

Università degli Studi di Milano - Bicocca

Anno accademico 2010/2011

Dottorato di ricerca in Epidemiologia e Biostatistica

XXIV Ciclo

Tesi di Dottorato

Metodi statistici per la valutazione economica in
sanità: analisi costo-efficacia per la valutazione
dell'incremento di aderenza ai trattamenti per
patologie croniche

COORDINATORE: *Prof.ssa Maria Grazia Valsecchi*

TUTOR: *Prof. Giovanni Corrao*

CANDIDATA: *Dott.ssa Lorenza Scotti*

Indice

1	Introduzione	5
1.1	Health technology assesment	5
1.2	Valutazione economica in sanità	10
1.2.1	Valutazione dei costi	11
1.2.2	Analisi costo-beneficio	12
1.2.3	Analisi costo-utilità	14
1.2.4	Analisi costo-efficacia	16
1.3	Metodologie convenzionali per l'analisi economica in sanità . .	17
1.3.1	Valutazione economica con dati a livello di paziente . .	18
1.3.2	Valutazione economica effettuata tramite modelli de- cisionali	19
1.3.3	Vantaggi e svantaggi dei metodi convenzionali	21
1.4	Obiettivo	22
2	Metodi	24
2.1	I database amministrativi della Regione Lombardia	24
2.2	Disegno dello studio	27
2.3	Valutazione dell'aderenza al trattamento	29
2.4	Creazione degli scenari di incremento di aderenza	32
2.5	Valutazione della misura di efficacia	33
2.5.1	Modello di regressione di Cox	33
2.5.2	Eventi evitati	36
2.5.3	Tempo atteso libero da malattia	37
2.6	Valutazione dei costi	39

2.7	Calcolo dell'Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER)	40
2.8	Analisi della sensibilità	41
2.8.1	Analisi della sensibilità sui costi	42
2.8.2	Analisi della sensibilità per la valutazione del cut-off nella definizione di aderenza	42
2.8.3	Analisi della sensibilità Monte Carlo per la correzione dei confondenti non misurati	42
3	Risultati	45
3.1	Selezione delle coorti in studio	45
3.1.1	Coorte degli utilizzatori di statine	45
3.1.2	Coorte degli utilizzatori di antipertensivi	47
3.1.3	Coorte degli utilizzatori di bifosfonati	49
3.2	Principali caratteristiche dei soggetti inclusi nelle coorti ana- lizzate	53
3.3	Valutazione costo-efficacia	59
3.3.1	Coorte degli utilizzatori di statine	59
3.3.2	Coorte degli utilizzatori di antipertensivi	61
3.3.3	Coorte degli utilizzatori di bifosfonati	62
3.4	Analisi della sensibilità	64
3.4.1	Coorte degli utilizzatori di statine	64
3.4.2	Coorte degli utilizzatori di antipertensivi	65
3.4.3	Coorte degli utilizzatori di bifosfonati	65
4	Discussione	67
4.1	Vantaggi e limiti dell'approccio utilizzato	69
4.2	Conclusioni	72
4.3	Sviluppi futuri	73
A	Analisi della sopravvivenza	74
A.1	Modelli parametrici per la stima della funzione hazard	77
B	Indicatori utilizzati nell'analisi costo-efficacia	80
B.1	Incremental Net Benefit	80

B.2	Incremental Cost-Effectiveness Ratio	81
B.3	Il piano costo-efficacia	82
B.4	Curve di accettabilità di costo-efficacia	83
C	Calcolo degli intervalli di confidenza per l'ICER	86
C.1	Metodi basati sull'approssimazione normale	86
C.2	Metodi bootstrap	88

Capitolo 1

Introduzione

1.1 Health technology assesment

L'Health Technology Assesment (HTA) è una disciplina che esamina in modo sistematico le conseguenze, in termini economici e di efficacia, a breve e lungo termine dell'applicazione di tecnologie sanitarie[1] intese come oggetti materiali che metodi e tecniche di organizzazione del sistema sanitario[2], ad esempio i farmaci, i dispositivi, le procedure e i sistemi organizzativi e di supporto tramite i quali viene fornita l'assistenza sanitaria. Le attività di HTA sono particolarmente importanti per indirizzare le politiche sanitarie fornendo valutazioni delle conseguenze dell'introduzione di nuove tecnologie sanitarie a livello di costi, efficacia e qualità delle cure, alla programmazione e al controllo delle risorse impiegate.

Il fine ultimo dell'HTA, infatti, è di fornire degli spunti ai decisori sanitari per supportarne l'orientamento nei processi decisionali attraverso una valutazione tecnica dei dispositivi medici o farmaceutici. L'HTA deve inoltre aiutare ad evidenziare i problemi e le potenzialità del controllo di patologie rilevanti per la sanità pubblica sia a livello dei decisori politici che a quello dei medici. Le attività dell'HTA includono lo studio delle conseguenze etiche e sociali dell'utilizzo di una tecnologia, i fattori che favoriscono o impediscono lo sviluppo e la diffusione di tecnologie sanitarie e gli effetti delle politiche pubbliche sulla diffusione e l'uso di tecnologie sanitarie. Di particolare rilievo

è la determinazione dei benefici e dei costi finanziari legati all'utilizzo di una o più tecnologie introdotte sul mercato [1].

Il termine Health technology assesment è stato utilizzato la prima volta durante il congresso degli Stati Uniti del 1967. Nel 1972 è stato istituito l' 'Office of technology assesment'(OTA) allo scopo di condurre studi su quali informazioni devono essere valutate prima dell'introduzione di nuove tecnologie mediche costose nella pratica clinica. I report prodotti dall'OTA a partire dalla metà degli anni '70 iniziarono a definire gli obiettivi, le opportunità e i metodi di quello che sarebbe diventato un importante strumento nell'analisi delle politiche sanitarie [3]. In particolare, nel campo sanitario, l'OTA ha sottolineato come la valutazione delle tecnologie avrebbe dovuto focalizzarsi sull'efficacia dato che il principale obiettivo della sanità pubblica è quello di migliorare il livello di salute della popolazione. L'OTA ha dedicato molte energie e tempo per definire il campo di azione ed i concetti che definiscono l'HTA nei suoi primi report e, allo stesso tempo, ha effettuato differenti valutazioni delle tecnologie sanitarie. Successivamente, l'OTA si è occupato dell'applicazione di metodologie per la valutazione delle tecnologie sanitarie e di fornire informazioni utili al processo decisionale. Uno dei primi campi al quale è stata applicata la valutazione economica in campo sanitario è la regolamentazione farmaceutica, in quanto è stato uno dei primi campi dove sono state introdotte formali decisioni politiche [4].

Dopo aver mosso i primi passi negli Stati Uniti, L'HTA ha iniziato a svilupparsi anche in altri paesi dell'unione europea quali la Svezia, l'Olanda e il Regno Unito. La principale spinta allo sviluppo di istituzioni per la valutazione delle tecnologie sanitarie è legata alla gestione delle scarse risorse riservate dai diversi paesi al servizio sanitario. La crescente attenzione per questo argomento è legata all'innalzamento della spesa sanitaria dovuta in parte all'invecchiamento della popolazione e in parte alla necessità di nuove tecnologie per la diagnosi e la cura dei pazienti. L'invecchiamento della popolazione comporta un aumento della spesa sanitaria in quanto è cresciuto del numero di persone più fragili dal punto di vista clinico affette da patologie croniche che necessitano di cure continuative consentendo di migliorare il processo diagnostico e di cura dei pazienti ma a fronte di una spesa per il

loro acquisto. A fronte di un problema comune a tutti i paesi in cui si sono consolidate attività di HTA, ogni paese ha sviluppato in modo differente le strategie di valutazione dei servizi, in base anche al tipo di struttura della gestione del servizio sanitario. Verranno qui proposte alcune realtà di paesi europei in cui le attività di HTA sono particolarmente presenti.

In Svezia il servizio sanitario è gestito direttamente dallo stato. Il sistema sanitario svedese è basato sul rationale che tutti i cittadini debbano mantenersi in buona salute e che abbiano diritto all'assistenza sanitaria indipendentemente dal luogo di residenza e dal reddito. Nei primi anni '80 l'economia Svedese ebbe un rallentamento che fece aumentare la preoccupazione per l'elevata spesa sanitaria. La Svezia è stato il primo paese europeo a istituire un'agenzia nazionale che si occupasse di HTA, lo Swedish Council for Technology Assesmnt in Health Care (SBU). Lo scopo dello SBU era quello di aggiornare costantemente il governo e i consigli regionali con informazioni scientifiche relative al valore globale delle tecnologie mediche ed in particolare di quelle nuove. Il lavoro dello SBU si basava principalmente sulla conduzione di revisioni sistematiche, integrate da indagini e altre raccolte di dati originali. Negli ultimi anni, l'interesse dello SBU si è particolarmente incentrato sulle malattie mentali e sui servizi sociali, indicando una generalizzata accettazione dell'HTA da parte di medici e pazienti.

Il sistema sanitario dei Paesi Bassi è pluralistico, si ha infatti una compartecipazione tra le istituzioni sanitarie pubbliche e private. Il sistema di assicurazione sanitaria è anch'esso pluralista e complesso. Il governo, tuttavia, aveva un forte ruolo regolatore che si esplica attraverso la promulgazione di regolamenti dettagliati che interessano ogni aspetto del sistema sanitario. Durante il 1960, le istituzioni private per l'assistenza sanitaria aumentarono il numero di nuove strutture, posti letto e personale senza alcun coordinamento regionale o nazionale portando ad un conseguente aumento della spesa sanitaria. Le pressioni sul sistema crebbero con l'aumento dei costi, dei premi assicurativi e l'introduzione di nuove tecnologie mediche. Il governo decise quindi di sviluppare nel 1985 attività di HTA fondando il Sickness Funds Council. I risultati delle attività di HTA hanno portato allo sviluppo di politiche di regolamentazione e di pagamento efficaci. Questo ha causato una riduzione del

ruolo del governo centrale che si concentrò prevalentemente sulla diffusione di linee guida cliniche, identificazione di criteri di qualità e intermediazione tra i fornitori di assistenza sanitaria e finanziatori.

Nel Regno Unito, il principale problema del sistema sanitario è legato al fatto che esso fornisce assistenza in base ai bisogni della popolazione piuttosto che alla possibilità di pagare le cure. Il servizio sanitario nazionale fornisce una copertura sanitaria a tutti i cittadini e, confrontato con altri paesi, una parte relativamente ridotta del budget nazionale è dedicata alla sanità. Il regno Unito ha quindi dovuto confrontarsi con una crescente costi di gestione, l'invecchiamento della popolazione e l'introduzione di nuove tecnologie che hanno esacerbato i problemi gestionali. Questi problemi hanno spinto ad una richiesta di maggior efficienza e qualità delle cure. L'HTA è emersa come strumento per migliorare sia la qualità che il rapporto qualità-prezzo delle prestazioni sanitarie. A tal fine le attività di HTA si sono esplicitate nella revisione sistematica e nella conduzione di nuovi studi per l'indirizzamento delle decisioni cliniche e manageriali. A livello dei pazienti, i risultati delle attività di HTA hanno fornito importanti indicazioni sulle differenti opzioni di cura e i loro conseguenti possibili esiti [4].

Il servizio sanitario italiano, fondato nel 1978, fornisce assistenza universale gratuita a tutti i cittadini. Tuttavia a seguito della devoluzione regionale del 2001 è stata introdotta un'autonomia regionale per quanto riguarda la gestione dell'assistenza sanitaria. Il sistema sanitario è organizzato secondo tre livelli: il livello nazionale, quello regionale e quello locale. Il primo è responsabile della definizione e applicazione degli obiettivi generali e principi fondamentali del servizio sanitario nazionale mentre gli organi di governo regionali sono responsabili del trasferimento delle direttive nazionali a livello locale. Il servizio sanitario italiano è finanziato principalmente tramite tassazione nazionale e regionale integrato da co-pagamento da parte dei soggetti che ne usufruiscono. La decentralizzazione del sistema sanitario ha portato le regioni ad avere maggiori poteri dal punto di vista legislativo, amministrativo e regolatorio. La riforma dal 1999 ha delegato nuovi poteri gestionali alle regioni e ridotto la precedente competitività promuovendo la cooperazione tra i fornitori di assistenza sanitaria, le autorità locali e gli istituti di cura.

Il sistema sanitario italiano fornisce assistenza ad ogni italiano da Costituzione. Inoltre nel 1998, l'Italia è stato il primo paese ad estendere questo diritto anche ai migranti. Negli anni '80, l'HTA ha iniziato a svilupparsi presso l'Istituto superiore di sanità: il punto focale delle attività erano l'introduzione di nuove tecnologie e questioni relative alla loro sicurezza. Nella seconda parte degli anni '90, differenti regioni hanno iniziato ad affrontare l'introduzione di grandi tecnologie biomediche, focalizzandosi su questioni tecniche, allo scopo di contenere i costi. Nel 1998 la provincia autonoma di Bolzano e l'ospedale San Matteo di Pavia hanno iniziato un progetto per la valutazione delle tecnologie ospedaliere. L'istituto Mario Negri di Milano si è focalizzato sullo sviluppo e la diffusione di metodi e strumenti di sintesi delle evidenze per semplificare il trasferimento dei risultati della ricerca nella pratica clinica corrente. La provincia autonoma di Trento ha supportato la diffusione dell'HTA in Italia promuovendo, a partire dal 2002, differenti workshop nei quali sono state investigate le differenti prospettive dell'HTA. La Regione Emilia Romagna è stata il primo esempio italiano di produzione istituzionale di report relativi alle attività di HTA supportando la pratica clinica e le decisioni sanitarie. Dal 2002 il Ministero della Salute ha offerto diversi contributi economici per la promozione di competenze in HTA. Nel 2003 è nato l'Health Technology assesment Network per riunire tutte le istituzioni che si occupavano di HTA. Nel 2006 è stata approvata la Carta di Trento sull'HTA e successivamente è stata fondata la società italiana di HTA (SIHTA). Successivamente è stato conferito all'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS) il compito di supportare le regioni per lo sviluppo di attività di HTA in collaborazione con il Ministero della salute. L'AGENAS ha prodotto report relativi all'HTA per la direzione generale dei dispositivi medici del Ministero della salute a seguito della creazione di gruppi di lavoro. Inoltre, l'AGENAS ha iniziato un progetto per creare un sistema di monitoraggio delle tecnologie emergenti, collegato al progetto europeo EUROSCAN. L'andamento generale italiano mostra una progressiva istituzionalizzazione dell'HTA sia a livello nazionale che regionale. A questo scopo, le regioni stanno valutando soluzioni appropriate per la gestione della valutazione delle tecnologie con una particolare attenzione alla produzione

di evidenze per le decisioni riguardanti l'utilizzo di nuove tecnologie. Sono stati evidenziate 2 importanti questioni: la prima relativa alla possibilità di armonizzare le modalità di valutazione al fine di rendere le evidenze ottenute in differenti regioni applicabili a livello nazionale. La seconda si riferisce alla necessità di trovare un supporto metodologico per avviare attività di HTA anche in quelle regioni che ad ora non le hanno ancora sviluppate [5].

A livello Europeo differenti progetti come, l'EUR-ASSES project, l'HTA EUROPE project, l' ECHTA/ECAHI project e l'EUnetHTA project sono stati sviluppati per armonizzare le modalità di valutazione delle tecnologie sanitarie autonomamente sviluppate dai differenti paesi europei [6].

1.2 Valutazione economica in sanità

Le attività di HTA, ed in particolare la valutazione economica in campo sanitario, sono strategiche quando le risorse a disposizione del sistema sanitario sono scarse ovvero quando è necessario operare delle scelte circa l'allocazione ottimale delle poche risorse disponibili. Per fornire indicazioni utili ai decisori è necessario condurre analisi strutturate e sistematiche delle implicazioni economiche delle alternative disponibili e delle conseguenze dell'adozione delle nuove tecnologie [7].

La tecnologia sanitaria, in questo caso, è definita come un qualunque strumento di diagnosi o cura programmabile da parte di un responsabile della gestione sanitaria nella popolazione di riferimento come per esempio le prescrizioni farmaceutiche, gli esami di laboratorio, gli interventi e gli esami diagnostici. La combinazione di almeno due tecnologie sanitarie rappresenta un programma sanitario. Generalmente la valutazione di tecnologie sanitarie coinvolge l'analisi dei costi associati ad un determinato programma con riferimento ad un'opportuna misura di efficacia o beneficio per la collettività derivanti dall'utilizzazione del programma stesso. La valutazione economica di una tecnologia sanitaria può essere definita in base alla modalità con cui vengono misurati l'efficacia o i benefici, come:

- Analisi di costo-beneficio
- Analisi di costo-utilità
- Analisi di costo-efficacia

I principali obiettivi della valutazione economica in sanità sono: a) partendo da risorse economiche limitate, massimizzare il livello di salute; b) utilizzare indicatori sanitari che consentano di valutare nella popolazione un miglioramento dal punto di vista sanitario; e c) massimizzare i benefici confrontando esiti e costi. A tale scopo è necessario integrare l'aspetto economico con quello statistico ed epidemiologico perché i risultati delle analisi andranno a incidere direttamente sulla pratica clinica.

1.2.1 Valutazione dei costi

Per poter effettuare una valutazione economica in campo sanitario è necessario per prima cosa quantificare i costi relativi agli interventi sanitari da confrontare. Nell'analisi economica entrano in gioco costi di vario tipo. In particolare è possibile identificare tre categorie di costi: costi diretti, costi indiretti e costi intangibili. I costi diretti sono quelli legati all'acquisizione della tecnologia come i costi per la manutenzione e per il personale addetto al suo utilizzo. I costi indiretti sono rappresentati ad esempio da quei costi legati alla perdita di ore di lavoro, ai mancati guadagni, alla necessità di assistenza domiciliare o la scarsa qualità della vita. Infine con costi intangibili si considerano altre quantità come il dolore o la sofferenza di un paziente, variabili estremamente difficili da misurare. La scelta di quali costi considerare nell'analisi dipende strettamente dall'ottica con cui l'analisi viene svolta. Ad esempio, l'analisi di costi indiretti e intangibili è generalmente legata all'ottica del paziente che considera prioritaria la qualità della sua vita, mentre un'analisi basata prevalentemente sui costi diretti è quella che si avvicina di più all'ottica del decisore sanitario. Generalmente nelle analisi vengono considerati prevalentemente i costi diretti in quanto più semplici da misurare e di maggior impatto sulla spesa complessiva e quindi di particolare interesse per gli enti che erogano l'assistenza sanitaria. La scelta dei costi da considerare

può anche essere legata alla scelta dell'orizzonte temporale utilizzato per l'analisi. Il problema emerge quando il confronto avviene tra interventi sanitari effettuati in periodi temporali differenti e questo influisce sia sulla misurazione dei costi che dell'efficacia. Inoltre, spesso gli effetti dell'applicazione di una tecnologia sono visibili solo a distanza di un considerevole numero di anni. Dato che la società tende a considerare più importanti benefici a breve termine, generalmente viene applicato un tasso di sconto che permette di calcolare i costi futuri in base al valore attuale della tecnologia [8].

1.2.2 Analisi costo-beneficio

La principale caratteristica dell'analisi costo-beneficio è che le conseguenze dell'applicazione di una specifica tecnologia sanitaria vengono quantificate in termini monetari, permettendo un confronto diretto tra costi e benefici espressi nella stessa unità monetaria. Il termine approccio costi-benefici è stato utilizzato per la prima volta nel 1974, quando Williams ha proposto una visione economica del campo sanitario per studiare la relazione tra impiego di risorse e produzione di servizi sanitari. L'analisi costo-benefici rapporta i benefici incrementali con i costi incrementali legati all'utilizzo di una nuova tecnologia sanitaria rispetto ad un'altra. L'indicatore risultante indica il beneficio netto dovuto all'applicazione della nuova tecnologia. Il principale scopo di questa analisi è dunque quello di verificare se i benefici conseguenti all'utilizzo di una nuova tecnologia superano i suoi costi. L'analisi costo-benefici è un'analisi strettamente economica in quanto tutte le sue componenti, compresa l'efficacia dell'intervento, sono misurati in termini monetari. La filosofia dell'analisi costo-benefici è in linea con la teoria economica del benessere nella quale le scelte del consumatore sono la principale fonte di valutazione. Sotto l'assunto che ogni soggetto è il miglior valutatore delle proprie scelte, gli individui sono la principale fonte di informazione per tradurre gli esiti delle proprie scelte in termini monetari. Le finalità dell'analisi costo-benefici sono più ampie rispetto a quelle costo-efficacia o costo-utilità in quanto il fatto di convertire i benefici di un intervento in termini monetari consente l'applicazione di questa analisi anche a campi differenti da quello

sanitario, ovvero in tutti quei settori in cui è necessario prendere decisioni in merito all'allocazione di risorse, in quanto l'obiettivo è il raggiungimento dell'efficienza allocativa stabilendo gli obiettivi da perseguire e conseguentemente le tecnologie applicare.

Nell'analisi costo-benefici l'outcome può essere valutato in termini monetari usando una delle seguenti metodologie: il metodo del capitale umano, il metodo delle preferenze rivelate e il metodo della disponibilità a pagare.

- Metodo del capitale umano.

L'utilizzo di tecnologie sanitarie può essere visto come un investimento nel capitale umano di un individuo. Si può considerare, per esempio, il tempo libero da malattia in termini di aumento di produttività sul mercato del lavoro. In questo caso, l'efficacia della tecnologia può essere quantificata come il guadagno salariale ricevuto nel periodo di tempo libero da malattia e, in altri termini, come il valore attuale dei guadagni futuri. Il concetto di capitale umano può essere impiegato secondo due differenti ottiche: come base di valutazione di tutti gli aspetti di miglioramento sanitario o come metodo per valutare parte dei servizi sanitari.

- Metodo delle preferenze rivelate.

Questo metodo si basa sulle preferenze degli individui rispetto al valore dell'aumento o diminuzione del rischio sanitario in relazione all'aumento e diminuzione del reddito inteso come tutti gli altri servizi di cui un individuo può usufruire. Il vantaggio di questo approccio è che si basa sulle reali scelte del consumatore piuttosto che su situazioni ipotetiche, lo svantaggio è legato al fatto che le scelte dipendono fortemente dal tipo di lavoro svolto e risultano quindi essere strettamente soggettive.

- Metodo della valutazione contingente.

Questo tipo di analisi si basa sulla rilevazione delle preferenze dei soggetti tramite questionari ed interviste. Agli intervistati vengono proposti degli ipotetici scenari e per ciascuno di essi devono indicare quanto sono disposti a pagare per ottenere i benefici generati dall'applicazione

di una determinata tecnologia. In questo caso i benefici sanitari possono essere rappresentati sia come miglioramenti dello stato di salute che come valore dell'informazione.

In conclusione, data la difficoltà di stimare un beneficio sanitario in termini monetari e la scarsa specificità dell'analisi costo-benefici, questo approccio sembra di difficile applicazione al campo sanitario.

1.2.3 Analisi costo-utilità

L'analisi costo-utilità si focalizza principalmente sulla valutazione della qualità dei risultati derivanti dall'applicazione di una tecnologia sanitaria in termini di salute ottenuta o eventi evitati. Nell'analisi costo-utilità il costo incrementale dovuto all'applicazione di una nuova tecnologia viene confrontato con l'incremento di salute valutato tramite una misura di utilità come gli anni di vita guadagnati pesati per la qualità della vita (QALY) o varianti di questa misura come gli anni di salute equivalenti. Questo tipo di analisi è particolarmente opportuno quando: i) il principale obiettivo è la valutazione della qualità della vita, ii) l'introduzione di una tecnologia influenza sia la mortalità che la morbilità, iii) l'obiettivo finale dell'analisi è l'ottimizzazione dell'allocazione delle risorse limitate considerando numerose alternative e contemporaneamente massimizzare il guadagno di salute.

Il termine utilità è stato spesso utilizzato come sinonimo di preferenza intendendo che quanto migliore è il risultato tanto maggiore sarà la preferenza verso una determinata tecnologia. Le preferenze misurate possono essere ordinali o cardinali. Nel caso di preferenze ordinali è necessario identificare tutti i possibili outcome derivanti dall'applicazione di una tecnologia e ordinarli in base alla loro preferibilità. Per quanto riguarda le preferenze cardinali, invece, occorre collegare agli outcome un numero che rappresenti l'intensità della preferenza per quell'outcome rispetto agli altri.

Esistono differenti metodi per valutare le preferenze: l'approccio più semplice consiste nel misurare le preferenze domandando agli individui di ordinare gli outcome di salute dal preferito (salute perfetta) al meno preferito (morte) e di disporre gli outcome su una scala in cui viene visualizzata la distanza tra

gli outcome. In questo caso esiti ugualmente desiderabili saranno posizionati più vicino di quelli meno desiderabili. In questo modo vengono identificate delle scale di desiderabilità degli esiti (scale di valori). Queste scale variano in base all'esito, in particolare se lo stato di salute analizzato è cronico o transitorio. Per l'analisi costo-utilità un approccio consigliato è quello di produrre scale di valori e successivamente di trasformare i punteggi ottenuti in utilità tramite una trasformazione ottenuta tramite una curva di potenza. La misura convenzionalmente utilizzata nell'analisi costo-utilità sono i QALY e i risultati dell'analisi sono interpretabili come costi per QALY guadagnato. Per ogni intervento confrontato i QALY vengono calcolati moltiplicando il periodo di tempo per il quale un individuo permane in un determinato stato di salute per il peso assegnato allo stato stesso. In questo modo è possibile confrontare più tecnologie in base al valore assunto dai QALY. Il principale vantaggio dei QALY è che permettono di incorporare in un'unica misura la riduzione di mortalità e morbosità in base alla desiderabilità relativa tra esiti. Nel calcolo dei QALY è fondamentale la stima dei pesi legati alla qualità della vita. I pesi devono essere basati sulle preferenze, essere basati su una scala per intervalli ed essere legati al perfetto stato di salute o di morte. In questo modo gli stati di salute più preferibili ricevono un peso maggiore. Le preferenze degli individui utilizzate per il calcolo dei pesi sono generalmente rilevate tramite la somministrazione di questionari strutturati e validati sviluppati al fine di valutare la qualità della vita, come ad esempio il questionario Short Form 36 (SF-36). Questo questionario sullo stato di salute del paziente è stato sviluppato a partire dagli anni 80 negli Stati Uniti come questionario generico, multi-dimensionale articolato attraverso 36 domande che si riferiscono concettualmente a 8 domini di salute: attività fisica, limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica, limitazioni di ruolo dovute allo stato emotivo, dolore fisico, percezione dello stato di salute generale, vitalità, attività sociali, salute mentale e una singola domanda sul cambiamento nello stato di salute. Il questionario SF-36 può essere auto-compilato, o somministrato mediante intervista telefonica o face-to-face. Tutte le domande dell'SF-36, tranne una, si riferiscono ad un periodo di quattro settimane precedenti la compilazione del questionario. La validità dell'SF-36 è stata largamente stu-

diata in gruppi noti di pazienti che hanno dimostrato che l'SF-36 ha capacità discriminanti nei confronti di popolazioni con problemi psichiatrici o problemi fisici e di discriminare tra gruppi di popolazioni con condizioni mediche severe da gruppi di popolazioni moderatamente malate o sane.

1.2.4 Analisi costo-efficacia

L'analisi costo-efficacia è basata sull'assunto che per ogni livello di risorse disponibili, il desiderio sociale è quello di massimizzare il livello di salute della società. L'analisi costo-efficacia può essere utilizzata come criterio decisionale quando l'obiettivo principale è l'ottimizzazione dell'allocazione delle risorse disponibili. Questo tipo di analisi è quello maggiormente utilizzato nelle valutazioni economiche in sanità, per risolvere il problema dell'ottimizzazione che può essere esplicitato secondo due modalità: i) il decisore ha un vincolo di bilancio e ha la possibilità di scegliere tra una gamma di interventi alternativi avendo come principale obiettivo la massimizzazione dei benefici legati all'applicazione di un intervento, ii) il decisore ha come obiettivo quello di raggiungere una determinata efficacia utilizzando le minori risorse possibili. Per poter effettuare questo tipo di valutazione è necessario conoscere l'entità di costi ed efficacia delle differenti alternative poste a confronto, che però devono rispettare determinate caratteristiche: i) ogni intervento alternativo deve assorbire una parte dei costi totali, ii) gli interventi devono essere valutati utilizzando le stesse misure di efficacia, iii) è possibile combinare gli interventi per raggiungere una certa efficacia predefinita o rispettare il vincolo di bilancio, i costi e l'efficacia dei programmi devono essere indipendenti. L'analisi costo-efficacia ha come obiettivo quello di valutare il costo necessario per ottenere un'unità aggiuntiva di efficacia compatibilmente con le risorse disponibili o con una prefissata efficacia che si vuole raggiungere. Per confrontare tra loro i diversi interventi è necessario che le misure di efficacia utilizzate per il confronto siano univoche ed uguali per tutti gli interventi sanitari. I dati relativi alla misura di efficacia possono essere ricavati da studi clinici controllati e randomizzati condotti ai fini

di una valutazione economica, da studi prospettici condotti ad hoc per una specifica valutazione, da meta-analisi di studi clinici. L'efficacia può essere definita come efficacia teorica, ovvero quella ottenuta in condizioni controllate dove le pratiche di assistenza vengono strettamente applicate o efficacia reale che è quella riscontrabile nella pratica clinica. Anche se la valutazione economica è maggiormente interessata al secondo tipo di misura di efficacia, in quanto l'obiettivo è quello di allocare risorse in condizioni prossime alla realtà, generalmente non sono disponibili informazioni circa l'efficacia reale, quindi la maggior parte degli studi si basa su quella teorica e per tener conto di queste limitazioni vengono condotte delle analisi della sensibilità. Nell'analisi costo-efficacia sono utilizzati principalmente i costi diretti, ovvero quelli relativi all'applicazione dei programmi. I costi andrebbero misurati in termini di costo opportunità ovvero il valore del prodotto a cui si è rinunciato distogliendo le risorse per quell'intervento o il massimo valore di efficacia che si sarebbe potuto produrre con un dato budget. Data la difficoltà di stimare i costi-opportunità vengono generalmente utilizzati come costi quelli di produzione o le tariffe delle prestazioni. I costi dipendono comunque strettamente dall'orizzonte temporale nel quale vengono misurati. In alcuni casi è necessario scontare i benefici e i costi futuri al fine di misurare quale sia il valore attuale dell'intervento anche se gli esiti possono essere percepibili solo dopo lungo tempo [9].

1.3 Metodologie convenzionali per l'analisi economica in sanità

Le metodologie convenzionali per l'analisi economica in sanità si dividono principalmente in due filoni in base alla disponibilità dei dati ovvero se si dispone di dati a livello del paziente o a livello aggregato. Nel primo caso è possibile utilizzare i dati provenienti ad esempio da uno studio clinico controllato e randomizzato e calcolare direttamente costi ed efficacia delle tecnologie confrontate. Quando si dispone di dati aggregati come ad esempio misure di costi ed efficacia ricavate da revisioni sistematiche della letteratura,

vengono generalmente sviluppati dei modelli decisionali.

1.3.1 Valutazione economica con dati a livello di pazienti

Per alcuni interventi sanitari come l'introduzione di un nuovo farmaco sul mercato è necessario effettuare studi che valutino l'efficacia e la sicurezza degli stessi prima della loro introduzione. In questo caso la valutazione viene effettuata tramite la conduzione di studi clinici controllati e randomizzati al fine di ottenere dati per condurre un'analisi costo-efficacia. Questi studi sono generalmente effettuati per valutare l'efficacia ma è possibile raccogliere anche dati di natura economica. Tuttavia è possibile incontrare differenti problemi nella conduzione di analisi economiche basate su questi dati. Un possibile problema è la scelta del farmaco di confronto che può essere il placebo o un farmaco che non è di interesse dal punto di vista del decisore in sanità pubblica. Inoltre è importante identificare correttamente la misura di esito in quanto un errore delle diagnosi o una stima del rischio o dell'incidenza non corretta può portare ad un'incorretta valutazione anche dal punto di vista economico. Inoltre dato che spesso l'efficacia di alcuni interventi è evidente dopo un lungo periodo temporale, è possibile che vengano valutati nell'analisi degli esiti intermedi e successivamente vengano studiate le relazioni tra esiti intermedi e definitivi (mortalità). Negli ultimi anni si è assistito ad un incremento della conduzione di studi clinici per la valutazione economica in quanto forniscono indicazioni sia sull'utilizzo delle risorse in relazione agli esiti e in alcuni casi all'utilità per una popolazione o sottogruppo di pazienti. I risultati di questi studi permettono di quantificare l'incertezza campionaria delle stime dei costi e costo-efficacia nella popolazione considerata tramite l'utilizzo di test d'ipotesi, il calcolo dell'intervallo di confidenza e l'applicazione di metodi di decisione in caso di incertezza.

1.3.2 Valutazione economica effettuata tramite modelli decisionali

I modelli decisionali vengono utilizzati per valutare un processo complesso generalmente associato all'applicazione di interventi sanitari [10] o sintetizzare dati provenienti da differenti fonti (spesso meta-analisi) per produrre risultati relativi ad un'analisi di costi o costi-benefici/efficacia/utilità [11]. Se consideriamo un insieme di unità sperimentali (individui o intera popolazione di riferimento) alle quali è possibile associare un determinato intervento sanitario, è possibile, per ogni unità, osservare una risposta. L'obiettivo è quello di determinare quale sia il miglior intervento da eseguire su una nuova unità che consideriamo scambiabile (con caratteristiche simili) con le altre sottoposte allo stesso intervento. Tipicamente è presente un intervento standard per la gestione di una certa patologia e l'obiettivo è quello di valutare se un nuovo intervento sia migliore di quello solitamente adottato in termini di costi ed efficacia e dunque vada utilizzato al posto dell'intervento di riferimento per almeno un sottogruppo della popolazione. Per ogni intervento, in linea di principio, saranno disponibili dati a livello di paziente derivanti, per esempio, da trial randomizzati o da studi osservazionali (informazioni di background). In linea con l'approccio Bayesiano ed alla luce dei dati disponibili per il decisore è possibile valutare la qualità di un determinato programma sanitario calcolandone l'utilità attesa ovvero la media pesata delle utilità valutate in ogni condizione considerata in presenza di incertezza. Calcolata l'utilità attesa per tutti i programmi che si vogliono confrontare, la decisione relativa al programma da intraprendere è basata sul beneficio netto incrementale atteso dato dalla differenza tra le utilità attese dei programmi. Il decisore sceglierà dunque il programma sanitario che garantisce il massimo beneficio netto incrementale atteso [12]. Inoltre, particolare rilievo assume quella che viene definita analisi di sensibilità probabilistica; queste procedure consentono di valutare l'impatto dell'incertezza relativa agli input del modello di analisi (i parametri) sul processo decisionale. Questo è importante perché tipicamente con ogni decisione sono associati dei rischi e degli investimenti, spesso non recuperabili. Pertanto è importante conoscere l'impatto della mancanza di

informazioni sulle quantità incognite che caratterizzano tale processo.

I modelli decisionali sono stati sviluppati utilizzando tecniche bayesiane tra cui i metodi di Monte Carlo. L'approccio Bayesiano fornisce un insieme di modelli flessibili che permettono la stima dell'incertezza. La principale differenza tra l'approccio classico e quello Bayesiano riguarda il fatto che questi ultimi permettono di incorporare informazioni esterne direttamente nel modello; ad esempio il parere esperto di un clinico sull'effetto di un nuovo intervento o trattamento, o le evidenze derivate da studi precedenti sviluppati su interventi simili, che risultano componenti fondamentali per l'analisi economica [11]. Queste informazioni sono specificate per mezzo di una distribuzione a priori che rappresenta lo stato delle conoscenze su una serie di parametri di riferimento. Questa distribuzione viene combinata con i dati prodotti ad esempio da un nuovo studio, sotto forma di un modello probabilistico. Il risultato inferenziale a posteriori, è ottenuto come un aggiornamento della distribuzione a priori legato all'osservazione di nuovi dati. L'inferenza Bayesiana è centrata sul calcolo della distribuzione a posteriori delle sintesi rilevanti; anche se questa distribuzione può essere nota, risulta in genere complesso trovare un risultato analitico. L'idea sottostante i metodi Monte Carlo (MC) è che, invece di effettuare i calcoli analiticamente, è possibile ottenere un risultato approssimato basato su un numero elevato di simulazioni del modello sotto analisi (e sotto l'assunzione che in effetti le distribuzioni di probabilità coinvolte siano note). Più in generale la forma funzionale delle distribuzioni coinvolte nel processo di analisi Bayesiana non è nota e pertanto è necessario utilizzare una metodologia più complessa, tipicamente una classe di algoritmi detta metodi Monte Carlo Markov Chain (MCMC). Questi metodi sono basati sulla costruzione di una catena di Markov (una sequenza di variabili aleatorie per le quali la distribuzione dello stato futuro condizionato ai valori passati e presenti dipende solo dallo stato attuale) che converge ad una distribuzione target. Sotto condizioni di regolarità (generalmente verificate in modo non restrittivo), dopo un numero sufficientemente elevato di iterazioni la catena convergerà ad una distribuzione di arrivo, detta 'stazionaria', indipendentemente dallo stato iniziale. Una volta raggiunta la convergenza sarà possibile calcolare la statistica di interesse utilizzando

una stima MC. Questo processo consente di campionare dalla distribuzione a posteriori di un qualunque modello statistico e di utilizzare i valori di questo campione per ottenere le stime richieste. La disponibilità di algoritmi e software in grado di elaborare MCMC si è sviluppata notevolmente negli ultimi 20 anni e, conseguentemente, l'utilizzo di modelli Bayesiani si è reso largamente possibile[8].

1.3.3 Vantaggi e svantaggi dei metodi convenzionali

Per quanto riguarda le metodologie riguardanti i dati a livello di paziente, il principale vantaggio è quello di poter ricavare direttamente dai dati degli studi i clinici le misure di costo ed efficacia della terapia o della tecnologia applicate. Per quanto riguarda invece i modelli decisionali, essi permettono di definire chiaramente tutte le possibili alternative confrontabili, sintetizzare non solo le informazioni ricavabili da dati disponibili ma anche incorporare le conoscenze pregresse sull'argomento in studio tramite le metodologie bayesiane. Infine le tecniche utilizzate per lo sviluppo di modelli decisionali permettono di incorporare in modo semplice l'incertezza legata a costi ed efficacia direttamente nel modello utilizzato per la stima degli indicatori di costo-efficacia. Queste metodologie hanno però dei limiti. In primo luogo gli studi basati sui dati individuali sono fortemente influenzati dal disegno della sperimentazione e dalle implicazioni in termini di sicurezza ed efficacia che ne derivano. Inoltre anche per quanto riguarda l'analisi economica si mantengono i limiti dei trial ovvero il fatto di condurre un'analisi su un gruppo selezionato di pazienti riducendo la possibilità di generalizzare i dati all'intera popolazione, inoltre, è poco plausibile l'identificazione di eventi avversi dovuti ad un utilizzo a lungo termine delle tecnologie studiate. L'utilizzo di modelli decisionali permette di superare alcuni limiti derivanti dall'utilizzo di soli dati provenienti da uno studio clinico ma rimangono ancora alcune questioni aperte circa la definizione di metodi efficienti per identificare l'evidenza relativa a tutti i parametri dei modelli decisionali e non solo quelli relativi all'effetto del trattamento, le modalità per tener conto dell'incertezza e correlazione di questi dati, l'identificazione del miglior metodo per incorporare

l'incertezza nella struttura dei modelli e infine il modo in cui trasferire tutte le informazioni ottenute nell'analisi. Inoltre è molto importante, per i modelli decisionali, una corretta identificazione delle probabilità a priori sottostanti il modello, perché in caso di imprecisione della definizione di tali probabilità il modello difficilmente potrà rappresentare correttamente la situazione reale. Inoltre dato che i dati per i modelli decisionali vengono estratti principalmente dalla letteratura scientifica è fondamentale la presenza di risultati di buona qualità. Con risultati rilevanti si intende la presenza di articoli riportanti il confronto di interventi di interesse per il decisore sanitario. Inoltre se la qualità dei dati è scarsa, ovvero se essi provengono da studi non ben condotti, questa caratteristica potrebbe notevolmente influenzare la successiva analisi economica. [7].

1.4 Obiettivo

L'obiettivo principale di questo lavoro è quello di identificare l'approccio per effettuare analisi costo-efficacia nel contesto degli studi osservazionali unendo le potenzialità di questi studi, largamente utilizzati in farmacoepidemiologia per indagare l'efficacia del trattamento farmacologico nel prevenire alcuni eventi di interesse, con l'analisi economica per mettere in relazione i costi legati alla storia farmacologica dei pazienti con l'efficacia della terapia stessa. L'approccio individuato è stato applicato alla valutazione dell'effetto dell'aumento di aderenza alle terapie croniche utilizzate nella prevenzione primaria di differenti patologie quali quelle cardiovascolari e le fratture osteoporotiche utilizzando i dati provenienti dai database amministrativi della regione Lombardia.

Differenti studi clinici controllati e randomizzati hanno mostrato come trattamenti cronici quali quelli con antipertensivi, statine e bifosfonati siano efficaci rispettivamente nel ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari e di fratture osteoporotiche [13] [14] [15] [16]. La particolarità delle terapie croniche è che devono essere assunte con continuità e per un consistente periodo di tempo perché siano efficaci. Questo spiega perché i risultati ottenuti negli studi clinici non sempre sono evidenziati anche dagli studi osservazionali in quanto

nella pratica clinica si osserva una scarsa aderenza dei pazienti alla terapia. Sarebbe quindi necessario attivare degli interventi atti a incrementare l'aderenza al trattamento al fine di massimizzare l'efficacia dei farmaci. Se da un lato l'ottimizzazione del trattamento porta ad una riduzione degli eventi che il trattamento dovrebbe prevenire, dall'altro si osserva un aumento dei costi a carico del servizio sanitario nazionale dato che i farmaci ad uso cronico sono interamente rimborsati dal servizio sanitario nazionale. E' dunque necessario valutare congiuntamente costi ed efficacia legati all'incremento di aderenza al trattamento al fine di quantificare quale sia la spesa aggiuntiva necessaria per ottenere un'unità di efficacia legata all'incremento di aderenza. I risultati di tali studi possono fornire importanti indicazioni al decisore sanitario circa l'allocazione delle scarse risorse a disposizione.

Capitolo 2

Metodi

In questo capitolo verrà illustrato il metodo utilizzato per l'analisi costo-efficacia dell'incremento di aderenza alle terapie croniche utilizzando i dati provenienti dagli archivi amministrativi della regione Lombardia. In particolare verranno descritti i database utilizzati, e le procedure per la: 1) selezione dei pazienti, 2) creazione degli scenari, 3) definizione della misura di efficacia, 4) definizione dei costi del trattamento, 5) costruzione dell'indicatore per la valutazione costo-efficacia e 6) l'analisi della sensibilità effettuate.

2.1 I database amministrativi della Regione Lombardia

I dati utilizzati per gli studi presentati nel terzo capitolo provengono dai database amministrativi sanitari della regione Lombardia, che comprende una popolazione di circa 9 milioni di abitanti. La regione dal 1997 ha istituito un sistema automatizzato di database raccoglie numerose informazioni di tipo sanitario relative agli assistiti dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) residenti nella regione. In particolare i dati provengono da tre database: i) anagrafe assistiti; questo archivio contiene alcune informazioni demografiche degli assistiti e altri dati amministrativi, ii) database delle prescrizioni farmaceutiche; questo database contiene tutte le informazioni relative ai farmaci dispensati dalle farmacie presenti nel territorio regionale ai residenti relative

ai farmaci rimborsati dal SSN e iii) database delle schede di dimissione ospedaliera; l'archivio contiene le informazioni relative ai ricoveri effettuati dagli assistiti residenti nella regione negli ospedali pubblici e privati della regione. Questi database sono tra loro collegabili tramite un codice che identifica univocamente ogni assistito consentendo di ricostruire l'intera storia sanitaria dei soggetti. In accordo con la legge sulla privacy, i codici identificativi sono criptati all'origine e la tabella di conversione è stata cancellata per impedire di risalire all'identità dei soggetti. [17]. Nel dettaglio,

1. **Anagrafe assistiti**

Per ogni assistito:

- Codice identificativo univoco criptato
- Data di nascita
- Genere
- Data in cui il soggetto ha iniziato l'assistenza nella regione Lombardia
- Motivo dell'uscita dall'assistenza (morte, migrazione,...)
- Data di uscita dall'assistenza
- Data di morte

2. **Database delle prescrizioni rimborsabili**

Per ogni farmaco dispensato:

- Codice identificativo univoco criptato del paziente che ha ricevuto quel farmaco
- Codice ATC: il codice ATC (Anatomical Therapeutic Chemical code) è un codice a 7 digit che deriva dal sistema di classificazione dei farmaci gestito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità che identifica un farmaco in rapporto all'organo bersaglio, al meccanismo di azione ed alle sue caratteristiche chimiche e terapeutiche.
- Data prescrizione: data in cui il farmaco è stato prescritto

- Data spedizione: data in cui il farmaco è stato ritirato presso la farmacia
- Codice AIC: il codice AIC (Autorizzazione all'immissione in commercio) è un codice che viene assegnato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ad ogni farmaco immesso in commercio e che lo identifica univocamente in termini di principio attivo, numero di pillole contenute, dose di principio attivo contenuta in ogni pillola ecc.
- Quantità: questa variabile indica il numero di scatolette di farmaco che vengono prescritte al paziente.

3. Database delle schede di dimissione ospedaliera

Per ogni ricovero:

- Codice identificativo univoco criptato del paziente che ha sperimentato il ricovero
- Codice ICD9-CM della diagnosi principale: il codice ICD-9 CM (International Classification of Diseases 9° revisione) è il codice , stabilito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, che identifica la diagnosi per la quale i pazienti vengono ricoverati.
- Codice ICD9-CM delle diagnosi secondarie: nel database delle schede di dimissione ospedaliera, oltre alla diagnosi principale, sono presenti fino a cinque diagnosi secondarie
- Data ricovero: data in cui il paziente viene ricoverato
- Data dimissione: data in cui il paziente viene dimesso
- Codice ICD9-CM degli interventi: nel database vengono riportati i codici relativi agli interventi subiti dal paziente durante il ricovero (fino a 6 interventi)

Per effettuare l'analisi costo-efficacia è stato necessario integrare le informazioni presenti nei database della Regione Lombardia con un database creato ad-hoc (database dei farmaci) contenente le informazioni relative al prezzo di ciascun farmaco d'interesse (ovvero quanto il SSN rimborsa alla regione per

l'acquisto di quel farmaco) collegabile al database delle prescrizioni tramite il codice AIC.

2.2 Disegno dello studio

L'effetto di un fattore di esposizione sul rischio di sperimentare un evento può essere opportunamente studiato mediante un approccio di coorte. Lo studio di coorte prevede il reclutamento di un gruppo di individui caratterizzati dall'essere esposti in un qualche istante temporale durante un predefinito periodo di reclutamento in base alla loro esposizione ad un fattore e successivamente di seguirli nel tempo fino allo sviluppo di un determinato evento di interesse. Questi studi permettono di studiare esposizioni rare e l'incidenza della patologia d'interesse. I vantaggi di un approccio di coorte, generalmente, si perdono quando l'evento di interesse raro, quando le risorse economiche per la conduzione dello studio sono limitate, quando occorre fornire tempestivamente delle risposte al quesito clinico per il quale lo studio è stato pianificato. L'utilizzo dei database amministrativi sanitari, consente, generalmente, di superare questi limiti dal momento che i dati provenienti da queste fonti sono già raccolti e disponibili nel momento in cui si intende effettuare lo studio. In questo caso si parla di studio di coorte retrospettivo (i dati sono già raccolti al momento in cui viene pianificato lo studio). Inoltre l'utilizzo dei database consente di lavorare su una popolazione ampia e non selezionata e di poter valutare l'impatto di un trattamento nella pratica clinica corrente.

La figura 2.1 rappresenta la procedura di selezione dei pazienti da includere nella coorte.

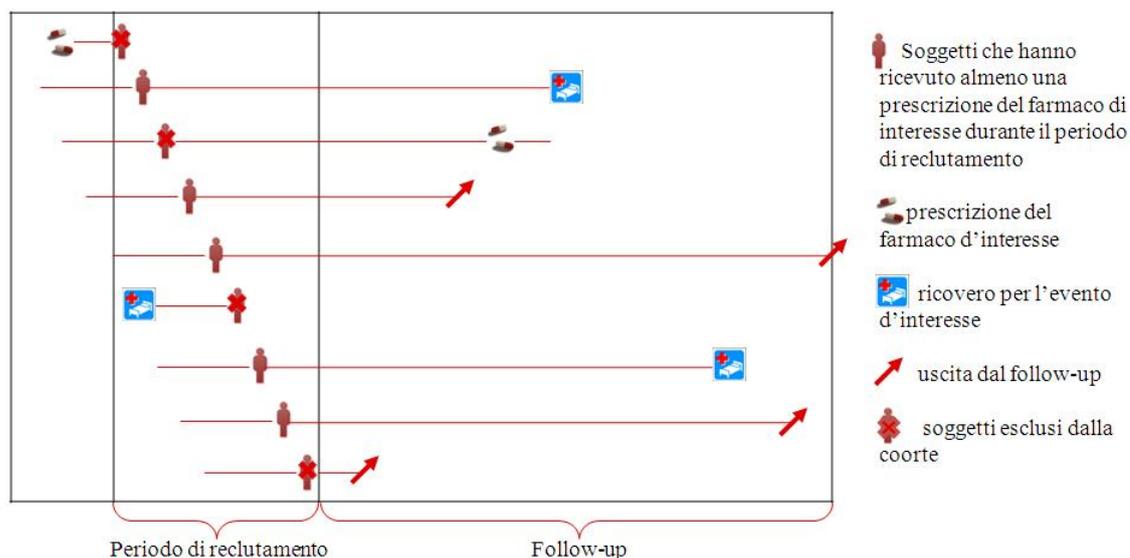


Figura 2.1: Selezione dei pazienti in studio

Dalla popolazione bersaglio vengono estratti i soggetti eleggibili ovvero i pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione del farmaco di interesse in un determinato periodo di reclutamento. La popolazione bersaglio può essere ristretta, se necessario, in base all'età dei pazienti inclusi. Successivamente vengono esclusi i pazienti che:

1. hanno ricevuto una prescrizione del farmaco in studio in un predefinito periodo di tempo precedente l'ingresso nella coorte per restringere la coorte ai soli utilizzatori incidenti del farmaco di interesse
2. hanno sperimentato un ricovero per la patologia in studio durante il periodo di wash-out in quanto l'obiettivo è quello di studiare l'effetto dei farmaci in prevenzione primaria
3. non hanno raggiunto almeno un anno di follow-up per assicurare un'esposizione sufficientemente prolungata alla terapia in studio
4. non hanno rinnovato la prescrizione del farmaco di interesse nel primo anno dopo l'ingresso nella coorte (utilizzatori sporadici) in quanto per questi pazienti probabilmente non era indicato il trattamento continuativo con il farmaco.

Una volta eliminati questi soggetti, i restanti pazienti vengono seguiti dall'ingresso nella coorte fino al primo dei seguenti eventi: morte, migrazione, insorgenza dell'evento in studio o fine del follow-up definito dal termine della disponibilità dei dati. L'evento in studio viene identificato dal database delle schede di dimissione ospedaliera in base ad appropriati codici ICD-9CM, che definiscono la diagnosi dell'evento di interesse. I pazienti che durante il follow-up sperimentano un ricovero per uno dei codici che identificano l'evento vengono indicati come casi e la data del primo evento è definita come data di insorgenza dell'evento.

2.3 Valutazione dell'aderenza al trattamento

Affinchè un farmaco per il trattamento di patologie croniche sia efficace è necessario che esso sia assunto in modo continuativo per un lungo periodo di tempo secondo le indicazioni del medico. In questo caso un paziente è definito aderente. Tuttavia, in letteratura, esistono diverse definizioni di aderenza e i metodi per calcolarla [18]. Disporre di una valutazione dell'aderenza al trattamento consente di studiare i suoi determinanti e di identificare i pazienti che necessitano di un intervento per migliorare l'aderenza, ma anche di valutare i risultati clinici ed economici legati alla bassa aderenza. Metodi per la misurazione diretta dell'aderenza alla terapia come le misure biochimiche, tra cui il monitoraggio dei livelli del farmaco o dei suoi metaboliti nel sangue o nelle urine, non sono disponibili per tutti i farmaci, sono generalmente costosi e difficilmente applicabili a popolazioni di grandi dimensioni. Analogamente, l'uso di dispositivi di controllo elettronici che registrano la frequenza e l'orario di apertura di un flacone di farmaco hanno costi elevati. Esistono misure indirette come le interviste dei pazienti, il conto delle pillole, e le valutazioni cliniche che però generalmente sovrastimano la reale aderenza. Infine esistono misure dell'aderenza ottenute utilizzando i database relativi alle prescrizioni farmaceutiche. Queste misure, basate su banche dati in cui non è possibile stabilire se il paziente ha effettivamente assunto la terapia, sono le uniche che consentono di valutare l'aderenza nella pratica clinica corrente [18]. Tra queste misure, le più note sono Medical Possession

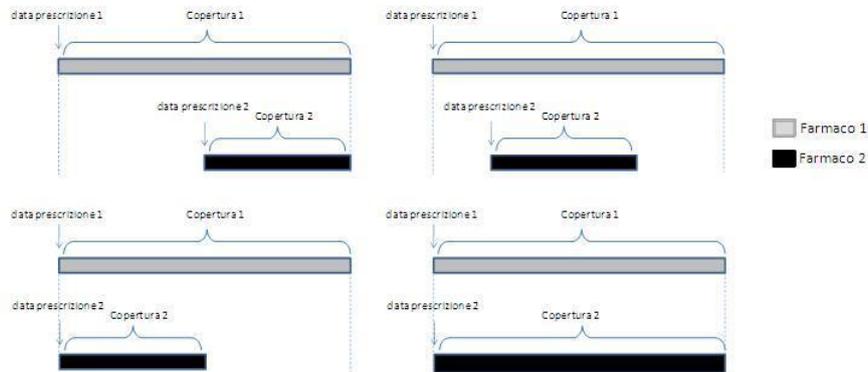
Ratio (MPR) e Proportion of Days Covered (PDC) entrambi basati sulla proporzione di giorni coperti dal trattamento.

L'MPR è calcolato come il rapporto tra il numero di giorni coperti dal trattamento e il tempo intercorso tra la prima e l'ultima prescrizione registrate durante il follow-up. Il calcolo della PDC è simile a quello dell'MPR ma al denominatore utilizza la durata del follow-up

$$PDC = \frac{\text{N di giorni coperti dal trattamento}}{\text{Durata del follow-up}} * 100 \quad (2.1)$$

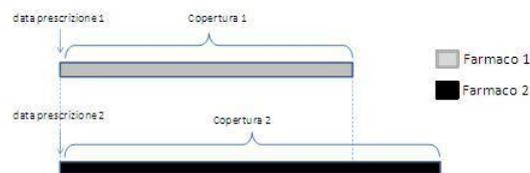
Questi indicatori sono espressi su scala continua ma vengono spesso categorizzati. Nel proseguio di questo lavoro è stato utilizzato quale indicatore per la valutazione dell'aderenza la PDC perché caratterizzata da una più semplice interpretazione in quanto rappresenta la proporzione di giorni follow-up coperta dal trattamento farmacologico. Nel calcolo della PDC la durata del follow-up è rappresentata dalla differenza tra la data di uscita dallo studio e la data di entrata, mentre il numero di giorni di copertura viene calcolato per ogni soggetto considerando tutte le sue prescrizioni del farmaco di interesse identificate dal database delle prescrizioni farmaceutiche. Moltiplicando i giorni di copertura relativi ad confezione di farmaco per la quantità prescritta, è possibile calcolare il numero di copertura per ogni paziente sommando i giorni di tutte le sue prescrizioni. Esistono alcune situazioni più complesse come quando più farmaci appartenenti a classi farmaceutiche diverse sono dispensati contemporaneamente. Le possibili situazioni sono mostrate nelle figure sottostanti:

Situazione A

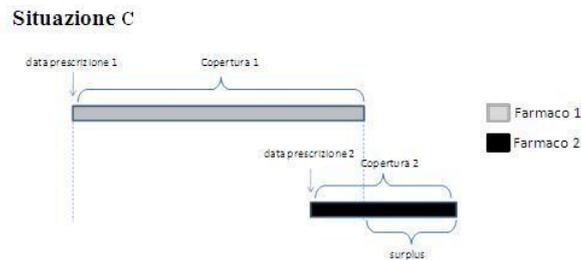


Nella situazione A, l'inizio della copertura del farmaco 2 avviene nello stesso istante in cui inizia quella del farmaco 1 o durante la copertura di questo farmaco. Inoltre il termine della copertura del farmaco 2 avviene entro quella del farmaco 1. In questi casi la copertura totale è data dalla copertura del farmaco 1.

Situazione B



Nella situazione B i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente ma la copertura del farmaco 2 è maggiore di quella del farmaco 1. In questo caso come giorni di copertura totali vengono considerati i giorni del farmaco 2.



Nella situazione C il farmaco 2 viene ritirato presso la farmacia prima del termine della copertura del farmaco 1. In questo caso la copertura totale è definita dalla copertura del farmaco 1 a cui vengono sommati i giorni di copertura del farmaco 2 che eccedono la copertura del farmaco 1.

2.4 Creazione degli scenari di incremento di aderenza

Dato che l'obiettivo di questo lavoro è quello di valutare cosa avverrebbe in presenza di un incremento di aderenza nell'intera coorte, è stato necessario creare alcuni ipotetici scenari con aderenza media incrementata. In una prima fase è stata calcolata l'aderenza media nella coorte (baseline). Nella seconda fase sono stati fissati i livelli medi di aderenza (PDC) da raggiungere in ogni scenario, ad esempio 70%, 80% o 90%. Nella terza fase alla PDC baseline di ogni soggetto è stato sommato un valore di incremento estratto da una variabile casuale normale (media pari alla differenza tra la PDC media baseline e quella fissata in ogni scenario e varianza tale da ottenere il valore di PDC media imposta dallo scenario). L'utilizzo di una variabile casuale normale per identificare la variazione di aderenza individuale è giustificata dal fatto che i pazienti possono incrementare o diminuire la propria aderenza iniziale in modo da rispecchiare il più possibile ciò che avviene nella reale pratica clinica.

2.5 Valutazione della misura di efficacia

Poiché nell'analisi costo-efficacia è necessario individuare costi ed efficacia per ogni scenario di aderenza considerato. In questo lavoro sono stati presi in considerazione due misure di efficacia: gli eventi evitati ed il tempo libero da malattia. Entrambi i metodi originano dall'applicazione del modello a rischi proporzionali di Cox con covariate tempo-dipendenti.

2.5.1 Modello di regressione di Cox

Alcune considerazioni di base circa l'analisi della sopravvivenza e i modelli parametrici per la stima della funzione di hazard sono riportate in appendice A. Nel 1972 Cox propose di porre $r(x, \beta)$ pari a $e^{x\beta}$, parametrizzando la parte sistematica, la funzione di hazard quindi diventa

$$h(t, x, \beta) = h_0(t)e^{x\beta} \quad (2.2)$$

e l'Hazard ratio diventa $HR(t, x_1, x_0) = e^{\beta(x_1 - x_0)}$. Questo modello è noto in letteratura come il modello a rischi proporzionali di Cox. Il termine rischio proporzionale si riferisce al fatto che le funzioni di hazard sono correlate in modo moltiplicativo e conseguentemente il loro rapporto è costante nel tempo. Questo è l'assunto principale di questo modello che ne caratterizza anche la validità.

Il modello a rischi proporzionali è generalmente utilizzato per evitare di specificare esplicitamente la componente di errore e quindi non è possibile utilizzare la funzione di log-verosimiglianza per il calcolo della stima di massima verosimiglianza per i parametri. Cox ha quindi proposto quale stimatore di massima verosimiglianza la funzione di verosimiglianza parziale che dipende solo dai parametri di interesse. La verosimiglianza parziale è data dall'espressione:

$$L_p(\beta) = \prod_{i=1}^n \left[\frac{e^{x_i\beta}}{\sum_{j \in R(t_i)} e^{x_j\beta}} \right]^{c_i} \quad (2.3)$$

dove al denominatore è presente la sommatoria di $e^{x_j\beta}$ per tutti i j soggetti ancora a rischio al tempo i . La funzione di verosimiglianza parziale suppone

che non vi siano tempi di censura ($c_i = 0$) e la sua forma modificata per escludere tali termini è:

$$L_p(\beta) = \prod_{i=1}^m \frac{e^{x_{(i)}\beta}}{\sum_{j \in R(t_{(i)})} e^{x_j\beta}} \quad (2.4)$$

dove m sono tempi di sopravvivenza distinti ordinati e $x_{(i)}$ indica il valore della covariata x del soggetto al tempo $t_{(i)}$. La funzione di log-verosimiglianza parziale quindi è:

$$l_p(\beta) = \sum_{i=1}^m \left\{ x_{(i)}\beta - \ln \left[\sum_{j \in R(t_{(i)})} e^{x_j\beta} \right] \right\}. \quad (2.5)$$

Derivando la funzione di verosimiglianza parziale rispetto a β e ponendo tale derivata pari a 0 si ottiene la stima di massima verosimiglianza del parametro ignoto [19].

Modello di regressione di Cox con variabili tempo-dipendenti

Fino ad ora per la costruzione del modello di Cox e della stima dei parametri abbiamo considerato solo la presenza di una o più covariate fisse nel tempo. In alcuni casi è necessario considerare nel modello variabili che possono modificarsi durante il periodo di osservazione (e.g. età) dette variabili tempo-dipendenti. Il modello di Cox può essere esteso per includere questo tipo di covariate, e in particolare la funzione di hazard dipenderà da $x_i(t)$, ovvero il valore della covariata x dell' i -esimo individuo misurata al tempo t per ogni t identificato dai tempi all'evento degli individui della coorte. La corrispondente stima del parametro verrà effettuata attraverso l'utilizzo della funzione di verosimiglianza parziale, usualmente utilizzata per la stima dei coefficienti di regressione del modello di Cox, opportunamente modificata per tener conto della variazione della covariata x nel tempo. La PDC è un esempio di covariata tempo-dipendente in quanto il suo valore può variare in base al tempo di osservazione. E' stato osservato, infatti, che i pazienti sono

generalmente più aderenti alla terapia all'inizio del loro trattamento. Questa variabile tempo-dipendente deve essere inclusa nel modello dal momento che ci si attende che la funzione di hazard al tempo t sia influenzata maggiormente dal valore della covariata x misurata in prossimità di quel tempo rispetto a quella misurata all'inizio dello studio. In presenza di covariate tempo dipendenti la funzione di hazard assume la forma

$$\lambda(t, x(t)) = \lambda_0 e^{[\beta x(t)]}. \quad (2.6)$$

Se nel modello viene inclusa una variabile tempo-dipendente, tutte le informazioni sono considerate condizionatamente al valore della variabile al tempo t . Indicando con $x(t)$ un vettore di covariate, tra le quali una o più sono tempo-dipendenti, la log-verosimiglianza parziale diventa:

$$l_p(\beta) = \sum_{j=i}^m \left\{ \beta' x_j(t_j) - \ln \left[\sum_{i \in R_j} e^{(\beta' x_j(t_j))} \right] \right\} \quad (2.7)$$

Nella formula si osserva la somma per tutti i tempi all'evento distinti e il primo termine rappresenta il contributo dei soggetti che hanno avuto l'evento al tempo $t_{(j)}$ con vettore di covariate $x_j(t_j)$ mentre nel secondo termine è contenuta la somma per tutti i soggetti con sopravvivenza maggiore o uguale a $t_{(j)}$.

Nella verosimiglianza sono incorporate le informazioni del rischio istantaneo di incidenza condizionato all'attuale valore delle covariate tempo-dipendenti ad ogni tempo $t_{(j)}$. In presenza di covariate tempo-dipendenti, condizionare al valore $x_j(t_j)$ implica utilizzare l'informazione della covariata valutata al tempo $t_{(j)}$ indipendentemente da quanto questa covariata abbia modificato il suo valore nel tempo [20].

Nelle coorti selezionate (baseline), il rapporto tra aderenza al trattamento e rischio dell'evento di interesse è stato valutato tramite l'applicazione di un modello a rischi proporzionale di Cox in cui l'aderenza era considerata come variabile tempo-dipendente e inserita nel modello come variabile categorica per evitare l'ipotesi di una relazione lineare tra l'incremento di aderenza e

il decremento del rischio di malattia. La misura di associazione fornita da questi modelli è l'hazard ratio (HR) che viene ottenuto esponenziando la stima del parametro β derivante dal modello. Inoltre, nel modello sono state incluse differenti variabili confondenti quali genere ed età, cotrattamenti e l'indice di comorbidità di Charlson, indice che tiene conto della complessità clinica di ogni paziente creando un punteggio pesato in base alla presenza di varie patologie concomitanti. Questo indice è stato misurato utilizzando le informazioni provenienti dal database delle schede di dimissione ospedaliera nei tre anni precedenti e nell'anno successivo l'ingresso nella coorte.

2.5.2 Eventi evitati

Il calcolo degli eventi evitati dall'aumento dell'aderenza al trattamento nei diversi scenari è stato effettuato secondo la seguente strategia:

1. Gli HR derivanti dal modello di Cox sono stati interpretati come stima del rapporto tra tassi di incidenza (tasso d'incidenza nella specifica classe di PDC diviso per il tasso d'incidenza della classe di PDC di riferimento). I tassi di incidenza PDC specifici per ciascuna classe di PDC sono stati calcolati moltiplicando il tasso di incidenza della classe di PDC di riferimento (aderenza molto bassa) per gli HRs delle classi di PDC specifici. In questo modo sono stati ottenuti i tassi di incidenza PDC classe-specifici aggiustati per le covariate incluse nel modello di Cox.
2. I tassi di incidenza PDC classe-specifici sono stati moltiplicati per le persone tempo dei soggetti appartenenti ad ogni classe di PDC nei diversi scenari in modo da ottenere in numero di eventi attesi in ogni classe di PDC.
3. La somma degli eventi attesi in ogni scenario è stata divisa per la somma delle persone tempo dello scenario stesso per calcolare il tasso di incidenza. Questo valore è stato espresso per 10.000 anni-persona.

Supponendo di lavorare su una coorte di 10.000 soggetti la differenza tra i tassi di incidenza, al baseline e quelli di ogni scenario (basati sui casi attesi),

può essere interpretata come il numero di eventi evitati dall'incremento di aderenza al trattamento.

2.5.3 Tempo atteso libero da malattia

La procedura per il calcolo del tempo atteso libero da malattia prevede quattro passaggi successivi:

1. I parametri del modello di Cox sono stati utilizzati per la costruzione dello stimatore di Breslow [21] per la stima della funzione di incidenza cumulativa baseline, generalmente non direttamente calcolabile dai software quando nel modello di Cox sono incluse anche variabili tempo-dipendenti. La formula per il calcolo dello stimatore di Breslow è la seguente:

$$\hat{\Lambda}_0(t) = \sum_{i=1}^n \frac{I(\tilde{T}_i \leq t) \Delta_i}{\sum_{j \in R_j} e^{\beta' X_j(\tilde{T}_i)}} \quad (2.8)$$

Per ogni tempo all'evento t , al numeratore abbiamo il numero di eventi che si sono verificati fino al tempo t incluso. $I(\tilde{T}_i \leq t)$ è la funzione indicatrice che vale 1 se un soggetto ha avuto l'evento o è stato censurato prima del tempo t e Δ_i vale 1 se il soggetto ha avuto un evento e 0 se è censurato. Al denominatore troviamo la sommatoria di $e^{\beta' X_j(\tilde{T}_i)}$ dove β è il vettore di parametri stimati dal modello di Cox e $X_j(\tilde{T}_i)$ è il vettore del valore delle covariate di ogni soggetto misurata al tempo t , per tutti i soggetti che sono ancora in studio al tempo t (non hanno sperimentato l'evento né sono stati censurati prima di t). Ad ogni tempo t si ha un diverso valore per le covariate tempo-dipendenti mentre per le covariate fisse il valore rimarrà costante. La figura sottostante rappresenta un esempio di coorte, R3 il risk-set al tempo del terzo evento, ovvero i soggetti ancora a rischio di sviluppare l'evento in quell'istante temporale.

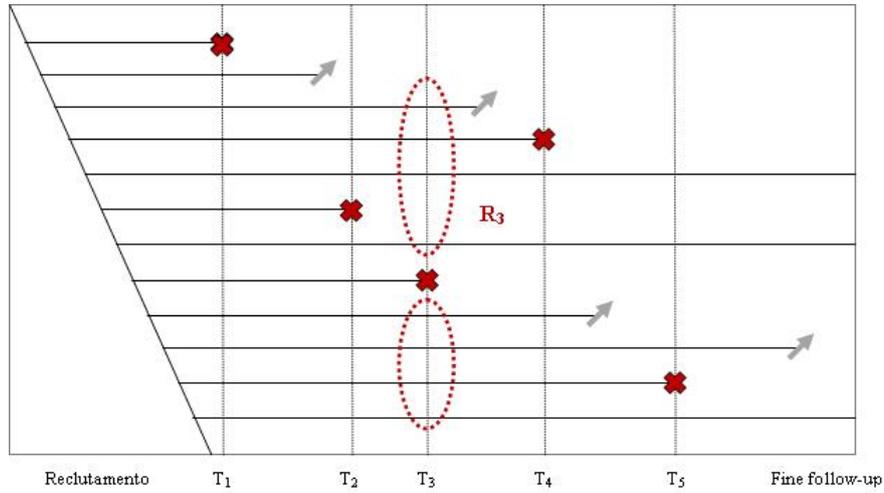


Figura 2.2: Esempio di Risk set

2. A partire dalla funzione di incidenza cumulativa è possibile calcolare la corrispondente funzione di sopravvivenza tramite la seguente relazione:

$$\hat{S}(t|x) = \exp \left\{ - \int_0^t e^{\beta' x(u)} d\hat{\Lambda}_0(u) \right\} \quad (2.9)$$

3. Il tempo atteso libero da malattia è calcolato come l'area sottesa alla curva di sopravvivenza per ogni paziente come:

$$\mu = \int_0^{\infty} S(t) dt \quad (2.10)$$

La funzione di sopravvivenza $S(t)$ decresce in modo molto evidente, anche in presenza di un numero di eventi limitato, nel caso in cui è presente una forte censura, come al termine dello studio. Il brusco cambiamento di pendenza della funzione di sopravvivenza, in questo caso, non rispecchia l'effettiva sopravvivenza dei soggetti inclusi nella coorte. Per aggirare questo problema è possibile stimare il tempo atteso libero da malattia ristretto ad un determinato istante temporale T^* inferiore alla data di termine dello studio. In questo caso l'integrale 2.10 diventa:

$$\mu(T^*) = \int_0^{T^*} S(t) dt \quad (2.11)$$

In questo caso bisogna però scegliere un istante temporale adeguato. Per questo lavoro è stata scelta la durata minima del follow-up per i pazienti che vengono censurati al termine dello studio [22].

In ogni scenario di aderenza aumentata viene calcolato il tempo atteso medio libero da malattia come media dei tempi attesi liberi da malattia di tutti i soggetti in studio.

2.6 Valutazione dei costi

Per il calcolo dei costi del trattamento al baseline e in ogni scenario di aderenza incrementata sono stati utilizzati i dati provenienti dal linkage tra il database delle prescrizioni e quello dei farmaci tramite il codice AIC. Grazie a questo linkage è stato possibile collegare ad ogni prescrizione il costo del per ogni confezione del farmaco prescritto. Moltiplicando tale costo per il numero di confezioni del farmaco prescritto si è ottenuto il costo relativo ad ogni prescrizione. Sommando i costi delle prescrizioni del farmaco di interesse nella coorte selezionata si è ottenuta la spesa farmaceutica totale. Il costo medio al baseline è stato calcolato dividendo i costi totali per le persone anno di follow-up ottenendo il costo medio per un anno di terapia. Il costo totale è stato diviso per le persone-anno di follow-up per controllare per il differente contributo temporale di ogni soggetto.

E' poi stato calcolato il costo medio annuo di ogni scenario a partire dal costo di un giorno di trattamento per ogni soggetto della coorte. Questo valore è stato ottenuto sommando, per ogni paziente, il costo delle prescrizioni del farmaco di interesse e dividendolo per la somma dei giorni di copertura di ciascuna prescrizione. Successivamente, per ogni scenario, è stato calcolato il nuovo numero di giorni di copertura come: $Giorni_i = PDC_i/100 * fu$ dove PDC_i è la PDC di ogni soggetto nell'i-esimo scenario e fu indica la lunghezza del suo follow-up in giorni. Una volta calcolato il nuovo numero di giorni di copertura, il costo totale del trattamento di ogni individuo è stato calcolato moltiplicando il costo di un giorno di copertura al baseline per il nuovo numero di giorni di copertura. Una volta quantificata la spesa totale di ogni

paziente, il costo medio annuo in ogni scenario è stato calcolato come nella situazione baseline.

2.7 Calcolo dell'Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER)

L'indicatore scelto per valutare se l'aumento di aderenza al trattamento fosse costo efficace è l'Incremental Cost-effectiveness Ratio (ICER). Questo indicatore è calcolato come il rapporto tra la differenza dei costi e la differenza di efficacia osservati in uno specifico scenario e al baseline. Una più precisa descrizione dell'indicatore, della sua interpretazione e delle alternative disponibili in letteratura sono riportate in appendice B.

Avendo a disposizione i costi e l'efficacia valutati al baseline e in ogni scenario di incremento di aderenza, sono disponibili tutte le informazioni necessarie al calcolo dell'ICER. Il calcolo e l'interpretazione di questo indicatore dipendono dalla misura di efficacia scelta. Sono stati considerati quindi due ICER, uno utilizzando come misura di efficacia il numero di eventi evitati e l'altro il tempo atteso libero da malattia.

- Nel primo caso supponendo l'ICER è stato calcolato come

$$ICER = \frac{\Delta \bar{C}}{\Delta \bar{E}} = \frac{\bar{C}_{baseline} - \bar{C}_i}{-(TI_{baseline} - TI_i)} \quad (2.12)$$

dove $\bar{C}_{baseline}$ e \bar{C}_i sono i costi medi annui calcolati al baseline e nell' i -esimo scenario e $TI_{baseline}$ e TI_i sono i tassi di incidenza dell'evento misurati al baseline e nell' i -esimo scenario. Al denominatore dell'ICER è presente una differenza tra misure di efficacia ma, dato che il tasso di incidenza è una misura di incidenza e non di efficacia, al denominatore dell'ICER si ha $-(TI_{baseline} - TI_i)$. In questo caso l'ICER è interpretabile nel seguente modo: l'ICER rappresenta la spesa aggiuntiva annuale necessaria per evitare un evento di interesse ogni anno come conseguenza dell'aumento dell'aderenza.

- Nel secondo l'ICER è calcolato come il rapporto tra la differenza dei costi medi annuali e la differenza tra il tempo atteso libero da malattia osservati al baseline e in ogni scenario espresso in anni.

$$ICER = \frac{\Delta \bar{C}}{\Delta \bar{E}} = \frac{\bar{C}_{baseline} - \bar{C}_i}{(tempo_{baseline} - tempo_i)} \quad (2.13)$$

dove $tempo_i$ indica il tempo atteso libero da malattia nell' i -esimo scenario. In questo caso l'ICER è interpretabile come il costo annuale aggiuntivo necessario per aumentare di un anno il tempo atteso libero da malattia di un paziente.

Alla stima puntuale dell'ICER è stata affiancata la sua stima interval-lare calcolata utilizzando il metodo dei percentili bootstrap. Questo metodo prevede la creazione di numerosi campioni della stessa dimensione del campione di partenza generati da un'estrazione casuale con reinserimento dei dati iniziali. La statistica di interesse viene ricalcolata per ogni campione e in questo modo è possibile ricostruire la distribuzione empirica del parametro di interesse. Il numero di repliche viene definito in base all'applicazione ma generalmente questo deve essere almeno pari a 1000 quando l'obiettivo è quello di calcolare degli intervalli di confidenza. Una volta ottenuta la distribuzione empirica dell'ICER, fissando il livello di significatività pari al 95%, il 2.5esimo ed il 97.5esimo percentile della distribuzione sono stati considerati come il limite inferiore e superiore dell'intervallo di confidenza. I dettagli circa i differenti metodi per la costruzione degli intervalli di confidenza dell'ICER sono riportati nell'appendice C

2.8 Analisi della sensibilità

Per verificare la robustezza delle stime dell'ICER ottenute sono state condotte differenti analisi della sensibilità: i) modificando la spesa farmaceutica, ii) variando la categorizzazione della PDC e iii) valutando la distorsione delle stime in presenza di confondenti non misurati.

2.8.1 Analisi della sensibilità sui costi

Per quanto riguarda la valutazione dei costi sono state effettuate alcune analisi della sensibilità deterministiche sostituendo al costo osservato per giorno di copertura di ogni paziente il costo minimo per giorno di copertura di un farmaco appartenente alla stessa classe terapeutica d'ingresso (ad esempio il costo minimo della simvastatina se il paziente entra nello studio per consumo di questo farmaco).

2.8.2 Analisi della sensibilità per la valutazione del cut-off nella definizione di aderenza

Per valutare l'aderenza dei pazienti al trattamento la variabile PDC è stata categorizzata in base a predefiniti cut-off. Per verificare la robustezza delle stime rispetto a categorizzazioni alternative di questa variabile, le analisi sono state condotte nuovamente utilizzando differenti cut-off per definire le categorie della PDC.

2.8.3 Analisi della sensibilità Monte Carlo per la correzione dei confondenti non misurati

I database sanitari sono stati indicati come fonte ottimale per lo studio della relazione tra utilizzo di farmaci e insorgenza di eventi sanitari in quanto riflettono l'effettivo utilizzo del farmaco nella pratica clinica in popolazioni ampie e non selezionate. Nonostante questo sostanziale vantaggio, gli studi basati su questi dati sono spesso criticati per la mancanza di informazioni relative a potenziali fattori confondenti sia clinici, come ad esempio la severità della patologia in studio o l'indice di massa corporea, sia relativi agli stili di vita dei pazienti come l'abitudine al fumo, o l'indice di massa corporea. In questo lavoro è stata applicata l'analisi della sensibilità Monte Carlo per quantificare l'impatto dei confondenti non misurati sulle stime di associazione tra esposizione ed evento sulla base di assunti circa il potenziale confondimento residuo. [23].

Questo tipo di analisi prevede la combinazione dell'analisi della sensibilità

ordinaria per la stima puntuale dell'effetto del confondente non misurato e del metodo Monte Carlo che permette di valutare l'incertezza legata a tale stima. Come nell'analisi della sensibilità ordinaria, la stima corretta per il confondente non misurato avviene dividendo la stima aggiustata per tutti i confondenti disponibili eccetto quello non misurato per un fattore di distorsione (fattore di bias) calcolato in funzione della proporzione del confondente nei livelli di esposizione e della misura di associazione tra confondente e evento di interesse.

Per il calcolo del fattore di bias sono necessarie due informazioni:

- distribuzione del confondente nei differenti livelli di esposizione p_{1i} e p_{0i}
- misura di associazione tra confondente e evento in studio RR_{ce}

Queste informazioni possono essere ricavate dalla letteratura scientifica, da database di altro tipo come quelli clinici o possono essere generati degli scenari ipotetici circa la distribuzione del confondente tra i livelli di esposizione. Se il confondente non misurato e l'esposizione sono di forma dicotoma il fattore di bias è calcolabile come:

$$Bias = \frac{p_{01} + p_{11} * RR_{ce}}{p_{00} + p_{10} * RR_{ce}} \quad (2.14)$$

dove p_{01} , e p_{11} rappresentano rispettivamente la proporzione di pazienti esposti affetti e non affetti dal confondente non misurato, p_{00} , e p_{10} rappresentano rispettivamente la proporzione di pazienti non esposti affetti e non affetti dal confondente non misurato e RR_{ce} è la misura di associazione tra confondente ed evento in studio. Il fattore di bias quantifica l'errore commesso nelle stima quando non viene considerato il confondente non misurato. Conseguentemente la misura di associazione corretta viene calcolata come:

$$RR_{adj} = \frac{RR_{non-adj}}{Bias} \quad (2.15)$$

dove $RR_{non-adj}$ è il rischio relativo aggiustato per tutti i possibili confondenti eccetto quello non misurato. Il campionamento Monte Carlo viene utilizzato

per stimare ripetutamente il fattore di bias. A questo scopo è necessario assegnare delle distribuzioni a priori alle proporzioni del fattore confondente nei differenti livelli di esposizione, alla misura di associazione tra confondente e evento e alla misura di associazione esposizione evento stimata nello studio principale. A partire da queste distribuzioni a priori vengono ricampionate più volte questi valori, calcolato il fattore di bias e la misura di associazione aggiustata come mostrato in precedenza. La media, il 2.5-esimo e 97.5-esimo percentile della distribuzione della misura di associazione aggiustata derivante dai ricampionamenti verranno considerate rispettivamente come la misura di associazione aggiustata finale e gli estremi inferiore e superiore dell'intervallo di confidenza [24].

Capitolo 3

Risultati

In questo capitolo verranno riportati i risultati di tre studi condotti con l'obiettivo di stimare, nella popolazione trattata in prevenzione primaria, se l'aumento di aderenza alla terapia con statine, con antipertensivi e con bifosfonati è costo efficace nel ridurre il rischio di evento cardiovascolare (statine e antipertensivi) e di fratture osteoporotiche (bifosfonati).

3.1 Selezione delle coorti in studio

Per la conduzione degli studi sono state costruite tre coorti a partire dal database delle prescrizioni farmaceutiche, costituite da soggetti residenti in Lombardia utilizzatori di statine, di antipertensivi e di bifosfonati.

3.1.1 Coorte degli utilizzatori di statine

Per condurre l'analisi costo-efficacia relativo all'incremento di aderenza alla terapia con statine dal database delle prescrizioni rimborsabili sono stati selezionati tutti i soggetti di età compresa tra 40 e 79 anni che tra il primo gennaio 2002 ed il 31 dicembre 2003 hanno ricevuto almeno una prescrizione di statine (ATC-5 C10AA). La data della prima prescrizione di statine durante il periodo di reclutamento è stata definita come data indice. A questa popolazione sono stati applicati i criteri di esclusione definiti nella capitolo

dei metodi. I criteri di esclusione e il relativo numero di soggetti esclusi sono riportati nella figura 3.1.

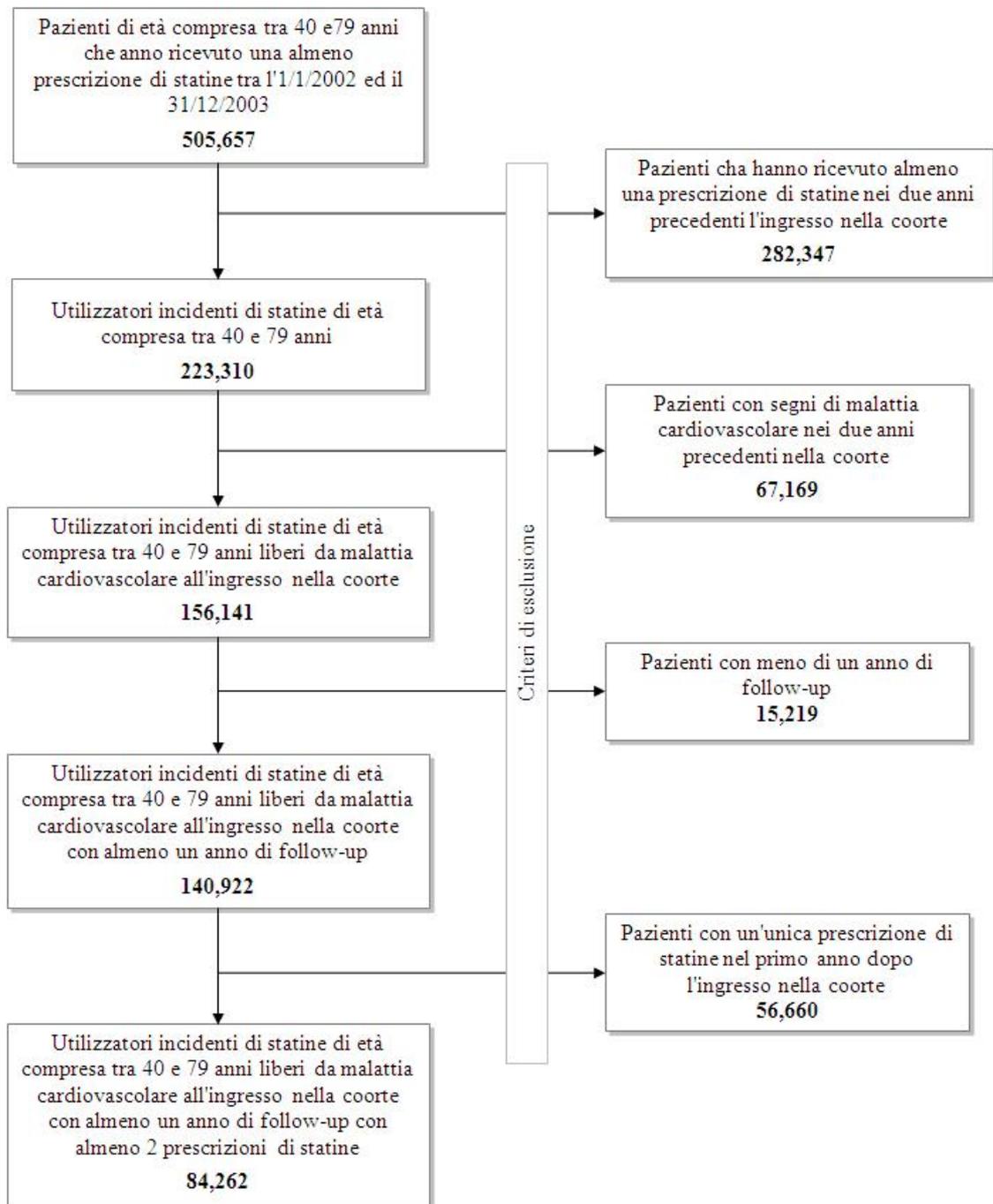


Figura 3.1: Flow-chart dei criteri di esclusione

La coorte iniziale è formata dai 505,657 pazienti. Da questa coorte sono stati esclusi 282,347 utilizzatori prevalenti (coloro che nei 2 anni precedenti la data indice avevano ricevuto una prescrizione di statine), 67,169 pazienti con segni di precedente malattia cardiovascolare (pazienti che nei due anni precedenti la data indice avevano ricevuto una prescrizione di digitali o nitrati organici o erano stati ricoverati per malattia cardiovascolare), 15,219 pazienti con meno di un anno di follow-up e 56,660 utilizzatori sporadici di statine. La coorte finale consisteva di 84,262 utilizzatori incidenti di statine di età compresa tra 40 e 79 anni liberi da malattia cardiovascolare all'ingresso nella coorte con almeno un anno di follow-up e almeno 2 prescrizioni di statine. I pazienti sono stati seguiti dalla data indice fino al primo dei seguenti eventi: morte, migrazione, ricovero per ischemia miocardica acuta (IMA, definiti secondo i criteri WHO-MONICA [25] ovvero infarto miocardico acuto (ICD9-CM 410) e forme acute e non acute di ischemia miocardica acuta (411) e dai codici di intervento di rivascolarizzazione coronarica (ICD9-CM per la classificazione degli interventi da 36.0 a 36.9)) o fine del follow-up (31/12/2008). I pazienti inclusi nella coorte finale hanno accumulato 358,798 anni persona di follow-up (in media 4.3 anni per paziente) di cui il 45% coperti dal trattamento. La coorte ha generato 1,397 eventi di ischemia miocardica acuta, con un tasso di incidenza di 39 casi ogni 10,000 anni persona a rischio.

3.1.2 Coorte degli utilizzatori di antipertensivi

Sono stati selezionati i pazienti di età compresa tra i 40 e i 79 anni che hanno ricevuto almeno una prescrizione di antipertensivi (ATC C02 (α -bloccanti), C03 (diuretici), C07 (β -bloccanti), C08 (calcio antagonisti), C09 (ACE inibitori e Sartani)) tra il 1 Gennaio 2000 e il 31 Dicembre 2001. Il numero di pazienti esclusi e i corrispondenti criteri di esclusione sono riportati nella figura 3.2

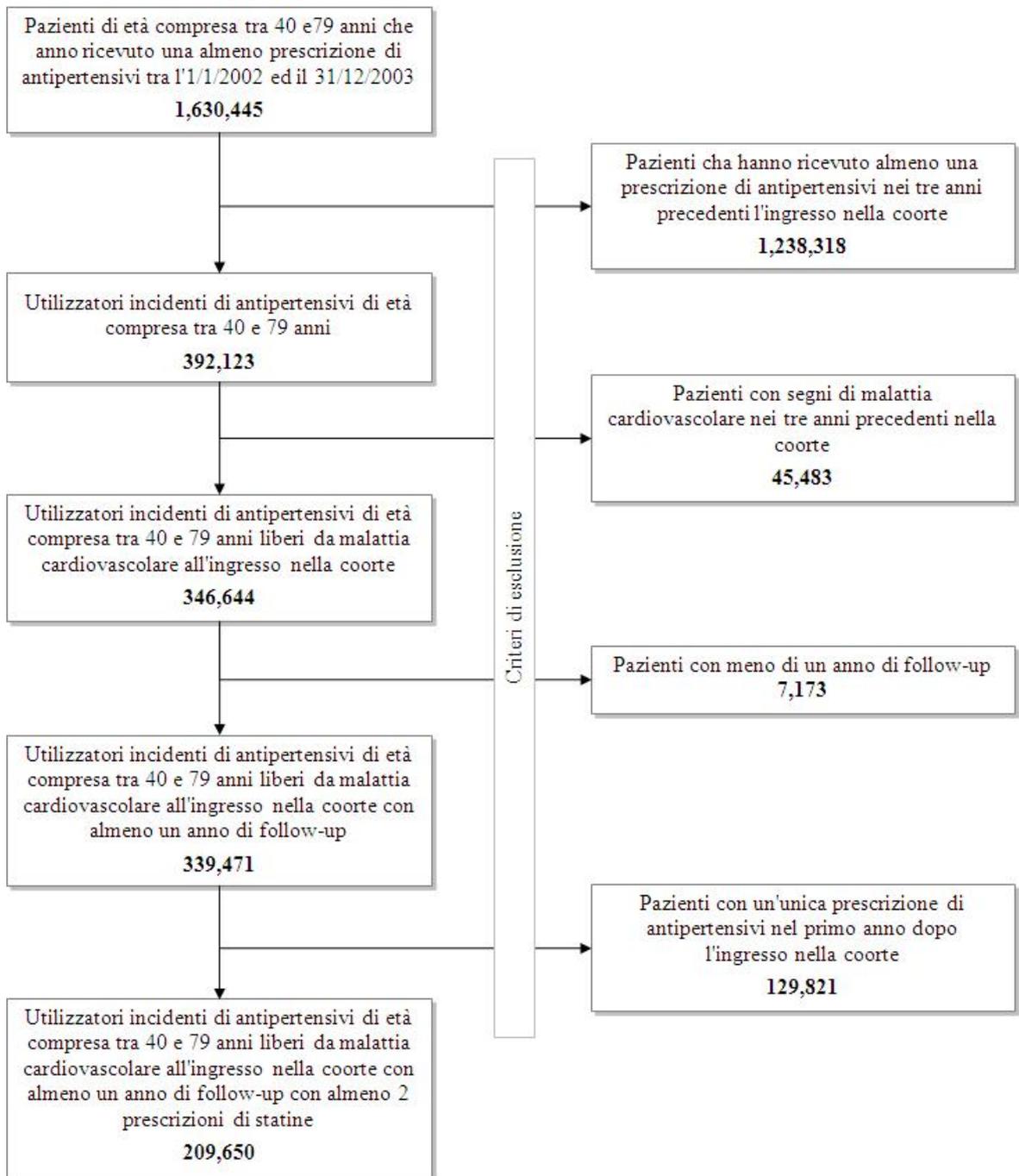


Figura 3.2: Flow-chart dei criteri di esclusione

Sono stati individuati 1,630,445 utilizzatori di antipertensivi. Di questi 1,238,318 sono stati esclusi in quanto utilizzatori prevalenti di antipertensivi, 45,483 perché avevano segni di malattia cardiovascolare nei 3 anni precedenti l'ingresso nella coorte. 7,173 pazienti sono stati esclusi perché avevano meno di un anno di follow-up e 129,821 in quanto utilizzatori sporadici di antipertensivi. La coorte finale era formata da 209,650 utilizzatori incidenti di antipertensivi in prevenzione primaria con almeno due anni di follow-up e con almeno due prescrizioni di antipertensivi nel primo anno dopo l'ingresso nella coorte. I pazienti sono stati seguiti dalla data indice fino al primo dei seguenti eventi: morte, migrazione, ricovero per evento cardiovascolare (evento CV) o fine del follow-up (31/7/2008). Gli eventi CV sono identificati dall'infarto miocardico acuto (ICD9-CM 410), dalle forme acute e non acute di ischemia miocardica (411) e dai codici di intervento di rivascolarizzazione coronarica (ICD9-CM per la classificazione degli interventi da 36.0 a 36.9), dall'emorragia subaracnoidea (430), dall'emorragia intracerebrale (431), dall'emorragia intracerebrale non specificata (432), dall'occlusione delle arterie cerebrali(433,434) e dalla malattia cerebrovascolare acuta(437). I pazienti inclusi nella coorte hanno accumulato 1,244,870 anni persona di follow-up (in media 6 anni per paziente di cui il 52% coperto dal trattamento. La coorte ha generato 10,688 eventi cardiovascolari, con un tasso di incidenza di 86 casi ogni 10,000 persone anno a rischio.

3.1.3 Coorte degli utilizzatori di bifosfonati

Sono state selezionate tutte le donne di età ≥ 45 anni che hanno ricevuto almeno una prescrizione di bifosfonato orale (ATC M05BA04 (acido alendronico), M05BA07 (acido risedronico)) tra il 1 Gennaio 2003 e il 31 Dicembre 2004. Il numero di donne escluse dalla coorte e i relativi criteri di esclusione sono riportati nella figura 3.3.

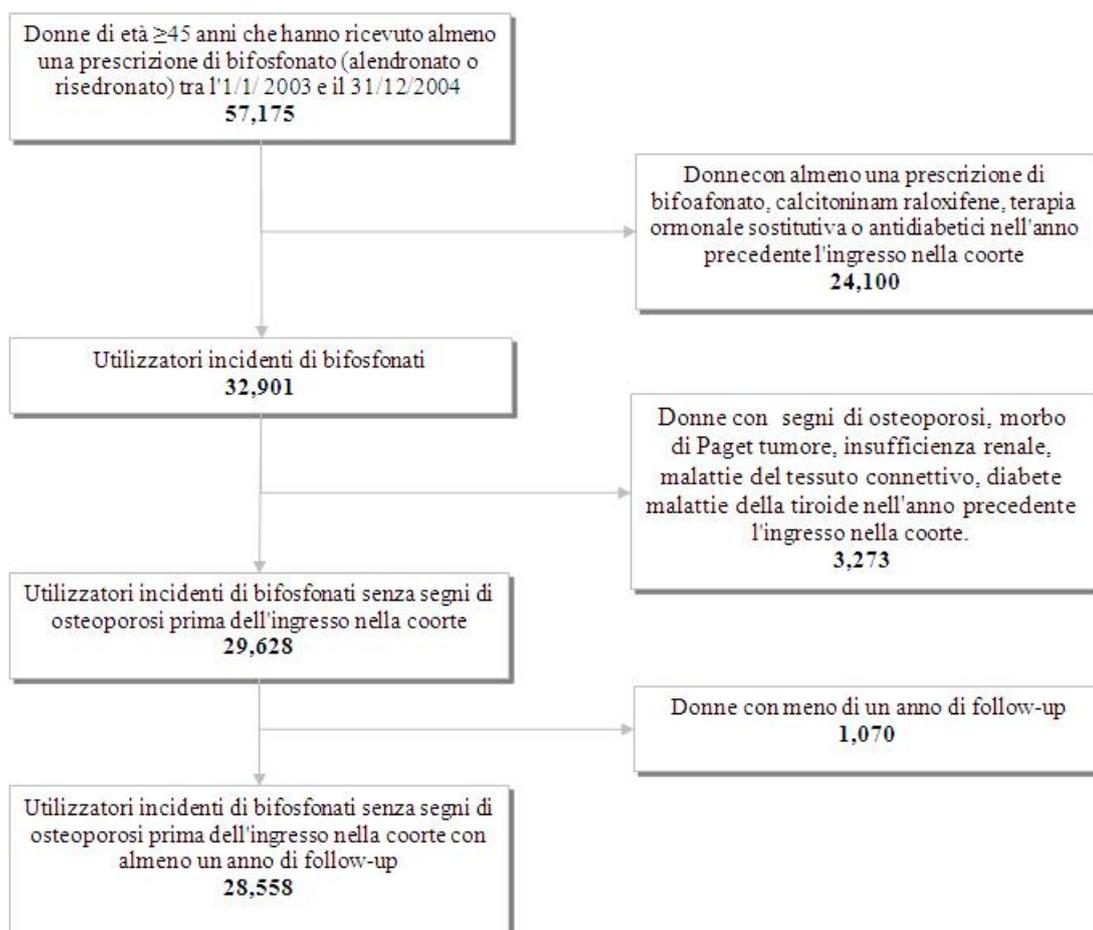


Figura 3.3: Flow-chart dei criteri di esclusione

Sono state identificate 57,175 utilizzatrici di bifosfonati orali. Di queste 24,274 sono state escluse in quanto avevano già ricevuto una prescrizione di bifosfonato orale o calcitonina, raloxifene o terapia ormonale sostitutiva nell'anno precedente l'ingresso nella coorte. Sono state inoltre escluse 3,273 donne che nell'anno precedente l'ingresso nella coorte sono state ricoverate per frattura osteoporotica, malattia di Paget, tumore, insufficienza renale, malattie del tessuto connettivo, diabete o malattie della tiroide. Infine sono state escluse 1,070 donne che non hanno raggiunto almeno un anno di follow-up. La coorte finale era composta da 28,558 utilizzatrici incidenti di bifosfonati orali libere da osteoporosi e altre patologie legate all'utilizzo di bifosfonati prima dell'ingresso nella coorte e con almeno un anno di follow-up. Le pazienti sono state seguite dalla data indice fino al primo dei seguenti eventi: morte, migrazione, ricovero per frattura osteoporotica o fine del follow-up (31/12/2010). Le fratture di interesse erano la frattura del collo del femore (820), in altre parti non specificate del femore (821), della patella (822), di tibia o fibula (823), dell'anca (824), di uno o più ossa del tarso e meta tarso (825), di una o più falangi del piede (826), multiple degli arti inferiori (827, 828), ad ossa non specificate (829) e spontanee (733.1). Le pazienti incluse nella coorte hanno accumulato 177,868 anni persona di follow-up (in media 6 anni per paziente) di cui il 33% era coperto dal trattamento. La coorte ha generato 1,921 eventi di frattura osteoporotica, con un tasso di incidenza di 108 casi ogni 10,000 anni persona a rischio. Una sintesi dei criteri di selezione delle coorti e della definizione degli eventi sono riportati in tabella 3.1.

Coorte	Utilizzatori di statine	Utilizzatori di antipertensivi	Utilizzatori di bifosfonati
Periodo di reclutamento	1/1/2002 - 31/12/2003	1/1/2000 - 31/12/2001	1/1/2003 - 31/12/2004
Codice ATC utilizzato per reclutare la coorte	C10AA	C02, C03, C07 C08, C09	M05BA04, M05BA07
Età dei pazienti all'ingresso della coorte	40-80 anni	40-80 anni	≥ 45 anni
Genere	Maschi e Femmine	Maschi e Femmine	Femmine
Durata del periodo di wash-out	2 anni	3 anni	1 anno
Criteria di esclusione	prescrizione di statine durante il periodo di wash-out, ricovero per evento cardiovascolare durante il periodo, di wash-out, follow-up inferiore a un anno, una sola prescrizione di statine nel primo anno dopo l'ingresso nella coorte	prescrizione di antipertensivi durante il periodo di wash-out, ricovero per evento cardiovascolare durante il periodo di wash-out, follow-up inferiore a un anno, una sola prescrizione di antipertensivi nel primo anno dopo l'ingresso nella coorte	prescrizione di bifosfonati, calcitonina raloxifere, terapia ormonale sostitutiva durante il periodo di wash-out ricovero per morbo di Paget, tumore, insufficienza renale, diabete, malattie della tiroide durante il periodo di wash-out follow-up inferiore a un anno
Codici ICD-9CM per la definizione dell'evento	410-411 codici procedure 36.0-36.9	410-411, 430-434, 437 codici procedure 36.0-36.9	820-829 733.1
Termine del follow-up	31-12-2008	31-07-2008	31-12-2010

Tabella 3.1: Criteri di definizione delle tre coorti

3.2 Principali caratteristiche dei soggetti inclusi nelle coorti analizzate

Le principali caratteristiche dei soggetti inclusi nelle coorti analizzate sono state riportate nelle tabelle 3.2, 3.3 e 3.4. stratificate per classi di PDC e totale. La PDC è suddivisa in quattro classi $< 25\%$, $25 - 49\%$, $50 - 74\%$ e $\geq 75\%$, indicanti rispettivamente aderenza molto bassa, bassa, intermedia e alta per gli studi relativi all'incremento di aderenza alla terapia con statine e antipertensivi e in due classi $< 80\%$ e $\geq 80\%$ indicanti rispettivamente soggetti non aderenti e aderenti nello studio dell'incremento di aderenza alla terapia con bifosfonati. In tabella 3.2 sono riportate le principali caratteristiche dei pazienti inclusi nella coorte di utilizzatori di statine. In particolare sono state valutate: i) alcune caratteristiche registrate all'ingresso nella coorte quali l'età, il genere o la terapia utilizzata all'ingresso nella coorte, ii) durante il follow-up quali i trattamenti con antidiabetici, antipertensivi, digitali e nitrati organici e altre terapie cardiache, o lo switching tra statine (ovvero il cambiamento della terapia ipolipemizzante rispetto a quella di ingresso), iii) l'indice di comorbidità di Charlson calcolato utilizzando le informazioni contenute nel database delle schede di dimissione ospedaliera dei pazienti nei tre anni precedenti e in quello successivo la data indice.

Livello di aderenza

Caratteristiche	Molto basso (n = 27, 929)	Basso (n = 21, 279)	Intermedio (n = 18, 007)	Alto (n = 17, 047)	Totale (n = 84, 262)
Età all'ingresso nella coorte					
< 65 anni	16,501 (59.1%)	12,335 (58.0%)	10,420 (57.9%)	10,047 (58.9%)	49,303 (58.5%)
≥ 65 anni	11,428 (40.9%)	8,944 (42.0%)	7,587 (42.2%)	7,000 (41.1%)	34,959 (41.5%)
Genere					
Maschi	262,397 (39.5%)	7,838 (34.8%)	7,395 (42.2%)	7,593 (44.5%)	33,860 (40.2%)
Femmine	16,895 (60.5%)	13,441 (63.2%)	10,612 (58.9%)	9,454 (55.5%)	50,402 (59.8%)
Terapia ipolipemizzante					
di ingresso					
Atorvastatina	9,898 (35.4%)	6,901 (32.4%)	5,973 (33.2%)	6,382 (37.4%)	29,154 (34.6%)
Fluvastatina	2,733 (9.8%)	2,478 (11.7%)	2,297 (12.8%)	3,392 (19.9%)	10,900 (12.9%)
Pravastatina	4,628 (16.6%)	3,732 (17.5%)	3,091 (17.2%)	2,308 (13.5%)	13,759 (16.3%)
Simvastatina	10,670 (38.2%)	8,168 (38.4%)	6,646 (36.9%)	4,965 (29.2%)	30,449 (36.2%)
Switching tra statine durante il follow-up					
No	26,190 (93.8%)	20,619 (96.9%)	17,498 (97.2%)	16,645 (97.7%)	80,952 (96.1%)
Sì	1,739 (6.2%)	660 (3.1%)	509 (2.8%)	402 (2.3%)	3,310 (3.9%)
Co-trattamenti utilizzati durante il follow-up					
Antidiabetici	3,906 (14.0%)	3,663 (17.2%)	3,872 (21.5%)	4,363 (25.6%)	15,804 (18.7%)
Antipertensivi	19,367 (69.3%)	15,304 (72.0%)	13,665 (75.9%)	13,456 (78.9%)	61,892 (73.3%)
Digitale/Nitrati organici	1,510 (5.4%)	1,230 (5.8%)	1,169 (6.5%)	1,386 (8.1%)	5,295 (6.3%)
Altri farmaci cardiaci	1,075 (3.9%)	851 (4.0%)	812 (4.5%)	834 (4.9%)	3,572 (4.3%)
Indice di comorbidità di Charlson					
0	26,164 (93.7%)	20,093 (94.4%)	16,846 (93.6%)	15,708 (92.2%)	78,811 (93.5%)
1	690 (2.5%)	493 (2.3%)	492 (2.7%)	548 (3.2%)	2,223 (2.6%)
≥ 2	1,075 (3.8%)	693 (3.3%)	669 (3.7%)	791 (4.6%)	3,228 (3.8%)

Tabella 3.2: Caratteristiche principale dei pazienti inclusi nella coorte degli utilizzatori di statine, Lombardia 2002-2003

Confrontati con i pazienti molto poco aderenti, i pazienti molto aderenti sono trattati principalmente con atorvastatina (37.4% vs 35.4%) e fluvastatina (19.9% vs 9.8%) e raramente con pravastatina (16.5% vs 16.6%) e simvastatina (29.2% vs 38.2%). I pazienti con alto livello di aderenza, rispetto a i pazienti con aderenza molto bassa, sono meno propensi a cambiare il trattamento iniziale (2.3% vs 6.2%) e utilizzano maggiormente cotrattamenti quali quelli con farmaci antidiabetici (25.6% vs 14.0%), antipertensivi (78.9% vs 69.3%), digitale e nitrati organici (8.1% vs 5.4%) e altri farmaci per il trattamento di patologie cardiovascolari (4.9% vs 3.9%). Per questi pazienti si osserva anche una maggior proporzione con peggior profilo clinico (Indice di comorbidità di Charlson ≥ 2 , 4.6% vs 3.8%).

Nella coorte degli utilizzatori di antipertensivi, sono state valutate le seguenti informazioni: età, genere e regime iniziale del farmaco antipertensivo (monoterapia o terapia combinata) misurate all'ingresso nella coorte, cotrattamenti con antidiabetici, statine, digitali e nitrati organici e altre terapie cardiache durante il follow-up e numero di classi terapeutiche di antipertensivi utilizzate durante il follow-up e infine l'indice di comorbidità di Charlson definito come mostrato in precedenza. La distribuzione di queste caratteristiche per classi di PDC e complessivamente sono riportate in tabella 3.3.

Livello di aderenza					
Caratteristiche	Molto basso (n = 45, 755)	Basso (n = 47, 374)	Intermedio (n = 61, 389)	Alto (n = 55, 132)	Totale (n = 209, 650)
Età all'ingresso nella coorte					
Età in anni:media (SD)	58.91 (10.79)	60.21 (10.25)	59.96 (9.87)	59.39 (9.49)	59.64 (10.08)
Genere					
Maschi	17,248 (37.7%)	19,733 (41.7%)	27,654 (45.0%)	28,663 (52.0%)	93,298 (44.5%)
Regime iniziale del farmaco antipertensivo					
Monoterapia	31,759 (69.4%)	32,728 (69.1%)	44,598 (72.6%)	42,805 (77.6%)	151,890 (72.5%)
Combinazione di 2 o più farmaci	13,996 (30.6%)	14,646 (30.9%)	16,791 (27.4%)	12,327 (22.4%)	57,760 (27.6%)
Numero di classi terapeutiche utilizzate durante il follow-up					
1	17,078 (37.3%)	9,978 (21.1%)	8,275 (13.5%)	7,651 (13.9%)	42,982 (20.5%)
2	15,052 (32.9%)	14,553 (30.7%)	16,105 (26.2%)	13,670 (24.8%)	59,380 (28.3%)
≥ 3	13,625 (29.8%)	22,843 (48.2%)	37,009 (60.3%)	33,811 (61.3%)	107,288 (51.2%)
Co-trattamenti utilizzati durante il follow-up					
Antidiabetici	5,133 (11.2%)	6,261 (13.2%)	9,253 (15.1%)	9,899 (18.0%)	30,546 (14.6%)
Statine	10,233 (22.4%)	12,727 (26.9%)	18,764 (30.6%)	17,839 (32.4%)	59,563 (28.4%)
Digitale/Nitrati organici	4,323 (9.4%)	5,421 (11.4%)	7,090 (11.6%)	5,747 (10.4%)	22,581 (10.8%)
Altri farmaci cardiaci	5,112 (11.2%)	5,917 (12.5%)	7,552 (12.3%)	6,085 (11.0%)	24,666 (11.8%)
Indice di comorbidità di Charlson					
0	40,402 (88.3%)	41,073 (86.7%)	53,163 (86.6%)	46,642 (84.6%)	181,280 (86.5%)
≥ 1	5,353 (11.7%)	6,301 (13.3%)	8,226 (13.4%)	8,490 (15.4%)	28,370 (13.5%)

Tabella 3.3: Caratteristiche principali dei pazienti inclusi nella coorte di utilizzatori di antipertensivi, Lombardia 2000-2001

Dalla tabella si osserva come la coorte sia composta principalmente da donne (55.5%) e l'età media dei soggetti inclusi nella coorte è di 60 anni (± 10). I soggetti entrano principalmente con un regime monoterapico (72,5%) e, rispetto ai soggetti con il più basso livello di aderenza, i soggetti altamente aderenti utilizzano almeno tre farmaci antipertensivi appartenenti a differenti classi terapeutiche durante il follow-up (61.3% vs 29.8%), inoltre si osserva una maggior proporzione di pazienti con almeno una comorbidità valutata con l'indice di Charlson (15.4% vs 11.7%). I soggetti con più alto livello di aderenza utilizzano più frequentemente, rispetto a coloro che hanno un livello di aderenza molto basso, farmaci antidiabetici e statine mentre non si osservano particolari differenze tra livelli di aderenza per quanto riguarda l'utilizzo di digitale o nitrati organici e altri farmaci per la cura di eventi cardiovascolari. Questi dati sembrano suggerire che i pazienti con un'ipertensione più severa o più difficile da controllare, identificata dall'utilizzo di più classi terapeutiche durante il follow-up, e con un profilo clinico più sfavorevole, identificato da un numero più alto di cotrattamenti e dall'indice di comorbidità di Charlson, sono i soggetti più aderenti alla terapia, probabilmente in quanto sono pazienti particolarmente preoccupati dal loro stato di salute.

Le principali caratteristiche delle donne incluse nella coorte di utilizzatori di bifosfonati per classi di aderenza e complessivamente sono riportate in tabella 3.4. Le caratteristiche raccolte all'ingresso nella coorte sono l'età tipo di bifosfonato iniziale iniziale e la modalità di somministrazione (settimanale vs giornaliera). Durante il follow-up sono stati registrati i cotrattamenti con corticosteroidi, antipertensivi, altri bifosfonati, antidiabetici, statine, diuretici e beta-bloccanti, e l'indice di comorbidità di Charlson nei tre anni precedenti e quello successivo l'ingresso nella coorte.

Aderenza			
Caratteristiche	Non aderente (n = 24,383)	Aderente (n = 4,175)	Totale (n = 28,558)
Età all'ingresso nella coorte			
Età in anni:media (SD)	71.88 (9.77)	72.86 (8.55)	72.02 (9.61)
Farmaco di ingresso			
Acido alendronico	20,301(86.6%)	3,153(75.5%)	23,454(82.1%)
Acido risedronico	4,082(16.7%)	1,022(24.5%)	5,104(17.9%)
Co-trattamenti utilizzati durante il follow-up			
Costicosteroidi	9017 (37.0%)	1674 (40.1%)	10691 (37.4%)
Antidepressivi	9261 (38.0%)	1417 (33.9%)	10678 (37.4%)
Altri bifosfonati	2066 (8.5%)	89 (2.1%)	2155 (7.6%)
Farmaci per la cura del diabete	1777 (7.3%)	262 (6.3%)	2039 (7.1%)
Statine	7106 (29.1%)	1192 (28.6%)	8299 (29.1%)
Diuretici/beta-bloccanti	13812 (56.7%)	2398 (57.4%)	16210 (56.8%)
Modalità di somministrazione			
Giornaliera	2118 (8.7%)	258 (6.2%)	2376 (8.3%)
Settimanale	22265 (91.3%)	3917 (93.8%)	26182 (91.7%)
Indice di comorbidità di Charlson			
0	20176 (82.8%)	3458 (82.8%)	23634 (82.8%)
≥ 1	4207 (17.2%)	717 (17.2%)	4924 (17.2%)

Tabella 3.4: Caratteristiche principali dei pazienti inclusi nella coorte di utilizzatori di bifosfonati orali, Lombardia 2003-2004

Le pazienti aderenti sono più frequentemente trattate con acido risedronico (24.5% vs 16.7%), con modalità di somministrazione settimanale (93.8% vs 91.3%) e con corticosteroidi (40.1% vs 37.0%), sono invece meno frequentemente esposte ad antidepressivi (33.9% vs 38.0%) e ad altri bifosfonati (2.1% vs 8.5%). Non si osservano particolari differenze per quanto riguarda l'esposizione ad altri co-trattamenti e l'indice di Charlson.

3.3 Valutazione costo-efficacia

Per stimare l'associazione tra aderenza alla terapia e il rischio di insorgenza di evento è stato applicato un modello a rischi proporzionali di Cox.

In questo modello l'aderenza è stata inserita come variabile categorica tempo-dipendente (variabili dicotomiche $< 25\%$, $25 - 49\%$, $50 - 74\%$ e $\geq 75\%$) per tener conto della variazione dell'aderenza nel tempo e non assumere una relazione lineare a priori tra aderenza e rischio di evento. Nel modello sono state utilizzate come covariate specifiche le variabili considerate nelle tabelle descrittive 3.2, 3.3 e 3.4.

3.3.1 Coorte degli utilizzatori di statine

Gli HRs relativi ai diversi livelli di aderenza evidenziano una riduzione del rischio di infarto miocardico acuto (IMA) al crescere del livello di aderenza stessa. Rispetto ai soggetti con un livello di aderenza molto basso, quelli con aderenza bassa, intermedia e alta, mostrano un HR rispettivamente pari a 0.85 (95% IC: 0.98-0.73), 0.82 (0.95-0.71) e 0.80 (0.93-0.70).

Per effettuare la valutazione costo-efficacia sono stati creati 5 scenari in cui l'aderenza media è stata fissata pari al 50%, 60%, 70%, 80% e 90%. L'andamento dei costi medi del trattamento con statine e del numero di eventi di ischemia miocardica acuta per una coorte di 10.000 soggetti sono riportati in figura 3.4.

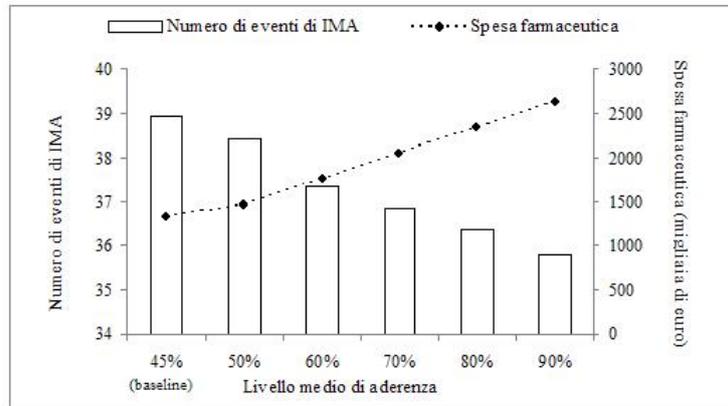


Figura 3.4: Andamento dei tassi di incidenza e dei costi totali al baseline e negli scenari

I costi variano tra 1,325 mila euro annui ogni 10,000 pazienti misurati al baseline e crescono fino a 1,452, 1,744, 2,038, 2,330, 2,262 e 2,921 mila euro rispettivamente negli scenari in cui l'aderenza media è incrementata al 50, 60, 70, 80 e 90%. Il corrispondente numero di eventi varia tra 39 al baseline e 35 nello scenario in cui l'aderenza media è incrementata al 90%.

A partire dalla misurazione dei costi e dell'efficacia in ogni scenario è stato calcolato l'ICER. Il trend dell'ICER per l'analisi costo efficacia relativo all'incremento di aderenza alla terapia con statine nei differenti scenario è rappresentato in figura 3.5.

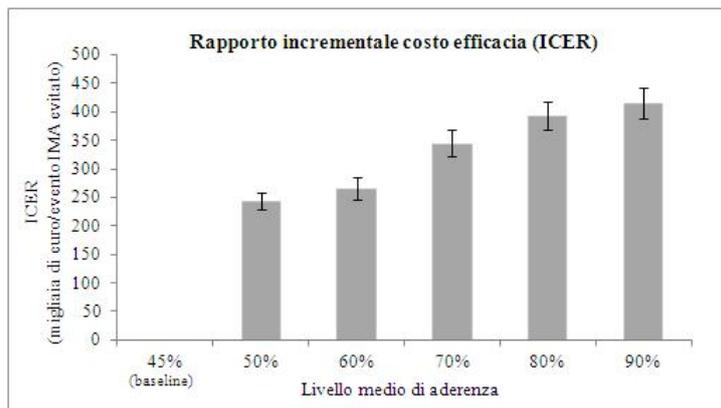


Figura 3.5: Rappresentazione del rapporto costo-efficacia dell'incremento di aderenza alla terapia con statine

L'ICER varia tra 243 mila euro (95% IC: 230 - 259 mila euro) nello scenario

in cui l'aderenza media è pari al 50% e 413 mila euro (95% IC: 391 - 439 mila euro) ogni 10,000 anni persona nello scenario in cui l'aderenza media è pari al 90% per evitare un evento di IMA ogni 10,000 anni persona grazie all'aumento dell'aderenza al trattamento con statine.

3.3.2 Coorte degli utilizzatori di antipertensivi

Gli HR per la valutazione del rischio di evento cardiovascolare (CV) per i differenti livelli di aderenza alla terapia con antipertensivi sono pari a 0.95 (0.90-1.01) per i soggetti con bassi livelli di aderenza 0.76 (0.72-0.81) per i soggetti con aderenza intermedia e 0.72 (0.78-0.68) per i soggetti con alta aderenza utilizzando come riferimento livelli molto bassi. Per questa analisi sono stati creati 3 scenari in cui l'aderenza media era pari rispettivamente al 60%, 70% e 80%. I costi del trattamento con antipertensivi e il numero di eventi CV al baseline e in ogni scenario per una coorte di 10.000 soggetti sono riportati in figura 3.6.

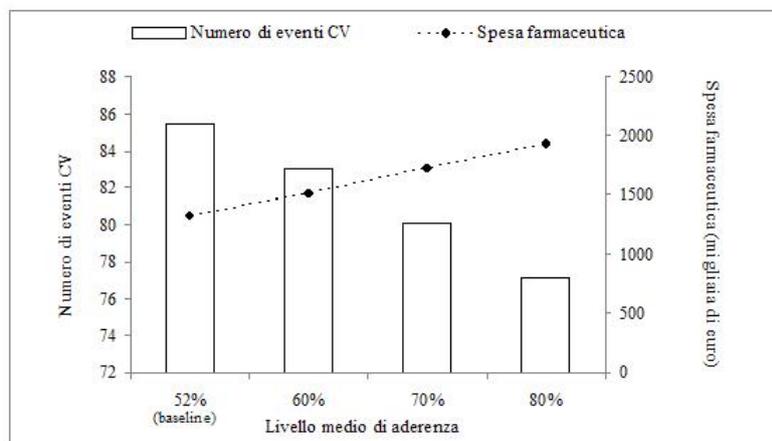


Figura 3.6: Andamento dei tassi di incidenza e dei costi totali al baseline e negli scenari

Per quanto riguarda i costi, la spesa farmaceutica totale del trattamento varia tra 1,322,046 euro al baseline e 1,505,499, 1,723,041 e 1,931,119 ogni 10,000 persone ogni anno rispettivamente per gli scenari con un livello medio di aderenza pari all' 60%, 70% e 80%. Il numero di eventi varia tra 86 ogni anno misurati al baseline e 84, 81 e 78 negli scenari con un livello medio di

aderenza pari all' 60%, 70% e 80%.

La figura 3.7 è mostra l'andamento del rapporto incrementale di costo-efficacia nei differenti scenari di incremento di aderenza alla terapia con antipertensivi stimati rispetto al baseline.

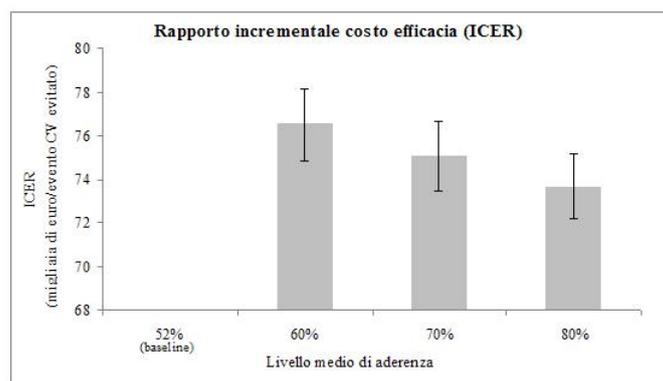


Figura 3.7: Andamento dell'ICER all'aumentare del livello medio di aderenza al trattamento con antipertensivi

I valori dell'ICER decrescono da 76 mila euro (95% IC: 74- 77 mila euro), a 75 mila euro (95% IC: 73 - 76 mila euro) 73 mila euro (95% IC: 72 - 75 mila euro) per ogni evento cardiovascolare evitato dall'incremento dei livelli di aderenza alla terapia con antipertensivi dal baseline rispettivamente a livelli medi di aderenza pari al 60% e all'80%.

3.3.3 Coorte degli utilizzatori di bifosfonati

L'HR per la valutazione del rischio di frattura di chi è aderente rispetto a chi non è aderente è di 0.82 (95%IC 0.71-0.93).

Per le analisi costo-efficacia sono stati creati 3 scenari in cui l'aderenza media della popolazione viene incrementata al 40%, 60% e 80%. Per quest'ultimo studio è stata utilizzata come misura di efficacia il tempo medio libero da malattia. La figura 3.8 mostra l'andamento dei costi medi annui e del tempo medio annuo libero da malattia per una coorte di 1,000 soggetti al baseline e nei differenti scenari di aderenza aumentata.

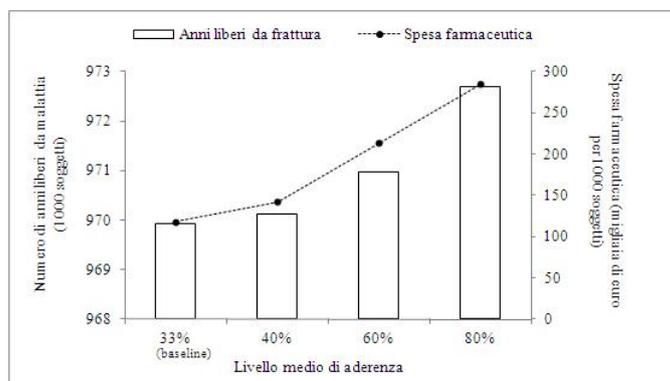


Figura 3.8: Andamento del tempo atteso libero da malattia in un anno e dei costi annui di una coorte di 10,000 pazienti nei differenti scenari

I costi annui per trattare 1000 soggetti variano tra 118 mila euro al baseline e 142 mila, 213 mila e 285 mila euro rispettivamente per gli scenari in cui l'aderenza media della popolazione è pari al 40%, 60% e 80%. Gli anni liberi da malattia per 1000 soggetti variano tra 969 al baseline e 973 nello scenario in cui l'aderenza media è pari all'80%. L'andamento dell'ICER al aumentare dell'aderenza alla terapia con bifosfonati è riportato in figura 3.9.

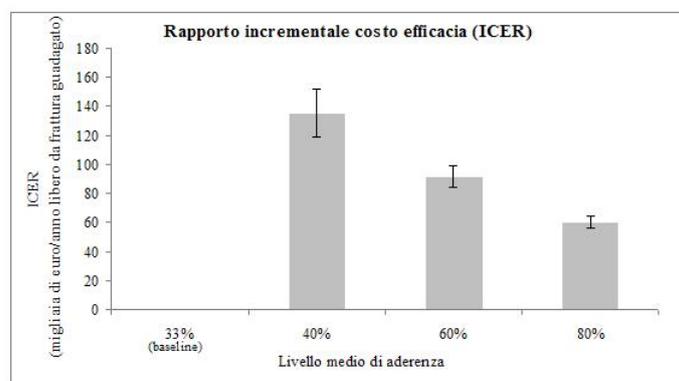


Figura 3.9: Andamento dell'ICER all'aumentare del livello medio di aderenza al trattamento con bifosfonati

L'ICER varia tra 135 mila euro (95%IC:119 - 152 mila euro) per ogni anno libero da malattia guadagnato nello scenario in cui l'aderenza media è pari al 40% fino a 60 mila euro (95%IC:56 - 65 mila euro) nello scenario in cui l'aderenza media è dell'80%. Anche in questo caso, come per gli antipertensivi,

si è in presenza di un trend decrescente di questo indicatore all'aumentare del livello medio di aderenza nella popolazione.

3.4 Analisi della sensibilità

Differenti analisi della sensibilità sono state effettuate allo scopo di verificare la robustezza delle stime rispetto alla variazione dei costi del trattamento, alla presenza di confondimento non misurato e a differenti categorizzazioni della PDC.

3.4.1 Coorte degli utilizzatori di statine

L'analisi della sensibilità sui costi effettuata sotto l'assunto che a tutti i pazienti venisse somministrata la statina con il costo minore della classe terapeutica d'ingresso ha mostrato come il trend crescente dell'ICER rimanga invariato, si riduce invece il valore puntuale dell'ICER che varia tra 159 e 290 mila euro per gli scenari in cui l'aderenza media viene incrementata al 50 e 90%.

L'analisi della sensibilità Monte Carlo è stata effettuata allo scopo di valutare l'effetto della depressione sulla relazione tra utilizzo di statine e insorgenza di eventi ischemici. E' stata scelta la depressione come confondente non misurato in quanto la diagnosi di depressione non è disponibile nei database amministrativi, inoltre, è possibile ipotizzare che i disturbi dell'umore come ansia e depressione possano ridurre l'attenzione cognitiva, l'energia, e la motivazione dei pazienti portando ad una scarsa compliance dei pazienti al trattamento cronico in generale. E' stato, infatti, osservato come i pazienti depressi hanno un rischio tre volte più elevato dei pazienti non depressi di essere non aderenti ad un trattamento [26]. D'altra parte si è osservato come la depressione sia associata ad un maggior rischio di patologie cardiovascolari [27] la depressione, in questo caso, ha tutte le caratteristiche per essere un confondente della relazione di interesse.

Per applicare il metodo dell'analisi della sensibilità Montecarlo allo studio relativo all'analisi costo-efficacia dell'incremento di aderenza al trattamento

con statine, sono stati creati due differenti situazioni in cui la proporzione di pazienti depressi è stata fissata rispettivamente pari al 2% e all'1% nelle categorie di aderenza molto bassa e alta nella prima situazione e pari al 8% e 0.025% nella seconda. Il rischio di insorgenza di ischemia miocardica acuta nei pazienti depressi rispetto ai non depressi è stata fissata per entrambi le situazioni pari a 1.72 [27].

A seguito della correzione per la depressione, l'ICER era pari a 404 mila euro e 584 mila euro rispettivamente nella prima e nella seconda situazioni nello scenario in cui l'aderenza media era pari all' 80%.

3.4.2 Coorte degli utilizzatori di antipertensivi

Per lo studio relativo all'incremento di aderenza alla terapia con antipertensivi, nel caso in cui tutti i pazienti fossero trattati per tutto il follow-up utilizzando il farmaco meno costoso appartenente alla classe farmaceutica di ingresso l'ICER che rimane stabile in tutti gli scenari e pari a 25 mila euro.

3.4.3 Coorte degli utilizzatori di bifosfonati

Per quanto riguarda lo studio nella coorte dei bifosfonati, sempre sotto l'assunto che tutti i pazienti vengano curati con il farmaco meno costoso del principio attivo utilizzato all'ingresso nella coorte, l'ICER risulta pari a 113 mila euro, 77 mila euro e 51 mila euro rispettivamente per gli scenari in cui l'aderenza media è pari al 40%, 60% e 80%. Anche in questo caso è stato valutato l'effetto della depressione come confondente non misurato. Per l'applicazione dell'analisi della sensibilità Monte Carlo all'analisi costo-efficacia relativa all'incremento di aderenza alla terapia con bifosfonati sono stati creati due differenti situazioni: l'associazione tra depressione e insorgenza di fratture è stata posta pari a 1.52 [28] e 2 [29] rispettivamente nella prima e nella seconda situazione mentre la proporzione di pazienti depressi tra i pazienti non aderenti alla terapia ($PDC < 80\%$) è stata fissata pari al 15% mentre tra i pazienti aderenti ($PDC \geq 80\%$) al 5% per entrambe le situazioni.

Nella prima situazione l'ICER rimane quasi invariato pari a 60 mila euro nel

caso in cui l'aderenza media è fissata all'80% mentre, sempre per questo scenario, nella seconda situazione l'ICER è pari a 78 mila euro. Infine, in questo studio, è stata valutata la robustezza delle stime dell'ICER rispetto a differenti categorizzazioni della PDC. Nello studio principale abbiamo considerato aderenti i pazienti con una $PDC \geq 80\%$, successivamente le analisi sono state svolte nuovamente fissando come soglie per la definizione di aderenza una $PDC \geq 70\%$ e $\geq 90\%$. L'ICER per lo scenario in cui l'aderenza media è pari all'80% è pari a 56 mila euro e 72 mila per anno di salute guadagnato rispettivamente per la prima e la seconda definizione di aderenza.

Capitolo 4

Discussione

Le analisi costo-efficacia condotte in questa tesi hanno evidenziato almeno quattro aspetti importanti. 1) L'aderenza media dei pazienti ai trattamenti cronici nella pratica clinica è bassa (PDC media del 45% per il trattamento con statine, 52% per gli antipertensivi e 33% per i bifosfonati). 2) Un'alta aderenza a questi trattamenti implica una riduzione del rischio cardiovascolare (nei pazienti trattati con statine e antipertensivi) e di fratture osteoporotiche (per i pazienti trattati con bifosfonati) rispetto ai pazienti con un livello di aderenza molto basso. 3) considerando lo scenario in cui l'aderenza media della popolazione è pari all'80%, l'ICER risulta pari rispettivamente a 392 mila euro e 73 mila euro ogni 10.000 anni persona per ogni evento di IMA evitato nei trattati con statine e per ogni evento CV evitato nei trattati con antipertensivi. Per quanto riguarda l'ICER osservato nella coorte dei trattati con bifosfonati si osserva una stima puntuale pari a 66 mila euro annui per trattare 1000 soggetti e guadagnare un anno libero da malattia . 4) L'ICER segue un trend crescente all'aumentare del livello medio di aderenza per quanto riguarda le statine e un trend decrescente per antipertensivi e bifosfonati. Sembra essere, quindi, costo-efficace incrementare l'aderenza nei pazienti trattati con antipertensivi e bifosfonati ma non per coloro che vengono trattati con statine. La robustezza delle stime dell'ICER ottenute è stata dimostrata tramite differenti analisi della sensibilità.

Una prima osservazione riguarda il fatto che la spesa relativa al trattamento

del primo episodio di IMA è pari a 15 mila euro per il primo anno, circa 4 mila euro negli anni successivi [30], mentre la spesa per il trattamento del primo ictus è pari a 19 mila e 43 mila euro rispettivamente nel primo anno e negli anni successivi [31], tenendo in considerazione il costo delle prestazioni ospedaliere, la riabilitazione ed il costo delle prescrizioni. Conseguentemente sembra essere conveniente aumentare l'aderenza ai trattamenti per la prevenzione cardiovascolare piuttosto che curare l'evento che i trattamenti intendono evitare in quanto il costo per evento evitato è inferiore al costo necessario per trattare l'evento che queste terapie intendono prevenire. Per quanto riguarda, invece, le fratture, la spesa per l'ospedalizzazione e riabilitazione è pari a 11 mila euro, 3 mila euro e 6 mila euro rispettivamente per la frattura dell'anca, del polso e vertebrale [32], suggerendo che in questo caso aumentare l'aderenza al trattamento con bifosfonati sembra essere più costoso che trattare la frattura stessa.

Inoltre, una possibile strategia per ridurre la spesa farmaceutica e conseguentemente ridurre la spesa per evitare un evento o aumentare il tempo libero da malattia aumentando l'aderenza al trattamento potrebbe essere quella di aumentare la prescrizione di farmaci generici. Supponendo lo stesso profilo di efficacia e di sicurezza dei farmaci generici rispetto a quelli branded l'ICER calcolato nello scenario in cui l'aderenza media della popolazione è pari all'80% diminuisce da 392 mila euro a 254 mila euro ogni evento IMA evitato per le statine, da 73 mila a 25 mila euro ogni evento CV evitato per gli antipertensivi e da 66 mila a 50 mila ogni anno libero da malattia guadagnato per i bifosfonati.

Infine per quanto riguarda le statine e gli antipertensivi, una maggiore attenzione alle modalità di trattamento dei pazienti potrebbe ridurre la spesa farmaceutica. Inoltre, occorre puntare sul miglioramento della gestione del paziente all'inizio della terapia. Ad esempio, per i pazienti che ricevono solo una prescrizione dei trattamenti cardiovascolari nel primo anno dopo l'ingresso nello studio (sporadici) probabilmente non necessitano di un trattamento continuativo (40% degli utilizzatori di statine e il 37% degli utilizzatori di antipertensivi) e potrebbero essere sufficienti una dieta più sana (ad esempio povera di sale e a basso contenuto di grassi) ed una maggiore attività fisica.

Un'adeguata individuazione dei pazienti per cui il trattamento è necessario porterebbe a un risparmio sostanziale della spesa farmaceutica.

4.1 Vantaggi e limiti dell'approccio utilizzato

L'approccio utilizzato per l'analisi costo-efficacia in questa tesi è caratterizzato da alcuni vantaggi e limiti.

1. L'analisi è stata condotta utilizzando i database sanitari della regione Lombardia quali quello delle prescrizioni farmaceutiche e dei ricoveri ospedalieri relativi a tutti gli assistiti dal SSN residenti nella regione. Tramite il linkage tra questi database è possibile ricostruire l'intera storia prescrittiva e clinica di ogni individuo appartenente a questa popolazione e conseguentemente effettuare studi su una popolazione ampia e non selezionata nell'ambito della reale pratica clinica. Poichè i dati di questi database sono raccolti a scopo amministrativo, ovvero allo scopo di quantificare quanto il SSN deve rimborsare agli ospedali e alle farmacie della Regione Lombardia per le prestazioni e i farmaci erogati, la loro completezza è elevata. Questa considerazione è verificata dal fatto che, ad esempio, i dati relativi ai farmaci per la prevenzione di eventi cardiovascolari e ai ricoveri per questa causa, registrati nei database sono sovrapponibili a quelli contenuti negli archivi dei medici di medicina generale [33]. D'altra parte, questi database possono presentare alcune limitazioni. Ad esempio, il database delle prescrizioni rimborsabili contiene l'informazione relativa all'acquisto dei farmaci da parte dei pazienti presso le farmacie della regione, non è però possibile verificare se il paziente abbia effettivamente assunto il farmaco acquistato. Questo fatto potrebbe influenzare il calcolo della PDC che assume che i giorni di copertura del farmaco corrispondano ai giorni in cui il farmaco viene effettivamente assunto dal paziente. UN altro problema potrebbe riguardare il fatto che in questo lavoro si analizzano soggetti trattati con statine antipertensivi o bifosfonati senza essere certi che effettivamente questi pazienti siano affetti da iperlipidemia,

ipertensione o osteoporosi dal momento che negli archivi non è presente l'indicazione per cui viene prescritto il farmaco. Per quanto riguarda i bifosfonati questo assunto è molto probabilmente rispettato in quanto questi farmaci vengono prescritti solo a seguito di un'accurata diagnosi di osteoporosi. Considerazioni analoghe possono essere fatte per le statine in quanto la prescrizione di questi farmaci, come definito dalla nota 13 dell'AIFA, avviene solo per quei pazienti che hanno elevati livelli di colesterolo LDL, ipertensione, diabete o abitudine al fumo ed un rischio a 10 anni maggiore del 20% (calcolato sulla base del progetto CUORE). Per quanto riguarda, invece, gli antipertensivi, questi farmaci potrebbero essere somministrati per trattare patologie diverse dall'ipertensione ma un recente studio italiano ha mostrato come questa sia la diagnosi principale per cui vengono somministrati gli antipertensivi e che solo il 20% dei pazienti utilizza questi farmaci per la cura di altre patologie quali angina pectoris, IMA o insufficienza cardiaca (patologie comunque legate all'ipertensione) e solo l'1% per patologie acute quali l'edema [34].

2. Dato che gli studi osservazionali non prevedono l'assegnazione casuale dei pazienti ai differenti livelli dell'esposizione, in questo caso rappresentata dall'aderenza, le stime di associazione ottenute possono essere affette da confondimento. Per tener conto di questo problema, e verificare la robustezza delle stime, e sono state effettuate differenti analisi della sensibilità. Infatti, nonostante le stime siano corrette per un ampio numero di fattori confondenti quali caratteristiche demografiche, comorbidità e co-trattamenti, è possibile che persista del confondimento residuo dovuto a confondenti non misurati nei database utilizzati per le analisi. Le analisi effettuate utilizzando l'analisi della sensibilità Monte Carlo hanno mostrato come solo forti differenze nella distribuzione del confondente nei livelli di aderenza (poco plausibili) possono determinare forti variazioni nelle stime dell'ICER. Inoltre, anche a seguito della correzione per il confondente non misurato, l'associazione tra aderenza al trattamento e rischio di evento non si annullava,

indicando un'effettiva efficacia del trattamento anche a seguito della correzione.

3. I classici modelli dell'analisi costo-efficaci che generalmente utilizzano le catene di Markov, necessitano di informazioni circa le probabilità di transizione tra stati che sono generalmente ricavate dalla letteratura scientifica ed in particolare da meta-analisi di studi clinici controllati e randomizzati. Può quindi accadere che i dati reperibili negli studi clinici non siano adatti a descrivere quello che accade nella reale pratica clinica. Infatti, spesso, i risultati degli studi clinici controllati e randomizzati sono in contrasto con quelli degli studi osservazionali, in quanto i primi sono caratterizzati da una popolazione identificata con criteri di esclusione restrittivi (e.g. persone senza gravi co-morbosità) e generalmente, l'aderenza di questi soggetti al trattamento è più elevata di quella che si osserva nella reale pratica clinica. Nell'approccio proposto tali quantità sono direttamente stimate, così come i costi, da una coorte rappresentativa della popolazione a cui si vuole generalizzare il risultato tramite strumenti che permettono di utilizzare queste quantità nella pratica clinica corrente.
4. Infine, il metodo proposto considera i costi dell'attuazione dell'intervento mirato ad aumentare l'aderenza dei pazienti. In letteratura sono presenti numerosi esempi di interventi effettuati per aumentare l'aderenza dei pazienti alle terapie croniche. Una recente meta-analisi ha effettuato una valutazione dei costi e dell'efficacia di differenti interventi per aumentare l'aderenza ai trattamenti con antipertensivi e statine [35]. Gli interventi considerati differiscono in base a costi ed efficacia: l'intervento meno conveniente, ma anche meno efficace, consiste nell'inviare ai pazienti mensilmente un promemoria, mentre l'intervento più efficace consiste nell'incontro mensile con il farmacista che fornisce informazioni ai pazienti e discute con loro i problemi relativi al trattamento. Gli stessi metodi vengono utilizzati per i pazienti trattati con bifosfonati come mostrato in una meta-analisi riguardante questo argomento [36]. In sintesi, i metodi più efficaci sembrano essere quelli

basati su interventi intensivi personalizzati che prevedono il monitoraggio continuativo dell'aderenza del paziente con una o più visite da parte del medico.

Nonostante i costi di questi interventi non siano trascurabili e la loro introduzione nel modello porterebbe ad un incremento nelle stime dell'ICER, è stato scelto di non includere le informazioni disponibili dalla letteratura su questo argomento nell'analisi principalmente per due ragioni. In primo luogo, non sono presenti esempi di studi condotti in Italia relativi ad interventi che hanno come obiettivo quello di aumentare l'aderenza dei pazienti alle terapie croniche. In secondo luogo, non sembra plausibile utilizzare le stime dei costi degli interventi derivate dalla letteratura. Dato che tali stime sono relative a studi effettuati al di fuori dell'Italia, principalmente studi clinici controllati e randomizzati, non sono applicabili al contesto degli studi qui presentati.

Queste informazioni suggeriscono che occorre rivolgere maggior interesse al trend evidenziato dell'ICER più che alla stima puntuale.

4.2 Conclusioni

Il metodo proposto per l'analisi costo-efficacia consente di integrare le potenzialità degli studi osservazionali, largamente utilizzati in farmacoepidemiologia per indagare l'efficacia del trattamento farmacologico, con l'analisi economica. Tale integrazione mette direttamente in relazione i costi legati alla storia prescrittiva dei pazienti con l'efficacia della terapia stessa nel prevenire certe tipologie di eventi quali le malattie cardiovascolari e l'osteoporosi, superando alcune limitazioni legate alle caratteristiche degli studi clinici (ad esempio l'impossibilità di identificare eventi a lungo termine o la scarsa generalizzabilità dei risultati) che possono influenzare la definizione di costi ed efficacia. Inoltre l'approccio sottolinea come i database amministrativi siano un'importante fonte di dati per gli studi di farmacoepidemiologia e farmaco-economia in quanto consentono di valutare sia costi che efficacia dei farmaci nell'ambito della reale pratica clinica ed inoltre permettono di condurre studi su una popolazione ampia e non selezionata e in tempi brevi, data

la disponibilità di dati già raccolti a scopi amministrativi, fornendo risultati che rispecchiano strettamente la situazione reale. Infine questo approccio consente di fornire importanti indicazioni al decisore in campo sanitario a supporto delle decisioni circa l’allocazione delle scarse risorse a disposizione del SSN. Si è osservato come l’aumento di aderenza al trattamento con statine, antipertensivi o bifosfonati sia legata ad un’aumento dell’efficacia del trattamento, ma ad un costo sostanziale. Un importante risparmio di risorse potrebbe essere ottenuto incoraggiando l’uso di farmaci meno costosi, come quelli generici, e scoraggiando lo spreco di risorse per il trattamento di pazienti che non necessitano della terapia farmacologica. Questo potrebbe liberare le risorse necessarie per finanziare gli interventi per migliorare l’aderenza.

4.3 Sviluppi futuri

Come menzionato nella sezione relativa ai vantaggi e ai limiti del metodo utilizzato per l’analisi costo-efficacia non sono stati inclusi i costi relativi all’applicazione di interventi atti ad aumentare l’aderenza ai trattamenti cronici. Uno sviluppo della metodologia si concentrerà sull’identificazione di approcci per includere direttamente nell’analisi i costi di interventi simulando differenti scenari in cui, per esempio, si ipotizzerà un costo crescente dell’intervento all’aumentare del livello medio di aderenza identificato dai differenti scenari e verranno incorporati nei costi dello scenario nel calcolo dell’ICER. Inoltre si cercherà di inserire nel modello come i costi derivanti dal trattamento dei pazienti sporadici che possono essere reinvestiti per aumentare l’aderenza dei pazienti e per verificare l’impatto sull’ICER. Verrà inoltre perfezionato l’approccio proposto in questa tesi considerando metodi alternativi per la stima dell’incertezza dell’ICER sia utilizzando differenti procedure per il calcolo degli intervalli di confidenza bootstrap sia costruendo la curva di accettabilità costo efficacia.

Appendice A

Analisi della sopravvivenza

L'analisi della sopravvivenza ha l'obiettivo di studiare il tempo intercorrente tra un determinato punto di partenza, che può essere rappresentato come nel caso di questo lavoro dall'inizio di un trattamento farmacologico, e l'insorgenza di un determinato evento. In questo caso l'interesse non è focalizzato solamente sulla frequenza con cui un evento si sviluppa ma anche sul processo temporale sottostante l'insorgenza dell'evento stesso. Una caratteristica peculiare dell'analisi della sopravvivenza è che per alcuni soggetti inclusi nello studio non è possibile osservare l'evento di interesse a causa della censura del periodo di osservazione. Con censura si intende un evento diverso da quello di interesse che causa l'interruzione dell'osservazione di un individuo, come ad esempio la morte il termine amministrativo dello studio o la migrazione. [19].

I dati di sopravvivenza osservati per ogni soggetto sono rappresentati dalla coppia di variabili (T, δ) dove T indica il tempo in cui il soggetto è rimasto in osservazione e δ è una variabile dicotoma che assume valore 1 nel caso in cui il soggetto sperimenta l'evento e 0 nel caso in cui il soggetto sia censurato. Definiamo due variabili casuali: U rappresenta il vero tempo di sopravvivenza che non è sempre osservabile e V il tempo alla censura. Il tempo osservato T sarà $T = \min(U, V)$. Se $\delta = 1$ allora $U \leq V$ altrimenti se $\delta = 0$ allora $U > V$ ovvero se il soggetto sperimenta l'evento, il tempo alla censura sarà minore o uguale al tempo di censura, se invece il soggetto è censurato il tempo alla

censura sarà inferiore al tempo all'evento.

In uno studio di coorte dove l'istante di partenza è identificato dalla prima prescrizione di un determinato farmaco durante un predefinito periodo di reclutamento i pazienti non entrano nello studio nello stesso momento. Il tempo di sopravvivenza verrà calcolato dall'ingresso nello studio fino all'insorgenza di evento o censura indipendentemente dall'effettiva data di ingresso.

Sono presenti diversi modi equivalenti per caratterizzare la distribuzione di probabilità di una variabile casuale sopravvivenza: la funzione di densità, la funzione di sopravvivenza e la funzione hazard. La funzione di densità della variabile casuale T continua è:

$$f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} P(t \leq T \leq t + \Delta t) \quad (\text{A.1})$$

Se la variabile casuale T è discreta, la funzione di densità è la probabilità che il tempo all'evento T assuma un determinato valore t .

Di particolare interesse è la funzione di sopravvivenza che rappresenta la probabilità di sopravvivere oltre un determinato tempo t fissato $S(t) = P(T > t)$.

Lo stimatore maggiormente utilizzato è quello di Kaplan-Meier. Assumiamo di avere un campione di n osservazioni indipendenti $(t_i, \delta_i, \quad i = 1, 2, \dots, n,$ determinazioni delle variabili casuali T (tempo osservato) e δ (indicatore di censura). Assumiamo che tra queste n osservazioni, $m \leq n$ siano tempi all'evento. Definiamo $t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(m)}$ i tempi di sopravvivenza ordinati, n_i il numero di pazienti a rischio al tempo $t_{(i)}$ e d_i i morti al tempo i . Lo stimatore di Kaplan-Meier è quindi definito come

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_{(i)}} \frac{n_i - d_i}{n_i} \quad (\text{A.2})$$

dove per convenzione $\hat{S}(t) = 1$ se $t < t_1$. Le stime di Kaplan-Meier possono essere rappresentate come mostrato in figura A.1.

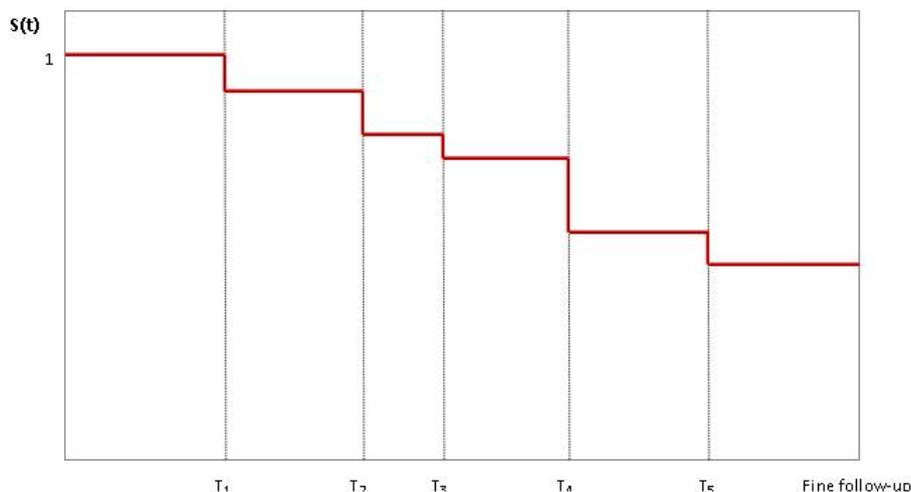


Figura A.1: Esempio di curva Kaplan-Meier

Come sintesi della distribuzione di sopravvivenza è possibile utilizzare la sopravvivenza mediana o la sopravvivenza media. La sopravvivenza mediana è il tempo t corrispondente a $\hat{S}(t) = 0.5$. Lo stimatore utilizzato per la media è derivato dalla seguente relazione matematica che stabilisce che per variabili casuali continue positive, la media equivale all'area sottostante la curva di sopravvivenza, ovvero

$$\mu = \int_0^{\infty} S(u) du. \quad (\text{A.3})$$

Inoltre è possibile restringere l'integrale all'intervallo $[0, t^*]$ ottenendo la sopravvivenza media di in definito intervallo di tempo come $\mu(t^*) = \int_0^{t^*} S(u) du$. A partire dalla funzione di sopravvivenza è possibile calcolare la funzione di rischio cumulativo, che è la probabilità che un soggetto estratto casualmente dalla popolazione abbia una sopravvivenza inferiore ad un prefissato tempo t : $F(t) = P(T \leq t) = 1 - S(t)$.

Infine, la funzione hazard rappresenta il tasso istantaneo con cui si verificano gli eventi, ed è pari a di evento al tempo t ovvero $\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)}$

A.1 Modelli parametrici per la stima della funzione hazard

Anche nel caso di dati di sopravvivenza è possibile applicare dei modelli di regressione per valutare i fattori predittivi del tempo di sopravvivenza o la sua relazione di una determinata esposizione. Ipotizzando che i valori della covariata x siano fissi nel tempo il modello di regressione avrà la seguente forma:

$$t = e^{\beta_0 + \beta_1 x} \cdot \epsilon^\sigma \quad (\text{A.4})$$

Il modello è quindi formato da due parti una relativa agli effetti fissi $e^{\beta_0 + \beta_1 x}$ e una relativa all'errore ϵ^σ . E' possibile assegnare una distribuzione parametrica all'errore ed in tal caso è automaticamente definita la distribuzione della funzione di hazard. Fissando $\epsilon = 1$ si ottiene una funzione di hazard esponenziale la cui forma è

$$h(t, x, \beta) = e^{-(\beta_0 + \beta_1 x)} \quad (\text{A.5})$$

E' importante notare che in questo caso la funzione di hazard non dipende dal tempo all'evento ovvero il rischio di fallimento non dipende da quanto il soggetto è stato seguito ma esclusivamente dalla relazione tra l'evento e la covariata x . Inoltre la funzione hazard e la componente sistematica sono legate da una relazione inversa. Dato che l'assunto di un hazard costante è generalmente poco realistica è possibile assegnare distribuzioni di diverso tipo all'errore. Una delle distribuzioni più utilizzate per l'applicazione di i modelli di regressione parametrici è la distribuzione Weibull. In questo caso il tempo di sopravvivenza ha una distribuzione Weibull con parametri pari alla componente sistematica e a σ . L'equazione della funzione hazard assumendo una distribuzione Weibull è la seguente

$$h(t, x, \beta, \lambda) = \frac{\lambda t^{\lambda-1}}{(e^{\beta_0 + \beta_1 x})^\lambda} \quad (\text{A.6})$$

dove $\lambda = 1/\sigma$. La funzione hazard incrementa nel tempo nel caso in cui $\lambda > 1$ decrementa invece se $\lambda < 1$. In questo caso la funzione è più flessibile rispetto a quella che presuppone un hazard costante ma i cambiamenti della funzione devono essere di tipo monotono non è quindi un modello soddisfacente nel caso in cui l'hazard prima cresca e poi decresca. Gli assunti richiesti per la componente di errore possono essere troppo stringenti in particolar modo nel caso in cui l'inferenza di interesse è basata esclusivamente sulla parte sistematica del modello come ad esempio quando si vogliono confrontare due trattamenti nella prevenzione di un determinato evento. In questi casi l'applicazione di modelli semi-parametrici può essere di maggior interesse. E' possibile descrivere la distribuzione del tempo di sopravvivenza o specificando la funzione di densità di una distribuzione parametrica o utilizzando la funzione di hazard. Il secondo approccio è preferibile nel caso in cui l'obiettivo dell'analisi statistica è quello di confrontare il tempo di sopravvivenza tra due gruppi della popolazione. Generalmente la funzione hazard viene espressa come funzione del tempo e delle covariate. Il modello di regressione per la funzione hazard ipotizzando la presenza di una sola covariata x è

$$h(t, x, \beta) = h_0(t)r(x, \beta) \quad (\text{A.7})$$

. La funzione di hazard è composta dal prodotto di due funzioni: $h_0(t)$ che descrive la variazione dell'hazard in funzione del tempo di sopravvivenza e $r(x, \beta)$ che descrive la variazione della funzione hazard in base alle covariate individuali. Le funzioni devono essere scelte in modo che $h(t, x, \beta) > 0$. Quando $r(x = 0, \beta) = 1$, $h_0(t)$ è chiamata funzione di hazard baseline. Per confrontare la sopravvivenza tra due individui caratterizzati da un determinato valore di una covariata x_1 e x_0 vengono rapportate le loro funzioni di hazard nel seguente modo

$$HR(t, x_1, x_0) = \frac{h(t, x_1, \beta)}{h(t, x_0, \beta)} = \frac{h_0(t)r(x_1, \beta)}{h_0(t)r(x_0, \beta)} = \frac{r(x_1, \beta)}{r(x_0, \beta)} \quad (\text{A.8})$$

L'hazard ratio, che rappresenta quanto rischia in più (o in meno) chi ha il valore di covariata x_1 rispetto a chi ha valore di della covariata x_0 , dipende

esclusivamente dall'effetto delle covariate quindi la definizione del baseline hazard è di poco interesse.

Appendice B

Indicatori utilizzati nell'analisi costo-efficacia

Per effettuare un confronto appropriato tra due interventi sanitari è opportuno effettuare un'analisi costo-efficacia per valutare costi ed efficacia incrementali derivanti dall'applicazione di un intervento rispetto ad un altro. Per questo tipo di analisi gli indicatori principalmente utilizzati sono:

- incremental net benefit INB
- incremental cost-effectiveness ratio (ICER)

Questi indicatori sono tra loro molto simili tranne per il fatto che il primo include nella valutazione costo-efficacia la *willingness to pay* (λ) ovvero quanto il decisore è disposto a pagare per incrementare l'efficacia del trattamento di una unità incrementale di efficacia.

B.1 Incremental Net Benefit

Si considerino due trattamenti per la cura di una determinata patologia, uno dei quali rappresenta la cura standard ($i=0$) ed uno la nuova cura che si vuole introdurre sul mercato ($i=1$). E' possibile condurre uno studio allo scopo di quantificare i costi e l'efficacia medi per ogni trattamento:

Costi medi attesi

$$\bar{c}_0 = E[c|i = 0] \quad e \quad \bar{c}_1 = E[c|i = 1] \quad (\text{B.1})$$

Efficacia media attesa

$$\bar{e}_0 = E[e|i = 0] \quad e \quad \bar{e}_1 = E[e|i = 1] \quad (\text{B.2})$$

Poiché l'ottica dell'analisi è di tipo incrementale, si calcola come prima cosa il differenziale di costi ed efficacia dei due trattamenti. L'Incremental net benefit (INB) rappresenta il beneficio netto ottenibile da ogni trattamento confrontato.

$$\begin{aligned} NB_1 &= \lambda \bar{e}_1 - \bar{c}_1 \text{ per il nuovo trattamento} \\ NB_0 &= \lambda \bar{e}_0 - \bar{c}_0 \text{ per il trattamento standard} \end{aligned} \quad (\text{B.3})$$

Questo valore indica il beneficio netto su scala monetaria di ogni trattamento. Il NB dipende dalla misura di efficacia \bar{e}_i ($i=0, \dots, n$) tradotta in unità monetaria, dal coefficiente λ che rappresenta la willingness to pay e dai costi del trattamento stesso \bar{c}_i .

L'Incremental Net Benefit (INB) quindi è calcolato come:

$$INB = \lambda(\bar{e}_0 - \bar{e}_1) - (\bar{c}_0 - \bar{c}_1) = \lambda \Delta e - \Delta c \quad (\text{B.4})$$

dove Δe e Δc rappresentano rispettivamente la differenza di efficacia e costi dei due trattamenti a confronto. Se l'INB è positivo il nuovo trattamento è preferibile a quello standard in caso contrario è preferibile il trattamento standard[37].

B.2 Incremental Cost-Effectiveness Ratio

Un altro indicatore utilizzato per valutare congiuntamente costi ed efficacia di due differenti trattamenti è l'Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) calcolato come il rapporto tra la differenza di costi ed efficacia dei trattamenti

a confronto.

$$ICER = \frac{\bar{c}_0 - \bar{c}_1}{\bar{e}_0 - \bar{e}_1} = \frac{\Delta c}{\Delta e} \quad (B.5)$$

Sotto l'ipotesi che il trattamento 1 sia più efficace del trattamento 0, l'ICER è interpretabile come l'incremento dei costi necessario per incrementare di una unità la misura di efficacia data l'applicazione del trattamento 1 in alternativa al trattamento 0 [8].

B.3 Il piano costo-efficacia

Il piano costo-efficacia è una rappresentazione cartesiana in cui sull'asse delle ascisse è riportata la differenza dell'efficacia dei due trattamenti (Δe), mentre sull'asse delle ordinate è riportata la differenza dei costi (Δc) come riportato in figura B.1.

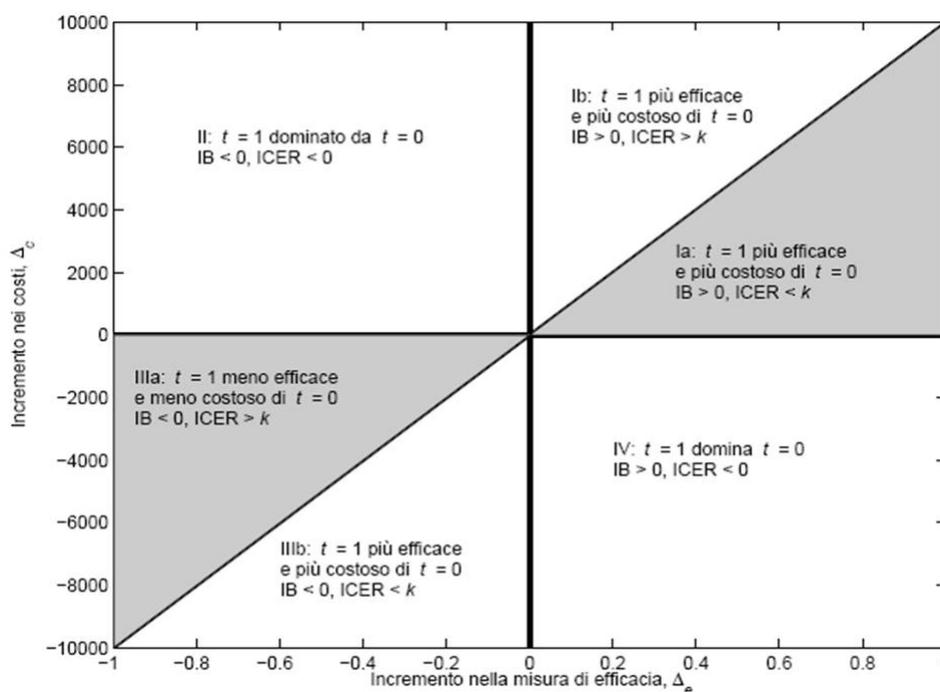


Figura B.1: Piano costo-efficacia [8]

Il piano può essere suddiviso in quattro quadranti ognuno dei quali ha una

sua specifica interpretazione. Se l'ICER cade nel II quadrante allora il nuovo trattamento è più costoso e meno efficace del trattamento standard, e quindi è preferibile quest'ultimo. Se invece l'ICER cade nel IV quadrante, dove il nuovo trattamento si dimostra essere più efficace e meno costoso di quello standard, allora, il nuovo trattamento è preferibile. Se L'ICER si trova nei due restanti quadranti si verifica una situazione di incertezza in quanto il nuovo trattamento può essere meno costoso ma anche meno efficace (III quadrante) oppure più costoso ma più efficace del trattamento standard (I quadrante). In questo caso è necessario suddividere ulteriormente questi due quadranti in base alla willingness to pay, in particolare viene tracciata sul piano una retta passante per questi due quadranti e che ha come coefficiente angolare la willingness to pay. Nel III quadrante se l'ICER è maggiore della willingness to pay allora sarà preferito il trattamento standard al contrario se sarà minore allora è preferibile il nuovo trattamento. Se invece l'ICER cade nel I quadrante avverrà il contrario [8].

B.4 Curve di accettabilità di costo-efficacia

Le Curve di accettabilità costo-efficacia(CEAC) sono state inizialmente introdotte per rappresentare l'incertezza presente nell'analisi costo efficacia nel contesto in cui è necessario confrontare due interventi sanitari e decidere quale dei due applicare. La CEAC deriva dalla distribuzione congiunta dei costi e dell'efficacia incrementali per gli interventi di interesse e rappresenta la probabilità per cui un intervento risulta essere costo-efficace in relazione a determinati valori della willingness to pay[38].

Ogni valore della curva (CEA) può essere determinato integrando la funzione di densità congiunta della differenza di costi ed efficacia o stimato indirettamente tramite l'applicazione del metodo non parametrico bootstrap.

La funzione di densità è definita come:

$$\begin{aligned}
 f_{\Delta\bar{C},\Delta\bar{E}} &= Pr[(IC\hat{E}R < \lambda|_{\Delta\bar{E}>0}] \cup Pr[(IC\hat{E}R < \lambda|_{\Delta\bar{E}<0}] \\
 &= \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\lambda\Delta\bar{e}} f_{\Delta\bar{C},\Delta\bar{E}}(\Delta\bar{c}, \Delta\bar{e}) \quad d\Delta\bar{c}d\Delta\bar{e}.
 \end{aligned} \tag{B.6}$$

dove λ rappresenta la willingness to pay e $f_{\Delta\bar{C},\Delta\bar{E}}(\Delta\bar{c},\Delta\bar{e})$ è la distribuzione bivariata delle differenze di costi ed efficacia tra gli interventi a confronto. Data questa definizione, CEA rappresenta la probabilità che lo stimatore dell'ICER assuma valori al di sotto di una prefissata retta con coefficiente angolare λ che rappresenta quanto il decisore è disposto a pagare per un aumento unitario dell'efficacia condizionatamente al fatto che il differenziale di efficacia sia positivo o alternativamente che l'ICER si trovi al di sopra della retta nel caso in cui la differenza di efficacia sia negativo. Un modo alternativo per il calcolo della CEAC è basato sull'applicazione del metodo non-parametrico bootstrap. In questo caso viene applicato un algoritmo che consiste in 3 passaggi successivi: Per prima cosa vengono ricampionate con reinserimento n_0 coppie di costi ed efficacia per il trattamento standard e si calcolano i costi e l'efficacia media bootstrap rispettivamente $\hat{\mu}_{C_0}^{*b} = \bar{C}_0^{*b}$ e $\hat{\mu}_{E_0}^{*b} = \bar{E}_0^{*b}$. La stessa procedura viene seguita per il nuovo trattamento ottenendo le stime di costi ed efficacia medi $\hat{\mu}_{C_1}^{*b} = \bar{C}_1^{*b}$ e $\hat{\mu}_{E_1}^{*b} = \bar{E}_1^{*b}$. Il secondo passaggio consiste nel calcolo della stima bootstrap dell'ICER per il campione ovvero $\widehat{icer}^{*b} = \hat{\mu}_{\Delta C}^{*b} / \hat{\mu}_{\Delta E}^{*b}$. Infine i primi due passaggi vengono ripetuti B volte. B viene generalmente fissato a 1000 in quanto consente di creare degli intervalli di confidenza bootstrap ragionevoli. Le B stime dell'ICER calcolate per ogni ricampionamento bootstrap vengono utilizzate per stimare la distribuzione campionaria dello stimatore dell'ICER. La stima bootstrap della CEA, in questo caso, è calcolata come:

$$\begin{aligned} \widehat{CEA}^*(\lambda) = & \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B I(\widehat{icer}^{*b} < \lambda, \Delta\bar{E}^{*b} > 0) \\ & + I(\widehat{icer}^{*b} > \lambda, \Delta\bar{E}^{*b} < 0) \end{aligned} \quad (B.7)$$

dove $I(\bullet)$ è la funzione indicatrice che assume valore 1 nel caso la condizione sia verificata e 0 altrimenti. Facendo variare il parametro λ si ottiene la CEAC che rappresenta la curva in cui, ad ogni valore fissato λ , corrisponde la probabilità che il nuovo intervento sia costo-efficace se confrontato con il trattamento standard. La CEAC è rappresentabile tramite un grafico dove sull'asse delle ascisse è rappresentata la willingness to pay mentre sulle or-

dinate la probabilità che il nuovo trattamento sia costo-efficace(CEA) come riportato dalla figura sottostante:

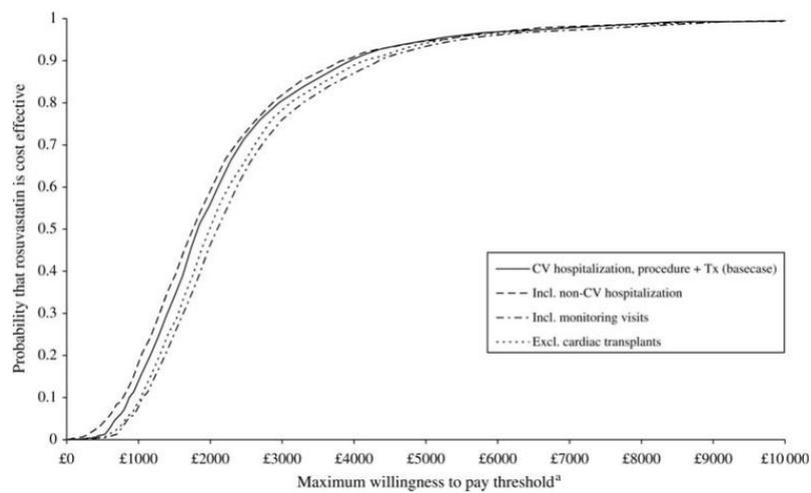


Figura B.2: Esempio di CEAC [39]

Appendice C

Calcolo degli intervalli di confidenza per l'ICER

Gli intervalli di confidenza sono generalmente utilizzati nel riportare dati clinici per riflettere l'incertezza dei risultati valutati in un campione. Per costruire l'intervallo sono stati proposti molti metodi per la costruzione degli intervalli di confidenza per gli ICER che possono essere categorizzati in due gruppi: i) metodi basati sull'approssimazione normale, ii) metodi non parametrici (bootstrap) [40].

C.1 Metodi basati sull'approssimazione normale

Metodo di Taylor

Dato che l'ICER è il rapporto tra due variabili casuali, la sua varianza esatta non può essere calcolata in forma chiusa ma solo approssimata tramite le serie di Taylor. Utilizzando il metodo di Taylor è possibile stimare la varianza

dell'ICER applicando la seguente formula:

$$Var(\widehat{ICER}) = Var\left(\frac{\Delta\hat{C}}{\Delta\hat{E}}\right) \approx \begin{pmatrix} \mu_{\Delta\hat{C}} \\ \mu_{\Delta\hat{E}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{\sigma_{\Delta\hat{C}}^2}{\mu_{\Delta\hat{C}}^2} + \frac{\sigma_{\Delta\hat{E}}^2}{\mu_{\Delta\hat{E}}^2} - \frac{2\sigma_{\Delta\hat{C},\Delta\hat{E}}}{\mu_{\Delta\hat{C}}\mu_{\Delta\hat{E}}} \end{pmatrix} \quad (C.1)$$

dove media, varianze e covarianze possono essere stimate dai loro valori campionari. Utilizzando la varianza così stimata è possibile calcolare l'intervallo di confidenza al livello $(1 - \alpha)$ assumendo che l'ICER si distribuisca normalmente in base al teorema centrale del limite come $\widehat{ICER} \pm z_{1-\alpha/2}\sqrt{\widehat{Var}(\widehat{ICER})}$.

Se la dimensione campionaria è ridotta, gli assunti che garantiscono l'applicabilità del teorema del limite centrale sono violati e conseguentemente gli intervalli di confidenza possono essere inappropriati.

Metodo di Fieller

Per evitare la derivazione della varianza di un rapporto, Fieller ha proposto un metodo basato su una trasformazione del rapporto utilizzato per calcolare l'ICER in una funzione lineare delle due variabili. In questo caso si assume che costi ed efficacia seguano una distribuzione normale bivariata e che $\Delta\hat{C} - ICER\Delta\hat{E}$ sia una variabile casuale distribuita normalmente con media pari a 0. Conseguentemente

$$\frac{\Delta\hat{C} - ICER\Delta\hat{E}}{\sqrt{Var(\Delta\hat{C} - ICER\Delta\hat{E})}} \approx N(0, 1) \quad (C.2)$$

dove

$$Var(\Delta\hat{C} - ICER\Delta\hat{E}) = \sigma_{\Delta\hat{C}}^2 + ICER^2\sigma_{\Delta\hat{E}}^2 - 2ICER\sigma_{\Delta\hat{C},\Delta\hat{E}} \quad (C.3)$$

L'intervallo di confidenza a livello $(1 - \alpha)$ è ricavabile risolvendo la seguente disuguaglianza

$$\left| \frac{\Delta\hat{C} - ICER\Delta\hat{E}}{\sqrt{Var(\Delta\hat{C} - ICER\Delta\hat{E})}} \right| \leq z_{1-\alpha/2} \quad (C.4)$$

Anche in questo caso si assume una distribuzione normale dei parametri e, in alcuni casi, questo metodo può portare a intervalli di confidenza di ampiezza infinita[40].

C.2 Metodi bootstrap

Un secondo gruppo di approcci è quello basato sull'utilizzo del metodo non parametrico bootstrap. Questa tecnica, come riportato in precedenza, prevede il ricampionamento del campione in studio al fine di ricavare la distribuzione empirica del parametro di interesse. Il concetto alla base del metodo bootstrap è quello di trattare il campione in studio come fosse una popolazione e di trarre conclusioni da esso piuttosto che porre degli assunti circa la distribuzione della popolazione sottostante. L'utilizzo di questo metodo prevede la creazione di numerosi campioni, generalmente della stessa dimensione del campione di partenza, generati da un'estrazione casuale con reinserimento dei dati iniziali. La statistica di interesse viene ricalcolata per ogni campione e quindi la distribuzione empirica del parametro di interesse. Il numero di replicazioni viene definito in base all'applicazione ma generalmente questo deve essere almeno pari a 1000 quando l'obiettivo è quello di calcolare degli intervalli di confidenza [41]. Anche per quanto riguarda il metodo bootstrap sono disponibili differenti approcci tra i quali i metodi dei percentili, standard, t e BCa.

Metodo dei percentili

Definiamo $(ICER_1^*, ICER_2^*, \dots, ICER_n^*)$ le stime dell'ICER ottenute dagli n ricampionamenti, in questo caso l'intervallo di confidenza a livello $(1 - \alpha)$ è ricavabile ordinando i valori degli ICER ottenuti da ogni ricampionamento e identificando i percentili $(\alpha/2)$ e $(1 - \alpha/2)$ come limiti inferiore e superiore dell'intervallo. Nel caso di un livello di significatività del 95% verranno utilizzati il 2.5 esimo ed il 97.5 esimo percentile.

Metodo standard

Per questo metodo gli n ICER ottenuti dai ricampionamenti vengono utilizzati per stimare la varianza dell'ICER come

$$\widehat{Var}^*(\widehat{ICER}) = \frac{\sum_{i=1}^n (\widehat{ICER}_i^* - \widehat{ICER}_{(\bullet)}^*)^2}{n-1} \quad (C.5)$$

dove $\widehat{ICER}_{(\bullet)}^* = \sum_{i=1}^n \widehat{ICER}_i^* / n$ e \widehat{ICER}_i^* è la stima dell'ICER in ogni campione. Stimata la varianza dell'ICER, l'intervallo di confidenza dell'ICER sarà calcolabile come $\widehat{ICER} \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\widehat{Var}^*(\widehat{ICER})}$.

Questo metodo è simile a quello di Taylor ad eccezione del metodo di calcolo della varianza.

Metodo t

Dato che l'approssimazione alla distribuzione normale è spesso violata quando il campione in studio è di piccole dimensioni, un'opzione è quella di ottenere i percentili da una distribuzione t approssimata derivata dai ricampionamenti bootstrap. Per ogni campione, oltre all'ICER viene calcolato il valore t come $t_i^* = (\widehat{ICER}_i - \widehat{ICER}) / \widehat{s.e.} \widehat{ICER}_i$. I valori t possono essere ordinati per trovare i percentili $\hat{t}^{\alpha/2}$ e $\hat{t}^{1-\alpha/2}$ calcolati come $\#(t_i^* \leq \hat{t}^{(\alpha)}) / n = \alpha$. L'intervallo di confidenza utilizzando il metodo t è calcolato come $(\widehat{ICER} - \hat{t}^{1-\alpha/2} \sqrt{\widehat{Var} \widehat{ICER}}, \widehat{ICER} + \hat{t}^{\alpha/2} \sqrt{\widehat{Var} \widehat{ICER}})$.

Metodo BCa

Quando la stima del parametro di interesse è distorta, i metodi basati sui percentili possono non identificare correttamente l'intervallo di confidenza. Il metodo Bias-corrected and accelerated (BCa) bootstrap fornisce una migliore stima degli intervalli di confidenza. L'intervallo di confidenza con questo

metodo è definito come $(\widehat{ICER}^{*\alpha_1}, \widehat{ICER}^{*\alpha_2})$ dove

$$\begin{aligned}\alpha_1 &= \Phi \left(\hat{z}_0 + \frac{\hat{z}_0 + z_{\alpha/2}}{1 - \hat{a}\hat{z}_0 + z_{\alpha/2}} \right) \\ \alpha_2 &= \Phi \left(\hat{z}_0 + \frac{\hat{z}_0 + z_{1-\alpha/2}}{1 - \hat{a}\hat{z}_0 + z_{1-\alpha/2}} \right)\end{aligned}\tag{C.6}$$

e la correzione per il bias $\hat{z}_0 = \Phi^{-1} \left(\frac{\#(\widehat{ICER}_i^* < \widehat{ICER})}{n} \right)$

Bibliografia

- [1] Health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 2009 Jul;25 Suppl 1:10.
- [2] Banta D. What is technology assessment? *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25 Suppl 1:7-9
- [3] Blume SS. Assessing health technologies in a changing world. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009;25 Suppl 1:276-80.
- [4] Banta D. The development of health technology assessment. *Health Policy* 2003;63:121-32
- [5] Favaretti C, Cicchetti A, Guarrera G, Marchetti M, Ricciardi W. Health technology assessment in Italy. *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25 Suppl 1:127-33.
- [6] Banta D, Kristensen FB, Jonsson E. A history of health technology assessment at the European level. *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25 Suppl 1:68-73.
- [7] Drummond M et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 2nd ed. Oxford. Oxford University Press. 1997
- [8] Baio, G. *Metodi Statistici per la Valutazione Economica in Sanità*, Roma, Aracne. 2010
- [9] Vai S. *Analisi costo-efficacia. Decidere in medicina - Dal caso clinico all'evidenza*. 2008

- [10] Lilford R, Royston G. Decision analysis in the selection, design and application of clinical and health services research. *J Health Serv Res Policy* 1998;3:159-66.
- [11] Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Turner D, Wailoo A. Comprehensive decision analytical modelling in economic evaluation: a Bayesian approach. *Health Econ* 2004;13:203-26.
- [12] Parmigiani G. *Modeling in Medical Decision Making: A Bayesian Approach* New York, NY, John Wiley and Sons. 2002
- [13] LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease. A Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Med Ass* 1999;282:2340-6.
- [14] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
- [15] Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoseney MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282:1344-52.
- [16] Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41.
- [17] Corrao G, Cesana G, Merlino L: Pharmacoepidemiological research and the linking of electronic healthcare databases available in the Italian region of Lombardy. *BioMedical Statistics and Clinical Epidemiology* 2008;2:117-25.

- [18] Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:565-74
- [19] DW Hosmer, Jr., S Lemeshow (2001). *Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time to Event Data*. New York: John Wiley,
- [20] Marubini, Ettore; Valsecchi, Maria Grazia (1995), *Analysing Survival Data from Clinical Trials and Observational Studies*, Wiley
- [21] Lin DY. On the Breslow estimator. *Lifetime Data Anal* 2007;13:471-80
- [22] Neymark N, Adriaenssen I, Gorlia T, Caleo S, Bolla M. Estimating survival gain for economic evaluations with survival time as principal endpoint: a cost-effectiveness analysis of adding early hormonal therapy to radiotherapy in patients with locally advanced prostate cancer. *Health Econ* 2002;11:233-48.
- [23] Schneeweiss S. Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:291-303.
- [24] Steenland K, Greenland S. Monte Carlo sensitivity analysis and Bayesian analysis of smoking as an unmeasured confounder in a study of silica and lung cancer. *Am J Epidemiol* 2004;160:384-92.
- [25] Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994;90:583-612
- [26] DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000;160:2101-7.

- [27] Ferketich AK, Schwartzbaum JA, Frid DJ, Moeschberger ML. Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study. National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2000;160:1261-8.
- [28] Wu Q, Liu J, Gallegos-Orozco JF, Hentz JG. Depression, fracture risk, and bone loss: a meta-analysis of cohort studies. *Osteoporos Int* 2010;21:1627-35.
- [29] Mussolino ME. Depression and hip fracture risk: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Public Health Rep* 2005;120:71-5.
- [30] Mantovani LG, Fornari C, Madotto F, Riva MA, Merlino L, Ferrario MM, Chiodini V, Zocchetti A, Corrao G, Cesana G. Burden of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2011;150:111-2.
- [31] Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundörfer B, Schöffski O, Krobot KJ. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke* 2006;37:1179-83.
- [32] Bouee S, Lafuma A, Fagnani F, Meunier PJ, Reginster JY. Estimation of direct unit costs associated with non-vertebral osteoporotic fractures in five European countries. *Rheumatol Int* 2006;26:1063-72.
- [33] Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, Borghi C, Brignoli O, Caputi AP, Cricelli C, Mantovani LG. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009;120:1598-605.
- [34] Poluzzi E, Strahinja P, Vargiu A, Chiabrando G, Silvani MC, Motola D, Sangiorgi Cellini G, Vaccheri A, De Ponti F, Montanaro N. Initial treatment of hypertension and adherence to therapy in general practice in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:603-9.

- [35] Chapman RH, Ferrufino CP, Kowal SL, Classi P, Roberts CS. The cost and effectiveness of adherence-improving interventions for antihypertensive and lipid-lowering drugs. *Int J Clin Pract* 2010;64:169-81.
- [36] Gleeson T, Iversen MD, Avorn J, Brookhart AM, Katz JN, Losina E, May F, Patrick AR, Shrank WH, Solomon DH. Interventions to improve adherence and persistence with osteoporosis medications: a systematic literature review. *Osteoporos Int* 2009;20:2127-34.
- [37] O'Hagan A, Stevens JW. The probability of cost-effectiveness. *BMC Med Res Methodol* 2002;2:5.
- [38] Fenwick E, O'Brien BJ, Briggs A. Cost-effectiveness acceptability curves—facts, fallacies and frequently asked questions. *Health Econ* 2004;13:405-15
- [39] Lorgelly PK, Briggs AH, Wedel H, Dunselman P, Hjalmarson A, Kjekshus J, Waagstein F, Wikstrand J, Jánosi A, van Veldhuisen DJ, Barrios V, Fonseca C, McMurray JJ; CORONA Study Group. An economic evaluation of rosuvastatin treatment in systolic heart failure: evidence from the CORONA trial. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:66-74.
- [40] Fan MY, Zhou XH. A simulation study to compare methods for constructing confidence intervals for the incremental cost-effectiveness ratio. *Health Serv Outcomes Res Method* 2007;7:57-77
- [41] Campbell MK, Torgerson DJ. Bootstrapping: estimating confidence intervals for cost-effectiveness ratios. *QJM* 1999;92:177-82