

Associazione Italiana di Economia Sanitaria Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari

Gruppo di Lavoro coordinato da Giovanni Fattore

Maggio 2009

Riassunto. Il documento presenta i risultati del lavoro di un gruppo di esperti dell'Associazione Italiana di Economia Sanitaria (Aies) sulle linee guida per la condotta degli studi di valutazione economica nell'ambito delle attività di Health Technology Assessment (HTA), nel contesto specifico del Servizio sanitario nazionale (Ssn). L'obiettivo del lavoro è mettere a disposizione di istituzioni pubbliche, autorità regolatorie e aziende sanitarie uno strumento metodologicamente valido, utile e fattibile al fine di razionalizzare la spesa pubblica e migliorare la tutela della salute dei cittadini. Ai diversi livelli del sistema pubblico italiano si sta affermando un approccio alle scelte basato sulle evidenze scientifiche, soprattutto per quanto riguarda le decisioni cliniche. Il documento suggerisce l'estensione della logica *evidence-based* anche alle scelte economiche, proponendo uno strumento operativo. Le linee guida propongono la metodologia del caso di riferimento, che richiede di effettuare gli studi secondo criteri specifici, in modo da garantire la comparabilità tra gli stessi e quindi il loro utilizzo per informare in modo sistematico le decisioni pubbliche di politica sanitaria a livello centrale nonché locale. Il caso di riferimento indica l'analisi costi-efficacia come la metodologia di riferimento e suggerisce di misurare la razionalità economica degli interventi in base al costo per QALY guadagnato. Le linee guida sono da intendersi come un contributo alla discussione con le istituzioni pubbliche, aziende e altre società scientifiche, nello spirito di sviluppare logiche e strumenti di governo razionale della sanità pubblica in Italia.

Parole chiave. Analisi costi-utilità, linee guida, QALY, valutazione economica, valutazione delle tecnologie.

Abstract. The document presents the results of the work of the Italian Health Economics Association (Aies) working group established to suggest guidelines on how to conduct economic evaluation studies of health programs. The document conceptualises such studies as part of health technology assessment carried out to provide guidance to the Italian National Health Service (INHS). The document aims to make available to public institutions, regulatory agencies and organisations operating in the health field a valid and actionable tool to make decisions more rational and more productive in terms of health gains. Overall, evidence-based medicine (Ebm) is gaining ground and clinical decisions are increasingly taken on the basis of adequate scientific knowledge. The document suggests to extend the Ebm approach to economic analysis and details how to do it in practice. The guidelines adopt the approach of the reference case which sets precise rules about major methodological decisions. Such an approach eases comparisons of results across studies and thus contributes to the decision making process. The reference case identifies cost-effectiveness analysis, and in particular the incremental cost per Quality Adjusted Life Year (QALY), as the method to be used in the reference case. The guidelines intend to stimulate the discussion among main actors and stakeholders who want to contribute to the development of rational governing tools for the INHS.

Key words. Cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, economic evaluation, guidelines, QALY.

Il presente documento è il frutto di un gruppo di lavoro costituito in seno all'Aies e condiviso nella sua stesura finale dalle persone elencate nella pagina successiva. Per tutti i membri del gruppo, la partecipazione è avvenuta in modo volontario e gratuito e, in nessun modo, essa è da intendersi in rappresentanza delle organizzazioni di appartenenza.

Per lo svolgimento delle abbreviazioni utilizzate nel documento si consiglia di consultare il glossario alla pagina seguente.

0. Premessa

Negli ultimi 10 anni il paradigma del primato delle evidenze scientifiche per supportare i processi decisionali in sanità si è ampiamente affermato e ha messo a disposizione delle politiche sanitarie, nonché di operatori e manager, strumenti per valutare la razionalità clinica ed assistenziale delle scelte in medicina e sanità pubblica. Le logiche *evidence-based* sono entrate nelle attività di regolazione e di guida delle scelte in sanità e sono oggi patrimonio di tutti i livelli del Servizio sanitario nazionale (Ssn). La centralità delle evidenze scientifiche è fondamentale anche per gli aspetti economici. In condizioni di scarsità di risorse, l'obiettivo di tutelare la salute per l'intera popolazione in modo equo richiede l'estensione dei principi di razionalità e del riferimento alle evidenze scientifiche alla dimensione economica. Questo documento intende fornire un supporto pratico alle istituzioni italiane chiamate a prendere decisioni in condizioni di scarsità delle risorse e che intendano utilizzare i metodi e gli strumenti della valutazione economica (VE) per razionalizzare la spesa pubblica e migliorare la tutela della salute dei cittadini. Le linee guida (LG) presentate di seguito emergono da una riflessione interna all'Associazione italiana di economia sanitaria (Aies) e sono state predisposte per rendere gli studi di VE utili e applicabili nel contesto italiano. Sulla scorta delle competenze dell'Aies, il documento propone indicazioni su come concretamente condurre studi di VE, tenendo conto di tre principi fondamentali: il rigore metodologico, la fattibilità e l'utilità per le istituzioni pubbliche italiane.

Membri del gruppo di lavoro

Giovanni Aguzzi, Gianluca Baio, Stefano Capri, Marianna Cavazza, Americo Cicchetti, Cesare Cislaghi, Giorgio Colombo, Andrea Donatini, Giovanni Fattore, Monica Fiorini, Gianluca di Tanna, Enrico Ivaldi, Claudio Jommi, Livio Garattini, Paolo Gazzaniga, Emanuele Lettieri, Stefano Lottaroli, Carlo Lucioni, Sabine Mall, Carlo Madeddu, Andrea Manca, Vittorio Mapelli, Cristina Masella, Vincenzo Rebba, Francesco Saverio Mennini, Eva Pagano, Nicola Pinelli, Roberto Ravasio, Alba Rosito, Matteo Ruggeri, Nico Nante, Pierluigi Russo, Severino Sterpi, Rosanna Tarricone, Stefano Tasselli, Angela Testi, Rosanna Trisolini, Gioia Virgilio, Paolo Zanaboni.

Glossario

ACE: analisi costi-efficacia
 ACB: analisi costi-benefici
 ACU: analisi costi-utilità
 CDR: caso di riferimento
 CDRS: caso di riferimento secondo la prospettiva sociale
 EQ-5D: Euro-Qol-5D scale (5 dimensioni)
 HTA: health technology assessment
 LG: linee guida
 NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence
 QALY: quality adjusted life years
 RICE: rapporto incrementale costi-efficacia
 VE: valutazione economica

0.1 Rigore metodologico

Il principio fondamentale che informa questo documento è la validità metodologica. Nel costruire le LG, il gruppo di lavoro ha sfruttato competenze economico-sanitarie in senso lato e ha cercato di proporre una metodologia coerente con l'impianto della teoria economica ed economico-aziendale, dell'epidemiologia, della statistica e della ricerca operativa. Benché le LG non siano un manuale metodologico, derivano comunque da un sistema teorico di riferimento che, in estrema sintesi, propone di valutare gli interventi in sanità in funzione della loro capacità di massimizzare la salute in condizioni di scarsità delle risorse. Inoltre, il presente lavoro ha beneficiato dell'analisi di LG per la VE predisposte in altri paesi. In sintesi, tali LG propongono una serie di indicazioni operative tese a valutare gli interventi sanitari secondo principi di razionalità economica.

0.2 Fattibilità

Le presenti LG indicano come condurre un lavoro di ricerca per mostrare l'impatto sull'efficienza allocativa, la situazione finanziaria e l'equità di interventi in specifici contesti clinici ed assistenziali. Le attività di VE sono condotte in condizioni di vincoli economici, finanziari, legali ed etici. Non tutte le scelte metodologiche ottimali possono essere perseguite e, spesso, i tempi e gli investimenti necessari per ottenere stime più valide e precise non sono praticabili. Valutazioni di fattibilità costringono il lavoro di ricerca in ambiti più limitati di quelli suggeriti dalle sole indicazioni metodologiche generali. Le LG di questo documento riconoscono l'esistenza di questi vincoli e nascono da una valutazione ragionata di opzioni in cui la validità metodologica delle indicazioni viene considerata alla luce della fattibilità delle indicazioni stesse. Inoltre, le LG prendono posizione anche su temi ancora controversi sul piano teorico o attribuibili a evidenze empiriche contraddittorie.

0.3 Utilità

Questo lavoro intende fornire un supporto metodologico ai processi decisionali dell'Agenzia italiana del farmaco (Aifa), dell'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas), del Ministero della salute, delle regioni, delle agenzie regionali e delle aziende sanitarie su farmaci, tecnologie sanitarie ed altri interventi per la tutela della salute (di seguito definiti in modo omnicomprendivo *interventi*). Per questo motivo il documento ha calato la VE nel contesto specifico della realtà italiana e delle peculiarità di un Ssn caratterizzato da un elevato livello di decentramento politico-decisionale con ampi poteri detenuti dalle regioni. La speranza è che lo sforzo profuso trovi riscontri in un ampio utilizzo di que-

sto documento da parte delle istituzioni pubbliche che hanno interesse nella VE come strumento di supporto alle decisioni di spesa.

In ogni caso, il documento è pensato come un contributo da discutere con le istituzioni pubbliche e con le altre società scientifiche, anche proprio al fine di modificarlo in base alle loro esigenze, nello spirito di sviluppare logiche e strumenti di governo razionale della sanità pubblica in Italia.

Il documento indica le LG per condurre studi di VE secondo il caso di riferimento (CDR), seguendo il modello anglosassone del NICE e quello statunitense proposto dal 'Washington Panel'. La scelta di aderire ad un CDR è principalmente motivata dall'esigenza di dare indicazioni metodologiche che, se adottate, consentano la comparabilità degli studi di VE. Senza comparabilità, infatti, gli studi rischiano di non essere utili, visto che i risultati non sarebbero confrontabili tra loro e, quindi, non potrebbero essere utilizzati per scelte ripetute e sistematiche. Il CDR presenta uno dei possibili modi con cui un intervento sanitario può essere studiato sotto il profilo economico. Tra le diverse possibilità metodologiche, è stata scelta quella che meglio combina i criteri di validità metodologica, fattibilità e utilità. In questo senso si ritiene che il CDR rappresenti il modo migliore per effettuare gli studi di VE nell'attuale contesto della sanità italiana. Ciò nondimeno, altre scelte metodologiche potrebbero fornire elementi importanti per i processi decisionali e, pertanto, potrebbero meritare attenzione. Per questo motivo si suggerisce di non limitare la ricerca economica sugli interventi sanitari al solo CDR; anzi si incoraggia una pluralità di approcci metodologici che affianchino e approfondiscano la valutazione principale presentata nel CDR.

1. Oggetto della valutazione

Il CDR deve fare riferimento puntuale all'oggetto della VE, dettagliando gli elementi caratterizzanti l'intervento (ad esempio, dosi, regime di somministrazione, durata della terapia per un farmaco) e la specifica condizione in cui l'intervento è somministrato (per esempio, definizione puntuale dei pazienti oggetto dell'intervento). L'oggetto della valutazione deve essere coerente con le conoscenze già acquisite dalle autorità regolatorie italiane (per esempio, il dossier di registrazione e la scheda tecnica dei prodotti). Il CDR fa riferimento ad indicazioni e pazienti per cui sono presenti evidenze scientifiche di efficacia. Eventuali articolazioni della valutazione economica in analisi per sottogruppi devono avvenire in aggiunta al CDR e devono essere supportate da adeguate evidenze empiriche o plausibili giustificazioni cliniche.

1.1. Comparatore

La scelta del comparatore o dei comparatori deve essere apertamente discussa e giustificata nella presentazione dello studio, evidenziando le possibili alternative all'intervento in questione che siano tecnicamente fattibili, accettabili e rilevanti. Nel CDR deve essere utilizzato come comparatore l'intervento normalmente utilizzato nella pratica clinica. Esso è generalmente individuato come l'intervento più frequente con cui i pazienti verrebbero trattati in assenza dell'intervento oggetto della valutazione. È possibile che sia necessario individuare più di un comparatore come è anche ammissibile che il comparatore sia il non intervento.

2. Prospettive dello studio

Il CDR adotta in primo luogo la prospettiva del Ssn, ossia di un sistema che con risorse limitate è chiamato a tutelare la salute della popolazione che vive in Italia. Per questo motivo il CDR fa riferimento alla salute dei pazienti ed, eventualmente, di altri soggetti in caso di esternalità (malattie infettive o impatto sulla salute dei *caregivers*). I costi da considerare sono quelli a carico del Ssn al lordo delle partecipazioni dei cittadini. Il CDR, pertanto, adotta in primo luogo una prospettiva relativamente ristretta, facendo riferimento ai servizi erogati dal sistema sanitario pubblico. In caso di interventi il cui impatto sulle risorse delle famiglie o di altre istituzioni sociali sia particolarmente rilevante, il CDR è accompagnato dal CDRS (il caso di riferimento secondo la prospettiva sociale), che consiste in una estensione del CDR in cui sono inclusi anche i costi sociali non afferenti al Ssn, in base alle indicazioni del presente documento. Il CDRS comprende tra i costi anche le risorse messe a disposizione da altre istituzioni pubbliche (come i costi per i servizi sociali o i servizi giudiziari), le perdite di produttività, i costi di trasporto, i costi associati all'assistenza informale e i costi di altre risorse consumate o risparmiate dall'intervento sanitario oggetto della valutazione.

3. Tipologie di studi economici

Gli studi che propongono una misura economica di sintesi degli interventi in sanità sono generalmente classificati in quattro tipologie: analisi di minimizzazione dei costi (quando le conseguenze delle scelte sono sovrapponibili), costi-efficacia (ACE), costi-utilità (ACU) e costi-benefici (ACB) (Drummond et al., 2005; Higgins e Green, 2008). L'analisi di minimizzazione dei costi può essere ricondotta ad

un caso particolare dell'ACE e, in diversi paesi, il termine costi-efficacia comprende analisi in cui le misure di efficacia combinano la dimensione quantitativa e qualitativa della salute e cercano di riflettere il concetto economico di utilità (Drummond et al., 2005). L'analisi costi-benefici, che è spesso usata in riferimento alle valutazioni economiche in generale, è invece sostanzialmente diversa perché attribuisce un valore monetario agli outcome sanitari (e potenzialmente ai processi con cui ottenerli). Tenuto conto della scarsa diffusione degli studi ACB e delle resistenze in sanità ad accettare misure esplicite di natura monetaria dei benefici degli interventi, si indica l'ACE come la tipologia di studio economico di riferimento. Nel prosieguo del documento l'ACE è la tecnica per cui la scelta A (l'oggetto della valutazione) è messa a confronto della scelta B con un indicatore che esprima il rapporto tra la differenza dei costi e la differenza dei Quality Adjusted Life Years (QALYs). Pertanto, nel linguaggio di queste linee guida l'ACE si sostanzia nell'ACU. La scelta dei QALYs come indicatore di risultato clinico/assistenziale per il CDR non deve comunque essere concepita in alternativa ad altri indicatori di risultato come le vite salvate e gli anni di vita guadagnati. In questo senso, studi di ACE che esprimano un costo per indicatore clinico (vite salvate, anni di vita guadagnati, casi prevenuti) possono essere un elemento importante per completare ed approfondire le analisi del CDR.

Le LG identificano l'ACE come la tipologia di analisi per il CDR e, inoltre, identificano i QALYs come lo strumento di sintesi per misurare il beneficio creato dagli interventi oggetto di valutazione. Nel momento in cui si propone una delimitazione molto precisa sul piano metodologico, si vuole anche chiarire che tale scelta non riflette una valutazione di superiorità metodologica dell'ACE/ACU sulla ACB. La scelta di suggerire l'utilizzo dell'ACU e dei QALYs nel CDR risulta dalla sintesi tra una valutazione di validità metodologica, fattibilità e utilità d'impiego. Tale scelta, tra l'altro, è fatta propria dalle LG di diversi paesi tra cui quelle del National institute for health and clinical excellence (Nice) in Inghilterra e Galles e della Canadian agency for drugs and technologies in health (Nice, 2008; Cadth, 2006).

4. Le evidenze sull'efficacia dell'intervento

L'analisi delle evidenze cliniche relative all'efficacia dell'intervento deve riflettere e sintetizzare le conoscenze scientifiche sull'intervento stesso, includendo in modo critico, possibilmente anche in base a valutazioni della qualità degli studi, la globalità delle evidenze disponibili.

4.1. Principio di efficacia in condizioni di normale pratica nel Ssn

La misura di efficacia deve proporre un dato medio relativo all'intervento preso in considerazione e deve fare riferimento all'indicazione e ai pazienti oggetto della valutazione. L'ACE fa riferimento a condizioni medie di utilizzo della tecnologia e deve pertanto riguardare la sua efficacia nel normale contesto del Ssn. Eventualmente, l'analisi può specificare ambiti particolari di utilizzo della tecnologia (ad esempio, centri specialistici). Il CDR deve contenere una parte specifica sulle evidenze cliniche relative all'intervento e deve apertamente riportare in modo sintetico i risultati degli studi clinici, con riferimento alle alternative (comparatori) all'intervento oggetto d'indagine, alle misure assolute e relative di efficacia e all'incertezza relativa alle misure di sintesi.

4.2. Analisi sistematica delle evidenze

I dati di efficacia utilizzati nel CDR devono derivare da un'analisi sistematica della letteratura in cui siano identificati i metodi di ricerca degli studi, una loro analisi critica e una sintesi delle evidenze. I dati utilizzati nel CDR devono riflettere le conclusioni dell'analisi sistematica. Il CDR deve fare riferimento ad un valore medio dell'efficacia, con misure che consolidino risultati di differenti studi (ad esempio, utilizzando stime di metanalisi, come di seguito indicato) o con diverse stime di efficacia a cui corrispondano diversi rapporti costi-efficacia. L'analisi sistematica delle evidenze cliniche deve essere fatta coerentemente alle migliori pratiche delle comunità scientifiche di riferimento (si veda, ad esempio, Centre for reviews and dissemination, 2008).

4.3. Studi randomizzati e metanalisi

Il CDR si basa sulle evidenze cliniche e riflette il significato che le comunità scientifiche di riferimento attribuiscono ai diversi disegni di studio. Il CDR fa innanzitutto riferimento agli studi clinici randomizzati (trial) di confronto diretto (testa-a-testa) tra le alternative. In assenza di studi randomizzati, o per riportare i risultati dei trial alle condizioni di riferimento dello specifico contesto dello studio di VE, l'analisi di efficacia può utilizzare i risultati di studi con disegni quasi-sperimentali ed osservazionali, nonché può fare riferimento a *confronti indiretti* (si vedano, ad esempio, Glenny et al., 2005 e Higgins et al., 2008).

In ogni caso il documento di presentazione del CDR deve chiaramente riferire sulla solidità delle diverse tipologie di evidenza di efficacia utilizzate nell'analisi economica.

Il CDR può fare riferimento ai risultati di metanalisi, sempre che siano assicurate condizioni adeguate a garantirne la validità e l'affidabilità. In parti-

colare, dati di sintesi di metanalisi sono ammissibili quando è stata verificata la sufficiente omogeneità degli studi in termini di pazienti arruolati, misure di esito e altre caratteristiche degli studi di riferimento. Le metanalisi devono essere condotte rispettando i principi di buona pratica utilizzati dalle comunità scientifiche di riferimento.

Lo specifico approccio alla sintesi dei dati di efficacia deve riflettere le specificità delle evidenze disponibili o comunque producibili sull'intervento e deve tenere presenti le peculiarità delle diverse tipologie d'intervento quali sono i farmaci, i dispositivi medici, le tecnologie diagnostiche, gli interventi di prevenzione e altre misure di promozione della salute. Questo documento incoraggia approfondimenti specifici sulla valutazione economica per queste tipologie di interventi sanitari.

4.4. Estrapolazione temporale dei dati di efficacia ed adeguamento alla realtà italiana

Generalmente, i dati di efficacia prodotti dagli studi clinici non sono sufficienti per stimare gli effetti di lungo periodo dell'intervento. Pertanto, risulta spesso necessaria la costruzione di stime del guadagno di vita e di QALYs sull'intero orizzonte temporale di riferimento utilizzando modelli di estrapolazione (come l'esempio dei modelli Markov) ed altre operazioni che fanno uso dei dati provenienti dagli studi clinici che mostrano l'efficacia dell'intervento. Queste operazioni devono essere presentate in modo da permettere una piena comprensione delle scelte effettuate, di replicare il lavoro analitico proposto e di apprezzarne l'impatto sui risultati.

Il documento di presentazione del CDR deve anche discutere quanto i dati di efficacia siano pertinenti alla situazione italiana, evidenziando se gli studi clinici siano stati condotti anche nel nostro paese e se, in ogni caso, le modalità concrete di effettuazione dell'intervento (ad esempio, le modalità e gli ambiti di somministrazione) siano valide per la situazione italiana. Eventualmente, il CDR può proporre correzioni o analisi aggiuntive per rendere i dati di efficacia maggiormente coerenti con la situazione italiana. Anche in questo caso lo studio di presentazione del CDR deve contenere le argomentazioni delle scelte fatte, illustrare le analisi in modo il più possibile trasparente e permettere di apprezzare l'impatto delle scelte effettuate sui risultati complessivi dell'analisi.

5. Valutazione degli effetti sanitari

5.1. Metodo di stima dei QALYs a regime: lo standard di riferimento

Il denominatore del rapporto incrementale costo-efficacia (RICE) del CDR deve essere espresso in

termini di QALYs con riferimento all'orizzonte temporale prescelto. In generale, per il CDR si suggerisce di calcolare i QALYs utilizzando le classificazioni dello stato di salute espresse dai pazienti ottenute dallo strumento *EQ-5D* (Brooks, 1996) come misura generica di valutazione della qualità della vita associata alla salute. Pur riconoscendo l'esistenza di altre misure di utilità, come ad esempio la *SF6D* (Brazier et al., 2002) o gli Health Utility Index (Furlong et al., 2001), si raccomanda di utilizzare lo strumento *EQ-5D* quando possibile al fine di rendere maggiormente omogenei e confrontabili gli studi. Il valore in termini di utilità dei diversi livelli possibili della *EQ-5D* deve derivare dalle preferenze espresse da un campione della popolazione italiana.

La presente indicazione richiede uno specifico lavoro per rilevare le utilità di un campione significativo della popolazione italiana per le diverse combinazioni dei livelli della *EQ-5D*. Richiede anche che la qualità della vita associata a specifici stati di salute interessati dall'intervento venga rilevata con *EQ-5D*. Pertanto questa indicazione deve essere concepita come uno standard a cui tendere, che molto probabilmente non potrà essere pienamente rispettata nel breve periodo. Ciò nonostante si ribadisce che questa è l'indicazione che il documento fa propria per il CDR, in coerenza anche con le indicazioni metodologiche delle linee guida del Nice (2008). L'utilizzo di stime di utilità provenienti da altri studi pubblicati è ammissibile quando rilevazioni con *EQ-5D* non risultino disponibili, non siano producibili in tempi e con mezzi ragionevoli, oppure non siano ritenute adeguate in particolari categorie di pazienti. Il CDR deve chiaramente presentare le ragioni delle scelte effettuate e presentare tutte le informazioni e i riferimenti rilevanti relativi al metodo utilizzato per il calcolo dei QALYs.

5.2. Limiti e alternative nella misurazione e valutazione degli effetti sanitari

Se la misurazione diretta sui pazienti tramite la *EQ-5D* non è possibile (ad esempio, per ragioni etiche, cliniche o metodologiche), la scala generica deve essere somministrata ad una popolazione in grado di riflettere la prospettiva dei pazienti stessi. Tendenzialmente, tale popolazione dovrebbe essere costituita da familiari o amici di pazienti.

Quando i dati su *EQ-5D* non sono disponibili, il CDR può fare riferimento ad altre misure, generiche o specifiche della qualità della vita collegata alla salute, a cui associare una valutazione esplicita delle utilità. Le scale di misurazione dello stato del paziente devono essere validate e possibilmente ampiamente utilizzate per la ricerca clinica sui pazienti a cui fa riferimento la valutazione. I valori di tali scale devono poi essere trasformati in misure di utilità.

Per tale processo di misurazione delle utilità si deve fare riferimento al metodo del *time-trade-off* o dello *standard gamble*.

6. Risorse e costi

Per il CDR, e in generale per gli studi di valutazione economica, l'analisi dei costi è di fondamentale importanza poiché rappresenta un input fondamentale nel rapporto costi ed efficacia incrementale (RICE). Un adeguato lavoro sull'analisi dei costi è pertanto necessario per produrre una stima valida e attendibile di tale indicatore.

I costi rilevanti per il CDR sono quelli sostenuti dal Ssn al lordo delle compartecipazioni richieste ai pazienti. L'analisi dei costi deve riflettere le condizioni operative e gestionali con cui l'assistenza sanitaria è erogata in Italia e deve riflettere i costi delle risorse nel contesto del Ssn. Se rilevanti, le analisi del CDR possono mettere in evidenza significative differenze tra le regioni italiane.

Quando l'intervento ha importanti effetti sui costi sociali (costi di produttività, tempo sottratto ai pazienti per fruire dell'intervento o per assistenza informale), il CDR primario può essere accompagnato da una seconda analisi (CDRS), che assuma la prospettiva sociale complessiva ed includa i costi a carico di altre istituzioni pubbliche, rimasti a carico delle famiglie o sopportati da altre istituzioni sociali (ad esempio, organizzazioni di volontariato). Tale analisi affianca quella presentata nel CDR.

6.1. I costi diretti di produzione dei servizi sanitari

Il CDR fa proprio il principio per cui il valore di una risorsa è il suo costo-opportunità e fa riferimento alla letteratura economica sull'analisi dei costi nelle aziende sanitarie. Il CDR considera inoltre che la prospettiva decisionale si riferisce all'impatto di lungo periodo e pertanto che l'analisi dei costi deve essere condotta secondo tale prospettiva.

Al numeratore del rapporto incrementale costi-efficacia (RICE) si pone la differenza tra i costi sostenuti dal Ssn (al lordo delle compartecipazioni) nel caso di effettuazione dell'intervento e i costi delle alternative di trattamento prese in considerazione. L'analisi dei costi riguarda le risorse differenziali tra le alternative di trattamento e considera gli effetti della scelta nel lungo periodo, utilizzando il metodo dell'analisi a costi pieni. Per tale analisi dei costi, le risorse attribuibili ad un oggetto (ad esempio, un ricovero) sono la somma dei costi direttamente attribuibili all'oggetto stesso e una quota adeguata dei costi generali o indiretti (ad esempio, per un ricovero ospedaliero, il costo del personale amministrativo

dell'azienda o del materiale di consumo del reparto che, per mancanza d'informazioni adeguate, non è direttamente attribuito al ricovero).

Il rapporto di presentazione del CDR deve esporre analiticamente la differenza tra le risorse utilizzate nelle alternative in unità naturali (numero di ricoveri o giornate di degenza, numero di visite effettuate, etc.) e deve altresì riportare la stima del costo unitario utilizzata per la valorizzazione di tutte le tipologie di risorse considerate.

L'impatto dell'intervento sull'utilizzo di risorse del Ssn deve essere documentato da evidenze empiriche solide, come studi clinici randomizzati controllati, studi osservazionali (prospettici o retrospettivi) e registri. Per alcune voci di costo, il cui impatto non sia particolarmente rilevante, è possibile fare riferimento a parere di esperti, sempre che il modo di raccolta dei pareri sia adeguatamente descritto nel rapporto di presentazione. L'analisi dei costi deve esplicitamente affrontare e discutere l'incertezza delle stime, con la presentazione di dati di sintesi accompagnati da misure di variabilità statistica nella stima del valore medio.

Se l'intervento richiede nuove infrastrutture (ad esempio, spazi protetti) o se alcune risorse collegate alla tecnologia sono indivisibili, l'analisi deve riflettere eventuali maggiori costi dovuti a queste situazioni.

6.2. Approcci all'analisi dei costi unitari

Per il CDR si indica la preferenza per stime dei costi unitari che derivino da campioni adeguatamente rappresentativi delle strutture sanitarie italiane, utilizzando i sistemi contabili disponibili. In assenza di stime adeguate dei costi di produzione, possono essere utilizzati i prezzi con cui i servizi sono acquistati dal Ssn o le tariffe utilizzate per finanziare le strutture pubbliche o private. In questo senso il CDR utilizza prezzi e tariffe come *proxy* dei costi. I prezzi e le tariffe utilizzate per il CDR devono essere quelle mediamente praticate nel concreto del Ssn e possono discostarsi da prezzi ufficiali e valori di listino. L'utilizzo di prezzi e tariffe deve essere giustificato e discusso, anche mettendo in riferimento tra loro approcci diversi alla stima dei costi unitari. Eventualmente, può essere anche fatto riferimento a stime di costo unitario utilizzate in altri studi, fatto salvo che deve risultare chiaro il procedimento con cui esse sono state ottenute e deve essere verificata la rilevanza dei dati per lo specifico contesto del CDR.

Nel caso in cui esista un rapporto non lineare tra costi unitari e volumi (dimensioni minime di funzionamento delle strutture, economie di scala, etc.), le stime devono riflettere l'effetto di diversi livelli di attività e il CDR deve discuterne le implicazioni organizzative ed economiche.

6.3. Altri costi diretti

Nell'analisi che adotta la prospettiva sociale (CDRS) ai costi diretti sanitari sono sommati i costi diretti non sanitari che possono riguardare costi dei servizi sociali, costi del sistema giudiziario e altri costi sopportati da istituzioni pubbliche e private. Inoltre, per questa analisi vengono anche inclusi, se rilevanti, i costi di trasporto ed eventuali altri costi a carico dei pazienti, delle loro famiglie e di altri soggetti. Per queste tipologie di costo si fa riferimento alle indicazioni metodologiche presentate precedentemente. Le voci di costo devono essere documentate da adeguate evidenze empiriche e devono anche essere presentate in termini di unità naturali (ore dedicate, chilometri percorsi, etc.).

6.4. Costi di produttività e di assistenza informale

Nel CDR che adotta la prospettiva sociale (CDRS) sono anche inclusi i costi di produttività per l'assistenza informale fornita da familiari, amici o volontari. I costi di produttività si riferiscono alle attività lavorative del paziente e pertanto all'impatto che l'intervento ha sul contributo del paziente alla produzione economica. Tale impatto deve essere documentato da adeguate evidenze empiriche (studi, registri, database amministrativi) e deve essere valorizzato moltiplicando il tempo di lavoro perso per una retribuzione unitaria lorda relativa alle condizioni professionali medie dei pazienti a cui fa riferimento l'analisi. I costi di assistenza informale, anch'essi documentati da adeguate evidenze empiriche, sono valorizzati in base ai tempi di assistenza fornita al paziente moltiplicati per adeguate misure del prezzo di operatori che svolgono mansioni simili a quelle svolte dal *caregiver*.

7. Utilizzo di modelli

Per stimare il RICE in modo da esprimere il complesso degli effetti prodotti dall'intervento oggetto di valutazione è spesso necessario utilizzare modelli decisionali che descrivano e misurino costi ed efficacia dei decorsi clinici e dei percorsi assistenziali. I modelli possono risultare necessari quando i dati per l'analisi non provengano da un unico studio clinico, quando è richiesta una estrapolazione di costi ed effetti sanitari oltre i tempi di osservazione degli studi clinici, quando dati di confronto diretto tra l'intervento e le alternative non sono disponibili o comunque necessitano di correttivi, oppure quando i dati di esito riguardano misure intermedie che devono essere tradotte in effetti sulla sopravvivenza o sulla qualità della vita.

I modelli, pertanto, sono spesso una necessità ed il CDR li utilizza se appropriate evidenze dirette su

costi ed effetti non sono disponibili e/o sufficienti. L'utilizzo dei modelli deve seguire le buone pratiche della comunità scientifica di riferimento e deve rispettare le seguenti indicazioni:

- a) i metodi utilizzati per la costruzione dei modelli (natura del modello, definizione della struttura, parametri utilizzati, metodi di calcolo e simulazione) devono essere adeguatamente dettagliati in modo da poter essere valutati dal lettore, eventualmente anche tramite la messa a disposizione di materiale di supporto (ad esempio, relazioni tecniche e file);
- b) le potenziali fonti informative per stime indirette sull'efficacia ed i costi e, in generale, per i parametri utilizzati nei modelli devono derivare da revisioni sistematiche della letteratura. Le stime vanno ottenute attraverso modelli statistici di sintesi dell'evidenza clinica (ad esempio, metanalisi) e sottoposte ad analisi di sensibilità;
- c) i modelli utilizzati nelle analisi devono essere validati. Metodi e risultati del lavoro di validazione devono essere adeguatamente presentati nel rapporto di presentazione del CDR.

7.1. Software e calcoli

Gli autori del rapporto di presentazione del CDR devono conservare, in forma cartacea o elettronica, i documenti che illustrano le procedure seguite nei modelli. Il materiale deve essere conservato in modo tale da permettere un'eventuale revisione delle procedure seguite.

8. Orizzonte temporale e tasso di sconto

8.1. Orizzonte temporale

Il CDR deve riportare il complesso degli effetti sulla salute e sui costi degli interventi e, pertanto, deve spesso adottare una prospettiva di lungo periodo. IL CDR e il CDRS devono generalmente fare riferimento all'intero arco di vita del paziente o comunque ad un periodo sufficientemente lungo da includere gli effetti significativi dell'intervento. È raccomandato presentare i risultati distinguendo gli effetti a breve termine, per cui sono disponibili evidenze dirette, da quelli di lungo periodo, che normalmente richiedono estrapolazioni o modelli.

Se l'intervento non ha conseguenze sulla mortalità ed effetti di breve periodo sulla qualità della vita associata collegata alla salute, la prospettiva temporale di analisi può essere adeguatamente ridotta.

8.2. Tasso di sconto

Costi ed effetti che si manifestano oltre un anno dopo l'intervento devono essere scontati allo stesso

tasso sociale di sconto. Nel CDR il tasso di sconto da utilizzare è il 3%. Nell'analisi di sensibilità devono essere presentate analisi di sensibilità univariate per apprezzare l'effetto di ipotesi diverse del tasso di sconto sui risultati. In ogni caso il CDR deve presentare i risultati dell'analisi nell'ipotesi di tasso pari a zero e 5% per costi ed effetti sulla salute (QALYs).

9. Misure di sintesi

I risultati della valutazione economica devono essere espressi in rapporti incrementali tra le differenze di costo e di efficacia, espresse in QALYs. Quando l'analisi riguarda più di un'alternativa di confronto, devono essere separatamente presentati i RICE relativi a tutte le alternative prese in considerazione. Il RICE non viene calcolato quando la terapia oggetto della valutazione è 'dominata'. Un programma è *dominante* quando la sua attuazione comporta un aumento in termini di efficacia e una riduzione dei costi. Nel caso in cui tre o più interventi siano oggetto della valutazione, è importante anche verificare se una delle strategie considerate sia '*dominata in senso debole*' (si veda Drummond et al., 2005, pagina 128 sulla *extended dominance*). In ogni caso, le analisi devono riportare l'entità degli effetti su efficacia e costi anche in questi casi.

Gli studi di VE possono servire ad ordinare diversi interventi per stabilirne la priorità sotto il profilo della razionalità economica. In questo caso, l'ACE/ACU può fornire indicazioni operative anche senza l'esplicita definizione di un valore soglia del rapporto costi-efficacia. Tale valore soglia, tra l'altro, non è facile da definire per questioni metodologiche e perché riflette un orientamento della società e delle istituzioni pubbliche che la rappresentano. In questa proposta, pertanto, si propone che il valore soglia relativo all'accettabilità del RICE venga apertamente definito dalle istituzioni che vorranno utilizzare questo documento. Si ritiene comunque opportuno segnalare che i valori soglia implicitamente o esplicitamente utilizzati in sistemi sanitari paragonabili al nostro variano tra € 25.000 e € 40.000 per QALY guadagnato (McCabe et al., 2008).

10. Analisi dell'incertezza

Il CDR e il CDRS devono analizzare in modo approfondito l'incertezza dei risultati, proponendo adeguate analisi di sensibilità sui costi, l'efficacia e la stima dei QALYs. In particolare, lo studio dell'incertezza sui risultati deve analizzarne tre possibili origini: strutturale, relativa alle fonti di dati utilizzati e relativa alla precisione dei parametri utilizzati per la stima del RICE. La struttura del modello di

analisi deve essere adeguatamente presentata e discussa criticamente, mettendo in risalto possibili alternative e il motivo delle specifiche scelte effettuate. Per questo tipo di incertezza deve essere effettuata un'analisi di sensibilità per scenari, che evidenzia le implicazioni sui principali elementi che determinano i risultati di ipotesi strutturali diverse (ad esempio, sulla descrizione del decorso della malattia). Un secondo tipo di incertezza riguarda la scelta delle fonti dei dati per popolare il modello di analisi, ad esempio per i costi unitari delle prestazioni o i valori delle utilità dei diversi stati di salute. Anche in questo caso l'analisi di sensibilità deve testare l'impatto di ipotesi diverse con analisi di sensibilità per scenari. Per l'incertezza relativa alla precisione delle stime (l'incertezza attorno alle stime del valore di tendenza centrale utilizzato nell'analisi) si raccomanda di effettuare analisi probabilistiche di sensibilità, dettagliando metodi e assunzioni sottostanti. Tale analisi, tra l'altro, permette di analizzare simultaneamente l'impatto di varie fonti di incertezza.

Se opportuno, si raccomanda di presentare i risultati con rappresentazioni grafiche (ad esempio, con ellissi relative agli intervalli di confidenza e curve di accettabilità del RICE).

11. Generalizzabilità

Il rapporto che illustra il CDR deve apertamente affrontare il tema della generalizzabilità dei risultati. In particolare deve fare esplicito riferimento alla pertinenza delle fonti dei dati per quanto riguarda il contesto assistenziale, il luogo di somministrazione dell'intervento. Specifiche analisi di sensibilità e modelli di regressione che utilizzino come covariate le caratteristiche strutturali dei centri dove sono stati raccolti i dati devono essere impiegati quando utile ed appropriato.

12. Analisi per sottogruppi

Il CDR può presentare approfondimenti per mostrare come i valori del RICE varino tra sottogruppi della popolazione su cui è condotta l'analisi principale. Le analisi devono derivare da un approfondimento delle evidenze sui valori dei parametri per sottogruppi della popolazione. Per l'analisi dei costi, eventuali differenze tra i costi dei sottogruppi e quelli della popolazione generale di riferimento devono essere supportate da adeguati riscontri empirici.

13. Implicazioni sul piano dell'equità

Il documento di presentazione dell'ACE deve evidenziare eventuali problemi di equità che posso-

no emergere dall'attuazione o dalla non attuazione del programma, anche in riferimento all'equità territoriale intesa come diritto dei cittadini italiani all'omogeneità dei livelli essenziali dei servizi sul territorio. Per quanto riguarda il guadagno di QALYs derivante dall'attuazione dell'intervento, il caso di riferimento utilizza un valore medio per l'intera popolazione di riferimento e non deve in alcun modo riflettere discriminazioni in base alle condizioni socioeconomiche, di genere, di razza o di età.

14. Impatto sul Servizio sanitario nazionale e sui Sistemi sanitari regionali

Il rapporto di presentazione del CDR, oltre ad una stima del RICE, con relative misure dell'incertezza, deve presentare un'analisi dell'impatto complessivo che l'intervento avrebbe sul Ssn e sui sistemi regionali. Tale studio deve presentare un'analisi dell'impatto finanziario, a breve termine e a regime, e un'analisi del beneficio totale (in termini di efficacia e di QALYs guadagnati) attribuibile all'intervento. L'analisi finanziaria deve anche mettere in risalto la distribuzione degli effetti finanziari sui diversi soggetti del Ssn e sulle diverse aree di assistenza (ospedaliera, farmaceutica, etc.).

15. Presentazione dei risultati

I parametri utilizzati per stimare i costi, l'efficacia clinica, la qualità della vita e la sua espressione in utilità (QALYs) devono essere presentati in forma tabellare e per mezzo di un conto economico-sociale di sintesi che mostri, anche in termini di rilevanza relativa, gli elementi che contribuiscono positivamente e negativamente al rapporto incrementale costi-efficacia. I dati utilizzati nelle analisi devono essere presentati con misure adeguate di tendenza centrale, tipicamente in termini di valori medi, e di variabilità. La scelta di distribuzioni di probabilità per le analisi probabilistiche di sensibilità deve essere adeguatamente presentata e giustificata.

Bibliografia

- Agenas (Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali) (2007), *Linea guida per la valutazione economica in un modello di Ssn pubblico e federale*, Roma.
- Adam T, Evans DB, Koopmanscap MA (2003), Cost-effectiveness analysis: can we reduce variability in costing methods? *Int J Technol Assess Health Care*, 19 (2): 407-420.
- Attanasio E, Bruzzi P, Capri S, Ceci A, Fattore G, Mantovani L (1999), Raccomandazioni per la conduzione degli studi di farmacoeconomia: la guida GISF, *Mecosan*, 29: 65-72.
- Brazier J, Roberts J, Deverill M (2002), The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36, *J Health Econ*, 21: 271-292.
- Brooks R (1996), EuroQol: the current state of play, *Health Policy*, 37 (1): 53-72.
- Canadian agency for drugs and technologies in health (Cadth) (2006), *Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada*, Ottawa.
- Centre for reviews and dissemination (2008), *CRD guidance for undertaking reviews in healthcare*, York, CRD University of York. Disponibile online al seguente indirizzo: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/crdreports.htm>. Ultima consultazione: maggio 2009.
- Drummond MF, Schulper MJ, Torrance GW, O'Brien B, Stoddart GL (2005), *Methods for the economic evaluation of health care programmes*, New York, Oxford University Press.
- Furlong W, Feeny D, Torrance GW, Barr RD (2001), The Health Utility Index (HUI) system for assessing health-related quality of life in clinical studies, *Ann Med*, 33: 375-384.
- Garattini L, Grilli R, Mantovani L, Scopelliti D (1995), A proposal for Italian guidelines in pharmacoeconomics, *Pharmacoeconomics*, 7 (1): 1-6.
- Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. (2005), Indirect comparisons of competing interventions, *Health Technol Assess*, 9 (26): 1-148.
- Higgins JPT, Green S (2008), *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.01. The Cochrane Collaboration. Disponibile online al seguente indirizzo: www.cochrane-handbook.org. Ultima consultazione: maggio 2009.
- Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC (1996), *Cost-effectiveness in health and medicine*, New York, Oxford University Press.
- McCabe C, Claxton K, Culyer A (2008), The Nice cost-effectiveness threshold. What it is and what that means, *Pharmacoeconomics*, 26 (9): 733-744.
- Nice (2008), *Guide to the methods of technology appraisal*. Disponibile online al seguente indirizzo: <http://www.nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpdatedJune2008.pdf>. Ultima consultazione: maggio 2009.
- Sculpher MJ, Pang FS, Manca A, Drummond MF, Golder H, Urdahl H et al. (2004), Generalisability in economic evaluation studies in healthcare: a review and case studies, *Health Technol Assess*, 8 (49): 1-192.