratura l'inferenza sugli stimatori è rappresentata utilizzando la Cost Effectiveness Acceptability Curve (CEAC) che descrive la probabilità che il trattamento sia costo-efficace al variare di  $\lambda$ , willingness to pay, che in termini di beneficio incrementale netto si traduce nella probabilità che l'INB sia maggiore di 0 al variare della



costante  $\lambda$ . Molti autori argomentano che tale concetto possa appartenere solo ad un approccio di tipo bayesiano poiché si assegna una distribuzione di probabilità a parametri ignoti. Esiste anche un dibattito sulla corretta interpretazione di tale curva che comunque sembra essere la rappresentazione dei risultati più diretta per rispondere ai decisori di politica sanitaria. In un unico grafico possono essere rappresentate le CEAC per ogni intervento sanitario preso in considerazione in relazione ad un unico intervento standard ( $t=0$ ), da cui si può identificare la Cost-Effectiveness Acceptability Frontier (CEAF), frontiera che individua l'intervento sanitario con maggiore probabilità di essere costo efficace al variare del budget sanitario disponibile ( $\lambda$ , willingness to pay). Molti studi di costo-efficacia in letteratura assumono che la distribuzione di probabilità di costi ed efficacia segua una distribuzione normale, sebbene sia noto che sia la distribuzione dei costi che quella degli outcome siano spesso asimmetriche. In alternativa si utilizza un approccio non parametrico di stima quale il bootstrap. O'Hagan e Stevens sottolineano l'importanza di specificare correttamente il modello di distribuzione dei dati [56].

Un altro indicatore che dovrebbe aiutare i decisori finali nella scelta dell'intervento sanitario da adottare è l'Expected Value of Perfect Information (EVPI). Tale indicatore è importante in quanto permette di capire se è possibile rischiare di prendere una decisione con le informazioni disponibili. Come introdotto in precedenza i risultati ottenuti sono affetti da variabilità, da incertezza ed è quindi possibile prendere una decisione errata a cui sono poi legati dei costi. Quindi per un decisore è sicuramente importante sapere quali siano i rischi a cui va incontro. Tale indicatore stima la perdita di opportunità che si ha prendendo una decisione con le evidenze scientifiche disponibili, come differenza tra il valore atteso del beneficio incrementale netto nel caso di informazione perfetta ed il valore atteso del beneficio incrementale netto con le informazioni disponibili,  $EVPI = E_{\theta} \max_j INB(j, \theta) - \max_j E_{\theta} INB(j, \theta)$ . Esiste anche un indicatore che permette di calcolare se è utile investire in ulteriori ricerche prima di prendere una decisione ed è l'Expected Value of Distributional Information (EVDI) o l'Expected Value of Perfect Parameter Information (EVPPI). Tale indicatore considera anche la variabilità dei parametri della distribuzione ed è quindi più legato ad un approccio di tipo bayesiano all'analisi.

Il metodo di stima delle misure di costo-efficacia dipende dalla tipologia dei dati a disposizione: dati aggregati o “patient-level data”. Nel primo caso è solo possibile procedere con modelli decisionali, nel secondo caso è possibile utilizzare anche metodi di regressione, introdotti recentemente [38,57].

### **2.6.2. Aggregated data – modelli decisionali**

La scelta del modello decisionale corretto è un passo chiave nelle valutazioni di economia sanitaria. Solo negli ultimi anni molta attenzione è stata rivolta alla corretta scelta del modello decisionale e alle conseguenze di tale scelta [58-62]. Karnon attribuisce tale fatto al limitato range di modelli decisionali utilizzati dagli economisti sanitari [63]. Una revisione del 1997 [64] dei modelli decisionali utilizzati in economia sanitaria riporta che su 199 articoli, il 64% utilizzavano alberi decisionali (decision tree), il 36% modelli di Markov (Markov models or extended Markov Chain) e solo il 2% Discrete Event Simulation (DES) models. Di seguito sono riportate le caratteristiche principali dei modelli decisionali utilizzabili in economia sanitaria.

Gli alberi decisionali sono forse lo strumento più semplice per rappresentare graficamente i possibili interventi sanitari ed i possibili esiti, vale a dire i percorsi clinici di una patologia. La scelta tra possibili interventi sanitari è rappresentata con un nodo decisionale e per ciascun intervento sono rappresentati i possibili esiti con le probabilità ad esso associate. Le probabilità associate a ciascun esito ed i costi sono quantificati nel processo di quantificazione del modello decisionale utilizzando dati aggregati pubblicati in letteratura o patient-level data se disponibili. Gli alberi decisionali sono adatti per modellare eventi sequenziali in un definito periodo di tempo e poco flessibili nel caso di possibili ricorrenze di un evento nel tempo. Sono quindi poco adatti per modellare il percorso di malattie croniche caratterizzate da complicazioni, ricadute e mortalità durante lunghi periodi temporali. In tali situazioni sono più adatti i modelli di Markov, la cui componente essenziale sono gli “stati”, non i percorsi clinici, e le probabilità si riferiscono alla probabilità di passare ad un altro stato o di rimanere nello stesso in un ciclo temporale definito. Costi ed outcome sono associati a ciascuno stato.

Una delle assunzioni dei modelli di Markov è che le probabilità di transizione sono costanti nel tempo e non sono influenzate dalla storia precedente. L'utilizzo delle catene di Markov permette di considerare probabilità di transizione tempo-dipendenti. Solitamente tali modelli vengono utilizzati quando si hanno a disposizione dati non aggregati perché è possibile stimare le probabilità di transizione in funzione del tempo attraverso l'analisi della sopravvivenza. Si utilizzano modelli esponenziali quando è possibile ipotizzare che gli hazard siano costanti nel tempo oppure si utilizza una distribuzione Weibull.

Un altro tipo di modelli decisionali recentemente introdotti sono i DES, sono modelli molto simili alle catene di Markov, in cui i pazienti si spostano nei vari stati del modello quando sperimentano un evento a qualsiasi tempo discreto. In particolare l'occorrenza di un evento per il soggetto innesca il movimento del soggetto nel modello stesso investigando gli eventi successivi per lo stesso soggetto. L'applicazione delle catene di Markov e dei modelli DES in uno studio ha fornito risultati molto simili [63]. Tale studio concludeva inoltre che l'approccio con modelli DES è molto più flessibile ma richiede anche tempi computazionali più elevati ed è quindi conveniente utilizzare tale modello solo in situazioni molto complesse.

Tutti i modelli decisionali richiedono la simulazione di una coorte di pazienti o la simulazione del percorso clinico o del percorso di transizione tra stati di un singolo paziente per volta. Vale la pena di utilizzare simulazioni a livello del singolo paziente in situazioni che richiedono più flessibilità, ad esempio probabilità di transizione tempo-dipendenti, influenza della storia clinica pregressa sulla prognosi della patologia, switching del trattamento, differenti caratteristiche dei pazienti al baseline.

#### *Compilazione dei modelli decisionali*

Una volta individuato il modello decisionale da utilizzare è necessario "popolare" il modello cioè quantificare le misure di efficacia e di costo. Due sono gli approcci possibili: utilizzare le evidenze scientifiche riportate in letteratura e quindi dati aggregati o utilizzare dati non aggregati, patient-level data. Nel primo caso è necessario eseguire una metanalisi degli studi individuati tramite una completa revisione della letteratura per identificare le quantità che servono per completare il modello decisionale. Esistono anche in questo caso

diversi tipi di metanalisi, più o meno appropriate a seconda del contesto applicativo: effetti fissi, effetti random, meta regression, direct treatment comparison, network meta-analysis for indirect treatment comparison, mixed treatment comparison. Questi metodi non sono qui approfonditi in quanto non oggetto del presente lavoro.

Nel caso si disponga di dati non aggregati, è possibile procedere utilizzando i dati per stimare le quantità che caratterizzano il modello decisionale.

### **2.6.3. Patient-level data – modelli di regressione**

Se si dispone di dati a livello di paziente è possibile effettuare una valutazione di costo-efficacia sulla popolazione studiata, senza effettuare simulazioni. In questo caso l'interesse del ricercatore è improntato alla corretta quantificazione dei costi e dell'outcome medi, quest'ultimo inteso come misura dell'efficacia / efficienza. La media campionaria è la misura di sintesi più appropriata in quanto sia i costi che gli outcome presentano solitamente delle distribuzioni asimmetriche. La stima della varianza della media può quindi essere utilizzata per rappresentare l'incertezza della decisione finale. L'inferenza statistica sui costi e sull'efficacia può essere effettuata utilizzando dei test non parametrici, la trasformazione logaritmica dei costi oppure il metodo di stima non parametrico bootstrap nell'ambito dell'analisi frequentista.

#### *Regressione lineare*

Recentemente in letteratura si sta diffondendo un approccio per la valutazione di costo-efficacia con dati non aggregati basato sulla regressione lineare [38,57]. I fondamenti teorici della regressione lineare vengono qui dati per assodato. La misura di costo-efficacia utilizzata nel modello di regressione è l'INB proprio per la sua forma lineare. Il metodo consiste nel calcolare per ogni individuo il NB ed effettuare una regressione lineare con il NB come variabile dipendente. Supposto di avere  $j= 1 \dots N$  soggetti e di voler confrontare due trattamenti,  $t=1$  e  $t=0$ , il modello può essere così formulato.

$$NB_j = \alpha + \delta t_j + \varepsilon_j$$

La stima del parametro di regressione  $\delta$  è la stima dell'INB del trattamento 1 verso il trattamento 0 nella popolazione. Tale modello può essere generalizzato anche al confronto

di più trattamenti verso il trattamento standard, utilizzando variabili dummy di trattamento. L'intervallo di confidenza dell'INB corrisponde quindi all'intervallo di confidenza del parametro di regressione  $\delta$  ed è possibile costruire la CEAC utilizzando il p-value del test effettuato per la significatività del parametro stesso. In particolare se la stima di  $\delta$  è un valore positivo allora la probabilità che il trattamento sia costo-efficace è data da  $1 - p/2$ , se la stima è negativa da  $p/2$  [65].

Una delle proprietà della regressione è quello di poter aggiungere al modello variabili relative a probabili confondenti e quindi correggere la stima dell'INB. Date  $K$  covariate il modello può essere così scritto:

$$NB_j = \alpha + \delta t_j + \sum_{k=1}^K \beta_k x_{kj} + \varepsilon_j$$

Inoltre è possibile valutare come la stima dell'INB varia in particolari sottogruppi della popolazione inserendo nel modello le interazioni tra la variabile che individua i sottogruppi di popolazione e la variabile che indica il trattamento.

$$NB_j = \alpha + \delta t_j + \sum_{k=1}^K \beta_k x_{kj} + t_j \sum_{k=1}^K \gamma_k x_{kj} + \varepsilon_j$$

La stima del parametro  $\gamma_k$  indica come la stima dell'INB varia nei sottogruppi di popolazione. L'analisi di regressione semplice può anche essere estesa ad un modello di regressione multilevel in grado di considerare e valutare le differenze tra diversi centri in studi multicentrici [66].

Le principali assunzioni del modello di regressione sono: il numero di soggetti deve essere maggiore del numero di variabili esplicative, le variabili esplicative del modello devono essere libere da errori di misurazione, le osservazioni  $NB_j$  devono essere indipendenti ed infine l'omoschedasticità degli errori  $\varepsilon_j$ . In tal caso il metodo dei minimi quadrati per la stima dei parametri di regressione fornisce delle stime corrette, consistenti ed efficienti. Nel caso in cui l'omoschedasticità non sia rispettata il metodo di stima fornisce stime non efficienti ed è quindi necessario adottare il metodo di stima dei minimi quadrati generalizzato (GLS). Lo stimatore del parametro  $\delta$  segue una distribuzione normale, se si assume che gli errori  $\varepsilon_j$  seguano la distribuzione normale [67].

Utilizzando la regressione lineare si ipotizza che il beneficio netto abbia una distribuzione normale e che la relazione con il trattamento sia di tipo lineare. In realtà l'INB è una combinazione lineare pesata di costi ed outcome clinico, due fenomeni spesso asimmetrici. Quindi per  $\lambda$  piccoli i test che si basano sulla normalità potrebbero non essere validi [38]. La generalizzazione di tale approccio ai modelli lineari generalizzati (GLM) può superare queste barriere. In tali modelli si assume che il modello lineare sia legato alla variabile di risposta tramite una funzione link  $g$ ,  $E(Y) = g^{-1}(\mathbf{X}\bar{\beta})$  e che la varianza delle misurazione della variabile di risposta sia una funzione della media. Lo stimatore dei parametri di un modello GLM si distribuisce come una variabile normale multivariata [67]. È vero però che in letteratura nel campo dell'analisi di costo-efficacia spesso si preferisce utilizzare la regressione lineare per la più semplice interpretazione dei risultati.

#### *Seemingly Unrelated Regression*

Una critica che spesso viene fatta all'INB è che dipende dal parametro  $\lambda$ , willingness to pay, e di conseguenza alcuni autori hanno introdotto l'utilizzo di particolari modelli di regressione, Seemingly Unrelated Regression (SUR), nell'analisi di costo-efficacia [57]. La SUR fu introdotta per la prima volta da Zellner nel 1962 ed è molto usata nel campo dell'econometria [68]. Può essere vista come una generalizzazione delle regressione lineare in quanto composta da due o più equazioni di regressione, ciascuna con una sua variabile dipendente e variabili esplicative che possono essere diverse tra equazioni. Ciascuna equazione è una regressione lineare a se stante ma gli errori delle equazioni sono tra loro correlati. Supposto di avere  $i=1..M$  numero di equazioni,  $j=1..N$  indice dell'osservazione e  $\bar{x}_i$  vettore di  $K$  variabili esplicative, il modello può essere così formulato:  $y_{ij} = \bar{\beta}_i \bar{x}'_{ij} + \varepsilon_{ij}$  con  $\beta_i$  vettore dei parametri di regressione, equivalente alla forma matriciale  $\mathbf{Y}_i = \mathbf{X}'_i \boldsymbol{\beta} + \mathbf{U}_i$ . Le assunzioni del modello sono: per ciascuna equazione  $i$  la matrice  $\mathbf{X}_i$  è di rango pieno  $K$ , gli errori  $\varepsilon_i$  sono i.i.d. con media zero ed omoschedastici. Infine la matrice di varianze e covarianze tra gli errori  $\varepsilon_i$  è definita positiva e l'elemento  $(i,t)$  della matrice rappresenta la covarianza tra gli errori delle diversi equazioni. Diversi sono i metodi di stima dei parametri che possono essere applicati, i più conosciuti sono il metodo dei minimi quadrati (OLS) ed il metodo dei minimi quadrati generalizzato (GLS).

Nel primo caso il metodo fornisce stime corrette ma non efficienti in quanto non tiene conto della correlazione tra gli errori delle diverse equazioni. Esistono delle eccezioni in cui il metodo OLS fornisce stime efficienti e sono: il caso in cui le variabili esplicative nelle diverse equazioni considerate siano identiche ed il caso in cui gli errori siano effettivamente non correlati [57]. Il metodo dei minimi quadrati generalizzato (GLS) fornisce stime efficienti. Inoltre per N che tende all'infinito le stime dei parametri di regressione seguono una distribuzione normale. Quando il numero di osservazioni è molto più grande rispetto al numero di equazioni, l'approssimazione alla variabile casuale normale è valida.

Willan et al utilizzano tale metodologia nel campo dell'economia sanitaria per poter stimare separatamente le quantità utili per il calcolo delle misure di costo-efficacia, vale a dire il  $\Delta$  dei costi ed il  $\Delta$  della misura di efficacia / efficienza [57]. Il modello è quindi costituito da due equazioni, una con variabile dipendente il costo accumulato da ciascun soggetto e l'altra la misura di efficacia. Le variabili esplicative del modello comprenderanno anche la variabile indicatrice del trattamento T, con  $j=1\dots J$  numero di soggetti.

$$c_j = \varphi_0 + \delta_c t_j + \sum_{k=1}^{K_c} \varphi_k x_{kj} + \varepsilon_{cj}$$

$$e_j = \varphi_0 + \delta_e t_j + \sum_{k=1}^{K_e} \vartheta_k w_{kj} + \varepsilon_{ej}$$

Le  $K_c$  variabili  $x$  costituiscono le variabili di aggiustamento per il modello dei costi e le  $K_e$  variabili  $w$  quelle per il modello dell'efficacia. Infine  $\begin{pmatrix} \varepsilon_{cj} \\ \varepsilon_{ej} \end{pmatrix}$  sono i.i.d. con media  $\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$  e matrice di varianze e covarianze  $\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_c^2 & \sigma_{ce} \\ \sigma_{ec} & \sigma_e^2 \end{pmatrix}$ . Il parametri  $\delta_c$  e  $\delta_e$  sono rispettivamente le stime di  $\Delta_c$  e  $\Delta_e$ , utili per il calcolo sia dell'ICER che dell'INB ed i loro intervalli di confidenza. Anche con questo approccio è possibile valutare come la stima di costo-efficacia varia in particolari sottogruppi della popolazione inserendo nel modello le interazioni tra la variabile che individua i sottogruppi di popolazione e la variabile che indica il trattamento.

Il principale vantaggio di questa metodologia è la possibilità di poter modellare indipendentemente i costi e l'efficacia / efficienza dei trattamenti. Inoltre anche se nelle due equazioni sono utilizzate le stesse variabili esplicative, il metodo ha il vantaggio di considerare la distribuzione congiunta nei test d'ipotesi. Rimangono le limitazioni relative all'utilizzo della regressione lineare per modellare i dati relativi ai costi che solitamente presentano una distribuzione asimmetrica. Willan et al hanno eseguito delle simulazioni per verificare la variazione delle stime quando le assunzioni della regressione lineare sono violate e la loro conclusione è che si ottengono intervalli di confidenza leggermente conservativi [57]. Rimane però aperta la possibilità di esplorare l'utilizzo della regressione lineare generalizzata. Infine l'applicazione dei modelli SUR per la stima di costo-efficacia è stata qui presentata nel caso di dati non censurati, successivamente alla pubblicazione di Willan molti autori hanno proposto di utilizzare metodi per correggere le stime dei parametri di regressione dall'effetto della censura, tra cui l'inverse probability weighting [69,70].

#### *Generalized Estimating Equation (GEE)*

I metodi di regressione sino ad ora descritti assumono l'indipendenza delle misurazioni e non sono, quindi, appropriati nel caso in cui si vogliano analizzare dei dati di tipo longitudinale. In questo caso si dispone solitamente di misure ripetute nel tempo per la stessa unità sperimentale e di conseguenza le misurazioni dell'outcome sono tra loro correlate [71,72]. Nell'analisi statistica è quindi importante tener conto di questa correlazione, in quanto si otterrebbero stime errate della varianza e di conseguenza i risultati inferenziali potrebbero non essere corretti [72]. In particolare l'utilizzo dei metodi classici di regressione che assumo l'indipendenza delle osservazioni, implica una sottostima dell'errore standard per variabili esplicative tempo-indipendenti ed una sovrastima per variabili tempo-dipendenti [67].

Liang and Zeger nel 1986 hanno introdotto una generalizzazione dei metodi classici di regressione in grado di considerare la correlazione tra misure [73,74]. Tali modelli vengono indicati come generalized estimating equation (GEE) e possono essere visti come un'estensione dei modelli lineari generalizzati (GLM) all'analisi di dati longitudinali se la



regressione è il principale metodo di analisi. I modelli GEE possono essere di diverso tipo, si parla di marginal models o population average models quando il modello di regressione è impostato in modo tale che i parametri si riferiscano alla media di popolazione e quindi è di primario interesse la popolazione; transition models quando la tempo-dipendenza è di centrale interesse, sia l'esposizione che l'outcome precedenti possono essere utilizzati come predittori; random effects linear model quando l'interesse dello studio è concentrato sui cambiamenti a livello di individuo o cluster e comprende sia effetti fissi che random [74,75]. Nel caso dell'analisi di costo-efficacia è d'interesse stimare la differenza media nei costi e nella misura di efficacia ed è quindi più appropriato utilizzare i marginal models. Nel seguito faremo riferimento a questo tipo di modelli.

Supponiamo di avere  $j=1\dots J$  numero di soggetti,  $T=1\dots T_j$  tempi di osservazione per ciascun soggetto,  $N = \sum_{j=1}^J T_j$  numero di osservazioni, il vettore degli outcome  $\bar{Y}_j = [Y_{j1}, Y_{j2}, \dots, Y_{jT_j}]$  e la matrice delle covariate  $\mathbf{X}_j = [\bar{X}_{j1}, \bar{X}_{j2}, \dots, \bar{X}_{jT_j}]$ . Dato il modello di regressione  $E(Y) = g^{-1}(\mathbf{X}\bar{\beta})$ , si assuma che le misurazioni dell'outcome per lo stesso individuo siano tra loro correlate mentre quelle tra diversi individui no. La matrice di varianze e covarianze degli outcome  $\bar{Y}_j$  può quindi essere indicata in questo modo,

$$\mathbf{V}_j = \left\{ \text{diag} [V(\mu_{j1}), \dots, V(\mu_{jT_j})] \right\}^{1/2} \times R_j \times \left\{ \text{diag} [V(\mu_{j1}), \dots, V(\mu_{jT_j})] \right\}^{1/2}$$

con  $R_j$  matrice di correlazione tra gli outcome misurati a diversi tempi per il singolo soggetto ed è indicata come working correlation matrix. La matrice di varianze e covarianze degli  $N$  outcome è una matrice del tipo  $\sigma^2 \mathbf{V} = \sigma^2 \text{diag} \{ \mathbf{V}_1, \dots, \mathbf{V}_j \}$  a causa della indipendenza tra soggetti.

L'equazione per la stima dei parametri di regressione può quindi essere così scritta  $\sum_{j=1}^J D_j' \mathbf{V}_j^{-1} (\bar{Y}_j - \bar{\mu}_j) = \bar{0}$  dove  $D_j = \frac{\partial \bar{\mu}_j}{\partial \bar{\beta}}$  e  $\bar{\mu}_j$  vettore delle medie. La soluzione di tale equazione ottenuta con il metodo della quasi-likelihood [76] fornisce una stima consistente di  $\bar{\beta}$  con distribuzione asintoticamente multivariata normale se sono rispettate alcune condizioni di regolarità [73].

La formalizzazione matematica dei GEE è simile a quella dei GLM ad eccezione del fatto che la matrice di varianze e covarianze è caratterizzata da termini diversi da zero

anche se non sulla diagonale [72]. Quindi in un modello GEE oltre a specificare la funzione link  $g$  è necessario specificare il tipo di correlazione tra le misure di outcome di uno stesso individuo, quindi la working correlation matrix. Ne esistono diversi tipi in relazione alle caratteristiche dei dati a disposizione [76]. E' però dimostrato che la consistenza delle stime dipende solo dalla corretta specificazione della funzione link  $g$  indipendentemente dalla scelta del tipo di matrice di correlazione  $R_j$  [75]. La stima degli errori standard dei parametri di regressione dipende dalla scelta della working correlation matrix: se correttamente specificata allora le stime ottenute tramite il modello sono valide. In alternativa è possibile utilizzare le stime empiriche degli errori standard [75,76].

La presenza di dati censurati o di unbalanced longitudinal data può complicare l'analisi con modelli GEE. Spesso in studi osservazionali si osservano abbandoni dello studio e quindi si hanno dati censurati. In tal caso se è possibile assumere che la censura sia completamente random (MCAR) la consistenza delle stime è ancora valida [74,78]. Robins et al hanno proposto un metodo per correggere le stime GEE quando la censura può essere pensata come random (MAR) [79]. Tale metodo si basa sulla teoria dell'inverse probability weighting e consiste nel pesare le stime del modello GEE per l'inverso della probabilità di essere censurato. Questo metodo fornisce stime consistenti ma la stima dell'errore standard tende ad essere non corretta. Si parla invece di unbalanced longitudinal data, quando i soggetti possono essere rivisti a tempi diversi o anche quando il tempo che intercorre tra una visita e l'altra non è sempre costante. Nel caso in cui la scelta dei tempi per ciascun soggetto non è indipendente dall'outcome o dall'esposizione le stime ottenute con i modelli GEE possono non essere corrette ed anche in questo caso in letteratura sono proposti dei metodi sempre basati sulla teoria dell'inverse probability weighting per correggere le stime [80,81].

I GEE possono quindi essere un'adeguata soluzione per applicare modelli di regressione con variabile dipendente l'INB nel caso di dati longitudinali. La generalizzazione dei modelli SUR a dati longitudinali è invece più complessa in quanto oltre a considerare il fatto che gli errori delle equazioni di regressione, una per i costi ed una per la misura di efficacia/ efficienza, sono correlati è necessario considerare anche la correlazione tra misurazioni relative allo stesso individuo. Alcuni autori hanno tentato di

formalizzare nella teoria questo approccio [82] ma attualmente non è utilizzato in letteratura. Gomez nel 2011 introduce l'utilizzo di modelli GEE nell'analisi di costo-efficacia, utilizzando due equazioni di regressione distinte per costi e misura di efficacia, ma assume l'indipendenza tra gli errori delle due equazioni [83].

### *Marginal Structural Models MSM*

Nell'analisi di dati longitudinali quando si vuole valutare la relazione tra esposizione ed outcome è necessario prendere in considerazione oltre agli aspetti precedentemente descritti la presenza di selection bias ed esposizione tempo-dipendente [84]. Ad esempio in uno studio osservazionale, la stima della relazione tra aderenza al trattamento ed outcome può essere distorta da selection bias dovuto al fatto che pazienti con patologia più grave tendano ad essere più aderenti al trattamento stesso [85]. Inoltre un'eventuale variazione del trattamento nel tempo potrebbe essere influenzata dall'outcome, dall'evolversi della patologia stessa. In tali casi l'analisi per misure ripetute con variabile di esposizione e confondenti tempo-dipendenti sembra essere la soluzione più appropriata ma alcuni autori esitano nell'interpretare tali risultati come un'appropriata misura dell'effetto casuale tra esposizione e trattamento [84,86] e suggeriscono di utilizzare i modelli marginali strutturali (MSM Marginal Structural Models) [87,88]. I MSM sono infatti utili per stimare l'effetto dell'esposizione sull'outcome in presenza di endogeneità dei dati, esposizione tempo-dipendente e covariate tempo-dipendenti che sono simultaneamente confondenti e variabili intermedie [89].

Un MSM può essere semplicemente definito come un modello di regressione per misure ripetute pesato, quindi un modello GEE pesato. Per capire meglio la logica dei MSM è necessario ricordare il concetto di outcome "controfattuale", cioè quale sarebbe stato l'effetto (outcome) se l'antecedente esposizione fosse stata contraria ai fatti. In un esperimento ideale per la stima di un effetto casuale ciascuna unità statistica riceve ogni tipo di esposizione e si osservano i rispettivi outcome. Nella realtà negli studi osservazionali siamo in grado di osservare un'unica esposizione ed il relativo outcome, inoltre l'esposizione è spesso influenzata da variabili confondenti [90]. Quindi per poter stimare l'effetto causale dell'esposizione sull'outcome è necessario creare una

pseudopopolazione in cui l'esposizione non sia più influenzata dalle variabili confondenti. Lo scopo dei pesi nei MSM è proprio questo. Ogni osservazione è pesata per l'inverso della probabilità di essere esposto o trattato e di essere censurato. Molti autori raccomandano di utilizzare la versione stabilizzata del peso in quanto garantisce stime più efficienti.

Il peso stabilizzato nei MSM è calcolato per ciascuna osservazione, vale a dire per ogni tempo di osservazione  $t$  di ciascun soggetto  $j=1 \dots J$ , ( per ogni osservazione  $i=1 \dots N$ ) ed è composto da due fattori, uno individua la probabilità di osservare un determinato trattamento e al tempo  $t$  ed uno che individua la probabilità di censura,  $SW_j = EW_j \times CW_j$ . La prima componente viene spesso indicata con il nome di inverse probability of treatment weighting (IPTW). L'IPTW è un'estensione del metodo del propensity score a dati longitudinali, nel dettaglio il propensity score viene stimato ed applicato ad ogni intervallo temporale non solo al baseline [90]. Se  $L(t)$  è il vettore delle covariate tempo-dipendenti,  $\tilde{L}(t)$  indica la storia delle covariate fino al tempo  $t$ ,  $V$  è il vettore delle covariate al baseline,  $E(t)$  è la variabile di esposizione/trattamento al tempo  $t$  ed  $\tilde{E}(t)$  ne rappresenta la storia fino al tempo  $t$ , il peso dato dall'inverso della probabilità di trattamento può essere così calcolato:

$$EW_i = \prod_{k=0}^{int(t)} \frac{\Pr(E(k) = e_i(k-1) | \tilde{E}(k-1) = \tilde{e}_i(k-1), V = v_i)}{\Pr(E(k) = e_i(k-1) | \tilde{E}(k-1) = \tilde{e}_i(k-1), \tilde{L}(k) = \tilde{l}_i(k), V = v_i)}$$

Tali pesi vengono stimati utilizzando modelli separati per il numeratore ed il denominatore. Allo stesso modo se  $C(t)$  è l'indicatore della censura al tempo  $t$  è possibile calcolare il peso che corregge per la probabilità di censoring, inverse probability of censoring weight (IPCW):

$$CW_i = \prod_{k=0}^{int(t)} \frac{\Pr(C(k) = 0 | \tilde{C}(k-1) = \tilde{0}, V = v_i)}{\Pr(C(k) = 0 | \tilde{C}(k-1) = \tilde{0}, \tilde{L}(k) = \tilde{l}_i(k), V = v_i)}$$

Una volta individuato il peso  $SW_i$  per ciascuna osservazione il modello GEE che mette in relazione l'outcome con l'esposizione sarà applicato solo ai dati non censurati e senza inserire le covariate tempo-dipendenti in quanto i pesi già aggiustano per il loro effetto [91]. Per la stima degli intervalli di confidenza dei parametri del modello è meglio utilizzare le stime empiriche e non quelle derivanti dal modello stesso.

Le assunzioni dei MSM sono: non ci devono essere confondenti non misurati, i modelli utilizzati per la stima dei pesi devono essere corretti, e infine condizionatamente alle covariate al tempo  $t$  tutte le possibili realizzazioni dell'esposizione devono essere osservate e di conseguenza la probabilità di realizzazione deve essere positiva [84,86,90]. Le prime due sono ipotesi difficili da verificare ed è quindi importante fare delle analisi di sensitività. L'ultima può essere verificata sui dati stessi.

Prima di implementare i MSM è molto importante studiare le relazioni temporale tra i dati longitudinali a disposizione. Solitamente vengono utilizzati i DAG (Direct Acyclic Graph) per raffigurare qualitativamente la relazione temporale tra le variabili [92].

## 3. RISULTATI

### 3.1. POPOLAZIONE IN STUDIO

Le persone maggiorenni ( $\geq 18$  anni) con ricovero per primo evento di IMA nel 2003 sono 14249, di cui il 62% uomini (Tabella 1). L'età media all'evento è circa 70 anni (ds 13,40) e le donne sono più anziane di circa 10 anni, 76 vs 66 anni. La mortalità all'evento indice è 16% nelle donne e 10% negli uomini. Le persone decedute (1729) durante l'evento indice e 859 persone decedute od emigrate nei primi tre mesi di follow-up sono state eliminate dallo studio, per un totale di 2588 persone (18%). Sono stati esclusi il 24% delle donne ed il 14% degli uomini. Tale differenza è imputabile alla ritardata età d'insorgenza dell'IMA nelle donne che implica una maggiore letalità all'evento. I soggetti esclusi hanno, infatti, un'età media di 79 anni (ds 10,68), superiore di circa 10 anni rispetto ai soggetti in studio: in particolare le donne hanno età media di 81 anni (ds 9,42) e gli uomini 75 (ds 10,86). I soggetti inclusi nello studio sono 11706, di cui il 65% uomini e l'età media è mantenuta pari a 70 anni (ds 13,14) (Tabella 2). Il primo evento di IMA si verifica più frequentemente tra 55 ed 84 anni, in particolare tra 55 e 74 anni per gli uomini e tra 65 e 84 anni per le donne. I soggetti inclusi nello studio sono seguiti per un follow-up medio di circa 4,5 anni, con un tempo leggermente inferiore nelle donne a causa della maggiore età riscontrata all'evento indice. I persi al follow-up sono meno del 2% senza differenze tra genere. Il 26% delle persone muore, con maggiore percentuale nelle donne, 36%, rispetto agli uomini, 21%. La differenza tra uomini e donne rimane significativa anche correggendo per età.

La degenza ospedaliera per il primo evento di IMA è in media di 10,4 giorni con una differenza di circa due giorni tra donne e uomini (Tabella 2). Il 58% dei pazienti non è sottoposto ad alcun intervento chirurgico di tipo cardiovascolare. Le donne sono sottoposte ad un minor numero di interventi chirurgici cardiovascolari. Il by-pass aortocoronarico è effettuato nel 2% dei casi, le procedure di rivascolarizzazione (PTCA e stent) sono eseguite in più del 37% dei pazienti, con utilizzo inferiore nelle donne. Se si indaga la storia sanitaria pregressa dei pazienti relativamente agli interventi chirurgici cardiovascolari

(Tabella 3), si nota che la percentuale di pazienti che non hanno mai eseguito nessuno degli interventi considerati diminuisce del 1% nella popolazione, senza differenze tra uomini e donne, e di conseguenza aumenta dell'1% la percentuale di soggetti che è stata sottoposta ad un tipo di intervento nei tre anni precedenti l'entrata in studio indifferentemente dal tipo (evento indice compreso). La percentuale di persone con by-pass aortocoronarico aumenta maggiormente per gli uomini, così che anche per il by-pass un minor numero di donne hanno subito l'intervento.

All'entrata in studio, il 48% della popolazione è affetto almeno da un'altra patologia tra quelle indagate (Tabella 3). Le donne hanno una condizione clinica peggiore rispetto agli uomini, in quanto si riscontra sia una proporzione maggiore di donne con almeno una patologia concomitante (58%) rispetto a quella degli uomini (43%) sia una media del numero di comorbidità e dell'indice di Charlson maggiore nelle donne. Le comorbidità (Figura 2) prevalenti nella popolazione sono la cardiopatia (19%) e il diabete con e senza complicazioni (20%), seguite da malattie cerebrovascolari (11%), malattie croniche polmonari (9%), malattie vascolari (7%), malattie renali (6%) e tumori (6%). Le altre patologie hanno una frequenza inferiore al 6%. Se confrontiamo la prevalenza delle patologie nella popolazione correggendo per età, la proporzione di donne affette da diabete, da malattie renali e da malattie del tessuto connettivo è maggiore che negli uomini, mentre quest'ultimi sono maggiormente affetti da malattie polmonari, malattie vascolari, tumori non metastatici e malattie del fegato gravi o moderate rispetto alle donne. Inoltre se non si considera che le donne sono più anziane (test non aggiustati per età), la proporzione di persone affette da cardiopatia, malattie cerebrovascolari, ulcera e demenza è maggiore nelle donne rispetto agli uomini.

### **3.2. TERAPIA FARMACOLOGICA CARDIOVASCOLARE**

Al momento del ricovero per primo evento di IMA il 45% delle persone non era in trattamento con farmaci cardiovascolari indicati dalle linee guida ESC per la prevenzione secondaria dell'IMA, vale a dire statine, antitrombotici, betabloccanti calcioantagonisti ed aceinibitori (Tabella 4a). L'11% della popolazione era persistente al trattamento con statine, ed in particolare il 2% era in trattamento solo con statine, mentre la restante quota

era trattata anche con altri farmaci (Tabella 4b). Il 22% della popolazione era in trattamento con antitrombotici, il 12% con betabloccanti, il 22% con calcioantagonisti ed il 34% con aceinibitori (Tabella 4a). La proporzione di donne in trattamento è superiore rispetto alla proporzione di uomini per tutti i tipi di farmaci. I soggetti possono essere persistenti ad uno o più farmaci ed in tabella 14 b sono riportate le combinazioni di farmaci con la rispettiva proporzione di soggetti persistenti alle terapie al momento dell'evento indice. Il 26% della popolazione era persistente ad uno solo dei farmaci considerati: il 4% della popolazione era in terapia solo con antitrombotici, il 3% solo con betabloccanti, il 6% con calcioantagonisti, il 12% con aceinibitori ed il 2% con statine. Il 17% della popolazione era in terapia con due farmaci, il 9% con tre, il 3% con quattro ed l'1% con tutti e cinque i farmaci.

Oltre a valutare la terapia al momento del ricovero, abbiamo indagato l'aderenza al trattamento per gli stessi farmaci cardiovascolari considerati sopra nei tre anni precedenti l'evento indice (Tabella 5). La popolazione è quindi stata classificata in relazione alla proporzione di giorni coperti da terapia in tre anni per ogni tipologia di farmaco, considerando la dose media giornaliera indicata dalla WHO (World Health Organisation). Per quanto riguarda la terapia con statine, l'81% della popolazione non ha mai utilizzato statine in tre anni, l'8% era in terapia con statine sino ad massimo del 39% del periodo considerato, il 5% per un proporzione che variava dal 40% al 79% ed il restante 7% dal 80% in su del periodo. Per quanto riguarda le restanti tipologie di farmaci, il 60% della popolazione non ha mai utilizzato antitrombotici, il 79% betabloccanti, il 68% calcioantagonisti ed il 53% aceinibitori. Il 26% della popolazione aveva un MPR  $\geq$  80% per gli aceinibitori, il 17% per i calcioantagonisti, il 12% per gli antitrombotici ed il 7% per i betabloccanti. In generale le donne sembrano essere più trattate.

L'indagine della terapia farmacologica cardiovascolare durante il periodo di follow-up è stata allargata a tutti i tipi di farmaci cardiovascolari e, come vedremo successivamente, approfondita per i farmaci indicati nelle linee guida ESC. Il 97% della popolazione acquista almeno una volta farmaci cardiovascolari nel periodo di follow-up considerato, con durata media 4,5 anni. I vasodilatatori periferici (ATC C04) ed i vasoprotettori (ATC C05) non sono quasi mai prescritti durante il follow-up e quindi tali



dati non sono riportati in tabelle e figure. Antitrombotici ed aceinibitori sono prescritti in più dell'80% della popolazione, statine, betabloccanti e farmaci di terapia cardiaca in più del 70%, diuretici in più del 50% e calcioantagonisti ed altri ipolipemizzanti in più del 40% della popolazione (Figura 3). I farmaci usati nel diabete sono prescritti in circa il 26% della popolazione e gli antipertensivi nell'11%. In generale la proporzione di donne a cui vengono prescritti ipolipemizzanti è inferiore rispetto alla proporzione di uomini, così anche per la terapia cardiaca, mentre è maggiore quella a cui vengono prescritti antipertensivi, diuretici e calcioantagonisti. Inoltre in Figura 3 è possibile distinguere la proporzione di soggetti che durante il follow-up acquista almeno 6 scatole del farmaco considerato da quella che ne acquista meno. Se escludessimo quest'ultima proporzione di soggetti la proporzione di popolazione che utilizza farmaci diminuisce di una quota che varia dal 5%, per farmaci usati nel diabete e statine, al 16% per la terapia cardiaca. Le differenze tra uomini e donne rimangono simili. Il consumo medio e mediano di scatole per ogni tipologia di farmaco cardiovascolare è riportata in Tabella 6. Le statistiche sono calcolate sui soli soggetti che assumono il farmaco. Quindi nel 73% della popolazione che ha almeno una prescrizione per una confezione di statine durante il follow-up (Figura 3) il numero medio di scatole acquistate è pari a 64, inferiore nelle donne (58) rispetto agli uomini (66). Il consumo per gli altri ipolipemizzanti è circa di 56 scatole, con consumi inferiori nelle donne. Consumi simili si hanno anche per i farmaci usati nel diabete. Il numero maggiore di scatole acquistate si riscontra negli aceinibitori (69), con consumi inferiori nelle donne. Si scende poi a consumi pari a 52 scatole per la terapia cardiaca, 49 per gli antitrombotici, e circa 40 per betabloccanti e calcioantagonisti. Infine le donne consumano meno antitrombotici. Il numero di scatole va comunque interpretato anche in relazione all'inizio della terapia e alla dose giornaliera consigliata dal medico. Quest'ultima informazione non è a nostra disposizione, ma abbiamo potuto indagare il tempo intercorso tra l'entrata in studio, dimissione dall'evento indice, e la prima prescrizione di farmaci cardiovascolari.

Il tempo intercorso tra l'entrata in studio e la prima prescrizione di statine è rappresentato per la popolazione e separatamente per donne e uomini in Figura 4. Nei primi tre mesi di follow-up la probabilità di avere una prima prescrizione per statine

aumenta, circa 60%, per poi assestarsi nel seguente periodo di follow-up ed arrivare a circa il 79%. Le donne hanno una probabilità inferiore di avere la prima prescrizione di statine rispetto agli uomini a qualsiasi tempo ( $p < 0,0001$  Log-Rank e Wilcoxon Test). La stessa analisi, qui non presentata, è stata eseguita anche per gli altri tipi di farmaci indicati nella prevenzione secondaria dell'IMA (antitrombotici, aceinibitori, betabloccanti, calcioantagonisti). I farmaci con probabilità di utilizzo inferiore sono i calcioantagonisti, mentre i più utilizzati sono gli antitrombotici. Negli uomini le statine, gli aceinibitori e i betabloccanti sono utilizzati in egual misura, mentre nelle donne si hanno in successione decrescente di utilizzo aceinibitori, betabloccanti e statine.

Infine abbiamo analizzato la persistenza ai trattamenti cardiovascolari di interesse a partire dalla prima prescrizione per ciascuna tipologia di farmaco, qui si riporta l'analisi per le statine. Ad un anno dalla data di prima prescrizione di statine, la probabilità di restare in terapia è 68% (Figura 5) ed è inferiore per le donne ( $p < 0,0001$  Log-Rank e Wilcoxon Test). La probabilità di abbandonare la terapia decresce nel tempo, si stabilizza dopo il terzo anno ed è maggiore nei primi 3 mesi. Tale risultato potrebbe essere influenzato dalla presenza di soggetti che acquistano al massimo 2 o 4 scatole di statine durante tutto il periodo di follow-up. Lo stesso andamento è stato riscontrato anche per le altre terapie cardiovascolari, la probabilità di interrompere la terapia ad un anno è pari a 54% per gli aceinibitori, 50% per gli antitrombotici, 40% per i calcioantagonisti e solo 16% per i betabloccanti. Analoghi risultati si ottengono calcolando la persistenza con un periodo di grazia di 60 giorni. Per definizione le curve mostrano probabilità di persistenza al trattamento superiore, ma gli andamenti osservati precedentemente sono confermati.

### **3.3. OUTCOMES**

Nel periodo di follow-up, oltre alla mortalità generale, sono state indagate le ospedalizzazioni per i principali eventi cardiovascolari (Tabella 7). Il 45% della popolazione è ospedalizzato per un evento cardiovascolare durante un follow-up medio di 4,5 anni. La proporzione è più elevata negli uomini, 47% vs 40% nelle donne. Il 50% della popolazione sperimenta al massimo un evento ed il 75% al massimo 2 eventi senza differenze per genere. Il 12% della popolazione è ospedalizzato per una recidiva di IMA e

sempre il 12% per episodi di angina, l'11% è ricoverato a causa di un episodio riconducibile a stroke o ischemia cerebrale transitoria senza differenze tra uomini e donne. Il 31% della popolazione è sottoposto ad intervento di rivascularizzazione, in particolare il 21% delle donne ed il 36% degli uomini, con differenza statisticamente significativa. Se si considerano gli episodi cardiovascolari singolarmente il 75% della popolazione sperimenta al massimo un evento senza differenze per genere (mediana). La media del numero di eventi di angina osservato durante il follow-up è significativamente più elevata nelle donne anche aggiustando per età. Il primo evento cardiovascolare complessivo o il primo evento per ogni singolo endpoint cardiovascolare sono stati utilizzati per analizzare la relazione tra outcome cardiovascolari o mortalità generale e persistenza o aderenza al trattamento con statine. La mortalità generale è riportata in Tabella 1 ed è pari 26%, più elevata nelle donne 36%, rispetto agli uomini 21%.

La persistenza al trattamento con statine riduce il rischio di mortalità e di ricovero per cause cardiovascolari nei cinque anni successivi all'evento incidente di IMA (Figura 6). La riduzione del rischio non è significativa se l'outcome di riferimento è la prima ospedalizzazione per angina. Analoghi risultati sono stati ottenuti utilizzando nel calcolo della persistenza (e quindi nella costruzione delle variabili tempo-dipendenti) un periodo di grazia di 60 giorni. In tali risultati i soggetti che non assumono statine sono paragonati ai soggetti che assumono statine ma non sono persistenti al trattamento, pertanto l'analisi è stata approfondita valutando l'effetto dell'aderenza al trattamento con statine permettendo di suddividere i soggetti che non assumono statine durante l'intero periodo di follow-up dai restanti.

I soggetti che non utilizzano statine nella prevenzione secondaria dell'IMA hanno un rischio doppio di morte rispetto a coloro che assumono statine con aderenza al trattamento appropriata (proporzione di giorni coperti dal farmaco superiore all'80%, Tabella 8). Negli stessi soggetti, il rischio di avere un'ulteriore ospedalizzazione per cause cardiovascolari nei tre anni successivi è 1,2 volte quello dei soggetti con aderenza al trattamento adeguata. Rischi maggiori si riscontrano anche analizzando i singoli outcome cardiovascolari, ad esclusione dell'angina dove il rischio appare inferiore ma non significativamente diverso. I soggetti che utilizzano le statine ma con MPR inferiore all'80% hanno un rischio di morte

circa doppio rispetto a quello dei soggetti con aderenza superiore all'80%. Inoltre i soggetti con MPR inferiore al 40% hanno un rischio di essere ricoverati per stroke e ischemia cerebrale transitoria 1,3 volte quello dei soggetti con copertura maggiore dell'80% ed un rischio di ricovero per rivascolarizzazioni 1,4 volte. Usando un periodo di grazia di 60 giorni nella costruzione delle variabili tempo-dipendenti, tali risultati sono confermati. Anche utilizzando la seconda classificazione dell'aderenza al trattamento riportata nella sezione metodi i risultati non cambiano.

### **3.4. SERVIZI SANITARI – COSTI E CONSUMI**

Il costo medio per persona di un ricovero per primo evento di IMA sostenuto dal sistema sanitario nell'anno 2003 è 6081€ (IC 95% 6015-6197), con un costo più basso per le donne che all'evento indice sono più anziane, hanno condizioni cliniche peggiori e sono meno sottoposte ad interventi chirurgici di tipo cardiovascolare (Tabella 9). Il costo medio annuo per persona con primo evento di IMA sostenuto dal sistema sanitario dal 2003 al 2008 è 4348 € (IC 95% 4226-4407), di cui il 59% è dovuto a prestazioni sanitarie legate a patologie cardiovascolari. Le donne hanno un costo medio annuo pro-capite di follow-up legato alla patologia cardiovascolare inferiore. I ricoveri costituiscono il 61% della spesa totale, i farmaci il 25% e le prestazioni ambulatoriali il 13%. Considerando solo la spesa sanitaria legata a prestazioni di tipo cardiovascolare, aumentano le quote dovute a ricoveri e farmaci, rispettivamente 63% e 29%, si abbassa la quota dovuta alle prestazioni ambulatoriali, 8%. Gli ausili costituiscono una minima parte della spesa sanitaria e comportano un costo medio annuo pro-capite più elevato per le donne. La spesa sanitaria annua pro-capite legata a ricoveri, 2684€ (IC 95% 2627-2749), è attribuibile per il 60% a ospedalizzazioni per cause cardiovascolari. Le donne hanno una spesa inferiore agli uomini per ricoveri di tipo cardiovascolare e maggiore per ricoveri dovuti ad altre cause. Il costo medio annuo pro-capite per farmaci ammonta a 1079€ (IC 95% 1061-1097), di cui il 68% è dovuto all'utilizzo di farmaci di tipo cardiovascolare, ed in particolare il 22% è dovuto all'utilizzo di statine. La spesa sanitaria farmaceutica è più bassa nelle donne rispetto agli uomini, ciò è imputabile a differenze nella spesa per farmaci cardiovascolari. Il costo medio annuo pro-capite per prestazioni ambulatoriali, 574€ (IC 95% 532-613), è

attribuibile per il 36% a prestazioni solitamente eseguite per il trattamento di patologie cardiovascolari, ad anche in questo caso le donne presentano una spesa annua pro-capite inferiore rispetto agli uomini. I consumi sono presentati in Tabella 10 e rispecchiano gli andamenti sopra descritti.

Lo studio delle variazioni dell'utilizzo e del costo delle prestazioni sanitarie per anno di follow-up dall'entrata in studio è presentato nelle Figure 7 e 8. Il periodo di follow-up, dopo una prima analisi per singolo anno di follow-up è stato suddiviso in periodi omogenei in relazione al costo medio annuo pro-capite; primo anno di follow-up dall'entrata in studio, dal secondo al quarto anno e dal quinto al sesto anno. Il numero medio annuo di ricoveri totali decresce nel tempo da 0,8 a 0,4 ricoveri per persona all'anno; lo stesso andamento è riscontrato per i ricoveri per cause cardiovascolari, mentre il numero medio di ricoveri per altre cause aumenta nel periodo che va dal secondo al quarto anno di follow-up, per poi diminuire e tornare simile al primo anno di follow-up (Figura 7). Il consumo medio annuo pro-capite per farmaci aumenta passando dal primo anno di follow-up, 51 (IC 95% 50-51) scatole all'anno per persona, al periodo che va dal secondo al quarto anno di follow-up, 73 (IC 95% 72-74), diminuisce poi nel quinto e sesto anno di follow-up, 62 (IC 95% 61-63) e rimane più elevato rispetto al primo anno. Lo stesso andamento è rilevato per i farmaci cardiovascolari: 40 (IC 95% 40-41) primo anno, 57 (IC 95% 56-57) dal secondo al quarto anno, 47 (IC 95% 46-48) negli ultimi due anni. Il consumo medio di statine rimane costante fino al quarto anno di follow-up, circa 8 scatole per poi diminuire a circa 6 scatole. Per i farmaci non cardiovascolari il consumo medio annuo pro-capite aumenta passando dal primo anno al secondo periodo di follow-up per poi rimanere costante. L'utilizzo di ausili rimane costante sino al quarto anno di follow-up, per poi diminuire drasticamente. Tale andamento è imputabile ad un cambio nell'organizzazione sanitaria, nel dettaglio ad un cambiamento nella metodologia di distribuzione degli ausili. Il numero medio pro-capite di prestazioni ambulatoriali aumenta nel periodo che va dal secondo al quarto anno di follow-up, 40 (IC 95% 39-41) prestazioni annue pro-capite, rispetto agli altri anni, circa 31 prestazioni.

L'andamento temporale della spesa media annua pro-capite sostenuta dal sistema sanitario è simile agli andamenti sopra specificati per i consumi, ed eccezione del costo

annuo pro-capite per farmaci non cardiovascolari che segue l'andamento del consumo e del costo relativi a farmaci cardiovascolari (Figura 8). La spesa sanitaria totale annua pro-capite diminuisce nel tempo, da 4729 € (IC 95% 4710-4881) nel primo anno a 2628 (IC 95% 2547-2707), così come quella attribuibile a prestazioni legate a patologie cardiovascolari, da 3448€ (IC 95% 3380-3528) nel primo anno, 1747€ (IC 95% 1706-1794) nel secondo periodo e 1309€ (IC 95% 1271-1349) negli ultimi due anni. La restante quota della spesa sanitaria invece aumenta nel periodo di follow-up che va dal secondo al quarto anno dall'entrata in studio ed ammonta a 1748€ (IC 95% 1688 -1826), mentre negli altri anni ammonta a circa 1350€. Quindi la spesa legata a prestazioni di tipo cardiovascolare impatta nel primo anno di follow-up. L'andamento della spesa annua pro-capite dovuta a ricoveri ricalca il trend della spesa totale descritto sopra, infatti i ricoveri costituiscono il 61% della spesa totale, in particolare il 77% nel primo anno di follow-up ed il 53% nel restante periodo. Il costo medio annuo pro-capite per ricoveri dovuti a cause cardiovascolari è 2773€ (IC 95% 2708-2848) nel primo anno e 623€ (IC 95% 585-663) negli ultimi due anni, quinto e sesto. Il costo medio annuo pro-capite per farmaci è più elevato tra il secondo ed il quarto anno di follow-up, 1078€ (IC 95% 1058-1096) di cui 728€ (IC 95% 718-739) per farmaci cardiovascolari, mentre è inferiore nel primo anno di follow-up, 729€ (IC 95% 718-739) di cui 505€ (IC 95% 500-511) per farmaci cardiovascolari. Il costo medio annuo per il trattamento con statine aumenta notevolmente nel secondo, terzo e quarto anno di follow-up, 253€ (IC 95% 248-257) rispetto al primo, 162€ (IC 95% 160-165) seppure il consumo medio annuo rimanga costante. Nel quinto e sesto anno il costo medio annuo pro-capite decresce, 147 (IC 95% 144-150). L'impatto della spesa sanitaria dovuto alla farmaceutica sulla spesa totale è 15% nel primo anno di follow-up e 30% nel periodo successivo, quello dovuto alle prestazioni ambulatoriali è rispettivamente 8% e 16%. Il costo medio annuale pro-capite per prestazioni ambulatoriali è più elevato negli anni centrali del follow-up, dal secondo al quarto anno, 552€ (IC 95% 508-600) di cui 187€ (IC 95% 182-192) per prestazioni di tipo cardiovascolare, e costante negli altri, tra i 422-433 € di cui tra 160-170€ per prestazioni cardiovascolari.

### 3.5. VALUTAZIONE DI COSTO-EFFICACIA

L'analisi di costo-efficacia del trattamento con statine nella prevenzione secondaria dell'IMA mette in relazione i costi diretti sostenuti dal sistema sanitario nazionale per la cura dei pazienti ed i giorni di sopravvivenza come misura dell'efficacia del trattamento. Poiché si disponeva di dati a livello di paziente e data la natura amministrativa dei dati stessi si è deciso di utilizzare i modelli marginali strutturali (MSM). In questo modo è stato possibile stimare l'INB tenendo conto della tempo-dipendenza del trattamento e delle covariate, così come dell'endogeneità dei dati stessi. Ad esempio, il trattamento con statine al tempo  $t-1$  influisce sugli eventi cardiovascolari registrati al tempo  $t$ , ma allo stesso modo gli eventi cardiovascolari al tempo  $t$  possono influire sul trattamento al tempo  $t+1$ . Inoltre il trattamento con altri farmaci cardiovascolari influisce sia sul trattamento con statine che sugli eventi cardiovascolari e l'outcome mortalità. L'analisi include, quindi, gli outcome ospedalieri cardiovascolari come aggiustamento della misura di costo-efficacia e considerati tutti gli eventi cardiovascolari, non solo il primo per tipologia. Sono stati effettuati due tipi di analisi: una che confronta il beneficio netto della popolazione trattata con statine verso quella non trattata, dove con trattato si intende un individuo persistente al trattamento con statine, e l'altra che prende in considerazione il livello di aderenza al trattamento.

In primo luogo sono stati calcolati i pesi stabilizzati dei due tipi di MSM implementati: quello che mette in relazione il trattamento con statine (SI vs NO) con il beneficio netto e quello che considera i diversi livelli di aderenza al trattamento (MPR). Il peso stabilizzato per ogni soggetto ad ogni tempo  $t$  di osservazione è dato dal prodotto del peso stabilizzato della probabilità di trattamento ( $EW_i$ ) e del peso stabilizzato della probabilità di censura ( $CW_i$ ). Sono stati implementati modelli di regressione binomiale per stimare la probabilità di censura ed ottenere quindi il peso stabilizzato  $CW_i$ . Per l'altra componente ( $EW_i$ ) è stato utilizzato il modello binomiale nel caso in cui il trattamento fosse classificato come SI/NO ed il modello multinomiale per stimare le probabilità di osservare ciascun livello di aderenza al trattamento. Le variabili indipendenti considerate nei modelli per il calcolo dei pesi sono tutte le variabili al baseline (genere, età, numero di comorbidità e di interventi chirurgici cardiovascolari e trattamento con statine all'evento

indice, gravità dell'evento indice) e le variabili tempo-dipendenti relative ai trattamenti cardiovascolari (antitrombotici, betabloccanti, calcioantagonisti e aceinibitori) e agli outcome cardiovascolari ospedalizzati (ima, stroke e tia, rivascolarizzazioni e angina). L'andamento del peso stabilizzato nel tempo nel caso in cui il trattamento con statine sia classificato come SI vs NO è rappresentato nella Figura 9, quello per l'aderenza al trattamento in Figura 10. In entrambi i casi i pesi stabilizzati sono sempre positivi ed i quartili sono costanti nel tempo e stabili attorno all'uno, mentre l'ampiezza della variazione del peso aumenta nel tempo.

L'analisi del beneficio incrementale netto (INB) del trattamento con statine (SI vs NO) al variare di  $\lambda$  (willingness to pay) tra -1000 a 3000 € è riportato in Figura 11. Il beneficio incrementale netto aumenta all'aumentare di  $\lambda$  ed è positivo per  $\lambda \geq 0$ , in particolare è 0,15 per  $\lambda=0$ . L'intervallo di confidenza diventa sempre più ampio all'aumentare del valore assoluto di  $\lambda$ . Per valori positivi dell'INB gli intervalli di confidenza includono sia valori positivi che valori negativi e quindi non siamo certi che l'essere trattato (persistente al trattamento) con statine sia costo-efficace rispetto a non esserlo al variare di  $\lambda$ . Per tale motivo abbiamo analizzato la probabilità che il trattamento fosse costo-efficace al variare di  $\lambda$ , CEAC (Figura 12). Per valori negativi di  $\lambda$  la probabilità che il trattamento con statine sia costo-efficace è inferiore al 30%, per  $\lambda=0$  è pari al 50% e si stabilizza intorno al 75% per valori di  $\lambda \geq 250$ .

I risultati del modello marginale strutturale che analizza il beneficio netto al variare dell'aderenza al trattamento prendendo come riferimento la popolazione non trattata sono riportati in Tabella 11. La tabella riporta l'INB per i tre gruppi, MPR scarso, moderato ed adeguato, in relazione al variare di  $\lambda$ . Tutti e tre i livelli di aderenza risultano essere costo-efficaci per  $\lambda \geq 0$ , la probabilità di costo-efficacia è 0,9995. Abbiamo quindi deciso di approfondire l'analisi confrontando i livelli di aderenza al trattamento definiti da  $MPR \geq 40\%$  assumendo come riferimento la scarsa aderenza ( $0 < MPR \leq 39\%$ ). L'INB al variare di  $\lambda$  è rappresentato in Tabella 12. Se l'aderenza al trattamento è moderata l'INB verso la scarsa aderenza è positivo per  $\lambda \geq 0$  e considerando gli intervalli di confidenza possiamo affermare che un'aderenza moderata è costo-efficace rispetto ad una scarsa aderenza per



$\lambda \geq 250$ . Se l'aderenza al trattamento è adeguata l'INB in relazione alla scarsa aderenza è positivo solo da  $\lambda \geq 250$ , il trattamento sembra essere costo-efficace per  $\lambda \geq 250$ . Si consideri però che per  $\lambda = 0$  l'intervallo di confidenza dell'INB include anche valori positivi. In Figura 13 sono riportate le CEAC. La moderata aderenza al trattamento ha una maggiore probabilità di essere costo-efficace rispetto ad una adeguata aderenza al trattamento per  $0 \leq \lambda < 250$ . Mentre per valori di  $\lambda \geq 250$  le probabilità si equivalgono. I risultati sembrano indicare la necessità di ulteriori valutazioni per valori di  $0 \leq \lambda < 250$ .

I risultati sopra descritti si riferiscono ai dati con periodo di grazia per la definizione della persistenza al trattamento pari a 30 giorni e come classificazione dell'aderenza: 0%, 0-39%, 40-79%,  $\geq 80\%$ . Le analisi sono state effettuate considerando anche un periodo di grazia di 60 giorni e una diversa classificazione dell'aderenza ma non si sono rilevate differenze nei risultati.

## 4. DISCUSSIONE

In questo lavoro sono stati riassunti i principali metodi statistici per la valutazione di costo-efficacia nell'ambito dell'HTA e data la natura osservazionale ed amministrativa dei dati a disposizione è stato scelto il metodo più appropriato per valutare la costo-efficacia del trattamento con statine nella prevenzione secondaria dell'infarto miocardico acuto (IMA), focalizzandosi anche sull'aderenza al trattamento.

Utilizzando i database sanitari amministrativi della D.G. Sanità della regione Lombardia abbiamo ricostruito la storia sanitaria dei pazienti con primo evento di IMA. I dati ottenuti sono di tipo longitudinale con trattamento tempo-dipendente. Avendo a disposizione dati a livello di paziente si è deciso di utilizzare i metodi di regressione per la valutazione di costo-efficacia. In particolare sono stati implementati i modelli marginali strutturali al fine di controllare per il possibile selection bias di trattamento e l'eventuale endogeneità dei dati. Un paziente con condizioni cliniche gravi potrebbe infatti tendere ad avere un'aderenza maggiore al trattamento (selection bias), così come pazienti che sperimentano eventi intermedi potrebbero avere la tendenza ad aumentare l'aderenza al trattamento [86]. Infine gli eventi intermedi potrebbero influenzare l'outcome finale [91]. Nei dati a disposizione il trattamento con statine influisce sia sulla mortalità, intesa come outcome finale, che sugli eventi cardiovascolari intermedi e quest'ultimi sono correlati sia alla mortalità che potenzialmente al trattamento successivo. Allo stesso modo gli altri trattamenti cardiovascolari indicati nella prevenzione secondaria dell'IMA sono correlati agli outcome intermedi ed alla mortalità ma anche al trattamento con statine.

La valutazione di costo-efficacia del trattamento con statine nella prevenzione secondaria dell'IMA è stata effettuata sulla popolazione sopravvissuta ad un primo episodio di IMA nel 2003. L'età media all'entrata in studio era 70 anni ed il 48% della popolazione era affetto almeno da un'altra patologia. Le donne erano più anziane e avevano condizioni cliniche più gravi. All'entrata in studio il 45% della popolazione non era in terapia con farmaci cardiovascolari (statine, antitrombotici, betabloccanti calcioantagonisti e aceinibitori), il 26% solo con un farmaco ed il 29% con almeno tre. La

proporzione di persone trattate era maggiore nelle donne rispetto agli uomini. L'11% della popolazione era in terapia con statine.

La popolazione è stata seguita per un follow-up medio di 4,5 anni. L'analisi delle terapie cardiovascolari indicate nella prevenzione secondaria dell'IMA evidenzia un'alta proporzione di soggetti trattati e la tempo-dipendenza del trattamento. Ad un anno dalla prima ospedalizzazione per IMA circa il 50% della popolazione in studio ha avuto almeno una prescrizione per statine, il 70% se si considerano 3 anni di follow-up e circa il 79% se si considera l'intero follow-up. La proporzione di persone trattate nelle donne è inferiore rispetto agli uomini. La probabilità di avere una prescrizione per le classi di farmaci utilizzate nella prevenzione secondaria dell'IMA è più elevata entro i primi tre mesi dalla data di dimissione dal ricovero per primo episodio di IMA. Ad un anno dalla data di prima prescrizione di statine, la probabilità di restare in terapia è 68% ed è inferiore per le donne. La probabilità di abbandonare la terapia decresce nel tempo, si stabilizza dopo il terzo anno ed è maggiore nei primi 3 mesi. Lo stesso andamento è stato riscontrato anche per le altre terapie cardiovascolari. I dati sono congruenti con quanto osservato da uno studio italiano basato su dati estratti dai database dei medici di medicina generale [93].

L'analisi della relazione tra trattamento ed outcome conferma l'effetto protettivo dell'utilizzo di statine nella prevenzione secondaria dell'IMA relativamente alla mortalità ed in particolare l'effetto protettivo della corretta aderenza alla terapia già rilevato anche in altri studi su gruppi di pazienti selezionati [94-96]. Inoltre si riscontra un effetto protettivo del trattamento con statine relativamente all'insorgenza di nuove ospedalizzazioni per cause cardiovascolari non nel complesso ma per singola causa, tranne nel caso in cui siano considerati come outcome la prima ospedalizzazione per angina e la prima per stroke o TIA (border line). L'analisi dell'effetto dell'aderenza alla terapia relativamente al rischio di nuove ospedalizzazioni, mostra un incremento significativo del rischio di ospedalizzazione per cause cardiovascolari, tranne che per l'angina, nei non utilizzatori rispetto a coloro che seguono in modo adeguato la terapia con statine, mentre per chi segue la terapia con aderenza non adeguata il rischio è solo marginalmente aumentato.

Il sistema sanitario spende in media 4348€ all'anno per paziente con primo evento di IMA. Il 59% del costo è attribuibile a servizi sanitari inerenti la cura delle patologie

cardiovascolari. Il costo medio annuo per paziente diminuisce nel tempo ed è più alto nel primo anno dopo il primo evento di IMA, soprattutto per quanto riguarda i trattamenti legati al campo cardiovascolare.

La probabilità che il trattamento con statine sia costo-efficace in relazione alla sopravvivenza (misurata in giorni) è pari a 50% per  $\lambda=0\text{€}$ . Se si è disposti ad investire 250€ per un giorno in più di vita allora la probabilità che il trattamento sia costo-efficace sale al 75% e rimane fissa sino a  $\lambda=3000\text{€}$ . Tale risultato sembra essere influenzato dal fatto che l'aderenza al trattamento varia tra soggetti e nel tempo. L'analisi di costo-efficacia dell'aderenza al trattamento con statine in relazione alla sopravvivenza mostra che qualsiasi sia l'aderenza al trattamento, quest'ultimo risulta costo-efficace rispetto a chi non utilizza statine per  $\lambda \geq 0$ . In realtà se si confrontano in termini di costo ed efficacia i diversi livelli di aderenza assumendo la scarsa aderenza al trattamento come livello standard si nota che se si è disposti ad investire tra 0 e 250€ la probabilità che una moderata aderenza ( $\text{MPR} \geq 80\%$ ) al trattamento sia costo efficace è maggiore rispetto alla probabilità che un'adeguata aderenza sia costo-efficace ( $40\% \leq \text{MPR} < 80\%$ ). Se invece si è disposti ad investire più di 250€ la probabilità di costo-efficacia è simile per entrambe le aderenze, moderata ed adeguata, rispetto alla scarsa. Nella pratica clinica il trattamento con statine sembra meno costo-efficace di quanto rilevato nei clinical trial [17]. I risultati dell'analisi di costo-efficacia sono influenzati dalla definizione dell'aderenza al trattamento utilizzata, in particolare della mancanza di informazioni sul dosaggio reale del farmaco. Come ulteriore sviluppo potrebbe essere interessante analizzare i risultati per valori di  $\lambda$  compresi tra 0 e 250€. Inoltre si ricorda che nell'analisi è stato considerato il costo sanitario totale diretto dei pazienti, si potrebbe limitare l'analisi ai soli costi legati a prestazioni cardiovascolari per avere conferma dei risultati ottenuti.

Nel campo della valutazione economica in sanità ed in particolare della valutazione di terapie farmacologiche i database sanitari amministrativi possono fornire informazioni importanti sui percorsi terapeutici farmacologici nella reale pratica clinica. Comprendere se nella reale pratica clinica una maggiore aderenza al trattamento migliora l'outcome sta diventando uno dei punti di interesse dell'economia sanitaria [86]. Seppure le informazioni contenute nei database amministrativi non siano esaustive e la qualità dei dati raccolti

debba essere migliorata i database amministrativi possono essere uno strumento complementare agli studi effettuati con dati derivati da clinical trial ma è importante scegliere i metodi di analisi più adatti. E' dimostrato che i modelli marginali strutturali sono più adatti all'analisi di dati di tipo longitudinale con esposizione / trattamento tempo-dipendente e caratterizzati da endogeneità rispetto ai metodi tradizionali, sempre che le assunzioni di tale modello siano rispettate [86-88,91]. Nei dati analizzati le assunzioni di positività e consistenza sono rispettate, ma non è possibile avere conferma riguardo l'assenza di confondenti non misurati. Vari autori sottolineano quindi l'importanza di un'analisi di sensibilità [90,91]. Per questo l'analisi è stata replicata sia considerando un periodo di grazia pari a 60 giorni invece che 30 per la definizione della persistenza al trattamento con statine che una diversa classificazione dell'aderenza al trattamento. Non si sono riscontrate differenze nei risultati ma ulteriori analisi sono in corso.

## BIBLIOGRAFIA

1. Relam AS. Assessment and accountability. The third revolution in medical Care. The New England Journal of Medicine 1998;319(18):1220-2.
2. L. Degli Esposti, G. Val Piani, G. Baio. Valutare l'efficacia degli interventi in sanità: guida alla raccolta ed alla gestione dei dati clinici ed amministrativi. Il Pensiero Scientifico 2002.
3. Dirindin N, Vineis P. Elementi di sociologia sanitaria. Il Mulino, Bologna, 1999.
4. Battista RN. Expanding the scientific basis of health technology assessment: a research agenda for the next decade. Int J Technol Assess Health Care 2006;22(3):275-80.
5. Orzella L. Le Parole Chiave. Health Technology Assessment (seconda parte). Care 2006;3:26-29.
6. Favaretti C, Cicchetti A, Guarrera G, Marchetti M, Ricciardi W. Health Technology Assessment in Italy. Int J of Technol Assess Health Care 2009; 25(Suppl 1):127-33.
7. Orzella L, Marceca M. Le Parole Chiave. Health Technology Assessment. Care 2006;3:23-27.
8. Drummond FM, Sculpher MJ, Torrance WG, O'Brien BJ and Stoddard GL. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd Edition. Oxford University Press, New York, 2005.
9. Kristensen FB, Sigmund H. Health Technology Assessment Handbook. Danish Centre for Evaluation and HTA. 2nd Edition. National Board of Health, 2008. ([www.sst.dk/publ/Publ2008/MTV/.../HTA\\_Handbook\\_net\\_final.pdf](http://www.sst.dk/publ/Publ2008/MTV/.../HTA_Handbook_net_final.pdf))
10. Sculpher MJ, Claxton K, Drummond M, McCabe C. Whither trial-based economic evaluation for health care decision making. Health Economics 2006;15:677-87.
11. Fisher E.S. e Wennberg JE. Administrative data in effectiveness studies: the prostatectomy assessment. In: Effectiveness and Outcomes in Health care. National Academy Press, Washington DC, 1990.
12. Harpe SE. Using secondary data sources for pharmacoepidemiology and outcomes research. Pharmacotherapy 2009;29(2):138-353.

12. Jacobs P, Yim R. Using Canadian administrative databases to derive economic data for health technology assessments. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa, 2009. ([http://cadth.ca/media/pdf/H0483\\_Canadian\\_Admin\\_Databases\\_mg\\_e.pdf](http://cadth.ca/media/pdf/H0483_Canadian_Admin_Databases_mg_e.pdf))
14. Casula M, Tragni E, Catapano AL. Utilizzo dei database amministrativi nella ricerca sanitaria. *Care* 2001; 2:28-30.
15. L'integrazione di archivi elettronici per l'epidemiologia e la sanità pubblica: finalità e metodi. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 17-18 maggio 2007. Riassunti. A cura di Eva Appelgren e Paola Luzi. ISTISAN Congressi 2007 07/C2, x, 61. ISSN 0393-5620.
16. Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
17. Ward S, Jones MI, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, Yeo W, Payne N. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol assess* 2007;11(14).
18. Cesana GC , Fornari C, Madotto F, Chiodini V, Merlino L, Mantovani L. Identikit di Denali, data warehouse di sanità Pubblica di Regione Lombardia per valutare il costo dei servizi. "Il Sole- 24 Ore Sanità" dicembre 2010. Supplemeto: Il contributo del privato nell'attuazione del piano socio-sanitario regionale.
19. Fellegi IP, Sunter A. A theory of record linkage. *JASA* 1969;64:1183-210.
20. Newcombe HB. Handbook of record linkage, methods for health and statistical studies, administration and business. Oxford, Oxford University Press, 1988.
21. International Classification of Disease, 9th Revision, Clinical Modifications (ICD-9-CM), WHO 2002.
22. Charlson ME, Pompei P, Ales KL and MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Disease* 1987;40(5):373-83.
23. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, Saunders LD, Beck CA, Feasby TE, Ghali WA. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 2005;43(11):1130-39.

24. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. European Society of Cardiology. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2007;14(Supp.2):E1-E40.
25. Larsen J, Andersen M, Kragstrup J et al. High persistence of statin use in a Danish Population: Compliance study 1993-1998. *J Clin Pharmacol* 2001;53:375-8.
26. Tosolini F, Clagnan E, Morsanutto A, Pilotto L, Mirolo R, Picco F, Zanier L, Vanuzzo D. Aderenza e persistenza alla terapia con ipolipemizzanti in relazione agli esiti clinici in una popolazione in prevenzione cardiovascolare nella Regione Friuli Venezia Giulia. *G Ital Cardiol* 2010;11(Suppl 2):85S-91S.
27. Lachaine J, Rinfret S, Merikle E, Tarride JE. Persistence and adherence to cholesterol lowering agents: Evidences from Régie de l'Assurance Maladie du Québec data. *Am Heart J* 2006;152:164-9.
28. Cox DR. Regression Models and Life-Tables *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)* 1972;34(2):187-220.
29. Zhou Z, Rahme E, Abrahamowicz M and Piolote L. Survival bias associated with time-to-treatment initiation in drug. Effectiveness evaluation: a comparison of methods. *Am J Epidemiol* 2005;162:1016-23.
30. Danchin N, Cambou JP, Hnania G et al. Impact of combined secondary prevention therapy after myocardial infarction: Data from a nationwide French Registry. *Am Heart J* 2005;150:1147-53.
31. Raikou M, McGuire A. Estimating medical care costs under conditions of censoring. *Journal of Health Economics* 2004;23:443-70.
32. Fenn P, McGuire A, Philips V, Backhouse M, Jones D. The analysis of censored treatment cost data in economic evaluation. *Medical Care* 1995;33:851-63.
33. Fenn P, McGuire A, Backhouse M, Jones D. Modelling programme costs in economic evaluation. *Journal of Health Economics* 1996;15:115-25.
34. Lyn DY, Fuer ER, Wax Y. Estimating medical costs from incomplete follow-up data. *Biometrics* 53,113-28.
35. Bang H, Tsiatis AA. Estimating medical costs with censored data. *Biometrika* 2000;87:329-43.



36. Gold M, Siegel J, Russel L, Weinstein M. Cost effectiveness in health and medicine. Oxford University Press, New York, NY, 1996.
37. O'Hagan A, Stevens J, Montmartin J. Inference for the cost-effectiveness acceptability curve and cost-effectiveness ratio. *Pharmacoeconomics* 2000 17:339-49.
38. Hoch JS, Briggs AH, Willan AR. Something old, something new, something borrowed, something blue: a framework for the marriage of health econometrics and cost-effectiveness analysis. *Health Econ* 2002;11(5):415-30.
39. Stinnett AA, Mullahy J. Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost effectiveness analysis. *Med Decision Making* 1998;18 (Special Issue on Pharmacoeconomics): S68–S80.
40. Willan AR. On the probability of cost-effectiveness using data from randomized trial. *BMC Medical Research Methodology* 2001;1:8.
41. O'Hagan A , Stevens J. The probability of cost-effectiveness. *BMC Medical Research Metodology* 2002;2:5.
42. Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. *Stat Med* 1999 15;18(23):3245-62.
43. Briggs AH, Wonderling DE, Mooney CZ. Pulling cost-effectiveness analysis up by its bootstraps: a non-parametric approach to confidence interval estimation. *Health Economics* 1997,6:327-40.
44. Chaudhary MA, Steams SC. Estimating confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an example from a randomized trial. *Statistics in Medicine* 1996,15:1447-58.
45. O'Brien BJ, Drummond MF, Labelle RJ, Willan AR. In search of power and significance: issues in the design and analysis of stochastic cost-effectiveness studies in health care. *Medical Care* 1994, 2:150-63.
46. Polsky D, Glick HA, Wilike R, Schulman K. Confidence intervals for cost-effectiveness ratio: a comparison of four methods. *Health Economics* 1997,6:243-52.
47. Tambour M, Zethraeus N. Bootstrap confidence intervals for cost-effectiveness ratios: some simulation results. *Health Economics* 1998,7:143-7.

48. Wakker P, Klaassen MP. Confidence intervals for cost-effectiveness ratios. *Health Economics* 1995,4:373-81
49. Willan AR, O'Brien BJ. Confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an application of Fieller's theorem. *Health Economics* 1996,5:297-305.
50. Tambour M, Zethraeus N, Johannesson M. A note on confidence intervals in cost-effectiveness analysis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1998,14:467-71.
51. Briggs AH. A Bayesian approach to stochastic cost-effectiveness analysis. *Health Economics* 1999, 8:257-61.
52. Heitjan DF, Moskowitz AJ, Whang W. Bayesian estimation of cost-effectiveness ratios from clinical trials. *Health Economics* 1999,8:191-201.
53. O'Hagan A, Stevens JW. A framework for cost-effectiveness analysis from clinical trial data. *Health Econ* 2001,10:302-15.
54. Fenwick E, Claxton K, Sculpher M. Representing uncertainty: the role of cost-effectiveness acceptability curves. *Health Economics* 2001,10:779-87.
55. Löthgren M, Zethraeus N. Definition, interpretation and calculation of cost-effectiveness acceptability curves. *Health Economics* 2000,9:623-30.
56. O'Hagan A, Stevens JW. Assessing and comparing costs: how robust are the bootstrap and methods based on asymptotic normality? *Health Econ* 2003;12(1):33-49.
57. Willan AR, Briggs AH, Hoch JS. Regression methods for covariate adjustment and subgroup analysis for non-censored cost-effectiveness data. *Health Econ* 2004;13(5):461-75.
58. Sonnenber FA, Roberst MS, Tsevat J, Wrong JB, Barry M, Kent DL. Toward a peer review process for medical decision analysis models. *Med Care* 1994,32:JS52-JS64.
59. Halpern MT, Luce Br, Brown Re, Geneste B. Health and economic outcomes modeling practices: a suggested framework. *Value Health* 1998,1:131-47.
60. Sculpher M, Fenwick E, Claxton K. Assessing quality in decision analytic cost-effectiveness models: a suggested framework and example of application. *Pharmacoeconomics* 2000;17:461-77.

61. McCabe C, Dixon S. testing the validity of cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics* 2000, 17:501-13.
62. Petrou S, Gray A. Economic evaluation using decision analytical modelling: design, conduct, analysis, and reporting. *BMJ* 2011;342:d1766.( DOI: 10.1136/bmj.d1766).
63. Karnon J. Alternative decision modelling techniques for the evaluation of health care technologies: Markov processes versus discrete event simulation. *Health Economics* 2003;12:837-48.
64. Barton P, Robinson S, Bryan S. The use of modeling in the economics. Study group, Nottingham, 2000.
65. Hoch JS, Rockx MA, Krahn AD. Using the net benefit regression framework to construct cost-effectiveness acceptability curves: an example using data from a trial of external loop recorders versus Holter monitoring for ambulatory monitoring of "community acquired" syncope. *BMC Health Serv Res.* 2006;6:68.
66. Manca A, Rice N, Sculpher MJ, Briggs AH. Assessing generalizability by location in trial-based cost-effectiveness analysis: the use of multilevel models. *Health Economics* 2005,14:471- 85.
67. Ghisletta P, Spini D. An introduction to generalized estimating equations and an application to assess selectivity effects in a longitudinal study on very old individuals. *Journal of Educational and Behavioral Statistics* 2004 2004; 29:421-37.
68. Zellner A. An efficient method of estimating seemingly unrelated regressions and tests for aggregation bias. *J Amer Statist Assn* 1962;57:348-68.
69. Willan AR, Lin DY, Manca A. Regression methods for cost-effectiveness analysis with censored data. *Stat Med* 2005;24(1):131-45.
70. Lin DY. Linear regression analysis of censored medical costs. *Biostatistics* 2000;1(1):35-47.
71. Edwards LJ. modern statistical techniques for the analysis of longitudinal data in biomedical research. *Pediatric Pulmonology* 2000;30:330–44.
72. Dunlop DD. Regression for longitudinal data: a bridge from least square regression. *The American Statistician* 1994;48(4):299-303.

73. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986;73(1) :13-22.
74. Liang KY, Zeger SL, Albert PS. models for longitudinal data: a generalized estimating equation approach. *Biometrics* 1988;44(4):1049-1060.
75. Diggle P, Heagerty PJ, Liang KY, Zeger S. Analysis of longitudinal data. 2nd edition. Oxford university press, Oxford,2002.
76. McCullugh P. Quasi-likelihood functions. *Ann Statist* 1983;11:59-67.
- 77 .Horton NJ, Lipsitz SR. Review of software to fit generalized estimating equation regression models. *The American Statistician* 1999;53:160-9.
78. Rubin DB. Inference and missing data. *Biometrika* 1976; 63:81-92.
79. Robins JM, Rotnitzky a e Zhao LP. Analysis of semiparametric regression models for repeated outcomes in the presence of missing data. *J Am Atatistic Ass* 1995;90:106-21.
80. Buzkova P, Brown RE, John-Stewart JC. Longitudinal data analysis for generalized linear models under participant-driven informative follow-up: an application in maternal health epidemiology. *Am J Epidemiol* 2010;171:189-97.
81. Zhu L,Sun J,Tongc X, Poundsa S. Regression analysis of longitudinal data with informative observation times and application to medical cost data. *Statist Med* 2011;30:1429-40.
- 82 Rochon J, Gillespie BW. A methodology for analysing a repeated measures and survival outcome simultaneously. *Stat Med* 2001;20(8):1173-84.
83. Gomes M, Ng ES, Grieve R, Nixon R, Carpenter J, Thompson SG. Developing Appropriate Methods for Cost-Effectiveness Analysis of Cluster Randomized Trials. *Med Decis Making*. 2011 Oct 19. (DOI: 10.1177/0272989X11418372)
84. Faires De, Kadziola AZ. Analysis of longitudinal observational data using marginal structural models. In: Analysis of observational care data using SAS. SAS Institute Inc, Cary, NC, USA.
85. Becker MH, Maiman LA. Sociobehaviorial determinants of compliance with health and medical care recommendations. *Med Care* 1975;13:10–24.

86. Yu AP, Yu YF, Nichol MB. Estimating the effect of medication adherence on health outcomes among patients with type 2 diabetes--an application of marginal structural models. *Value Health*. 2010;13(8):1038-45.
87. Robins JM, Hernán MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology* 2000;11:550–60.
88. Hernán MA, Brumback B, Robins JM. Marginal structural models to estimate the causal effect of zidovudine on the survival of HIV-positive men. *Epidemiology* 2000;11:561–70.
89. Shortreed SM, Forbes AB. Missing data in the exposure of interest and marginal structural models: a simulation study based on the Framingham Heart Study. *Stat Med* 2010;29(4):431-43.
90. Mortimer KM, Neugebauer R, van der Laan M, Tager IB. An application of model-fitting procedures for marginal structural models. *Am J Epidemiol*. 2005;162(4):382-8.
91. Bodnar LM, Davidian M, Siega-Riz AM, Tsiatis AA. Marginal structural models for analyzing causal effects of time-dependent treatments: an application in perinatal epidemiology. *Am J Epidemiol* 2004;159(10):926-34.
92. Pearl J. Causal diagrams for empirical research. *Biometrika* 1995; 82:669-710.
93. Filippi A, D'ambrosio G, Giustini SE, Pecchioli S, Mazzaglia G, Cricelli C. Pharmacological treatment after acute myocardial infarction from 2001 to 2006: a survey in Italian Primary care. *J Cardiovasc Med* 2009;10:714-8.
94. Rasmussen JN, Ching A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007;297:177-86.
95. Newby Lk, LaPointe NM, Chen AY et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapy in coronary artery disease. *Circulation* 2006;113:203-12.
96. Ho PM, Spertus Ja, Masoudi FA et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Inter Med* 2006;166:1842-47.

## TABELLE

**Tabella 1. Popolazione con ricovero ospedaliero per primo episodio di IMA nell'anno 2003 (evento indice).**

	<b>Donne</b>	<b>Uomini</b>	<b>Popolazione</b>
N	5467	8827	14294
Età in anni			
media <sup>o</sup> ± ds	76,42 ± 11,614	65,65 ± 12,770	69,77 ± 13,403
mediana <sup>o</sup> (q <sub>0.25</sub> - q <sub>0.75</sub> )	78 (70-85)	66 (56-75)	71 (61-80)
Deceduti al ricovero <sup>o</sup> , N(%)	883 (16,15)	846 (9,58)	1729 (12,10)
Persone con follow-up < 3 mesi <sup>o</sup> , N(%)	452 (8,27)	407 (4,61)	859 (6,01)

N= numero di persone; % sul totale di donne / uomini / popolazione; ds=deviazione standard; qi= quantile di ordine i.  
<sup>o</sup>p<0,05 Test uomini vs donne non corretto. \*p<0,05 Test uomini vs donne corretto per età.

**Tabella 2. Caratteristiche della popolazione in studio e dell'evento indice.**

	<b>Donne</b>	<b>Uomini</b>	<b>Popolazione</b>
N	4132	7574	11706
<b>Età in anni</b>			
media <sup>o</sup> ± ds	74,63 ± 11,693	64,07 ± 12,360	69,79 ± 13,137
mediana <sup>o</sup> (q <sub>0.25</sub> - q <sub>0.75</sub> )	76 (68-83)	64 (55-73)	69 (58-78)
<b>Classi decennali<sup>o</sup>, N (%)</b>			
< 25	2 (0,05)	2 (0,03)	4 (0,03)
25-34	9 (0,22)	55 (0,73)	64 (0,55)
35-44	56 (1,36)	386 (5,10)	442 (3,78)
45-54	200 (4,84)	1327 (17,52)	1527 (13,04)
55-64	484 (11,71)	2057 (27,16)	2541 (21,71)
65-74	1032 (24,98)	2113 (27,9)	3145 (26,87)
75-84	1530 (37,03)	1329 (17,55)	2859 (24,42)
85-94	777 (18,8)	294 (3,88)	1071 (9,15)
≥ 95	42 (1,02)	11 (0,15)	53 (0,45)
<b>Follow-up</b>			
deceduti <sup>o*</sup> , N (%)	1479 (35,79)	1575 (20,79)	3054 (26,09)
persi, N (%)	62 (1,50)	104 (1,37)	166 (1,42)
<b>tempo in giorni</b>			
media <sup>o</sup> ± ds	1578,74 ± 646,25	1759,34 ± 537,50	1695,59 ± 584,61
mediana <sup>o</sup> ( q <sub>0.25</sub> - q <sub>0.75</sub> )	1886 (1171,5-2035,5)	1949 (1838-2073)	1926 (1768-2064)
<b>Evento Indice</b>			
<b>degenza in giorni</b>			
media <sup>o</sup> ± ds	11,53 ± 9,582	9,77 ± 6,872	10,39 ± 7,979
mediana <sup>o</sup> (q <sub>0.25</sub> - q <sub>0.75</sub> )	9 (7-13)	8(6-11)	8 (6-12)
<b>int. Chirurgici - tipo, N(%)</b>			
CABG <sup>o</sup>	59 (1,43)	202 (2,67)	261 (2,23)
PTCA <sup>o*</sup>	1089 (26,36)	3457 (45,64)	4546 (38,83)
Stent <sup>o*</sup>	1027 (24,85)	3322 (43,86)	4349 (37,15)
<b>int. chirurgici- numero<sup>o*</sup>, N (%)</b>			
0	2965 (71,76)	3853 (50,87)	6818 (58,24)
1	162 (3,92)	475 (6,27)	637 (5,44)
2	1002 (24,25)	3232 (42,67)	4234 (36,17)
3	3 (0,07)	14 (0,18)	17 (0,15)

N= numero di persone; % sul totale di donne / uomini / popolazione; ds=deviazione standard; qi= quantile di ordine i; CABG = bypass aortocoronarico; PTCA = angioplastica coronarica.  
<sup>o</sup>p<0,05 Test uomini vs donne non corretto. \*p<0,05 Test uomini vs donne corretto per età.

**Tabella 3. Storia sanitaria pregressa. Comorbidità e principali interventi chirurgici cardiovascolari nei tre anni precedenti l'entrata in studio (evento indice incluso).**

	Donne	Uomini	Popolazione
<i>Comorbidità<sup>^</sup></i>			
Numero <sup>°*</sup> , N (%)			
0	1735 (41,99)	4290 (56,64)	6053 (51,71)
1	1252 (30,3)	1794 (23,69)	3046 (26,02)
2	634 (15,34)	817 (10,79)	1451 (12,4)
3	298 (7,21)	391 (5,16)	689 (5,89)
4	119 (2,88)	170 (2,24)	289 (2,47)
≥5	66 (1,6)	112 (1,48)	178 (1,52)
numero			
media <sup>°*</sup> ± ds	1,03 ± 1,196	0,78 ± 1,163	0,87 ± 1,181
mediana <sup>°</sup> (q <sub>0,25</sub> - q <sub>0,75</sub> )	1 (0-2)	0(0-1)	0(0-1)
indice di Charlson			
media <sup>°*</sup> ± ds	1,26 ± 1,664	0,98 ± 1,650	1,08 ± 1,660
mediana <sup>°</sup> (q <sub>0,25</sub> - q <sub>0,75</sub> )	1 (0-2)	0(0-1)	0(0-2)
<i>Trattamenti chirurgici CV eseguiti</i>			
tipo, N(%)			
CABG <sup>°*</sup>	80 (1,94)	264 (3,49)	344 (2,94)
PTCA <sup>°*</sup>	1118 (27,06)	3521 (46,49)	4639 (39,63)
Stent <sup>°*</sup>	1062 (25,7)	3405 (44,96)	4467 (38,16)
numero <sup>°*</sup> , N (%)			
0	2923 (70,74)	3754 (49,56)	6677 (57,04)
1	170 (4,11)	489 (6,46)	659 (5,63)
2	1027 (24,85)	3292 (43,46)	4319 (36,9)
3	12 (0,29)	39 (0,51)	51 (0,44)
numero			
media <sup>°</sup> ± ds	0,55 ± 0,873	0,95 ± 0,974	0,81 ± 0,959
mediana <sup>°</sup> (q <sub>0,25</sub> - q <sub>0,75</sub> )	0 (0-2)	1(0-2)	0(0-2)

Infarto miocardio acuto non considerato come comorbidità.

N= numero di persone; % sul totale di donne / uomini / popolazione; ds=deviazione standard; qi= quantile di ordine i; CABG = bypass aortocoronarico; PTCA = angioplastica coronarica.

<sup>°</sup>p<0,05 Test uomini vs donne non corretto.\*p<0,05 Test uomini vs donne corretto per età.



**Tabella 4a. Storia sanitaria pregressa. Persone persistenti a terapia con farmaci cardiovascolari indicati nella prevenzione secondaria dell'IMA all'entrata in studio.**

<b>Farmaco</b>	<b>Donne</b>	<b>Uomini</b>	<b>Totale</b>
C10AA - statine*	494 (11,96)	819 (10,81)	1313 (11,22)
B01 - antitrombotici <sup>°</sup> *	1076 (26,04)	1500 (19,8)	2576 (22,01)
C07- betabloccanti <sup>°</sup> *	602 (14,57)	781 (10,31)	1383 (11,81)
C08 - calcioantagonisti <sup>°</sup>	1046 (25,31)	1568 (20,7)	2614 (22,33)
C09 - aceinibitori <sup>°</sup> *	1771 (42,86)	2171 (28,66)	3942 (33,68)
Nessuno <sup>°</sup> *	1389 (33,62)	3829 (50,55)	5218 (44,58)

Numero di persone e % sul totale di donne / uomini / popolazione.

<sup>°</sup>p<0,05 Test uomini vs donne non corretto. \*p<0,05 Test uomini vs donne corretto per età.

**Tabella 4b. Storia sanitaria pregressa. Persone persistenti a terapia con farmaci cardiovascolari indicati nella prevenzione secondaria dell'IMA all'entrata in studio.**

<b>Combinazioni Farmaci</b>	<b>Donne</b>	<b>Uomini</b>	<b>Totale</b>
<i>Combinazioni - solo uno</i>			
B01 – antitrombotici	183 (4,43)	285 (3,76)	468 (4)
C07- betabloccanti	123 (2,98)	173 (2,28)	296 (2,53)
C08 – calcioantagonisti	253 (6,12)	397 (5,24)	650 (5,55)
C09 – aceinibitori	643 (15,56)	761 (10,05)	1404 (11,99)
C10AA - statine	79 (1,91)	165 (2,18)	244 (2,08)
<i>Combinazioni a due</i>			
B01-C07	40 (0,97)	53 (0,7)	93 (0,79)
B01-C08	113 (2,73)	165 (2,18)	278 (2,37)
B01-C09	252 (6,1)	256 (3,38)	508 (4,34)
C07-C08	39 (0,94)	54 (0,71)	93 (0,79)
C07-C09	85 (2,06)	74 (0,98)	159 (1,36)
C08-C09	217 (5,25)	318 (4,2)	535 (4,57)
C10AA-B01	21 (0,51)	57 (0,75)	78 (0,67)
C10AA-C07	15 (0,36)	19 (0,25)	34 (0,29)
C10AA-C08	27 (0,65)	40 (0,53)	67 (0,57)
C10AA-C09	73 (1,77)	74 (0,98)	147 (1,26)
<i>Combinazioni a tre</i>			
B01-C07-C08	21 (0,51)	37 (0,49)	58 (0,5)
B01-C07-C09	69 (1,67)	70 (0,92)	139 (1,19)
B01-C08-C09	130 (3,15)	185 (2,44)	315 (2,69)
C07-C08-C09	42 (1,02)	59 (0,78)	101 (0,86)
C10AA-B01-C07	15 (0,36)	39 (0,51)	54 (0,46)
C10AA-B01-C08	21 (0,51)	57 (0,75)	78 (0,67)
C10AA-B01-C09	52 (1,26)	73 (0,96)	125 (1,07)
C10AA-C07-C09	12 (0,29)	14 (0,18)	52 (0,44)
C10AA-C08-C09	18 (0,44)	34 (0,45)	81 (0,69)
C10AA-C07-C08	30 (0,73)	51 (0,67)	26 (0,22)
<i>Combinazioni a quattro</i>			
B01-C07-C08-C09	39 (0,94)	39 (0,51)	78 (0,67)
C10AA-B01-C07-C08	10 (0,24)	19 (0,25)	29 (0,25)
C10AA-B01-C07-C09	29 (0,7)	44 (0,58)	73 (0,62)
C10AA-B01-C08-C09	47 (1,14)	80 (1,06)	127 (1,08)
C10AA-C07-C08-C09	11 (0,27)	12 (0,16)	23 (0,2)
<i>Tutti</i>	34 (0,82)	41 (0,54)	75 (0,64)

Numero di persone e % sul totale di donne / uomini / popolazione.

**Tabella 5. Storia sanitaria pregressa. Medical Possession Ratio (MPR) per terapia con farmaci cardiovascolari indicati nelle prevenzione secondaria nei tre precedenti l'entrata in studio.**

Farmaco	MPR			
	Nulllo <sup>^</sup>	Scarso	Moderato	Adeguito
<i>Donne</i>				
C10AA - statine	3269(69,11)	354(8,57)	242 (5,86)	267(6,46)
B01 -antitrombotici	2085 (50,46)	891 (21,56)	607 (14,69)	549 (13,29)
C07 -betabloccanti	3046 (73,73)	418 (10,12)	337 (8,16)	331 (8,01)
C08 -calcioantagonisti	2412 (58,37)	473 (11,45)	459 (11,11)	788(19,07)
C09 - aceinibitori	1707 (41,31)	564 (13,65)	537 (13,00)	1324 (32,04)
<i>Uomini</i>				
C10AA - statine	6196 (81,81)	525 (6,93)	345 (4,56)	508 (6,71)
B01 -antitrombotici	4892 (64,59)	1027 (13,56)	850 (11,22)	805 (10,63)
C07 -betabloccanti	6209 (81,98)	466 (6,15)	458 (6,05)	441 (5,82)
C08 -calcioantagonisti	5287 (69,80)	514 (6,79)	521 (6,88)	1252 (16,53)
C09 - aceinibitori	4535 (59,88)	704 (9,29)	664 (8,77)	1671 (22,06)
<i>Popolazione</i>				
C10AA - statine	9465 (80,86)	879 (7,51)	587 (5,01)	775 (6,62)
B01 -antitrombotici	6977 (59,60)	1918 (16,38)	1457 (12,45)	1354 (11,57)
C07 -betabloccanti	9255 (79,06)	884 (7,55)	795 (6,79)	772 (6,59)
C08 -calcioantagonisti	7699 (65,77)	987 (8,43)	980 (8,37)	2040 (17,43)
C09 - aceinibitori	6242 (53,32)	1268 (10,87)	1201 (10,26)	2995 (25,59)

Numero di persone e % sul totale di donne / uomini / popolazione.

MPR=Medical Possession Ratio. <sup>^</sup>Nulllo MPR=0, scarso  $0 < \text{MPR} < 0,40$ , moderato  $0,40 \leq \text{MPR} < 0,80$ , adeguato  $\text{MPR} \geq 0,80$ .

**Tabella 6. Terapia cardiovascolare nel follow-up. Numero di scatole prescritte per tipologia di farmaco.**

<b>Numero di scatole per</b>	<b>Donne</b>	<b>Uomini</b>	<b>Totale</b>
<b>A10 - farmaci usati nel diabete</b>			
media* ± ds	59,75 ± 58,475	61,16 ± 58,89	60,64 ± 58,730
mediana (q <sub>0.25</sub> -q <sub>0.75</sub> )	44 (12 - 91)	44 (12 - 94)	44 (12 - 93)
<b>B01 - antitrombotici</b>			
media <sup>o</sup> * ± ds	43,56 ± 28,563	52,42 ± 29,112	49,39 ± 29,228
mediana <sup>o</sup> (q <sub>0.25</sub> -q <sub>0.75</sub> )	56(31 - 69)	55 (26 - 68)	53 (26 - 67)
<b>C01 - terapia cardiaca</b>			
media <sup>o</sup> ± ds	58,31 ± 53,860	48,27 ± 50,70	52,02 ± 52,126
mediana <sup>o</sup> (q <sub>0.25</sub> -q <sub>0.75</sub> )	43 (12 - 96)	28 (5 - 80)	34 (7 - 86,5)
<b>C02 - antipertensivi</b>			
media ± ds	27,90 ± 40,56	30,86 ± 40,86	29,65 ± 40,763
mediana <sup>o</sup> (q <sub>0.25</sub> -q <sub>0.75</sub> )	10 (3 - 39)	13 (3 - 42)	12 (3 - 41)
<b>C03 - diuretici</b>			
media <sup>o</sup> ± ds	40,11 ± 44,235	37,53 ± 46,694	38,68 ± 45,633
mediana <sup>o</sup> (q <sub>0.25</sub> -q <sub>0.75</sub> )	25 (6 - 59)	19 (4 - 53)	22 (5 - 56)
<b>C07 - betabloccanti</b>			
Media ± ds	40,76 ± 36,023	40,30 ± 33,881	40,45 ± 35,579
mediana <sup>o</sup> (q <sub>0.25</sub> -q <sub>0.75</sub> )	32 (12 - 61)	33 (14 - 59)	33 (14 - 59)
<b>C08 - calcioantagonisti</b>			
media <sup>o</sup> ± ds	39,02 ± 40,915	42,77 ± 43,753	41,36 ± 42,745
mediana <sup>o</sup> (q <sub>0.25</sub> -q <sub>0.75</sub> )	24 (5 - 62)	28 (6 - 67)	27 (6 - 65)
<b>C09 - aceinibitori</b>			
media <sup>o</sup> ± ds	64,03 ± 53,878	71,14 ± 56,627	68,65 ± 55,781
mediana <sup>o</sup> (q <sub>0.25</sub> -q <sub>0.75</sub> )	56 (19 - 94)	64 (26 - 103)	61 (23 - 100)
<b>C10AA - statine</b>			
media <sup>o</sup> * ± ds	57,75 ± 39,594	66,21 ± 38,703	63,70 ± 39,158
mediana <sup>o</sup> (q <sub>0.25</sub> -q <sub>0.75</sub> )	57 (22 - 85)	67 (37 - 92)	64 (33 - 90)
<b>C10 - altri ipolipemizzanti</b>			
media <sup>o</sup> * ± ds	44,96 ± 41,811	59,85 ± 49,034	56,13 ± 47,765
mediana <sup>o</sup> (q <sub>0.25</sub> -q <sub>0.75</sub> )	33 (6 - 81)	61 (15 - 93)	53 (12 - 90)

Statistiche calcolate per la popolazione che fa uso del farmaco considerato.

Il grafico non riporta le classi di farmaci C04 e C05 in quanto non utilizzate.

C10= Tutti i C10 escluso i C10AA; ds=deviazione standard; qi= quantile di ordine i.

<sup>o</sup>p<0,05 Test uomini vs donne non corretto. \*p<0,05 Test uomini vs donne corretto per età.

**Tabella 7. Descrittiva degli outcome ospedalieri cardiovascolari rilevati durante il follow-up.**

	<b>Donne</b>	<b>Uomini</b>	<b>Totale</b>
<i>IMA</i>			
soggetti ° - N(%)	559 (13,53)	807 (10,65)	1366 (11,67)
totale eventi - N	682	968	1650
media ± ds	1,22 ± 0,558	1,20 ± 0,482	1,21 ± 0,514
mediana (q <sub>0.25</sub> - q <sub>0.75</sub> )	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
<i>STROKE e TIA</i>			
soggetti° - N(%)	498 (12,05)	726 (9,59)	1224 (10,46)
totale eventi - N	624	934	1558
media ± ds	1,25 ± 0,592	1,29 ± 0,631	1,27 ± 0,615
mediana (q <sub>0.25</sub> - q <sub>0.75</sub> )	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
<i>RIVASCOLARIZZAZIONI</i>			
soggetti°* - N(%)	868 (21,01)	2713 (35,82)	3581 (30,59)
totale eventi - N	1068	3404	4472
media ± ds	1,23 ± 0,594	1,26 ± 0,602	1,25 ± 0,600
mediana (q <sub>0.25</sub> - q <sub>0.75</sub> )	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
<i>ANGINA</i>			
soggetti° - N(%)	389 (9,41)	984 (12,99)	1373 (11,73)
totale eventi - N	438	1232	1670
media °*± ds	1,12 ± 0,415	1,25 ± 0,626	1,22 ± 0,577
mediana° (q <sub>0.25</sub> - q <sub>0.75</sub> )	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
<i>CVD</i>			
soggetti°* - N(%)	1648 (39,88)	3571 (47,15)	5219 (44,58)
totale eventi - N	2508	5476	7975
media ± ds	1,52 ± 0,937	1,53 ± 0,945	1,53 ± 0,942
mediana (q <sub>0.25</sub> - q <sub>0.75</sub> )	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)

N= numero di persone;% sul totale di donne / uomini / popolazione; ds=deviazione standard; qi= quantile di ordine i; CVD=outcome cardiovascolare complessivo.

°p<0,05 Test uomini vs donne non corretto.\*p<0,05 Test uomini vs donne corretto per età.

**Tabella 8. Rischio relativo (IC 95%) di sperimentare un primo evento in relazione al livello di aderenza al trattamento con statine (Medical Possession Ratio- MPR).**

Outcome	MPR			
	Nulla	Scarso <sup>^</sup>	Moderato	Adeguaato
Mortalità	<b>2,166 (1,948 ; 2,407)</b>	<b>2,009 (1,767 ; 2,283)</b>	<b>1,698 (1,463 ; 1,97)</b>	<i>rif.</i>
IMA	<b>1,347 (1,171 ; 1,549)</b>	1,212 (0,982 ; 1,497)	1,109 (0,888 ; 1,384)	<i>rif.</i>
Stroke e Tia	<b>1,179 (1,015 ; 1,369)</b>	<b>1,252 (1,014 ; 1,548)</b>	1,159 (0,925 ; 1,451)	<i>rif.</i>
Rivascolarizzazioni	<b>1,738 (1,379 ; 2,192)</b>	<b>1,380 (1,062 ; 1,794)</b>	1,085 (0,876 ; 1,342)	<i>rif.</i>
Angina	0,993 (0,861 ; 1,146)	0,942 (0,736 ; 1,206)	0,823 (0,641 ; 1,056)	<i>rif.</i>
CVD	<b>1,183 (1,036 ; 1,350)</b>	1,071 (0,908 ; 1,264)	0,901 (0,769 ; 1,055)	<i>rif.</i>

CVD= outcome cardiovascolare complessivo.

<sup>^</sup>Nulla MPR=0, scarso  $0 < \text{MPR} < 0,40$ , moderato  $0,40 \leq \text{MPR} < 0,80$ , adeguato  $\text{MPR} \geq 0,80$ .

I Rischi Relativi sono corretti per età, genere, storia sanitaria pregressa (comorbidità ed interventi chirurgici CVD all'evento indice), terapia con statine pregressa, gravità dell'evento indice (durata dell'ospedalizzazione), terapie di prevenzione secondaria concomitanti e utilizzo di altre terapie cardiovascolari o diabetiche durante il follow-up.

**Tabella 9. Costo medio annuale sostenuto dal sistema sanitario nel follow-up.**

<b>Costo medio annuo in € (IC 95%)</b>	<b>Donne</b>	<b>Uomini</b>	<b>Totale</b>
<i>Evento indice<sup>^</sup></i>	5627,36 ( 5508,11 - 5774,13 )	6336,85 ( 6246,04 - 6435,83 )	6086,41 ( 6015,08 - 6186,69 )
<i>Totale Follow-up</i>	4242,53 ( 4107,91 - 4369,07 )	4400,78 ( 4312,03 - 4508,15 )	4348,34 ( 4263,55 - 4407,98 )
CV	2362,14 ( 2290,31 - 2443,64 )	2633,36 ( 2578,54 - 2694,25 )	2543,49 ( 2493,11 - 2588,16 )
NO-CV	1880,40 ( 1780,26 - 1957,14 )	1767,42 ( 1703,05 - 1842,99 )	1804,85 ( 1757,72 - 1854,73 )
<i>Ricoveri</i>	2694,21 ( 2593,26 - 2810,95 )	2680,05 ( 2616,84 - 2771,60 )	2684,74 ( 2626,73 - 2749,21 )
CV	1498,62 ( 1427,17 - 1575,78 )	1660,58 ( 1610,6 - 1718,14 )	1606,91 ( 1558,42 - 1647,97 )
NO-CV	1195,59 ( 1125,73 - 1262,73 )	1019,47 ( 982,41 - 1068,41 )	1077,83 ( 1039,27 - 1119,19 )
<i>Farmaci</i>	1000,14 ( 976,65 - 1026,44 )	1117,31 ( 1097,37 - 1140,56 )	1078,49 ( 1060,91 - 1096,76 )
CV	670,00 ( 651,55 - 691,06 )	757,61 ( 745,16 - 769,06 )	728,58 ( 718,52 - 737,61 )
CV-B01	50,51 ( 47,85 - 52,41 )	58,61 ( 57,09 - 60,31 )	55,92 ( 54,5 - 57,42 )
CV-C07	43,29 ( 41,86 - 44,62 )	45,89 ( 44,72 - 46,89 )	45,03 ( 44,00 - 45,89 )
CV-C08	43,11 ( 40,39 - 45,49 )	39,86 ( 38,09 - 41,85 )	40,94 ( 39,58 - 42,56 )
CV-C09	136,43 ( 132,96 - 140,79 )	128,38 ( 125,11 - 131,25 )	131,04 ( 128,3 - 133,23 )
CV-C10AA	188,39 ( 182,27 - 196,28 )	262,21 ( 257,29 - 266,99 )	237,75 ( 234,24 - 240,93 )
NO-CV	330,13 ( 310,84 - 346,7 )	359,71 ( 342,07 - 381,90 )	349,91 ( 338,59 - 364,6 )
<i>Ausili</i>	16,53 ( 14,39 - 19,40 )	9,67 ( 8,75 - 10,68 )	11,94 ( 11,00 - 13,10 )
<i>Ambulatoriale</i>	532,00 ( 466,96 - 594,14 )	594,14 ( 548,32 - 635,54 )	573,55 ( 532,42 - 613,4 )
CV	193,68 ( 186,83 - 200,41 )	215,43 ( 209,58 - 221,53 )	208,22 ( 204,1 - 212,95 )
NO-CV	338,31 ( 277,20 - 398,30 )	378,71 ( 337,89 - 416,66 )	365,32 ( 327,14 - 400,55 )

CV= cardiovascolare (vedi metodi); B01 - antitrombotici; C07 - betabloccanti; C08 - calcioantagonisti; C09 - aceinibitori; C10AA – statine. <sup>^</sup>Costo medio per paziente.

**Tabella 10. Consumo medio annuale di servizi sanitari nel follow-up.**

<b>N medio annuo (IC 95%)</b>	<b>Donne</b>	<b>Uomini</b>	<b>Totale</b>
<i>Evento indice<sup>^</sup></i>	1,00 (1-1)	1,00 (1-1)	1,00 (1-1)
<i>Ricoveri</i>	0,72 ( 0,71 - 0,75 )	0,67 ( 0,66 - 0,69 )	0,69 ( 0,68 - 0,7 )
CV	0,35 ( 0,34 - 0,36 )	0,35 ( 0,34 - 0,36 )	0,35 ( 0,34 - 0,35 )
NO-CV	0,38 ( 0,36 - 0,39 )	0,33 ( 0,31 - 0,34 )	0,34 ( 0,33 - 0,35 )
<i>Farmaci<sup>#</sup></i>	76,64 ( 74,83 - 78,38 )	75,17 ( 74,25 - 76,24 )	75,66 ( 74,76 - 76,62 )
CV	58,21 ( 56,8 - 59,71 )	58,98 ( 58,11 - 59,79 )	58,72 ( 58,03 - 59,4 )
CV-B01	8,26 ( 8,08 - 8,47 )	9,50 ( 9,38 - 9,63 )	9,09 ( 8,98 - 9,2 )
CV-C07	5,80 ( 5,57 - 5,99 )	6,04 ( 5,88 - 6,19 )	5,96 ( 5,83 - 6,09 )
CV-C08	3,74 ( 3,54 - 3,97 )	3,41 ( 3,23 - 3,58 )	3,52 ( 3,4 - 3,65 )
CV-C09	10,96 ( 10,62 - 11,33 )	11,19 ( 10,96 - 11,45 )	11,11 ( 10,92 - 11,30 )
CV-C10AA	7,39 ( 7,12 - 7,65 )	9,95 ( 9,75 - 10,13 )	9,11 ( 8,95 - 9,22 )
NO-CV	18,43 ( 17,9 - 18,94 )	16,19 ( 15,78 - 16,7 )	16,93 ( 16,64 - 17,38 )
<i>Ausili</i>	15,16 ( 12,62 - 18,55 )	5,27 ( 4,46 - 6,12 )	8,55 ( 7,36 - 9,78 )
<i>Ambulatoriale</i>	43,71 ( 41,93 - 45,45 )	40,86 ( 39,59 - 41,96 )	41,80 ( 40,51 - 42,76 )
CV	25,48 ( 24,79 - 26,24 )	24,17 ( 23,64 - 24,67 )	24,61 ( 24,18 - 24,95 )
NO-CV	18,23 ( 17,09 - 19,38 )	16,68 ( 15,94 - 17,41 )	17,20 ( 16,48 - 17,81 )

CV= cardiovascolare ( vedi sezione metodi); B01 - antitrombotici; C07 - betabloccanti; C08 - calcioantagonisti; C09 - aceinibitori; C10AA – statine. <sup>^</sup>Numero medio per paziente. <sup>#</sup>Numero medio annuo di scatole



**Tabella 11. Costo-efficacia dell'aderenza al trattamento con statine. Beneficio incrementale netto (INB in migliaia di €), intervalli di confidenza al 95% e probabilità di costo-efficacia (p) al variare di  $\lambda$  (willingness to pay).**

$\lambda$ (€)	MPR Scarso <sup>^</sup>			MPR Moderato			MPR Adeguato		
	INB	IC 95%	p	INB	IC 95%	p	INB	IC 95%	p
-1000	-563,42	( -645,85 - -480,99 )	0,00005	-638,12	( -739,28 - -536,96 )	0,00005	-750,68	( -830,49 - -670,87 )	0,00005
-750	-424,91	( -486,82 - -362,99 )	0,00005	-480,36	( -556,42 - -404,3 )	0,00005	-565,51	( -625,49 - -505,52 )	0,00005
-500	-286,39	( -327,8 - -244,98 )	0,00005	-322,59	( -373,56 - -271,63 )	0,00005	-380,33	( -420,5 - -340,15 )	0,00005
-250	-147,88	( -168,83 - -126,94 )	0,00005	-164,84	( -190,74 - -138,94 )	0,00005	-195,15	( -215,53 - -174,77 )	0,00005
0	-9,32	( -11,55 - -7,09 )	0,00005	-7,03	( -9,12 - -4,93 )	0,00005	-9,94	( -11,59 - -8,29 )	0,00005
250	129,18	( 108,84 - 149,53 )	0,99995	150,72	( 126,25 - 175,2 )	0,99995	175,19	( 155,79 - 194,59 )	0,99995
500	267,69	( 226,88 - 308,5 )	0,99995	308,48	( 258,94 - 358,02 )	0,99995	360,37	( 321,18 - 399,56 )	0,99995
750	406,20	( 344,89 - 467,52 )	0,99995	466,24	( 391,61 - 540,87 )	0,99995	545,55	( 486,54 - 604,55 )	0,99995
1000	544,72	( 462,88 - 626,55 )	0,99995	624,00	( 524,27 - 723,73 )	0,99995	730,72	( 651,9 - 809,54 )	0,99995
1250	683,23	( 580,88 - 785,58 )	0,99995	781,77	( 656,94 - 906,6 )	0,99995	915,90	( 817,25 - 1014,54 )	0,99995
1500	821,75	( 698,87 - 944,62 )	0,99995	939,53	( 789,6 - 1089,47 )	0,99995	1101,07	( 982,61 - 1219,54 )	0,99995
1750	960,26	( 816,87 - 1103,66 )	0,99995	1097,30	( 922,25 - 1272,34 )	0,99995	1286,25	( 1147,96 - 1424,54 )	0,99995
2000	1098,78	( 934,86 - 1262,7 )	0,99995	1255,06	( 1054,91 - 1455,21 )	0,99995	1471,42	( 1313,31 - 1629,54 )	0,99995
2250	1237,29	( 1052,85 - 1421,74 )	0,99995	1412,82	( 1187,57 - 1638,07 )	0,99995	1656,60	( 1478,67 - 1834,54 )	0,99995
2500	1375,81	( 1170,84 - 1580,77 )	0,99995	1570,59	( 1320,23 - 1820,94 )	0,99995	1841,78	( 1644,02 - 2039,53 )	0,99995
2750	1514,32	( 1288,83 - 1739,81 )	0,99995	1728,35	( 1452,89 - 2003,81 )	0,99995	2026,95	( 1809,37 - 2244,53 )	0,99995
3000	1652,84	( 1406,83 - 1898,86 )	0,99995	1886,12	( 1585,55 - 2186,68 )	0,99995	2212,13	( 1974,72 - 2449,53 )	0,99995

Il gruppo di riferimento è MPR nullo. MPR= medical possession ratio

<sup>^</sup>Nulla MPR=0, scarso 0<MPR<0,40, moderato 0,40≤MPR<0,80, adeguato MPR≥0,80.

**Tabella 12. Costo-efficacia dell'aderenza al trattamento con statine. Beneficio incrementale netto (INB in migliaia di €) ed intervalli di confidenza al 95% al variare di  $\lambda$  (willingness to pay).**

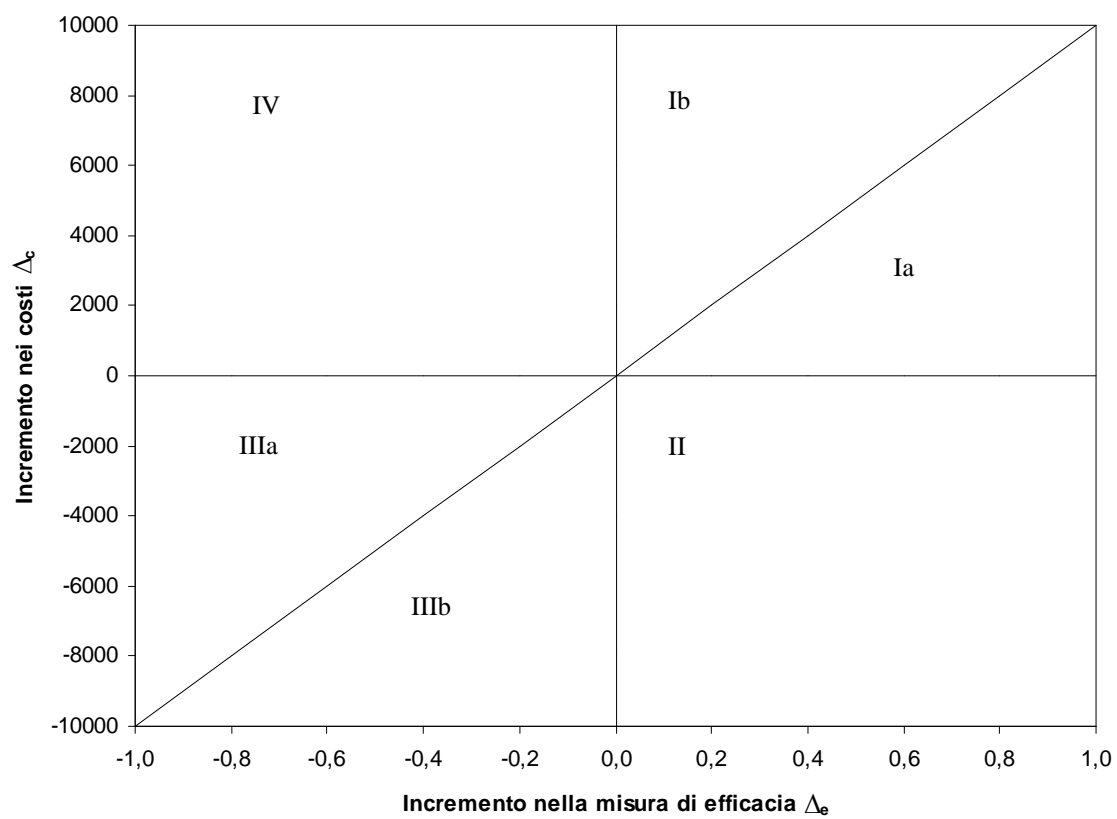
$\lambda$ (€)	MPR Moderato <sup>^</sup>		MPR Adeguato	
	INB	IC 95%	INB	IC 95%
-1000	-74,70	( -140,61 - -8,79 )	-187,26	( -253,59 - -120,93 )
-750	-55,45	( -105,07 - -5,83 )	-140,60	( -190,37 - -90,83 )
-500	-36,20	( -69,56 - -2,85 )	-93,94	( -127,17 - -60,7 )
-250	-16,95	( -34,09 - 0,19 )	-47,27	( -64,02 - -30,52 )
0	2,29	( -0,22 - 4,81 )	-0,62	( -3,10 - 1,86 )
250	21,54	( 5,72 - 37,36 )	46,01	( 29,25 - 62,77 )
500	40,79	( 8,77 - 72,81 )	92,68	( 59,44 - 125,92 )
750	60,04	( 11,75 - 108,33 )	139,34	( 89,56 - 189,13 )
1000	79,29	( 14,71 - 143,86 )	186,01	( 119,67 - 252,35 )
1250	98,54	( 17,67 - 179,4 )	232,67	( 149,76 - 315,57 )
1500	117,79	( 20,63 - 214,94 )	279,33	( 179,86 - 378,8 )
1750	137,03	( 23,58 - 250,49 )	325,99	( 209,95 - 442,03 )
2000	156,28	( 26,53 - 286,03 )	372,65	( 240,04 - 505,25 )
2250	175,53	( 29,49 - 321,57 )	419,31	( 270,13 - 568,48 )
2500	194,78	( 32,44 - 357,12 )	465,97	( 300,22 - 631,72 )
2750	214,03	( 35,39 - 392,67 )	512,63	( 330,31 - 694,95 )
3000	233,28	( 38,34 - 428,21 )	559,29	( 360,4 - 758,18 )

Il gruppo di riferimento è MPR scarso. MPR= medical possession ratio

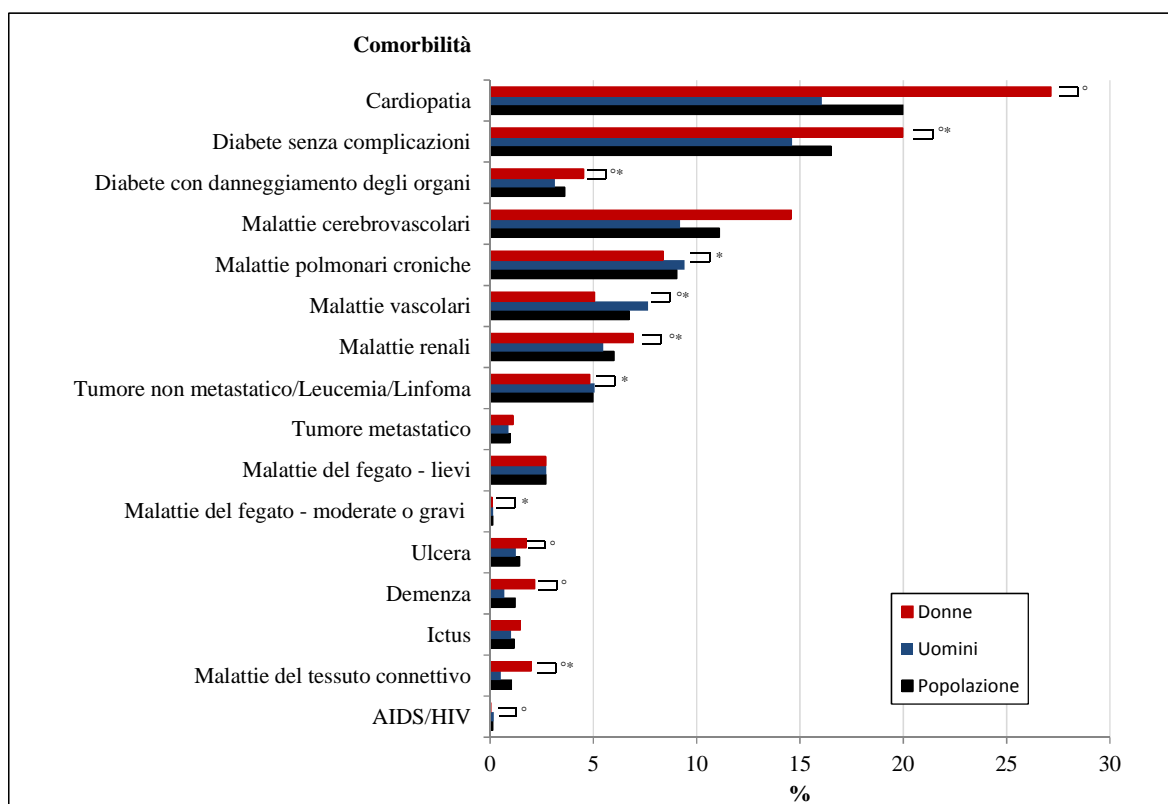
<sup>^</sup>Nulla MPR=0, scarso  $0 < \text{MPR} < 0,40$ , moderato  $0,40 \leq \text{MPR} < 0,80$ , adeguato  $\text{MPR} \geq 0,80$ .

# FIGURE

Figura 1. Piano di costo-efficacia.

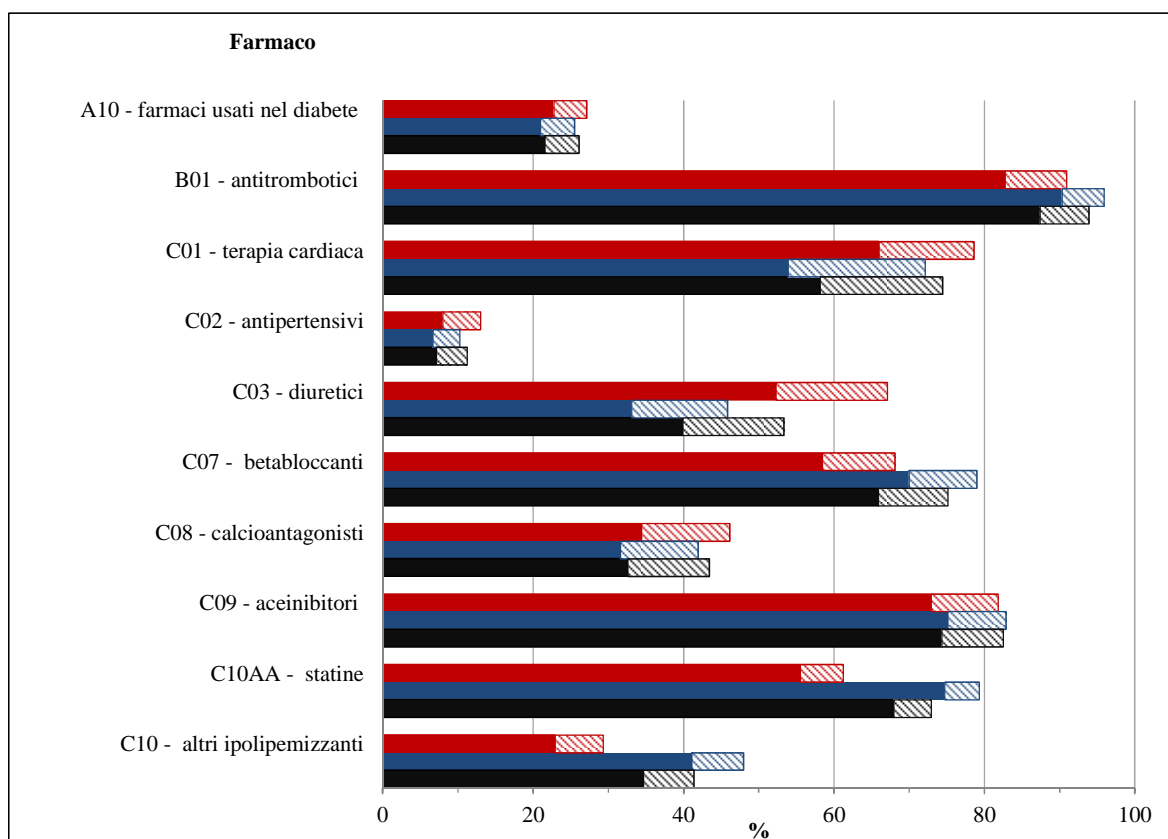


**Figura 2. Storia sanitaria pregressa. Comorbilità all'entrata in studio (evento indice incluso).**



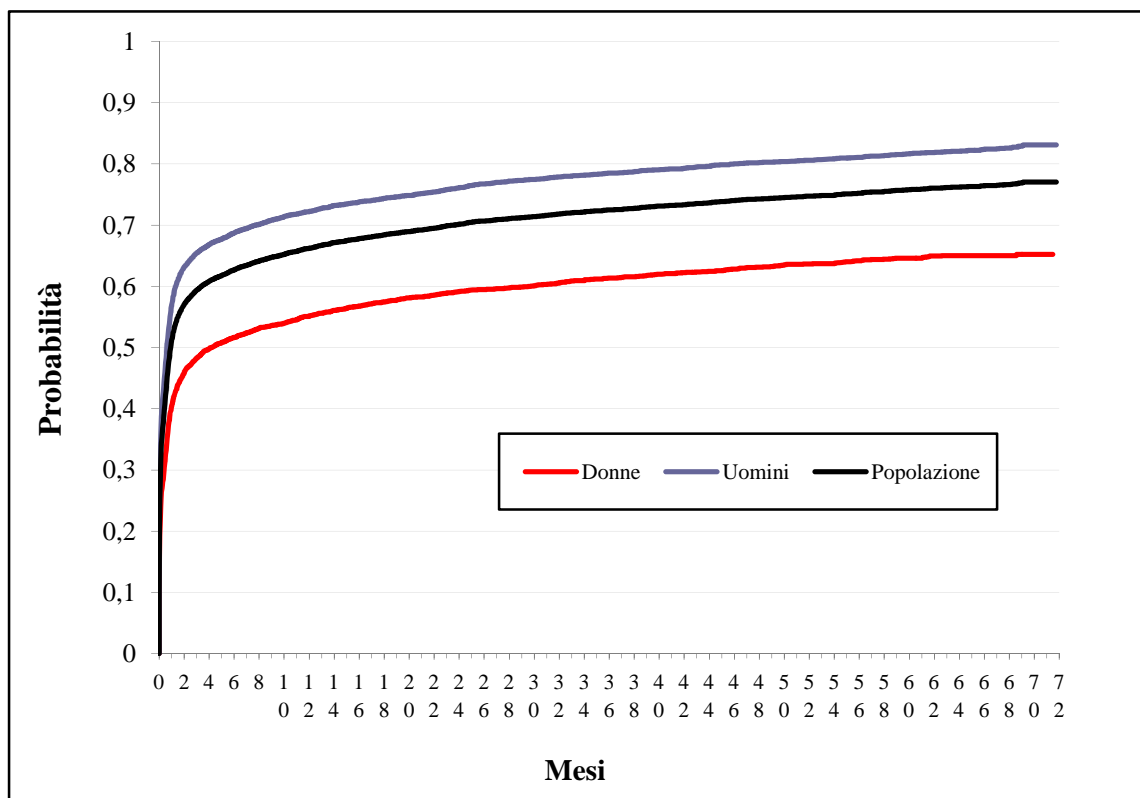
°p<0,05 Test uomini vs donne non corretto. \*p<0,05 Test uomini vs donne corretto per età.

**Figura 3. Terapia cardiovascolare nel follow-up. Proporzione di persone che utilizza farmaci cardiovascolari nel follow-up.**

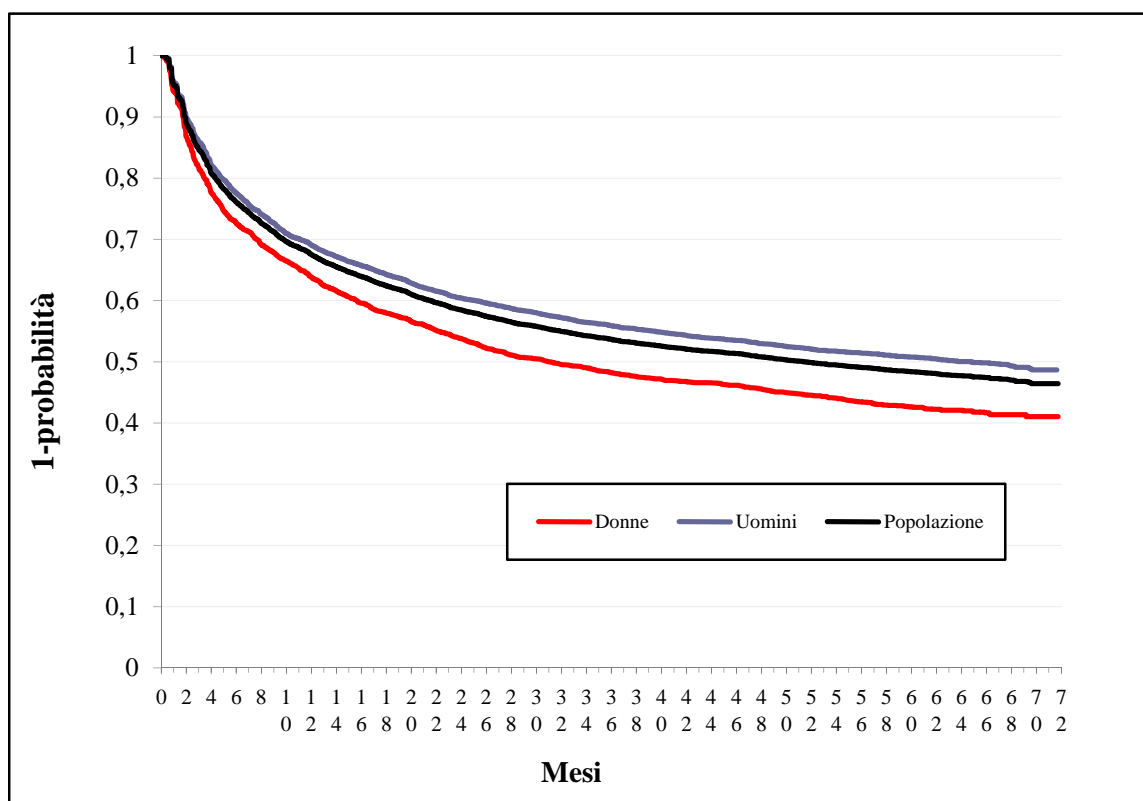


Il grafico non riporta le classi di farmaci C04 e C05 in quanto non utilizzate nella popolazione in studio.  
<sup>o</sup>p<0,05 Test uomini vs donne non corretto. \*p<0,05 Test uomini vs donne corretto per età.

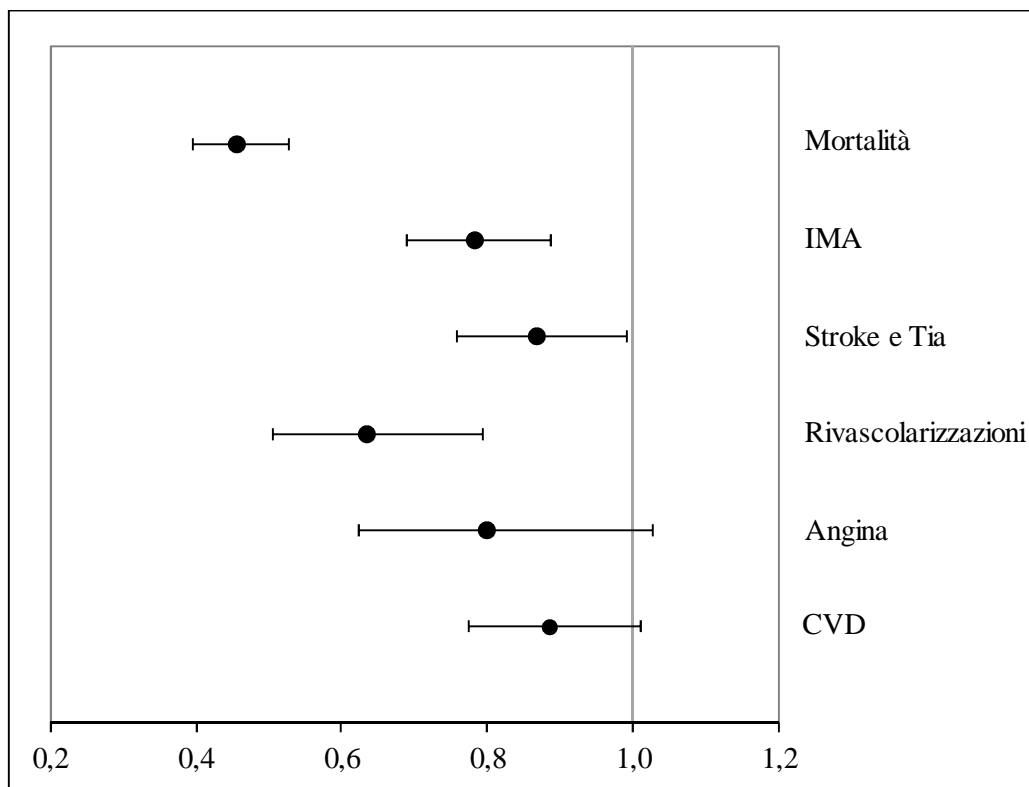
**Figura 4. Tempo intercorso tra l'entrata in studio (dimissione evento indice) e la prima prescrizione di statine nel follow-up. Popolazione totale e stratificata per genere.**



**Figura 5. Tempo di persistenza al trattamento con statine dalla prima prescrizione nel follow-up. Popolazione totale e stratificata per genere.**



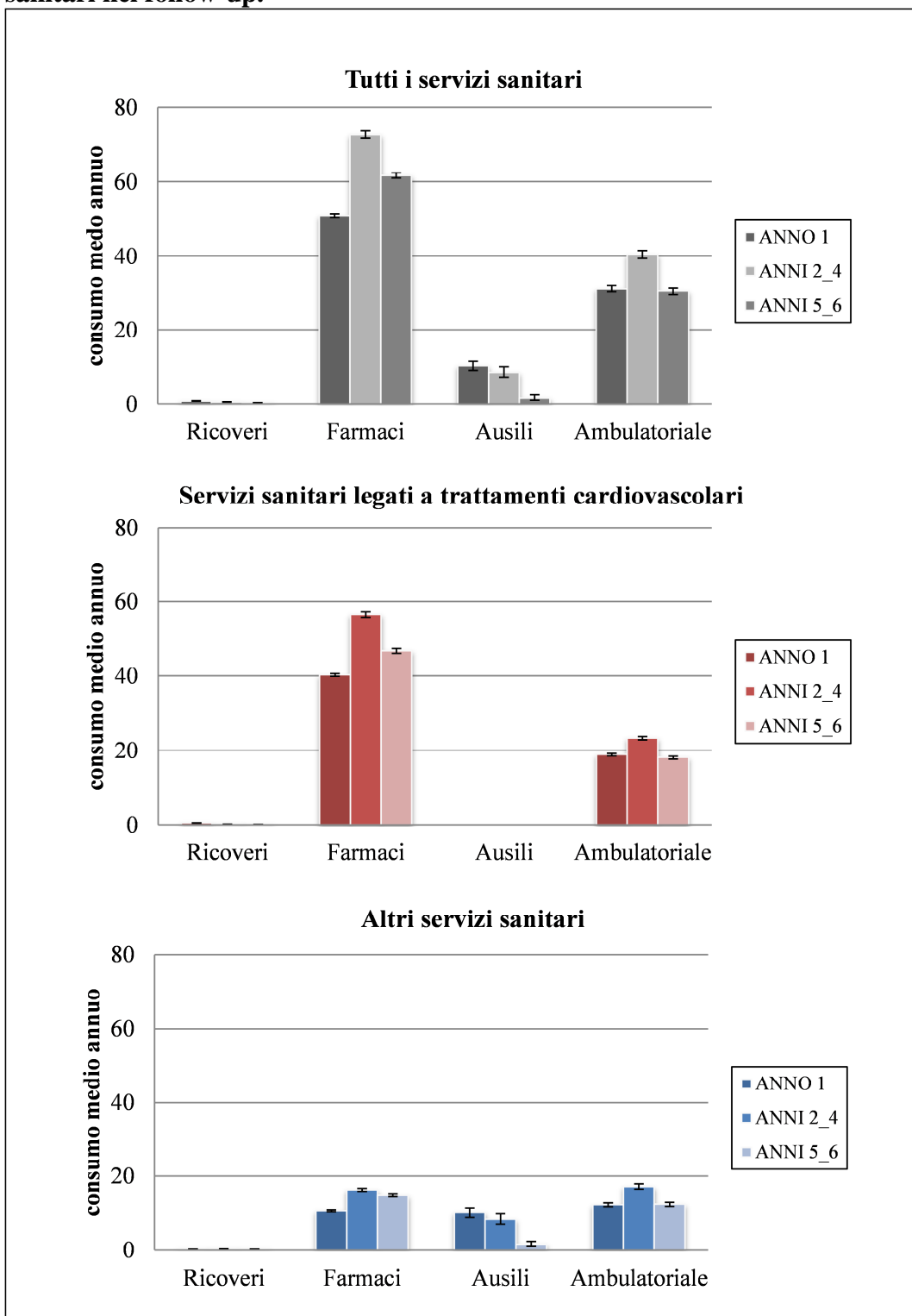
**Figura 6. Rischio relativo (IC 95%) di sperimentare un primo evento nei soggetti persistenti alla terapia con statine verso i soggetti non persistenti al trattamento con statine.**



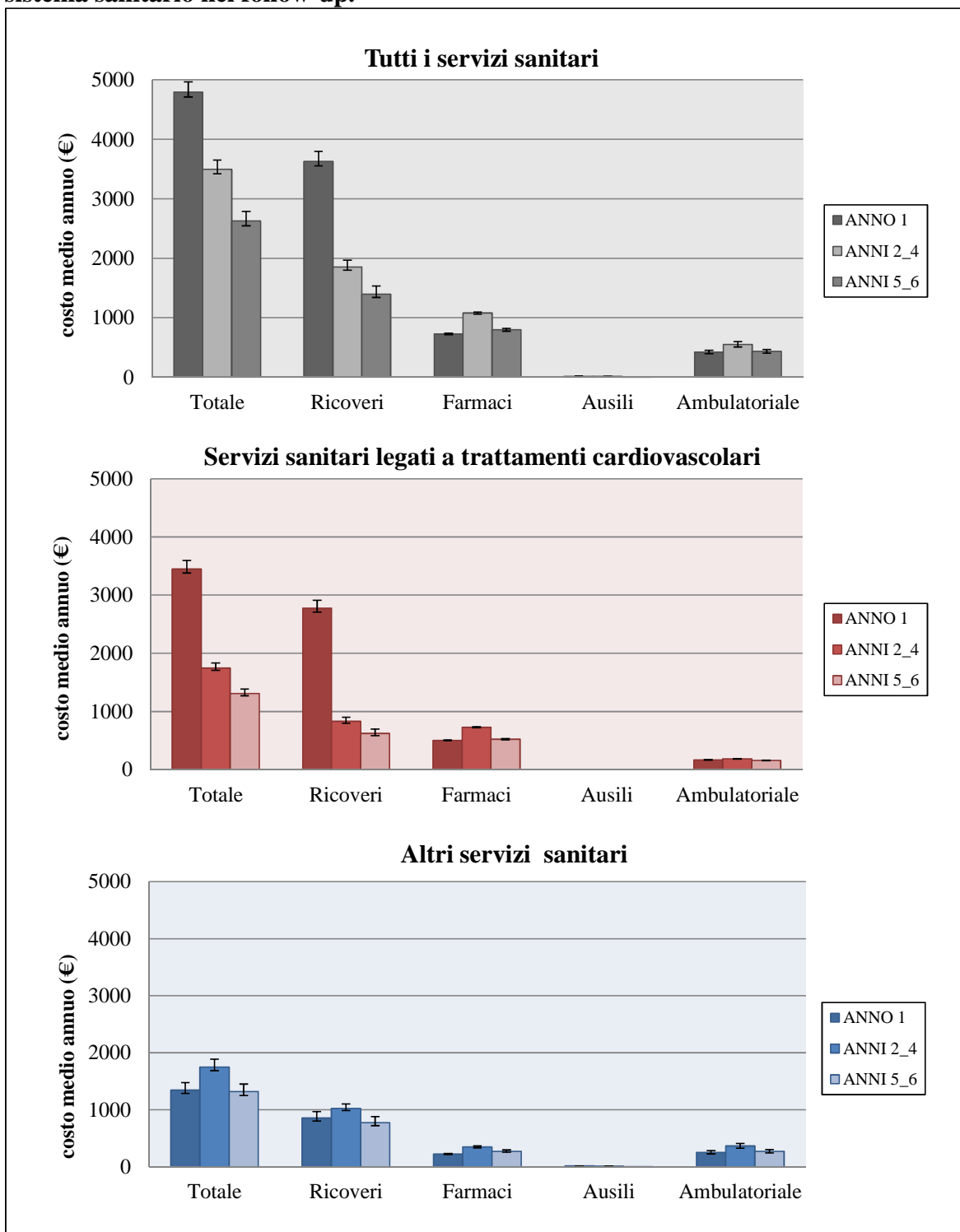
I rischi relativi sono corretti per età, genere, storia sanitaria pregressa (comorbilità ed interventi chirurgici CVD all'evento indice), terapia con statine pregressa, gravità dell'evento indice (durata dell'ospedalizzazione), terapie di prevenzione secondaria concomitanti e utilizzo di altre terapie cardiovascolari o diabetiche durante il follow-up.



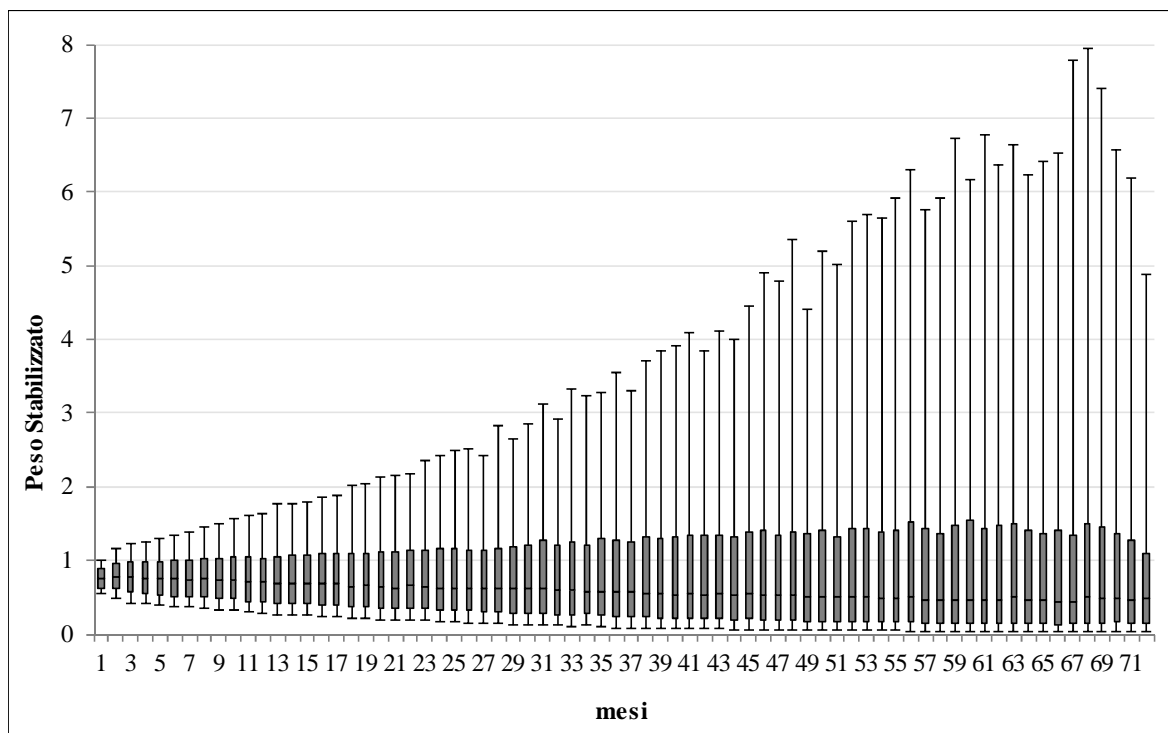
**Figura 7. Andamento temporale del consumo medio annuale (IC 95%) di servizi sanitari nel follow-up.**



**Figura 8. Andamento temporale del costo medio annuale (IC 95%) sostenuto dal sistema sanitario nel follow-up.**

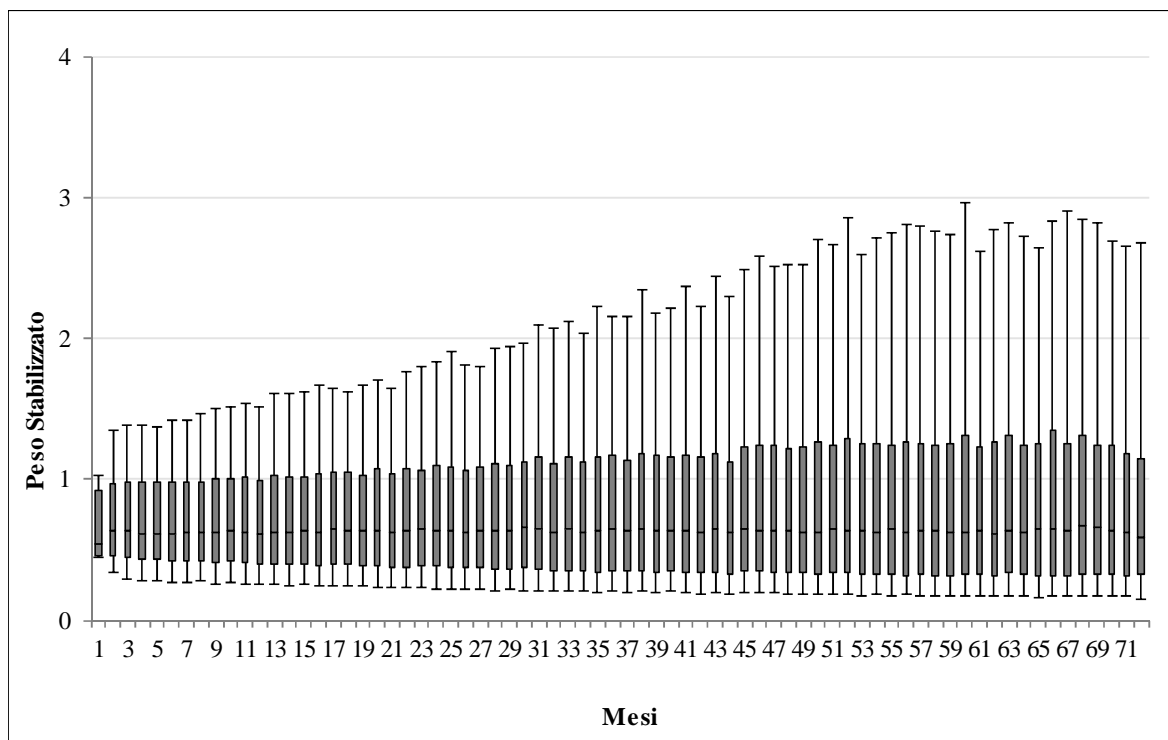


**Figura 9. Box plot. Distribuzione nel tempo del peso stabilizzato per il modello marginale strutturale che stima il beneficio incrementale netto in relazione alla terapia con statine (SI vs NO).**



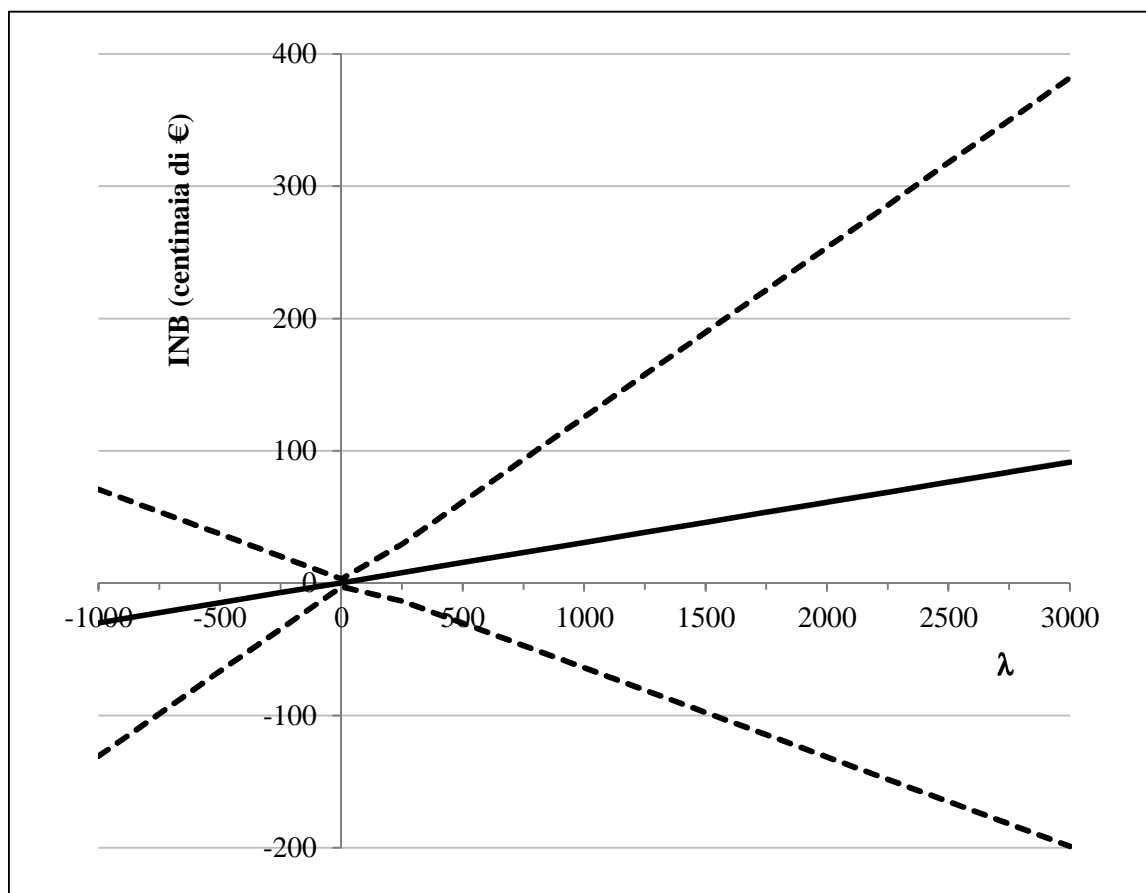
Nel grafico sono rappresentati il primo quartile, la mediana e di il terzo quartile. I segmenti rappresentano il decimo e il novantesimo quantile.

**Figura 10. Box plot. Distribuzione nel tempo del peso stabilizzato per il modello marginale strutturale che stima il beneficio incrementale netto in relazione all'aderenza al trattamento con statine.**

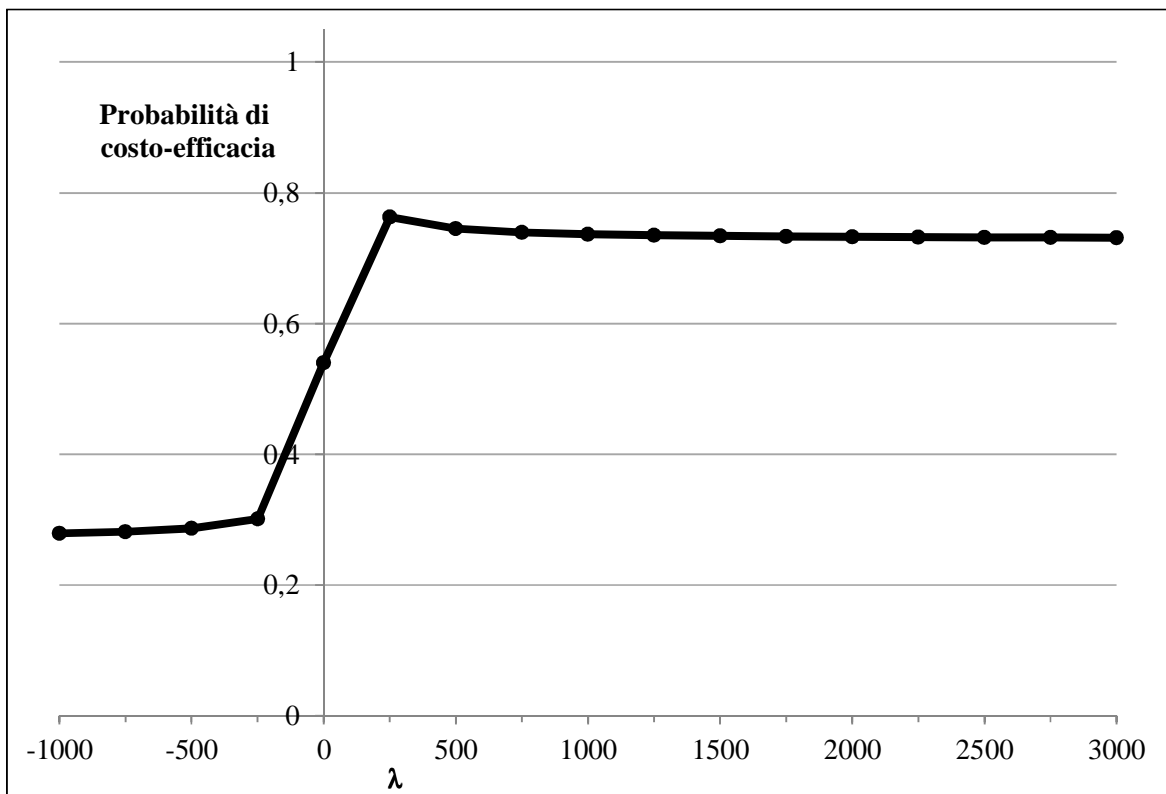


Nel grafico sono rappresentati il primo quartile, la mediana e il terzo quartile. I segmenti rappresentano il decimo e il novantesimo quantile.

**Figura 11. Costo-efficacia del trattamento con statine (SI vs NO). Beneficio incrementale netto (INB) e intervalli di confidenza al 95% al variare di  $\lambda$  (willingness to pay).**



**Figura 12. Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC) del trattamento con statine (SI vs NO). Probabilità che il trattamento con statine sia costo-efficace al variare di  $\lambda$  (willingness to pay).**



**Figura 13. Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC) dell'aderenza al trattamento con statine. Probabilità di costo-efficacia al variare di  $\lambda$  (willingness to pay).**

