

IL VALORE DEL FARMACO

*I farmaci come strumento per il controllo
della spesa sanitaria*

RAPPORTO DI SINTESI

Novembre 2008

INDICE

Introduzione	2
1. Il settore farmaceutico e la sua importanza economica e sociale	5
2. I costi della sanità: spesa corrente o spesa per investimenti?	7
3. Il contesto demografico ed epidemiologico delle patologie croniche in Italia	9
4. I problemi di sostenibilità finanziaria della spesa sanitaria	13
5. Il farmaco come una possibile soluzione ai problemi di sostenibilità finanziaria	17
5.1 Una breve rassegna della letteratura sul rapporto tra innovazione medica e miglioramento degli esiti sanitari	18
5.2 Evidenze empiriche sul valore economico della terapia farmacologica in specifiche patologie	19
5.2.1 Il ruolo dei farmaci nella riduzione delle giornate di lavoro perse per malattie croniche	20
5.2.2 Il ruolo dei farmaci nella riduzione dei costi sanitari e non sanitari: alcuni esempi basati su studi di tipo Cost-of-illness (CoI)	24
5.2.2.a Il ruolo dei farmaci per le malattie cardio-vascolari	24
5.2.2.b Il ruolo dei farmaci per le malattie respiratorie	27
5.2.2.c Il ruolo dei farmaci per l'Alzheimer	29
5.2.2.d Il ruolo dei farmaci per la depressione	32
5.2.2.e Il ruolo dei farmaci per il Parkinson	34
5.2.3 Il quadro di sintesi, limiti dell'analisi e analisi di sensitività	34
5.3 Le stime per il futuro	37
6. Conclusioni	39
Bibliografia	40

INTRODUZIONE

Fa spesso parte delle regole di una società l'essere concentrata sul tempo che vive e dimenticare il passato, anche relativamente recente. Questa affermazione è tanto più vera quanto più si parla di progresso tecnologico: si danno per scontati i benefici che esso genera, dimenticando quanto difficile era la vita solo pochi decenni prima. Tale fenomeno risulta poi essere particolarmente evidente in tutti quei casi in cui il progresso in questione è quello relativo alle scienze mediche.

Eppure basterebbe veramente poco per riflettere su come era possibile appena 50-60 anni or sono vivere senza una serie di importanti prodotti e metodiche che oggi fanno parte della pratica medica e della vita quotidiana di tanti pazienti. Un esempio, illuminante in questa direzione, è rappresentato dai farmaci anti-ipertensivi e dal loro contributo nella moderna società in vite umane salvate. Franklin D. Roosevelt, presidente degli Stati Uniti durante la seconda guerra mondiale, morì nel 1944 appena dopo aver concluso la Conferenza di Yalta, ma senza aver potuto impostare un piano complessivo per gestire il dopo guerra. La causa approssimata del decesso fu l'infarto massivo causato da elevati livelli di pressione arteriosa. Al momento della sua morte Roosevelt aveva una pressione arteriosa di oltre 300 mm Hg per la sistolica e 190 mm Hg per la diastolica. Purtroppo nel 1944 la ricerca scientifica non aveva ancora prodotto alcun farmaco anti-ipertensivo. I primi diuretici, che faranno la loro apparizione solo alla fine degli anni '50, avrebbero di fatto consentito a Roosevelt di vivere in condizioni buone per molti altri anni. Quello che Roosevelt avrebbe potuto fare per impostare un piano complessivo di pace per il modo è oggi, purtroppo, solo argomento di fantapolitica e non di storia.

Il caso dei prodotti anti-ipertensivi è ovviamente solo uno dei possibili esempi che si possono riportare. In realtà, il settore delle scienze mediche ci ha abituato negli ultimi 50-60 anni a progressi notevoli nel trattamento delle malattie sotto tanti punti di vista: le metodiche di intervento, la farmacologia, i prodotti biomedicali, la prevenzione. Il risultato più evidente di tale progresso tecnologico è l'aumento delle aspettative di vita della popolazione. Per quanto riguarda i paesi OCSE, in media la speranza di vita alla nascita è passata da circa 68 anni nel 1960 a oltre 78,5 anni nel 2005, con una differenza di oltre 10 anni guadagnata su un arco temporale di appena 45 anni. Sempre negli USA, nel 1900 circa il 18% degli uomini moriva entro il primo anno di vita. Oggi è solo all'età di 62 anni che la mortalità cumulata raggiunge tali livelli, mentre in Europa occorre arrivare ai 66 anni.

Da un punto di vista economico, Murphy e Topel (2005) hanno calcolato che la riduzione dei tassi di mortalità dal 1970 al 2000 ha prodotto un beneficio economico alla popolazione degli USA nel 2000 pari a circa 3.200 miliardi di dollari l'anno. Sempre secondo gli autori, l'aumento della longevità ha comportato un aumento della produzione (in termini di maggiore ore di lavoro disponibili) che varia dal 10 al 50% a seconda del periodo in cui tale calcolo è effettuato. Posta in questi termini, la ricerca nel settore biomedico è quella che garantisce il più alto rendimento. Nel caso specifico del trattamento per malattie cardiovascolari, Cutler (2005) ha calcolato che ogni dollaro speso in cure produce un guadagno pari a 7 dollari grazie all'allungamento della vita. Se poi il denaro è investito in ricerche che studiano in che modo gli input comportamentali (quale lo stile di vita) influiscono sull'insorgere e sul progredire delle malattie, il ritorno è nettamente superiore e, sempre nel caso del cardiovascolare, può arrivare fino a 100 dollari per dollaro investito.

Gli esempi e le evidenze fin qui riportate spingono a considerare la spesa sanitaria come un investimento altamente produttivo che genera effetti diretti ed indiretti. I primi sono quelli legati al miglioramento dello stato di salute della popolazione che grazie a ciò vede le aspettative e la qualità della vita migliorate. E' ovvio che l'allungamento delle aspettative di vita protrae il periodo di esposizione a rischi di natura sanitaria, ma è anche vero che il rapporto tra benefici e costi marginali è senza dubbio superiore all'unità. Gli effetti indiretti sono, invece, quelli di cui gode l'intero sistema economico che vede aumentate le *performance* grazie ad una popolazione più longeva e produttiva, il cui migliore stato di salute incide positivamente sull'offerta di lavoro aumentando i livelli di occupazione e le ore lavorate e riducendo la probabilità di uscita dalla forza lavoro.

Si potrebbe però immaginare che per quanto elevati possano essere questi benefici essi saranno in ogni caso minori dei costi necessari per finanziare il progresso tecnologico. Fortunatamente ciò non è vero. Comparati con il totale dei benefici, i costi rappresentano una piccola quota.

Tutto ciò deve necessariamente portare a considerare la spesa sanitaria, e quella farmaceutica in particolare, come un investimento. Questa è oggi una soluzione percorribile per sperare in sistemi sanitari finanziariamente sostenibili, che possano evitare, in un futuro prossimo, indesiderate operazioni di razionamento - come già avvenuto in passato - limitative dell'accesso alle cure sanitarie per la parte meno abbiente della popolazione.

Il presente studio si colloca quindi in quest'ottica di provare a capire se e fino a che punto la spesa sanitaria e quella farmaceutica in particolare possono rappresentare un investimento per il sistema Italia. In tal senso lo studio risulta essere fortemente

innovativo in quanto, per la prima volta in Italia, viene fornita una stima del valore complessivo dei benefici economici diretti ed indiretti apportati dai farmaci, limitatamente ad alcune importanti patologie responsabili di oltre il 50% della mortalità e dei DALY (*Disability Adjusted Life Year*) - ovvero degli anni di vita trascorsi in condizioni di disabilità. Inoltre, per capire l'effetto di tali benefici sulla sostenibilità del sistema, si è provveduto ad effettuare una stima di lungo periodo dei minori costi che i farmaci assicureranno al SSN nei prossimi 20-30 anni. A tal fine, è utile evidenziare che nel calcolo dei benefici si è sempre fatto uso di informazioni e stime relative ad esperienze italiane (evitando quindi di trasporre in modo meccanico stime relative ad altri paesi). Ove tali stime fossero riferite a studi limitati in termini di rappresentatività della popolazione si è provveduto, con opportune metodologie ed utilizzando informazioni di fonte ISTAT, al riproporzionamento a livello nazionale. Infine, nel calcolo dei benefici (o dei mancati costi) sono state utilizzate informazioni provenienti dalle SDO, nel caso dei costi ospedalieri, o dati di spesa farmaceutica, nel caso dei farmaci.

1. IL SETTORE FARMACEUTICO E LA SUA IMPORTANZA ECONOMICA E SOCIALE

La tutela della salute non rappresenta solo un costo per lo Stato, ma anche un'importante opportunità di crescita per l'intero sistema economico, in termini di occupazione e competitività nei mercati internazionali. Ciò vale per tutte le attività che compongono la cosiddetta filiera della salute e, ovviamente, per l'industria farmaceutica che all'interno della filiera occupa un posto di primo piano¹. Nel 2007, infatti, il valore della produzione e il valore aggiunto dell'industria farmaceutica sono stati di 22,6 e 6,8 miliardi di euro, pari rispettivamente all'1,5 e allo 0,4 del Pil. Gli occupati sono stati superiori alle 70 mila unità, con un'incidenza sulla occupazione manifatturiera dell'1,6% e su quella complessiva dello 0,3%².

Per quanto riguarda il contributo al miglioramento della condizione di salute della popolazione, la svolta fondamentale per il settore è avvenuta intorno agli anni '50, con la scoperta e la produzione su vasta scala degli antibiotici che hanno consentito di debellare gran parte delle malattie infettive esistenti. Almeno nei paesi industrializzati questo ha contribuito a cambiare il quadro epidemiologico di riferimento con la progressiva scomparsa delle patologie infettive e la corrispondente emersione di quelle non trasmissibili, comunemente indicate come "malattie croniche", per le quali diversi fattori di rischio agiscono per provocare affezioni generalmente cardiovascolari o tumorali. Per il trattamento di tali patologie, la farmacologia ha beneficiato a partire dagli anni '70 dello sviluppo della biotecnologia, grazie alla quale si è avviato un sistema di cura che va dalla prevenzione, alla diagnosi sino alla terapia³. Successivamente, a partire dagli anni '90, i progressi nel capo della genetica hanno consentito la messa a punto dei farmaci biologici, vale a dire farmaci estremamente selettivi che colpiscono univocamente una struttura predefinita (recettore, proteina, sequenza di DNA), in modo tale da ridurre gli effetti collaterali e aumentare l'efficacia della terapia. Contemporaneamente, i concetti di base della farmacoterapia hanno subito un'evoluzione che ha portato a spostare l'attenzione dalla cura alla prevenzione.

¹ Al riguardo, cfr. Confindustria, *L'andamento della filiera della salute nel periodo 2004-2006*, Roma, 2007.

² Fonte Farmindustria.

³ In particolare, per il trattamento delle patologie cardiovascolari, si introducono gli anti-ipertensivi e gli anti-colesterolemici (statine), mentre per le patologie tumorali oltre ai farmaci chemioterapici, il cui perfezionamento consente di attenuarne gli effetti indesiderati, si introducono i cosiddetti vaccini.

Sin dalla fine degli anni '80, si è cominciato a concepire il farmaco come uno strumento che deve prevenire la comparsa della malattia o ritardarne l'evoluzione o ridurre gli effetti collaterali della cura.

Tali progressi, insieme a quelli della medicina, ed il miglioramento delle condizioni di vita hanno comportato, soprattutto nei paesi economicamente più avanzati, una riduzione della mortalità generalizzata in tutte le fasce di età e, quindi, un notevole incremento della speranza di vita. Per i paesi OCSE, la speranza di vita media alla nascita è aumentata, tra il 1960 e il 2005, da circa 68 anni ad oltre 78 anni⁴. In Italia, la speranza di vita alla nascita stimata per il 2007 è risultata pari a 78,6 anni per gli uomini e a 84,1 anni per le donne, con un incremento rispetto ai valori del 1974 di 8,7 anni per gli uomini e di 8,1 anni per le donne. A tale fenomeno si è sovrapposto, sia pur con intensità diverse tra i paesi, una riduzione dei tassi di fertilità che ha comportato un radicale mutamento della struttura demografica, provocando un sostanziale invecchiamento di queste società. Il fenomeno è stato particolarmente forte in Italia dove, nell'arco di 11 anni, ha registrato un incremento di 3 punti percentuali della popolazione con 65 anni e oltre (dal 17 per cento della popolazione totale nel 1996 è diventata il 20 per cento nel 2007) a cui è corrisposto una diminuzione di 1 punto percentuale della popolazione fino ai 14 anni di età (dal 15 al 14 per cento) e di 2 punti percentuali di quella attiva, dai 15 ai 64 anni (dal 68 al 66 per cento della popolazione totale). Il fenomeno, infine, è destinato ad acuirsi nei prossimi decenni: secondo le stime disponibili, infatti, tra il 2030 ed il 2040 la popolazione anziana aumenterebbe sino a ricoprire il 30 per cento della popolazione totale, a scapito di quella in età lavorativa che si ridurrebbe nella stessa misura.

⁴ Una dinamica analoga si è registrata nello stesso arco di tempo per i paesi dell'Unione europea, dove però l'aumento della speranza di vita è risultata più sostenuta per la popolazione anziana.

2. I COSTI DELLA SANITÀ: SPESA CORRENTE O SPESA PER INVESTIMENTI?

Da anni il contenimento della spesa sanitaria è in tutti i paesi, compresa l'Italia, uno degli obiettivi principali delle politiche pubbliche. I governi si trovano a dover far fronte ad una crescita dei costi dovuta essenzialmente a due cause fondamentali: l'invecchiamento della popolazione ed il progresso tecnologico. L'invecchiamento della popolazione comporta, infatti, non solo una più elevata domanda di ricoveri ospedalieri⁵ e di prodotti farmaceutici, ma anche una maggiore spesa per il trattamento della disabilità, molto spesso determinata dalle patologie cronico-degenerative che generalmente si accompagnano ai guadagni nell'aspettativa di vita⁶. Il progresso tecnologico, a sua volta, rende continuamente disponibili nuovi prodotti e nuovi trattamenti che sono solitamente più costosi di quelli esistenti, ma che consentono un miglioramento dello stato di salute della popolazione e della sua qualità di vita, misurati dalla riduzione dei tassi di mortalità e di ospedalizzazione.

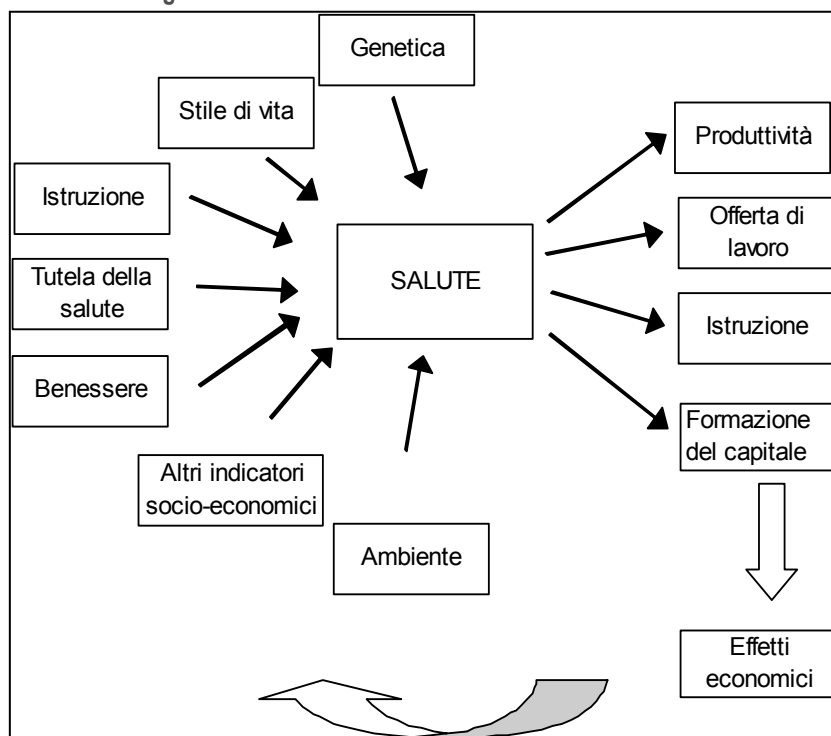
Proprio queste ultime osservazioni servono a chiarire come la sfida da raccogliere sia quella di definire politiche sanitarie "dinamicamente efficienti", ossia che non rispondano solamente alle esigenze di bilancio di breve periodo (esclusivamente di contenimento della spesa), ma che si pongano in un'ottica di lungo periodo in cui vengano considerate tutte le relazioni esistenti tra le diverse componenti della spesa sanitaria e tra questa ed il sistema economico complessivo. Un esempio è costituito dall'attuazione di politiche di prevenzione, il cui costo può in prospettiva essere più che compensato dalla riduzione del numero di persone che il sistema deve prendere in cura. In definitiva, una politica efficiente nel lungo periodo impone di discriminare tra gli interventi possibili da attuare, anche sulla base di considerazione relative ai minori costi che essi possono determinare per altre componenti della spesa sanitaria e/o della spesa pubblica sociale e nello stesso tempo sulla base degli effetti che essi possono avere per il sistema economico nel suo complesso, allargando la partecipazione alla vita lavorativa e migliorandone la qualità. Occorre, in definitiva, considerare la spesa sanitaria non solo come spesa corrente, ma come spesa per investimenti in capitale umano.

⁵ Per molte patologie, infatti, è necessario il ricorso a ricoveri ordinari nel caso di pazienti anziani, mentre altrimenti sarebbero sufficienti ricoveri in day-hospital o ambulatoriali.

⁶ Nel 2006 in Italia si sono avuti 2,6 milioni di disabili, di cui 2 milioni di anziani, valore comunque in diminuzione rispetto a 10 anni fa anche tra la popolazione anziana (ISTAT, 2007a).

Una tale visione della politica sanitaria è abbastanza recente e solo negli ultimi 10 anni ha assunto un posto di rilievo nell'agenda dei *policy makers*. In particolare, grande importanza ha avuto il Rapporto pubblicato nel 2005 dalla DG per la salute e la tutela dei consumatori dell'UE, in cui viene esplicitamente riconosciuto il ruolo degli "investimenti sanitari" come uno dei principali *driver* di una crescita economica prolungata (Suhrcke et Al., 2005). Il Rapporto mette in evidenza la relazione di causalità simultanea tra salute e crescita economica. Una popolazione con un buono stato di salute consente attraverso una partecipazione maggiore e più qualificata più elevati tassi di crescita economica che, a loro volta, rendono disponibili maggiori risorse da utilizzare per migliorare lo stato di salute della popolazione (vedi Fig. 2.1).

Figura 2.1 - Le relazioni tra la salute ed il sistema economico



Fonte: Suhrcke et al. (2005)

3. IL CONTESTO DEMOGRAFICO ED EPIDEMIOLOGICO DELLE PATOLOGIE CRONICHE IN ITALIA

Nei paesi economicamente più sviluppati, caratterizzati da un'elevata presenza di anziani, le malattie più critiche sono quelle cosiddette croniche, tra le quali rientrano le patologie cardiovascolari, i tumori, i problemi di salute mentale, il diabete mellito, le malattie respiratorie croniche, e le patologie muscolo-scheletriche. Queste patologie, i loro fattori di rischio e le loro determinanti presentano aspetti e dinamiche simili in Europa. I fattori di rischio spesso si sommano tra di loro e, in modo analogo, esistono molte co-morbidità, fenomeno per il quale più patologie coesistono nello stesso individuo. Secondo le statistiche disponibili, nel complesso le patologie croniche provocano l'86 per cento dei decessi in Europa. In particolare, le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte, causando circa la metà dei decessi complessivi, seguiti dalle neoplasie che ne provocano il 19 per cento (cfr. tavola 3.1).

Tavola 3.1. Decessi in Italia per sesso e grandi gruppi di cause (2004 stima)

Cause di morte	Decessi (numero)			Composizione percentuale		
	M.	F.	TOT.	M.	F.	TOT.
Tumori	94.503	70.287	164.790	34,8	26,1	30,5
Tumori maligni dello stomaco	6.522	4.788	11.310	2,4	1,8	2,1
Tumori maligni del colon, retto e ano	9.376	8.287	17.663	3,5	3,1	3,3
Tumori maligni della trachea, bronchi e polmoni	25.736	7.104	32.840	9,5	2,6	6,1
Tumori maligni della mammella della donna	-	10.793	10.793	-	4,0	2,0
Diabete mellito	7.194	9.632	16.826	2,7	3,6	3,1
Malattie del sistema nervoso	6.253	8.027	14.280	2,3	3,0	2,6
Malattie del sistema circolatorio	100.266	123.261	223.527	37,0	45,7	41,3
Infarto del miocardio	21.287	16.164	37.451	7,8	6,0	6,9
Disturbi circolatori dell'encefalo	24.176	36.271	60.447	8,9	13,5	11,2
Malattie dell'apparato respiratorio	19.722	14.264	33.986	7,3	5,3	6,3
Malattie dell'apparato digerente	11.859	11.395	23.255	4,4	4,2	4,3
Cause accidentali e violente	13.927	10.233	24.160	5,1	3,8	4,5
Altre cause	17.601	22.510	40.111	6,5	8,3	7,4
Totale	271.325	269.609	540.934	100,0	100,0	100,0

Fonte: ISTAT (2007c)

In Italia, le malattie del sistema circolatorio provocano il 41 per cento dei decessi totali, mentre le neoplasie il 30 per cento⁷. Le malattie respiratorie rappresentano, nonostante i progressi nelle cure, la terza causa di morte in Italia (circa il 6 per cento del totale), oltre la metà delle quali è provocata dalla broncopneumopatia cronica-ostruttiva (BPCO), che negli anziani si associa a co-morbidità, contribuendo significativamente alla perdita di autosufficienza. Infine, le malattie dell'apparato digerente sono responsabili del 4% dei decessi totali.

Molte di queste malattie spesso non hanno esiti positivi e condizionano in modo permanente la qualità della vita degli individui colpiti. Esse risultano fortemente associate a situazioni di disabilità, che rendono necessaria l'erogazione di ulteriore assistenza. In particolare, in Italia tra le persone che presentano problemi di disabilità, la quota di coloro che sono affetti da malattie croniche gravi (59,4%) o sono multicronici (62,2%) è sensibilmente superiore a quanto si osserva tra la popolazione non disabile (rispettivamente 11,6% e 12,3%)⁸. Per misurare il "costo" complessivo associato a tali patologie è opportuno considerare piuttosto che gli anni di vita persi per morte prematura (YLL) un indice composito, il DALY (*Disability Adjusted Life Year*), che include anche il numero di anni equivalenti di vita sana persi a causa di carenti condizioni di salute e disabilità⁹.

Sul totale dei DALYs, le patologie croniche ne provocano l'86 per cento in Europa e l'89 per cento in Italia, come mostrano i dati riportati nella tavola 3.2. Nel nostro paese in particolare, la causa principale dei DALYs è costituita dalle patologie neuropsichiatriche che ne causano circa il 25 per cento del totale. Si tratta di un complesso di patologie, tra cui la demenza di Alzheimer e la malattia di Parkinson, il cui impatto in termini di perdita in DALY è destinato a crescere ulteriormente per effetto dell'invecchiamento della popolazione. Le patologie cardiovascolari e le neoplasie causano ciascuna il 18 per cento dei DALYs complessivi. Le patologie respiratorie contribuiscono alla perdita di 350 DALY per 1000 persone in Italia, di cui la metà attribuibile alla BPCO.

⁷ I dati sulla cause di mortalità relativi al 2004 sono tratti da Istat (2007c). La differenza netta che esiste tra le percentuali di morti per neoplasia in Italia e nella media dell'UE25 sono dovuti principalmente al fatto che l'età media in Italia è molto più alta che nella media dell'UE25 e questo implica che più persone in Italia siano soggette a neoplasie rispetto al resto dell'UE25 (soprattutto rispetto ai i nuovi paesi che hanno aderito).

⁸ Cfr. ISTAT (2007a). Questa associazione, pur essendo condizionata dalla maggiore presenza di anziani nella popolazione disabile, si presenta anche nella popolazione fino ai 64 anni.

⁹ Il DALY combina in una sola misura gli anni di vita in presenza di disabilità con quelli persi a causa di morte premature. Un DALY può essere interpretato come un anno di vita sana perso e il peso della patologia come una misura della differenza tra lo stato di salute corrente e una situazione ottimale senza malattie e disabilità.

Tavola 3.2 - Contributo in DALY per causa (2005 stima)

	EUROPA		ITALIA	
	DALY (per 1.000)	Percentuale per totale patologie	DALY (per 1.000)	Percentuale per totale patologie
Patologie cardiovascolari	34.421	23%	1.222	18%
Patologie neuropsichiatriche	29.370	20%	1.712	25%
Tumori	17.025	11%	1.245	18%
Patologie dell'apparato digerente	7.117	5%	261	4%
Patologie respiratorie	6.835	5%	350	5%
Patologie degli organi sensoriali	6.339	4%	361	5%
Patologie muscolo-scheletriche	5.745	4%	319	5%
Diabete	2.319	2%	253	4%
Patologie del cavo orale	1.018	1%	52	1%
Patologie croniche	115.339	77%	6.018	89%
Totale patologie	150.322		6.789	

Fonte: WHO www.who.int/healthinfo/statistics/bodgbddeathdalyestimates.xls

Le malattie croniche hanno quindi un impatto fortissimo sui sistemi sanitari e di previdenza sociale. Il 70-80% della spesa per la salute in Europa è riconducibile a condizioni patologiche croniche. In Italia, si può stimare che quasi un terzo delle visite generiche e di quelle specialistiche è effettuato dalla popolazione multi-cronica e circa il 30% dalle persone colpite da patologie croniche gravi. Le notti di degenza ospedaliera dei pazienti affetti da patologie croniche gravi e multi-croniche sono oltre il 75% del totale (ISTAT, 2007a). A tali costi, occorre poi aggiungere quelli sostenuti direttamente dalle famiglie e dalla società per l'assistenza, la riduzione del reddito e la minore partecipazione al mercato del lavoro. Le malattie cardiovascolari, costituiscono la causa più frequente (31,2%) delle pensioni di invalidità (Ministero della Salute 2008a). A sua volta, la BPCO, secondo una stima prudente, assorbe il 6 per cento dell'intera spesa sanitaria italiana, soprattutto ospedaliera¹⁰.

Sulla base delle evidenze oggettive fin qui riportate, si è ritenuto opportuno concentrare l'analisi su quelle patologie che recano un forte impatto o in termini di mortalità o in termini di disabilità. In tal senso le patologie selezionate sono state le seguenti: cardio-vascolare, respiratorie, neuro-degenerative, e psichiche. Non si è

¹⁰ L'asma, nonostante il suo limitato contributo in termini di DALY (stimato a 65 per 1000 persone), pesa a sua volta tra l'1 ed il 2% della spesa sanitaria complessiva, soprattutto per il consumo di farmaci e di ricoveri ospedalieri (Ministero della Salute, 2008a)

invece proceduto ad una analisi quantitativa del valore del farmaco per il trattamento dei tumori in quanto tale valutazione non è risultata possibile a causa della carenza di fonti informative atte a misurare in modo preciso e trasparente i costi ed i benefici.

4. I PROBLEMI DI SOSTENIBILITÀ FINANZIARIA DELLA SPESA SANITARIA

In Italia la spesa sanitaria complessiva ha rappresentato l'8,5% del Pil nel 2007, in linea con la media dei paesi OCSE. Sempre nel 2007, la componente pubblica costituisce il 78,1 per cento dell'intera spesa, pari al 6,7 per cento del Pil, con un incremento di 0,7 punti percentuali di Pil rispetto al 2001, in linea con le dinamiche degli altri stati OCSE. Dati i progressi della medicina e l'invecchiamento della popolazione, si porranno nel lungo periodo problemi di sostenibilità della spesa.

Nel 2007 la spesa sanitaria pubblica è stata di 102,3 miliardi di euro, pari al 6,7% del Pil, con un incremento rispetto al 2006 dello 0,9%, decisamente inferiore a quello degli anni precedenti, anche per effetto delle misure previste nei Piani di rientro dai disavanzi sanitari¹¹. I dati evidenziano come nel 2007 circa il 63% della spesa complessiva sia stato assorbito dall'assistenza ospedaliera (52%) e da quella farmaceutica (11%). In particolare, la spesa per la farmaceutica territoriale convenzionata è stata di 11,5 miliardi di euro, entro il limite indicato dalle disposizioni di legge, e con una diminuzione del 6,8% rispetto a quella dell'anno precedente¹². Rispetto alla spesa complessiva, la farmaceutica convenzionata è stata pari all'11,2 %, con una riduzione di circa 1 punto percentuale rispetto alla quota dell'anno precedente, mentre nell'arco del decennio, il suo peso è rimasto sostanzialmente stabile, con un lieve incremento di 0,5 punti percentuali¹³. La spesa ospedaliera nel 2007 è stata pari a 52,9 miliardi di euro, con un incremento rispetto all'anno precedente dell'1,1% e pari al 51,7 per cento della spesa complessiva. Gli ultimi dati disponibili sui ricoveri ospedalieri, relativi al 2005, rivelano una riduzione dei ricoveri e delle giornate di degenza per acuti in regime ordinario e un aumento di quelli in day-hospital¹⁴. Un

¹¹ Cfr. Ministero dell'Economia, *Relazione Generale sulla Situazione Economica del Paese* (2007), Roma, 2008.

¹² Cfr. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali – OSMED (2008). La spesa per farmaci impiegati nelle strutture ospedaliere pubbliche, inoltre, ha raggiunto nel 2007 i 4,4 miliardi di euro, pari al 4,1% della spesa sanitaria complessiva.

¹³ Va comunque notato che il decennio considerato può essere suddiviso in due quinquenni durante i quali il peso della farmaceutica è stato dapprima in forte crescita e in leggero calo.

¹⁴ Risulta confermata la tendenza alla riduzione del ricovero ordinario nelle discipline per acuti (circa 4 per 1.000 abitanti in meno rispetto al 2004) ed all'aumento di quello in day hospital (1 per 1.000 in più). Il tasso di ospedalizzazione a livello nazionale è risultato, per il regime ordinario, pari a 137,76 per 1.000 abitanti e per il day hospital pari a 66,34. Cfr. Ministero della salute (2008), *Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero - Dati SDO 2005*, Roma.

esame più approfondito dei ricoveri in regime ordinario, mostra come 6 classi di patologie siano responsabili di circa il 54% dei ricoveri per acuti, di oltre il 90% di quelli per riabilitazione e del 78,7% delle lungodegenze¹⁵. Tra queste un peso importante è rivestito da quelle patologie che possono degenerare e divenire croniche, come le patologie dell'apparato cardio-circolatorio, le malattie del sistema nervoso e le malattie dell'apparato respiratorio, le cui degenze medie inoltre si mantengono in tutte le tipologie di ricovero più elevate di quelle medie. Tra le restanti tipologie di assistenza, la medicina generale e specialistica assorbe il 9% della spesa totale, con un aumento di 1,1 punti percentuali rispetto alla quota registrata nel 1997. La spesa per le altre prestazioni è stata nel 2007 di 20,6 miliardi di euro, con un incremento contenuto rispetto a quella dell'anno precedente, anche per effetto delle misure introdotte con la finanziaria per il 2007 (gli sconti del 2% per le prestazioni specialistiche e del 20% per la diagnostica di laboratorio a carico delle strutture private accreditate). Tuttavia, nell'arco del decennio, la loro quota sulla spesa totale è aumentata di 2,3 punti percentuali.

Considerato che alle patologie croniche sono associati problemi di disabilità e non autosufficienza, la stima dei costi arrecati alla società deve considerare anche gli oneri derivanti dai diversi trattamenti che il nostro ordinamento prevede al loro verificarsi. In caso di invalidità e di danni allo stato di salute verificatisi nel corso dell'attività lavorativa, sono previste erogazioni monetarie, di natura contributiva. Si tratta delle pensioni di inabilità, nel caso sia accertata un'infermità fisica o mentale tale da provocare un'assoluta e permanente impossibilità a svolgere qualsiasi attività lavorativa, dell'assegno ordinario di invalidità, nel caso la capacità di lavoro sia ridotta permanentemente a meno di un terzo, e delle indennità per malattie sul lavoro e malattie professionali. Nel 2006 i beneficiari della pensione d'inabilità e dell'assegno di invalidità sono stati poco oltre 1,9 milioni di individui, mentre quelli delle prestazioni indennitarie 983 mila, per importi erogati pari rispettivamente a 13,3 miliardi e 4,3 miliardi di euro. La distribuzione per età dei beneficiari e delle erogazioni risulta concentrata, in particolare per le prestazioni di invalidità, sulla popolazione anziana come è mostrato dai dati riportati nella tavola 4.1 e relativi al 2005¹⁶.

¹⁵ Si tratta delle malattie del sistema nervoso, di quelle dell'apparato respiratorio, dell'apparato cardiocircolatorio, dell'apparato digerente, del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo e, infine, le malattie mentali.

¹⁶ Gli importi erogati considerati nella tavola comprendono anche altre prestazioni previdenziali di cui i beneficiari delle prestazioni di invalidità e indennitarie godono.

Tavola 4.1 - Prestazioni di invalidità e indennitarie per classe d'età (Italia - 2005)

<i>(in valori assoluti)</i>						
	Pensioni e assegni di invalidità			Prestazioni indennitarie		
	Beneficiari	Importo totale (migliaia di euro)	Importo medio (euro)	Beneficiari	Importo totale (migliaia di euro)	Importo medio (euro)
0-14	-	-	-	2.520	10,9	4.317,9
15-39	18.921	137.229	7.252,7	70.047	242,9	3.467,1
40-64	405.801	4.124.792	10.164,6	382.926	3.820,7	9.977,8
65-79	777.986	8.062.568	10.363,4	419.666	6.921,4	16.492,7
80 e più	866.620	10.294.441	11.878,8	148.864	2.641,4	17.744,0
Non ripartibili	38	971	25.552,6	66	0,7	10.257,6
Totale	2.069.366	22.620.001	10.930,9	1.024.089	13.638,0	13.317,2

<i>(in % del totale; per l'importo medio: distribuzione rispetto la media nazionale)</i>						
	Pensioni e assegni di invalidità			Prestazioni indennitarie		
	Beneficiari	Importo totale	Importo medio	Beneficiari	Importo totale	Importo medio
0-14	0,0	0,0	0,0	0,2	0,1	32,4
15-39	0,9	0,6	66,4	6,8	1,8	26,0
40-64	19,6	18,2	93,0	37,4	28,0	74,9
65-79	37,6	35,6	94,8	41,0	50,8	123,8
80 e più	41,9	45,5	108,7	14,5	19,4	133,2
Non ripartibili	0,0	0,0	233,8	0,0	0,0	77,0
Totale	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Fonte: Istat 2007

A queste prestazioni occorre, infine, aggiungere le due componenti non sanitarie della spesa per Long Term Care¹⁷. La prima è costituita dalle indennità di accompagnamento, ossia le prestazioni monetarie, di natura non contributiva, che sono erogate ad invalidi civili, ciechi civili e sordomuti, accertate le limitazioni psico-fisiche che ne causano la condizione di non-autosufficienza. Nel 2006 i beneficiari delle indennità di accompagnamento sono stati 1,5 milioni, per una spesa pari allo 0,7% del Pil. La seconda è costituita dalle prestazioni socio assistenziali, prevalentemente in natura, a favore dei disabili e degli anziani non autosufficienti erogate dagli enti locali. Nel 2006 tale spesa è stata di circa 2,1 miliardi di euro pari allo 0,14 del Pil. Secondo i

¹⁷ Per la stima dei livelli di spesa attuali e futuri delle tre componenti e delle loro caratteristiche, cfr Ministero dell'Economia-Dipartimento della Ragioneria Generale dello Stato (2007)

dati della Ragioneria Generale dello Stato, la dinamica demografica attesa comporterà un aumento della spesa per LTC, che nel 2050 dovrebbe raggiungere il 2,8 per cento del Pil, con un incremento del 75% rispetto al livello del 2006. Mentre per la componente sanitaria si stima un aumento nel 2050 all'1,3% del Pil, 0,5 di Pil in più rispetto al 2006; le indennità di accompagnamento e le altre prestazioni socio-assistenziali sono previste aumentare rispettivamente all'1,2 e allo 0,3% del Pil. Si prevede una ricomposizione del peso delle diverse componenti, che avvantaggia le indennità di accompagnamento, e della spesa complessiva tra le diverse classi di età, a beneficio degli individui con 80 anni e oltre.

5. *IL FARMACO COME UNA POSSIBILE SOLUZIONE AI PROBLEMI DI SOSTENIBILITÀ FINANZIARIA*

Pervenire ad una stima aggregata dei benefici per il sistema sanitario e per l'economia nel suo complesso non è un compito facile. Ciò dipende sostanzialmente da due fattori: 1) la vastità delle tipologie di interventi medici esistenti per ognuno dei quali sarebbe necessario effettuare una stima puntuale; 2) la scarsità di informazioni di natura clinico-medica ed economiche relative alle singole patologie esistenti a livello di popolazione o anche di coorte di pazienti. Pertanto, al fine di assicurare la piena attendibilità delle stime che verranno presentate in questo capitolo, le analisi saranno condotte solo relativamente a quelle patologie per le quali esistono dati oggettivi provenienti dalla letteratura nazionale ed internazionale.

Fatte queste dovute premesse, e relativamente alle sole patologie considerate, i principali obiettivi del presente capitolo sono quelli di verificare:

1. se ed in che modo la spesa farmaceutica possa contribuire alla crescita economica del paese attraverso la riduzione della morbidità e della mortalità ed il miglioramento della qualità di vita dei pazienti;
2. se ed in che modo la spesa farmaceutica possa essere sostitutiva di altre voci della spesa sanitaria, permettendo quindi un risparmio netto per l'intero sistema sanitario;
3. il peso che tali risparmi hanno avuto ed avranno in futuro sulla spesa sanitaria complessiva.

Relativamente al primo punto, vengono presentate delle stime relative all'impatto che una popolazione più sana può avere sulla crescita economica di un paese in termini di maggiore numero di ore lavorate (data la minore mortalità e la minore assenza per malattia).

Per il secondo punto vengono presentati i risultati di una valutazione economica aggregata dell'ammontare di risorse che il sistema sanitario riesce a risparmiare (mancati costi) grazie all'utilizzo di particolari farmaci che prevengono o rallentano il progredire delle patologie e, quindi, riducono l'utilizzo di servizi sanitari (in particolare quelli ospedalieri). In altri termini, forniremo una stima di quella che potrebbe "potenzialmente" essere la spesa sanitaria non farmaceutica in assenza di trattamento farmacologico.

Infine, per il terzo punto verrà effettuata una semplice simulazione in cui si mostra l'effetto di tali risparmi sul totale della spesa sanitaria nei prossimi anni, comparando i costi per il sistema sanitario in presenza ed in assenza delle terapie farmacologiche relative alle patologie selezionate.

Nelle pagine che seguono il capitolo è stato suddiviso in tre parti. Nella prima viene riportata una rassegna della principale letteratura teorica ed empirica sull'argomento a livello nazionale ed internazionale. Nella seconda, facendo uso di molte delle indicazioni presentate nella sezione di rassegna della letteratura e delle informazioni contenute nell'Indagine Multiscopo dell'ISTAT per l'anno 2005 (ultima disponibile), si stimano i benefici derivanti dall'utilizzo delle terapie farmacologiche per le patologie considerate, dando opportunamente conto della metodologia utilizzata. Infine, nella terza viene riportato il quadro di lungo periodo, presentando una simulazione dell'effetto che le classi di farmaci oggetto del presente studio hanno sul contenimento dei costi sanitari fino al 2050.

5.1 Una breve rassegna della letteratura sul rapporto tra innovazione medica e miglioramento degli esiti sanitari

Sono innumerevoli i contributi esistenti in letteratura che hanno portato evidenze a favore del ruolo "*cost-saving*" dei farmaci. Ai nostri fini, la letteratura internazionale sull'argomento la si può dividere in due grossi filoni. Il primo è quello che guarda all'insieme delle innovazioni in campo medico/clinico ed ai suoi effetti in termini di mortalità, aspettative di vita, ospedalizzazione, capacità lavorative, ecc.. Il secondo è quello che si concentra nel capire il solo ruolo che i farmaci hanno avuto nel processo di miglioramento della qualità della vita e come l'uso di nuovi medicinali possa contribuire alla riduzione di altre spese di natura medica. In particolare, alcuni di questi studi hanno indagato sul contributo del ricorso in generale a nuovi farmaci – medicinali per qualsiasi classe terapeutica e per qualsiasi patologia – nella riduzione di altre spese mediche. In altri studi, le analisi sono state condotte a livello di singole classi terapeutiche o anche di singoli principi attivi.

In entrambi i casi, i ricercatori che si sono cimentati in questo tipo di studi hanno utilizzato sia approcci "macro" che approcci "micro", questi ultimi basati su dati a livello di singolo paziente. In generale, questi due approcci presentano un *trade-off* in termini di informazioni utili per un *policy maker*: i primi riescono a fornire informazioni a livello di intera popolazione, ma con un livello di approssimazione che dipende dall'impossibilità di considerare tutti i possibili fenomeni di disturbo legati all'eterogeneità delle caratteristiche dei singoli pazienti che non possono essere

misurati; il secondo riesce spesso a risolvere il problema del dettaglio delle informazioni, ma al contempo fornisce una visione ristretta al solo contesto del campione di pazienti analizzati.

La disponibilità sempre più ampia di registri pubblici e la crescente informatizzazione degli archivi ha, negli ultimi anni, permesso un processo di convergenza dei due approcci, con le analisi “macro” che sfruttano sempre maggiori e più dettagliate informazioni di “controllo” nelle regressioni e le analisi “micro” che vengono effettuate su campioni sempre più numerosi di pazienti e, quindi, sempre più rappresentativi del fenomeno sui cui si indaga a livello di popolazione.

5.2 Evidenze empiriche sul valore economico della terapia farmacologica in specifiche patologie

In generale, nel valutare i benefici prodotti da un particolare intervento occorre effettuare un’analisi differenziale in cui una situazione “senza” intervento viene confrontata con una situazione “con” intervento. In questo specifico contesto occorre, però, considerare che le situazioni “con” e “senza” intervento sono invertite. Infatti, quella che viene osservata dal ricercatore è la situazione “con” intervento (i farmaci sono disponibili e vengono regolarmente utilizzati), mentre quella teorica non osservabile è quella “senza” intervento (un contesto in cui si dovrebbe fare a meno dei farmaci esistenti). Questa inversione dei ruoli tra “con” e “senza” intervento pone, quindi, il ricercatore in una prospettiva diversa che non è quella di stimare i risparmi per il sistema dovuti al consumo dei farmaci, quanto l’eventuale aumento di costi in cui il sistema sanitario incorrerebbe in assenza di farmaci. In altri termini, la domanda alla quale occorre fornire una risposta è la seguente: di quanto sarebbero più elevati i costi in assenza di farmaci?

Un altro degli aspetti più importanti nella quantificazione economica di una serie di fenomeni in ambito medico è quello di avere una base di dati che possa essere riferita all’intera popolazione, piuttosto che a ristrette coorti di pazienti. Questo problema è tanto più importante quanto, come in questo caso, molteplici sono gli ambiti di applicazione della stima economica (i benefici derivanti dall’utilizzo appropriato di farmaci in Italia per varie patologie croniche). In un tale contesto è possibile utilizzare due strategie.

La prima è quella di fare riferimento a dati di natura epidemiologica disponibili attraverso studi *ad hoc* condotti, ad esempio, da diverse società scientifiche o gruppi organizzati di ricercatori, che non necessariamente potrebbero essere direttamente confrontabili in quanto fanno riferimento a periodi temporali di rilevazione diversi,

includono gruppi di pazienti diversi e non sempre sono pienamente rappresentativi della popolazione. La seconda, invece, è quella di utilizzare un data-base unico in cui vengono registrati in un contesto organico, rappresentativo dell'intera popolazione italiana, tutti gli eventi a carattere patologico di cui soffrono gli intervistati. Nelle pagine che seguono verranno utilizzati, con diversa finalità, entrambi gli approcci.

5.2.1 Il ruolo dei farmaci nella riduzione delle giornate di lavoro perse per malattie croniche

Oltre agli aspetti strettamente terapeutici, uno dei principali effetti che i farmaci generano è quello di migliorare la qualità della vita dei pazienti permettendogli di continuare a svolgere regolarmente le proprie attività lavorative e di svago. Limitatamente agli aspetti lavorativi, l'obiettivo di questo paragrafo è quello di fornire una stima dei guadagni in termini di minori giornate di lavoro perse grazie all'utilizzo dei farmaci. Il problema delle giornate di lavoro perse è particolarmente sentito nelle situazioni in cui il paziente-lavoratore soffre di malattie croniche, spesso invalidanti. In tutti questi casi il farmaco può aiutare in due direzioni: può evitare l'insorgere della malattia o, una volta manifestatasi (come nel caso delle malattie neuro-degenerative), può ritardarne l'acutizzazione e quindi lo stato di invalidità. Nelle pagine che seguono si perverrà dapprima ad una stima a livello di popolazione del numero e del valore di giornate perse a causa delle patologie croniche oggetto di questo rapporto e, successivamente, ad una quantificazione del numero e valore del minor numero di giornate perse grazie all'utilizzo di farmaci.

Al fine di pervenire ad una tale stima si utilizzerà il *dataset* dell'indagine Multiscopo sullo stato di salute delle famiglie condotta dall'ISTAT per l'anno 2004-2005. L'indagine è basata su un campione rappresentativo delle famiglie italiane e permette di ottenere i dati relativi alla popolazione attraverso un opportuno insieme di pesi di riporto all'universo, fornito insieme al *dataset*. Tutte le informazioni riportate nel seguito del presente paragrafo faranno, quindi, riferimento alla popolazione totale italiana così come calcolata per il 2005 dall'ISTAT.

Sulla base dei dati contenuti nell'indagine Multiscopo è stato possibile calcolare il numero di giornate perse in un anno a causa delle patologie oggetto di analisi del presente rapporto. Tali informazioni per tipo di patologia e per classe di età sono riportate nella tavola 5.1. Risulta chiaro che la maggior parte delle giornate di lavoro perse risultano essere a carico delle persone in età lavorativa (tra 18 e 65 anni). La patologia che genera il numero maggiore di assenze dal lavoro è quella cardiovascolare con oltre 13 milioni di giornate di lavoro perse, seguita dalle malattie psichiche e da quelle respiratorie, rispettivamente con circa 11 e 10 milioni di giornate

perse. I tumori fanno registrare circa 3 milioni di giornate perse, mentre per le malattie neuro-degenerative se ne contano circa 280.000 (principalmente per il fatto che queste malattie si manifestano in tarda età).

Tavola 5.1 - Giornate medie di assenza dal lavoro negli ultimi 12 mesi per classe di età e patologia (Italia - 2005)

Patologie	0-15	15-25	25-40	40-50	50-65	65-75	>75	Media	Totale (x 000)
Cardiovascolari	0,0	0,5	7,2	5,7	3,1	0,4	0,1	2,1	13.490,6
Respiratorie	0,0	4,0	7,7	7,2	5,2	0,1	0,0	3,1	10.077,1
Degenerative	0,0	0,0	...	0,0	0,0	0,7	0,8	1,1	278,8
Psichiche	0,0	1,4	8,4	8,0	3,7	0,2	0,0	3,3	11.109,2
Tumori	0,0	0,0	4,5	22,5	8,7	0,0	0,0	5,4	3.066,5
Media totale	0,0	1,4	3,8	4,3	2,6	0,3	0,1	2,2	
Totale giornate di assenza negli ultimi 12 mesi per patologie croniche (a); valori in migliaia	0,0	1.081,9	9.688,9	10.937,9	15.090,8	976,3	246,3		38.022,2
Popolazione con patologia croniche (b); valori in migliaia	345,0	385,3	1.234,3	1.479,8	3.963,9	3.380,2	3.132,4		13.920,8
Giornate medie di assenza dal lavoro negli ultimi 12 mesi per patologie croniche (a)/(b)	0,0	2,8	7,9	7,4	3,8	0,3	0,1		2,7

... indica un numero esiguo di osservazioni

Fonte: Nostre elaborazioni su dati ISTAT Multiscopo – 2005

In media, la popolazione tra 25 e 50 anni colpita da tali malattie croniche fa registrare il più alto valore medio come numero di giornate di assenza (circa 4), che però salgono a circa 23 nel caso di individui di età compresa tra 40 e 50 anni affetti da tumore. Limitatamente alle sole fasce di persone di età compresa tra 25 e 65 anni, il valore medio di assenze in un anno è pari a circa 5,3 giornate.

In termini di costo per la collettività, la tavola 5.2 riporta, per il periodo dal 2001 al 2007, una stima del valore delle giornate di lavoro perse a causa delle malattie croniche studiate in questo rapporto. Tale stima è ottenuta assumendo come fisso il numero delle giornate perse nel 2005 e facendo variare la sola componente del valore di una giornata di lavoro, ottenuta come rapporto tra valore aggiunto e numero totale di unità lavorative. Come si può ben vedere, in termini nominali il valore economico di tale costo è salito da 5,1 miliardi di euro a quasi 5,9 miliardi.

Tavola 5.2 – Stima del costo delle giornate di lavoro perse a causa delle malattie croniche (Italia)

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Unità di lavoro totale (x1000) (a)	23.828,6	24.132,2	24.282,9	24.373,0	24.411,6	24.825,8	25.070,6
Valore agg. Prezzi Prod (x1000000) (b)	1.168.995	1.213.305	1.254.654	1.308.304	1.341.182	1.384.931	1.437.523
Val. aggiunto per u.l. (x1000) (b)/(a)=(c)	49,1	50,2	51,7	53,7	54,9	55,8	57,3
Valore medio giornata lavoro (euro) (c)/365	134,4	137,7	141,6	147,1	150,5	152,8	157,1
Valore giornate perse per malattia (mil euro/anno)	5.110,4	5.237,4	5.382,3	5.591,7	5.723,2	5.811,2	5.973,0

Fonte: Nostre elaborazioni su dati ISTAT Multiscopo – 2005 e su dati di contabilità nazionale

Un punto fondamentale sul quale è necessario riflettere in modo approfondito è che questo già consistente numero di giornate di lavoro perso a causa di una serie di patologie croniche avrebbe potuto essere notevolmente più elevato in assenza di farmaci adatti per trattare le stesse.

La stima del numero aggiuntivo delle giornate di lavoro perse in assenza di adeguati trattamenti farmacologici è un compito abbastanza difficile in assenza di adeguate informazioni provenienti da studi mirati. Il problema principale è costituito dall'assenza di un esempio controfattuale. In altri termini, non è possibile verificare ex-post quello che non esiste.

Da un punto di vista empirico, una plausibile approssimazione di tale effetto può, però, essere ottenuta, utilizzando le informazioni contenute nell'indagine Multiscopo, comparando gruppi omogenei di popolazione che hanno dichiarato di avere uno stato di salute buono o cattivo e assumendo che la differenza di stato di salute (controllando per età, sesso, permanenza nel mercato del lavoro e livello di comorbidità) possa essere verosimilmente attribuita all'utilizzo di terapie farmacologiche opportune¹⁸. La differenza tra il numero medio di giornate di assenza

¹⁸ Quest'ultima assunzione non è poi così difficile da accettare. Infatti, le persone intervistate dalla Multiscopo sono solo persone che al momento dell'intervista vivono a casa e quindi non essendo ospedalizzate non ricevono trattamenti sanitari particolari, se non quelli standard (tipo medicinali) che possono essere normalmente ricevuti al di fuori di centri sanitari. Avendo condizionato rispetto alla presenza di una patologia cronica è plausibile ipotizzare che il loro buono stato di salute nell'ultimo mese

dal lavoro nei due gruppi di popolazione dovrebbe, quindi, rappresentare una discreta *proxy* del ruolo che i farmaci svolgono nel contenere i costi della minore produttività.

Al fine di ottenere una stima ragionevole e credibile, nella procedura di calcolo si sono considerate solo le giornate di lavoro perse da coloro i quali hanno dichiarato di essere nel mondo del lavoro da oltre un anno. In questo modo si riduce in modo rilevante il monte ore di assenze (da circa 38 milioni di ore a poco più di 27 milioni di ore nel 2005) sul quale valutare l'effetto dei farmaci. Inoltre, le classi di età considerate sono solo quelle comprese tra 25 e 65 anni.

La tavola 5.3 mostra il rapporto tra giornate di lavoro perse da individui con stato di salute cattivo e buono per classe di età e per patologia¹⁹. I valori riportati nella tavola sono tutti superiori all'unità, dove un valore superiore all'unità implica che le persone con stato di salute cattivo presentano un maggior numero di giornate di lavoro perse rispetto agli individui con stato di salute buono. Il passaggio conclusivo è stato, quindi, quello di moltiplicare il numero di giornate di lavoro perse da parte di un individuo con un buono stato di salute e con una particolare patologia cronica per il corrispettivo coefficiente medio riportato nella quarta colonna della tavola 5.3. Pertanto, il numero di giornate di lavoro che i trattamenti farmacologici per le malattie cardiovascolari potrebbero far risparmiare sono dati dal prodotto del numero di giornate di malattia perse da un individuo affetto da patologia cardiovascolare e che ha dichiarato un buono stato di salute per (4,2-1). Lo stesso dicasi per le altre patologie. Questi valori sono riportati nella penultima colonna della tavola 5.3. Il valore di 60,2 milioni è da interpretarsi come l'incremento di giornate perse da parte di quegli individui sofferenti di una particolare patologia cronica e che in assenza di un adeguato trattamento farmacologico peggiorano il loro stato di salute. Tale valore risulta essere molto elevato in quanto il numero di individui con un buono stato di salute ed in attività lavorativa è pari a oltre 14 milioni, contro poco meno di 0,8 milioni di individui che hanno dichiarato di avere un cattivo stato di salute.

Moltiplicando i 60,2 milioni di giornate perse per 150,5 euro (il valore di una giornata di lavoro nel 2005 - vedi tav. 5.2), si ottiene la stima del risparmio (minore costo sociale) che la disponibilità di farmaci permette di ottenere, pari a 9,06 miliardi di euro all'anno (circa lo 0,6% del PIL nel 2005), di cui quasi 4 miliardi di euro persi per malattie cardiovascolari.

(e quindi il numero di assenze nell'ultimo mese) possa dipendere dall'assunzione appropriata di farmaci per il controllo della specifica patologia.

¹⁹ La scarsa numerosità campionaria degli individui con età inferiore a 65 anni non ha permesso di calcolare in modo adeguato tale indicatore nel caso delle patologie neuro-degenerative.

Tavola 5.3 - Rapporto tra giornate di lavoro perse tra individui con “cattivo” e “buono” stato di salute e stima del numero e del valore di giornate di lavoro perse per assenza di trattamento farmacologico (Italia - 2005)

	Rapporto tra giornate di lavoro perse per classe di età				Aumento giornate di lavoro perse in assenza farmaci	
	25-40	40-50	50-65	Media	Giornate (Mil.)	Valore (Mil. Euro)
Cardio-vascolari	12,7	2,9	3,4	4,2	26,4	3.973,2
Respiratorie	13,7	3,5	2,6	4,1	18,4	2.769,2
Psichiche	4,8	2,2	3,8	3,3	14,3	2.152,2
Tumori	3,8	1,2	2,6	2	1,1	165,6
Totale					60,2	9.060,1

Fonte: Nostre elaborazioni su dati Istat Multiscopo-2005 e di Contabilità Nazionale

5.2.2 Il ruolo dei farmaci nella riduzione dei costi sanitari e non sanitari: alcuni esempi basati su studi di tipo Cost-of-illness (CoI)

Come ampiamente ricordato in apertura di questo capitolo, la logica che verrà seguita nella stima dei benefici è una logica attraverso la quale si determineranno i risparmi sotto forma di “minori costi” grazie all’utilizzo dei farmaci. A tal riguardo, nei paragrafi che seguono per ogni patologia si cercherà dapprima di individuare i costi (sanitari e sociali/indiretti) della patologia in esame e, successivamente, si cercherà di pervenire ad una stima dei possibili maggiori costi che la società nel complesso avrebbe dovuto sopportare in assenza di adeguato trattamento farmacologico.

Altro aspetto rilevante da mettere in evidenza è la scarsa disponibilità di informazioni - basate su esperienze italiane - sia relative ai costi sia, molto più importante, agli effetti che l’utilizzo dei farmaci possono avere sui costi stessi. Ove disponibili, e per quanto limitato potesse essere lo studio, si è preferito fare sempre riferimento a dati ed analisi provenienti da indagini svolte su pazienti italiani. Ovviamente, della ridotta rappresentatività di alcuni degli studi utilizzati per le stime se ne terrà debitamente conto in sede di valutazione finale, effettuando un’analisi di sensitività dei risultati.

5.2.2.a Il ruolo dei farmaci per le malattie cardio-vascolari

Sotto la definizione generale di “malattie cardiovascolari” rientrano tutte le patologie a carico del cuore e dei vasi sanguigni, cioè: cardiomiopatie, cardiopatie

congenite, ipertensione arteriosa sistemica, aritmie e tumori del cuore. Tra le più frequenti ci sono la cardiopatia coronarica ischemica, tra cui l'infarto acuto del miocardio e l'angina pectoris, e le malattie cerebrovascolari, fra cui l'ictus ischemico ed emorragico.

Relativamente all'Italia e all'UE, una stima accurata del costo complessivo delle malattie cardiovascolari è quella fornita dall'European Heart Network (2008) e riportata nella tavola 5.4. In base a tali dati è possibile osservare come il totale dei costi delle malattie cardiovascolari nel 2006 in Italia fosse pari a oltre 21,8 miliardi di euro. Di questi, 4,8 miliardi circa erano relativi a malattie coronariche e 4,5 a ictus. I costi maggiori sono ovviamente quelli sanitari, con ospedalizzazioni e medicinali che coprono oltre il 90% del totale dei costi sanitari. A parità di tecnologia disponibile nel 2006 (in termini di procedure e medicinali), tali costi sono destinati inesorabilmente a salire nei prossimi anni a causa dell'invecchiamento della popolazione italiana. Basandosi sui dati di ospedalizzazione relativi al 2005 del Ministero della Salute e sulle proiezioni della popolazione anziana effettuate dall'ISTAT, le sole ospedalizzazioni per problemi coronarici e per ictus sono destinate a salire da poco più di 500.000 all'anno fino a oltre 700.000 tra il 2030 ed il 2040. A costi 2006 questo significherebbe un aumento di circa il 40% dei costi riportati nella tavola 5.4.

Tavola 5.4 - Costi delle malattie cardiovascolari in Italia e nell'UE - 2006
(Miliardi di euro per anno)

	CVD		CHD		Stroke	
	Italia	UE	Italia	UE	Italia	UE
Assistenza primaria	1.081	10.622	273	2.817	195	1.421
Outpatient Care	323	6.371	81	1.773	58	906
Ricoveri di urgenza	98	2.642	25	931	18	216
Ospedalizzazione	7.023	59.096	1.117	12.440	2.161	14.813
Medicinali	5.266	30.959	1.159	6.017	188	1.163
Totale costi sanitari	13.790	109.689	2.655	23.978	2.620	18.519
Perdite di produzione dovute a mortalità	2.530	26.928	940	12.301	441	4.774
Perdite di produzione dovute a malattia	1.440	13.944	376	4.337	315	3.685
Assistenza informale	4.096	41.900	818	9.097	1.162	11.134
Totale costi non sanitari	8.066	82.772	2.134	25.736	1.917	19.594
COSTI TOTALI	21.856	192.461	4.789	49.714	4.538	38.113

Fonte: European Heart Network – Eurp. Cardio. Disease statistics 2008.

L'impatto sui costi potrebbe essere notevolmente maggiore in assenza di adeguati trattamenti farmacologici. Secondo un recente studio di Lichtenberg (2008) a livello OCSE la spesa ospedaliera pro-capite per problemi cardiovascolari nel 2004

sarebbe stata più elevata di circa il 70% se non si fossero resi disponibili una serie di nuovi farmaci nel periodo 1995-2004. L'effetto positivo (in termini di minori costi) rimane anche considerando che i nuovi farmaci introdotti sul mercato hanno comportato un aumento consistente della spesa farmaceutica. Infatti, secondo le stime di Lichtenberg (2008), a livello OCSE l'aumento della spesa farmaceutica dovuta a nuovi farmaci presenti sul mercato tra il 1995 ed il 2004 è stato del 25,1%, un valore notevolmente inferiore a quello dei costi di ospedalizzazione.

Tavola 5.5 - Stima dei maggiori costi per CVD in assenza di nuovi farmaci (Italia - 2006)
(Milioni di euro)

	"Con"	"Senza"	"Senza" - "Con"
Assistenza primaria	1.081	1.081	0
Outpatient Care	323	323	0
Ricoveri di urgenza	97	167	70
Ospedalizzazione	7.023	11.938	4.916
Medicinali	5.266	4.209	-1.057
Totale costi sanitari	13.790	17.718	3.928
Perdite di prod. dovute a mortalità	2.530	3.795	1.265
Perdite di prod. dovute a malattia	1.440	2.160	720
Assistenza informale	4.096	6.144	2.048
Totale costi non sanitari	8.066	12.099	4.033
COSTI TOTALI	21.856	29.817	7.961

Fonte: Nostre elaborazioni su dati European Heart Network – Eurp. Cardiov. Disease statistics 2008 e Lichtenberg (2008).

Il calcolo dei risparmi è riportato nella tavola 5.5. La prima colonna, che riporta la situazione attuale (con medicinali disponibili), è la stessa della tavola 5.4. La seconda colonna riporta invece i costi del sistema in assenza dei farmaci arrivati sul mercato tra il 1995 ed il 2004. Tali valori sono stati ottenuti moltiplicando i dati nella prima colonna per i coefficienti stimati da Lichtenberg (2008) e discussi precedentemente. Per garantire una stima conservativa dei risparmi attribuibili ai prodotti farmaceutici per le malattie cardiovascolari si è provveduto a moltiplicare per 1,70 la spesa per ospedalizzazione e per ricoveri di urgenza, per 1,25 quella per medicinali e lasciando le altre voci dei costi sanitari immutate. Per la parte non sanitaria, non direttamente contemplata da Lichtenberg, sono state fatte una serie di ragionevoli e cautelative assunzioni. In particolare, si è ipotizzato che l'aumento del 70% dei costi delle

ospedalizzazioni si trasferisca in modo lineare su un aumento del numero di ospedalizzazioni, con un corrispondente incremento del numero di decessi e delle giornate di lavoro perse a causa della malattia. Tuttavia, nel considerare questo ultimo passaggio, l'effetto di impatto della mancanza di medicinali è stato ridotto da 1,7 (+70%) a 1,5 (+50%). L'ultima colonna riporta le differenze di costo tra le due situazioni, con l'avvertenza che i costi dei medicinali entrano in modo negativo in quanto vanno sottratti dai benefici teorici stimati. Nel complesso, quello che si ottiene è che le nuove generazioni di farmaci, pur aumentando la spesa farmaceutica di circa il 25%, hanno permesso di generare un consistente risparmio a livello di sistema sanitario e di sistema economico valutabile, a prezzi 2006, in circa 7,9 miliardi di euro all'anno²⁰.

5.2.2.b Il ruolo dei farmaci per le malattie respiratorie

I dati relativi all'analisi dei costi e dei risparmi per le malattie respiratorie e, in modo particolare per la BPCO, sono tratti in larga parte dallo studio SIRIO (Social Impact of Respiratory Integrated Outcomes)²¹. Lo studio SIRIO è stato disegnato come uno studio in grado di produrre dati per la valutazione dell'impatto socio-economico delle principali malattie respiratorie (asma bronchiale, BPCO e Polmonite - CAP). Lo studio non è stato disegnato per valutare un particolare farmaco, né una particolare strategia terapeutica, né una procedura diagnostica, ma per fornire un aggiornamento dei costi di tale malattie, con particolare riferimento alla BPCO.

Comparando i risultati di diversi studi effettuati nel corso degli anni, i ricercatori del gruppo SIRIO hanno potuto documentare un ulteriore non trascurabile aumento dell'impatto della BPCO, che sta ad indicare come tale patologia sia ancor oggi ben lontana dall'essere sotto controllo in termini di epidemiologia e di costi associati.

Secondo i risultati prodotti dallo studio SIRIO, il costo medio annuale per il trattamento della BPCO è risultato essere pari a oltre 2.700 euro per paziente nel 2003. Questo valore è di circa il 22% più elevato di quello registrato pochi anni prima in un simile studio. Questo innalzamento dei costi è stato confermato anche quando le analisi sono state ripetute prendendo in considerazione i diversi livelli di severità clinica della patologia.

In termini di costi, lo studio SIRIO ha rilevato come i costi del trattamento si sono

²⁰ Questo dato è perfettamente in linea con quello recentemente stimato da parte della SIMG e della Facoltà di Economia di Roma Tor Vergata che stima in circa 3,5 miliardi di euro i risparmi per le sole malattie causate dal colesterolo.

²¹ Vedi Dal Negro et Al. (2008).

ridotti alla fine del periodo di osservazione (-17,0%). In particolare, quelli che sono diminuiti sono i costi indiretti (-18,4%). Dato che il numero di soggetti nello studio è rimasto pressoché costante durante l'intero periodo di osservazione, (97% prima e dopo il *follow-up*), il calo dei costi è attribuibile in massima parte al più appropriato uso della terapia farmacologica durante il periodo di *follow-up*.

Tavola 5.6- Stima dei maggiori costi per BPCO in assenza di nuovi farmaci (Italia - 2003)

(Milioni di euro)

	"Con"	"Senza"	"Senza" - "Con"
Assistenza primaria	132	211	80
Outpatient Care	187	290	103
Ricoveri di urgenza	5	11	5
Ospedalizzazione	1.254	2.258	1.004
Medicinali	1.292	750	-542
Totale costi sanitari	2.870	3.519	649
Perdite di prod. dovute a mortalità	0	0	0
Perdite di prod. dovute a malattia	0	0	0
Assistenza informale	0	0	0
Totale costi non sanitari	124	304	180
COSTI TOTALI	2.994	3.824	829

Fonte: Nostre elaborazioni su dati Dal Negro et. Al. (2008).

Contemporaneamente, all'aumento dei costi farmaceutici (sia quelli legati alla patologia principale che quelli per le patologie correlate) si è associata una diminuzione delle visite mediche (sia di MG che specialistiche), dell'uso di strutture di pronto soccorso, dei casi di ricovero in ospedale, del numero di giornate di lavoro perse, e dell'uso di terapie alternative. Inoltre, anche se indirettamente, l'immagine che emerge alla fine del periodo di osservazione è quella di un migliore stato respiratorio dei pazienti sottoposti a trattamento, aspetto questo importantissimo in quanto conferma la possibilità di ottenere due obiettivi: la possibilità di trattamento della BPCO e la minimizzazione dei costi.

La tavola 5.6 riporta i dati di costo e di risparmio dovuti all'utilizzo di farmaci. I dati sono ottenuti moltiplicando i valori di costo unitario ricavati dallo studio SIRIO

per il numero di pazienti che hanno dichiarato nella indagine Multiscopo dell'ISTAT di essere affetti da BPCO²². Il dato che emerge è che un adeguato trattamento con farmaci permette di ridurre la spesa totale di circa 830 milioni di euro all'anno a prezzi 2003. Anche in questo caso, l'aumento di spesa per farmaci è più che compensato dalla riduzione dei costi nelle altre voci, in particolare quelli ospedalieri.

5.2.2.c Il ruolo dei farmaci per l'Alzheimer²³

Un'analisi accurata dei costi della malattia di Alzheimer in Italia è stata di recente effettuata dal CENSIS (2007). Secondo quanto riportato dai ricercatori del CENSIS, la determinazione del costo sociale della malattia di Alzheimer comporta l'analisi dell'insieme dei costi sostenuti per la cura e l'assistenza al malato sia da quest'ultimo e dalla sua famiglia che dal servizio sanitario e che impattano sulla collettività in generale. La cura, l'assistenza, la sorveglianza ad un malato di Alzheimer richiedono, infatti, una serie consistente di spese direttamente monetizzabili sostenute per l'acquisto di beni e di servizi (*costi diretti*) ma anche una serie di *costi di tipo indiretto*, che non prevedono cioè una spesa vera e propria, ma che si valutano ricorrendo al concetto di costo opportunità, considerando l'uso alternativo che la persona avrebbe potuto fare del tempo ed applicando a questo un valore economico. I costi indiretti sono, dunque, la conseguenza di una perdita di risorse per la collettività legata alla malattia, soprattutto in termini di tempo sottratto ad una attività produttiva che riguarda sia il malato che il *caregiver* impegnato nell'assistenza. Inoltre, nel calcolo dei costi indiretti, è possibile considerare la valorizzazione dell'assistenza informale prestata dai familiari del paziente che avviene, nella maggior parte dei casi, attraverso la stima dei costi che sarebbe stato necessario sostenere nel caso di impiego di personale retribuito.

Infine, assumono un peso consistente anche i costi cosiddetti *intangibili*, cioè quei costi che si esprimono in termini di sofferenza fisica e psicologica del paziente e dei suoi familiari e che, sebbene non monetizzabili, sono dotati di grande rilevanza sociale e umana.

La stima dei costi che viene qui di seguito riportata è basata sulle indicazioni fornite in un'indagine dai *caregiver*. Il CENSIS aveva già effettuato una simile analisi nel 1999. Il confronto tra i risultati ottenuti nel 1999 con quelli del 2006, per gli aspetti

²² Maggiori dettagli sui criteri di stima e di calcolo dei valori unitari sono disponibili in Dal Negro *et Al.* (2008)

²³ Il materiale contenuto in questa sezione è tratto in larga parte da Censis (2007).

paragonabili, offre una serie di interessanti spunti. I costi diretti a carico delle famiglie (che rappresentano com'è noto effettivi esborsi monetari per l'acquisto di servizi e prestazioni), registrano dal 1999 al 2006 un significativo incremento in termini reali (i valori in lire del 1999 sono stati rivalutati in euro a prezzi 2006), passando da circa 6.300 euro annui a poco più di 10.600 euro all'anno. Di fatto, i dati registrano lo spostamento di una parte dei compiti di assistenza e sorveglianza dal *caregiver* alla badante, che nel computo dei costi si traduce in un passaggio dai costi indiretti a quelli diretti con un ulteriore incremento di questi ultimi, a causa del maggior utilizzo di servizi e prestazioni che richiedono un esborso di denaro.

La stima riportata nella tavola 5.7, anche alla luce del peso più significativo oggi assunto dai costi a carico del SSN, fornisce una valorizzazione anche di questi ultimi e completa la valutazione del costo sociale dell'Alzheimer, considerando nel computo dei costi indiretti a carico della collettività anche quelli legati ai mancati redditi da lavoro dovuti all'insorgenza della malattia per quei pazienti ammalatisi in età produttiva.

Tavola 5.7 - I costi dell'Alzheimer in Italia – 2006
(euro per anno)

Voci di costo	A carico paziente		A carico SSN		Costo medio totale	
	Valore assoluto	% su totale	Valore assoluto	% su totale	Valore assoluto	% su totale
Costi diretti	10.627,0	71,4	4.259,9	28,6	14.886,9	24,4
Assistenza domiciliare (informale)	8.376,1	100,0	-	-	8.376,1	13,8
Assistenza formale (infermieri e ass.socio-san.)	195,5	17,9	899,2	82,1	1.094,6	1,8
Assistenza domiciliare Integrata	130,1	15,4	716,6	84,6	846,7	1,4
UVA	-	-	122,2	100,0	122,2	0,2
Centro diurno	843,9	83,5	166,7	16,5	1.010,5	1,7
Spese per ric. in strutture ospedaliere	-	-	1.221,0	100,0	1.221,0	2,0
Spese per ric. in strutture riab. e/o per lungod.	-	-	10,9	100,0	10,9	0,0
Spese per ric. in nuclei Alzheimer e RSA	-	-	-	-	-	-
Spese per ric. in strutture socio-assistenziali	-	-	-	-	-	-
Spesa farmacologica	412,1	45,6	491,3	54,4	903,4	1,5
di cui:						
farmaci specifici	91,2	17,5	430,6	82,5	521,8	0,9
farmaci non specifici	320,9	84,1	60,7	15,9	381,6	0,6
Altra spesa	443,7	41,7	619,5	58,3	1.063,2	1,7
di cui:						
analisi e visite	133,2	53,7	114,9	46,3	248,1	0,4
ausili e materiale sanitario	269,9	36,5	469,3	63,5	739,3	1,2
attrezzature e ausili meccanici	40,6	53,5	35,3	46,5	75,8	0,1
Spese per le modifiche dell'abitazione	225,8	94,8	12,5	5,2	238,3	0,4
Costi indiretti	-	-	-	-	46.019,0	75,6
Assistenza prestata dai caregiver	-	-	-	-	43.355,8	71,2
Mancati redditi da lavoro dei pazienti	-	-	-	-	2.663,2	4,4
Totale	10.627,0	17,4	4.259,9	7,0	60.905,9	100,0

Nel complesso il *Costo Medio Annuo per Paziente* (CMAP), comprensivo sia dei costi familiari che di quelli a carico della collettività, è risultato pari a poco più di 60.000 euro (cfr. tavola 5.7).

In particolare i *costi diretti* (pari a 14.886,9 euro) rappresentano in totale il 25% circa dei costi complessivi, con la quota decisamente più consistente (71,4%) a carico della famiglia e solo un residuale 28,6% a carico del SSN.

I *costi indiretti*, per definizione a carico della collettività, rappresentano il 75,6% del totale ed ancora una volta sono ampiamente legati agli oneri di assistenza che pesano sul *caregiver*, qui monetizzati, pari a circa il 95% dei costi indiretti. Inoltre, sono state prese in considerazione le risorse andate perdute in termini di perdita di produttività per uscita precoce dal lavoro del paziente, calcolando la quota annuale di perdita di produttività, data la percentuale di pazienti per i quali la diagnosi di Alzheimer è intervenuta in età lavorativa e che pertanto ha dovuto lasciare il lavoro. Si tratta del 5,8% del totale dei costi indiretti annuali per paziente.

Nel valutare i risparmi che i trattamenti farmacologici possono apportare all'intero sistema nel caso di pazienti affetti da Alzheimer si è fatto ricorso ad informazioni provenienti da studi in cui si sono usati algoritmi che permettevano di prevedere il tempo necessario prima che un paziente dovesse far ricorso ad assistenza continua. In letteratura esistono molti studi che hanno comparato di volta in volta l'efficacia di diversi farmaci²⁴. Non essendo compito di questo rapporto effettuare una rassegna dei diversi studi, qui di seguito verranno presentati a titolo di esempio solo alcuni degli studi più recenti, da cui sono stati tratti i parametri di interesse successivamente applicati ai dati italiani per la stima dei risparmi.

Uno dei principali studi è lo studio AHEAD (Assessment of Health Economics in Alzheimer's Disease). I risultati di questo studio (Ward *et Al.*, 2003) condotto nel Regno Unito mostrano che senza trattamento farmacologico i pazienti potrebbero incorrere in un costo pari, nell'arco di 10 anni, a £28.134, di cui il 70% costituito da costi di assistenza a tempo pieno. L'utilizzo di un farmaco del gruppo degli inibitori dell'acetilcolinesterase ha permesso di ridurre la durata dell'assistenza a tempo pieno del 12%. In questo modo il risparmio ottenuto è di circa £190 per paziente e £8.693 per QALY (Quality Adjusted Life Years). Risparmi di circa £1.380 sono previsti per pazienti che continuano la cura oltre i sei mesi e le cui funzioni cognitive si mantengono costanti o migliorano.

²⁴ Nella classificazione Anatomico-Clinica-Terapeutica (ATC) i farmaci anti-Alzheimer sono riportati nel gruppo dei farmaci Anti-demenza (N06D) di cui fanno parte due sottogruppi, i farmaci "inibitori dell'Acetilcolinesterase" (N06DA) e "Altri farmaci anti-Demenza" (N06DX).

Risultati simili sono stati ottenuti da un'altro studio condotto in Canada (Getsios *et Al.*, 2001), sul modello dello studio AHEAD, utilizzando dati di due precedenti *trials* clinici ed ottenendo previsioni a 10 anni. L'utilizzo del farmaco ha permesso di risparmiare 528 US\$ per anno nel caso di pazienti in uno stato iniziale della progressione della malattia. Tale somma sale a oltre 2.500 US\$ nel caso di stato avanzato della malattia. Risultati comparabili sono stati trovati anche utilizzando altri principi attivi della classe degli inibitori dell'acetilcolinesterase (Loveman *et Al.*, 2006).

Utilizzando dati relativi a pazienti coinvolti in un *trial* clinico negli USA e con sintomi di Alzheimer di tipo medio-avanzato, si è mostrato che un farmaco della classe degli "Altri farmaci anti-demenza" ha prodotto come risultato la riduzione dei costi per la società per un valore pari a 1.090 US\$ mensili per paziente (dati riferiti al 1999), rispetto a nessun trattamento (Plosker e Lyseng-Williamson, 2005). Questi risultati sono stati dettati in modo particolare dalla riduzione dei costi per l'assistenza e dei costi non legati alle spese mediche (spese per alloggio in residenze specializzate).

Infine, uno studio condotto in Spagna (Antonanzas *et. Al.*, 2006) ha mostrato come l'utilizzo dello stesso farmaco era associato all'aumento di 2,5 mesi dello stato di non dipendenza e ad una riduzione dei costi pari a 700 euro. Questo risultato è stato poi ulteriormente testato attraverso un'analisi di Montecarlo che ha confermato il risultato.

Sulla base di tali evidenze il calcolo dei risparmi relativi alla situazione italiana verrà effettuato considerando una riduzione del 10% (la situazione meno critica in quanto legata ai malati in fase iniziale) dei soli costi attribuibili all'assistenza dei *care givers*. Sulla base dei dati riportati nello studio del CENSIS (2007), e presentati nella tavola 5.7, tale risparmio è pari a circa 4.300 euro annui per paziente. Nel complesso, essendo 164.442 i pazienti sofferenti di Alzheimer nel 2005, in base ai dati della Multiscopo, il risparmio dovuto all'utilizzo di farmaci risulta pari a circa 707 milioni di euro per anno.

5.2.2.d Il ruolo dei farmaci per la depressione

Secondo Carta *et Al.* (2003), se la depressione non è trattata o è trattata in modo inadeguato, i costi indiretti in cui si incorre sono molto più alti a causa dell'aumento dei rischi per suicidio e per la riduzione della produttività. (Amaddeo *et Al.* 1997 e Greenberg e Birnbaum 2000). Inoltre, i soggetti con depressione possono dar luogo ad elevati costi sanitari diretti, largamente imputabili all'aumento dell'uso dei farmaci per altre malattie ed ai ricoveri ospedalieri (Simon *et Al.* 1995, Von Korff *et Al.* 1998). Questo fenomeno, come dimostrato da Rupp (1995) e da Katzelnick *et Al.* (1997) diminuisce in soggetti adeguatamente trattati con terapie farmacologiche.

Analizzando i dati contenuti in uno studio epidemiologico condotto da Carta *et*

Al. (2002) sulla popolazione di due aree della Sardegna, Carta *et Al.* (2003) riescono a quantificare i costi sanitari diretti inerenti ad una diagnosi di depressione, con lo scopo preciso di verificare se tali costi sono maggiori in pazienti con diagnosi di depressione, ma senza un adeguato trattamento.

I risultati del lavoro hanno posto in evidenza che la stima della spesa annua per farmaci ed ospedalizzazione per soggetti depressi in cura con antidepressivi è stata pari a 1.715,8 ($\pm 1.125,8$) euro, contro i 2.528,4 ($\pm 1.306,1$) per i soggetti con depressione ma senza adeguato trattamento, con un risparmio medio di 812,6 ($\pm 1.215,5$) euro.

Tavola 5.8 - Stima dei maggiori costi per depressione in assenza di nuovi farmaci - 2003
(Milioni di euro)

	"Con"	"Senza"	"Senza" - "Con"
Assistenza primaria	--	--	--
Outpatient Care	--	--	--
Ricoveri di urgenza	--	--	--
Ospedalizzazione	--	--	--
Medicinali	--	--	--
Totale costi sanitari	2408,8	4265,0	1,856
Perdite di prod. dovute a mortalità	--	--	--
Perdite di prod. dovute a malattia	--	--	--
Assistenza informale	--	--	--
Totale costi non sanitari	--	--	--
COSTI TOTALI	2408,8	4265,0	1,856

Fonte: Nostre elaborazioni su dati Carta *et Al.* (2003).

Purtroppo, sulla base delle indicazioni riportate nello studio in esame non è stato possibile ricostruire lo spaccato dei costi come nei precedenti casi. Attenendoci ai valori medi forniti nello studio di Carta *et Al.* (2003), e assumendo che tutti i pazienti che hanno dichiarato di soffrire di depressione nell'indagine Multiscopo siano trattati in modo ottimale, il costo totale con trattamento farmacologico dovrebbe essere pari a 2.408,8 milioni di euro all'anno (vedi tavola 5.8), che salirebbero a 4.265,0 milioni di euro in assenza di trattamento farmacologico, con un incremento dei costi sanitari pari a 1.856 milioni di euro all'anno.

5.2.2.e Il ruolo dei farmaci per il Parkinson

Il trattamento del morbo di Parkinson è un'attività complessa. Le possibili opzioni di trattamento dipendono dalle caratteristiche cliniche e socio-demografiche

del paziente quali l'età, la severità della malattia, la presenza di comorbidità, lo stile di vita, oltre che dai costi delle diverse opzioni di cura e dal grado di specializzazione del medico che ha in cura il paziente. L'impatto del morbo di Parkinson sulla qualità della vita del paziente è un'altra variabile che deve essere presa in considerazione.

La malattia di Parkinson (MP) può condurre il paziente alla ospedalizzazione per eventi correlati alla evoluzione della malattia stessa o all'età, talora in condizioni di urgenza. Martignoni *et Al.* (2004), hanno condotto uno studio longitudinale prospettico in 9 ospedali generali per valutare la comorbidità in pazienti con MP. In un anno sono stati valutati 180 soggetti. Gli eventi acuti più frequentemente osservati sono stati i traumi (30.5%), per lo più conseguenti a cadute, e le malattie vascolari (29.3%). In più del 50% dei casi era ipotizzabile una correlazione tra l'evento acuto e la MP e nella stessa percentuale era sufficiente un adeguamento della terapia anti MP (AMP). L'età era un rischio ulteriore di complicazioni.

Più recentemente, Casentino *et Al.* (2005) hanno effettuato un'analisi sui costi del trattamento della MP su una coorte di pazienti per un periodo di 12 mesi. Secondo i risultati di tale studio, le principali determinanti dei costi sono le ammissioni negli ospedali, le visite mediche, le patologie correlate all'apparato muscolo-scheletrico e le nuove prescrizioni di farmaci (principalmente farmaci non-AMP). Le conclusioni a cui gli autori giungono sono che, per una corretta gestione dei pazienti affetti da MP, è necessario prevenire situazioni di traumi e ciò può essere fatto anche e soprattutto attraverso il corretto monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche.

Purtroppo, l'assenza di dati affidabili relativi ad esperienze italiane sui costi totali del trattamento della patologia e sull'effetto che le terapie farmacologiche possono avere su questi ultimi ci ha indotto a non fornire stime in tal senso.

5.2.3 Il quadro di sintesi, limiti dell'analisi e analisi di sensitività

Le analisi condotte nei precedenti paragrafi hanno permesso di ottenere due tipi di informazioni. Il primo è relativo al numero di giornate di lavoro (ed il relativo valore economico) che si sarebbero potute perdere in assenza di farmaci adatti per curare le patologie croniche analizzate nel presente Rapporto. Il secondo è relativo ai costi totali aggiuntivi per il sistema sanitario e per il sistema economico nel suo complesso, che si sarebbero potuti determinare in assenza dei suddetti farmaci. Sarebbe utile poter confrontare tali stime visto che nei costi totali associati alle singole patologie è comunque inclusa una voce relativa ai costi da perdita di produttività per giornate di lavoro perse. Inoltre, il confronto delle stime permetterebbe anche di poter esprimere un giudizio oggettivo sulla bontà delle stesse (più sono simili, maggiore sarà il loro grado di affidabilità, essendo state ottenute con dati e metodologie diverse).

Obiettivo principale di questo paragrafo è quindi quello di capire quali sono gli elementi che possono differenziare il valore delle stime. Una volta individuati tali elementi, è possibile procedere ad isolarli e capire se al netto di questi fattori di disturbo le stime sono comparabili. Qui di seguito vengono discussi i principali elementi che potrebbero rendere non direttamente confrontabili le stime riportate nei paragrafi precedenti:

1. le metodologie e le basi informative utilizzate per le stime sono diverse tra di loro;
2. nel caso della stima del numero di giornate perse si è fatto riferimento ad un unico *dataset* rappresentativo dell'intera popolazione italiana (Indagine Multiscopo dell'ISTAT); nel caso della stima dei costi totali le informazioni utilizzate provengono da fonti diverse (principalmente *CoI studies* che spesso, come nel caso della BPCO selezionano solo una delle possibili forme di malattie respiratorie) ed il loro riporto all'universo è stato ottenuto stimando dapprima dei costi unitari e poi moltiplicando questi per il numero di persone che nella Multiscopo ha dichiarato di soffrire di quella particolare patologia;
3. la stima delle giornate di lavoro risparmiate ottenuta dalle informazioni contenute nella Multiscopo è effettuata a partire dall'ipotesi, ragionevole ma non certo banale, che lo stato di salute delle persone è influenzato esclusivamente da un non corretto trattamento farmacologico (avendo però controllato per una serie di variabili individuali).

Fatte queste importanti premesse, la tavola 5.9 riporta il quadro di sintesi dei minori costi che l'utilizzo di farmaci comporta per il sistema sanitario e per l'economia nel suo complesso. Dalla lettura di tali dati risulta che la riduzione dei costi totali è pari a oltre 11 miliardi di lire per anno, di cui il 55.6% è rappresentato da minori costi sanitari, la maggior parte dei quali risparmiati grazie alle terapie cardiovascolari. Come scritto nei precedenti paragrafi, in assenza di dati certi riferiti al contesto italiano non è stata fornita una stima della riduzione dei costi o è stata fornita solo per alcune voci. Tutto ciò, ovviamente, si traduce in una potenziale sottostima dei benefici generati dall'utilizzo di farmaci.

Relativamente alla comparazione delle stime sulle giornate di lavoro che si sarebbero potute perdere in assenza di trattamenti farmacologici, un primo confronto può essere effettuato sulle malattie cardio-vascolari, che in entrambe le stime ha riguardato la totalità delle patologie appartenenti a quella classe. La tavola 5.10 riporta il quadro complessivo delle stime ottenute. Secondo le stime ottenute con i dati Multiscopo ed assumendo che il valore di una giornata di lavoro per l'economia sia pari a 150,5 euro, le terapie farmacologiche per le patologie cardiovascolari sembrerebbero aver fatto risparmiare nel 2005 un valore pari a quasi 4 miliardi di lire. Utilizzando i dati forniti nello studio dell'European Heart Network (2008) tale valore

scende a circa 2 miliardi di euro, ovvero il 50%. Assumendo che tale valore sia quello corretto, il confronto tra le due stime fornisce una chiara indicazione della possibile sovrastima ottenibile impiegando la metodologia che utilizza i dati della Multiscopo. Assumendo che questa sovrastima sia costante per tutte le patologie considerate, nella colonna "Multiscopo corretta" sono riportati i valori aggiustati dei mancati costi. Ovviamente, nel caso delle patologie cardiovascolari il nuovo valore è, per costruzione, pressoché identico a quello della stima basata sui dati dell' European Heart Network (2008). Relativamente alle patologie dell'apparato respiratorio, la discrepanza esistente anche dopo aver effettuato la correzione, potrebbe essere dovuta all'aver considerato la sola BPCO nella stima basata sugli studi di tipo *CoI*. Tale affermazione è abbastanza ragionevole, visto che l'asma bronchiale è la patologia più diffusa tra quelle dell'apparato respiratorio. Infine, per le malattie psichiche e neuro-degenerative e per i tumori non è stato possibile effettuare confronti per la mancanza di adeguati riferimenti.

Tavola 5.9 - Riepilogo dei maggiori costi evitati grazie alla disponibilità dei farmaci (Italia)

(Miloni di euro per anno)

	CVD	BPCO	Alzheimer	Depressione	Totale
Totale costi sanitari	3.928	649	--	1.856	6.433
Totale costi non sanitari	4.033	180	707	--	4.920
COSTI TOTALI	7.961	829	707	1.856	11.353

Fonte: Nostre elaborazioni su dati vari

Ipotizzando, quindi, che la corretta stima dei mancati costi da perdita di giornate di lavoro sia quella ottenuta a seguito della correzione sopra effettuata, il valore totale dei mancati costi si riduce da circa 9,0 miliardi di euro a circa 4.5 miliardi di euro. Occorre, però, ricordare che tale valore rappresenta quasi certamente una sottostima del reale valore dei costi da perdita di giornate lavorative, visto che non per tutte le patologie considerate è stato possibile ottenere una stima di tali costi e che, nel caso specifico delle patologie psichiche e neuro-degenerative, i costi sono rilevanti.

L'ultimo passaggio consiste quindi nell'integrare i dati sui mancati costi della minore produttività ottenuti utilizzando le informazioni contenute nella Multiscopo (opportunamente corretti) (tavola 5.10) con quelli stimati utilizzando le informazioni tratte dai *CoI* studies (tavola 5.9). Dal confronto tra queste due tavole è possibile notare che l'unica integrazione possibile da fare è quella relativa al caso dell'Alzheimer. Infatti, i costi non sanitari che sono riportati nella tavola 5.9 per l'Alzheimer fanno

riferimento solo ai costi dei *care-giver* e non alla perdita di produttività. In tutti gli altri casi sono già inclusi nelle stime ottenute attraverso i *CoI studies*. In conclusione, al valore di 11,3 miliardi di euro riportati nella tavola 5.9 vanno quindi aggiunti altri 1,08 miliardi di euro come valorizzazione dei mancati costi per patologie psichiche e neuro-degenerative (relative all'Alzheimer), per un totale complessivo di circa 12,4 miliardi di euro all'anno.

Tavola 5.10 - Confronto sul valore delle giornate perse tra le diverse stime (Italia)
(dati ripresi dalle Tavole 5.3 e 5.9; milioni di euro per anno)

Patologie	Tipo di stima		Studi di tipo <i>Cost of Illness</i>
	Multiscopo	Multiscopo corretta	
Cardio-vascolari	3.973,2	1.986,6	1.985,0
Respiratorie	2.769,2	1.384,6	--
- BPCO			180,4
- Asma			--
- Altre			--
Psichiche e Neuro Degenerative			
- Alzheimer	2.152,2	1.076,1	--
- Parkinson			--
- Depressione			--
Tumori	165,6	82,8	--
Totale	9.060,1	4.530,1	2.165,4

Fonte: Nostre elaborazioni su dati vari

5.3 Le stime per il futuro

L'ultimo aspetto fondamentale su cui investigare è quello relativo all'evoluzione di questi mancati costi nel futuro. Infatti, come ampiamente ricordato nei precedenti capitoli, la popolazione italiana invecchia rapidamente, con un picco che verrà registrato tra il 2030 ed il 2040. La natura stessa delle patologie scelte suggerisce che l'eventuale presenza di effetti benefici dovuti al consumo di farmaci sarà destinata ad aumentare nel tempo solo per l'effetto demografico.

Una semplice simulazione, ottenuta a partire dai dati di *benchmark* presentati nel capitolo 4, ha permesso di valutare il ruolo dei farmaci sul contenimento della spesa sanitaria futura sotto l'ipotesi che la capacità terapeutica rimanga immutata al 2005.

Come è possibile vedere dal grafico riportato nella figura 5.1, se per ipotesi a partire dal 2005 fossero venuti a mancare i farmaci utilizzati per il trattamento delle sole patologie riportate nella tavola 5.10 con l'esclusione dei tumori, la spesa sanitaria

pubblica si sarebbe attestata su un sentiero più elevato e sarebbe aumentata di circa il 6% nel 2005, del 10% nel 2025, fino ad arrivare ad un +16% nel 2040 (al lordo, ovviamente, della riduzione della spesa per medicinali).

Secondo le nostre stime, l'utilizzo dei farmaci per tali patologie consente un risparmio in termini di Pil pari allo 0,4% nel 2005, che sale fino all'1,3% nel 2040, per sperimentare successivamente una leggera diminuzione (cfr. figura 5.2).

Figura 5.1 - Profilo della spesa sanitaria pubblica "con" e "senza" terapie farmacologiche

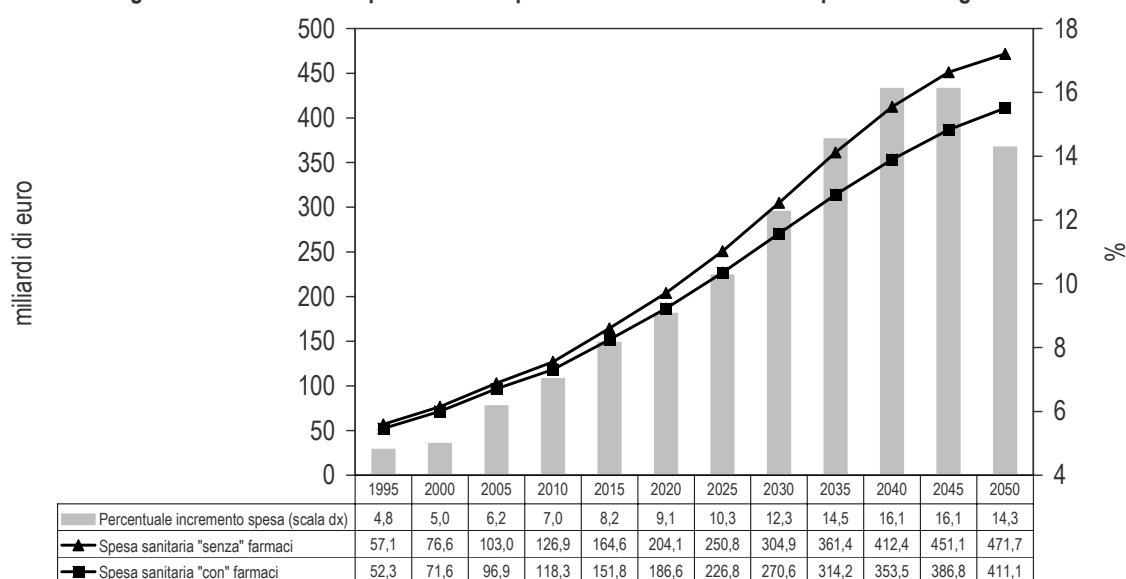
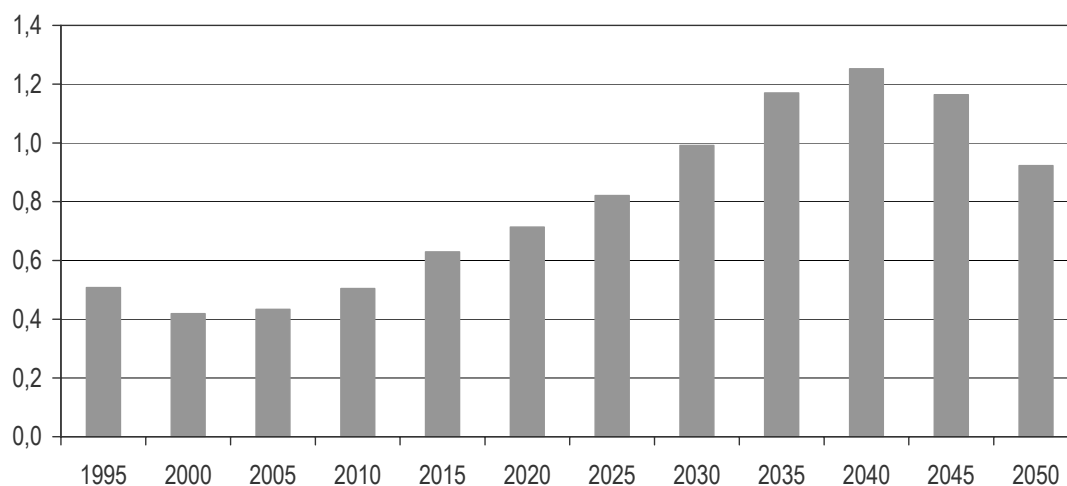


Figura 5.2. Profilo dei risparmi della spesa sanitaria pubblica "con" e "senza" terapie farmacologiche (in % del Pil)



6. CONCLUSIONI

Questo studio rappresenta il primo tentativo fatto in Italia di provare a fornire una stima aggregata degli effetti positivi che il consumo di farmaci può avere sul sistema sanitario e su quello economico più in generale.

I risultati ottenuti forniscono una visione decisamente opposta a quella che negli ultimi anni si è imposta all'attenzione dei *policy makers* e dei media. Limitando le analisi ad alcune delle principali malattie croniche che oggi affliggono le popolazioni di tutti i paesi maggiormente industrializzati, si è giunti ad una stima cautelativa di mancati costi, per il settore sanitario e per l'economia nel suo insieme, di oltre 12 miliardi di euro all'anno nel 2006. Assumendo come data la tecnologia disponibile nel 2006, le simulazioni che abbiamo condotto fino all'anno 2050 dimostrano che tale valore potrebbe essere notevolmente più elevato negli anni futuri a causa dell'evolvere della popolazione anziana, fino a rappresentare il 16% del valore della presunta spesa sanitaria pubblica nel 2040.

Chiaramente, da parte di chi ha curato questo Rapporto non esiste assolutamente la presunzione di immaginare che tale valore possa rappresentare una stima definitiva del risparmio per il sistema economico derivante dall'utilizzo dei farmaci, essendo tale stima condizionata ad una serie di assunzioni di partenza che sono sicuramente migliorabili potendo disporre di informazioni migliori. Va, però, messo in evidenza che se approssimazioni sono state adottate, queste sono tutte tendenti a generare una stima per difetto e non per eccesso. Inoltre, come ulteriore testimonianza dell'attendibilità di queste stime, va considerato che il dato ottenuto per l'Italia risulta essere in linea con molti studi ottenuti in altri paesi; studi che hanno sempre e comunque evidenziato che i benefici provenienti dall'utilizzo di farmaci superano abbondantemente i costi.

Riteniamo quindi che questi risultati possano essere la migliore evidenza per cominciare a discutere in modo più informato sul fatto di dover considerare la spesa sanitaria, e quella farmaceutica in particolare, come spesa per investimenti e non solo come spesa corrente.

BIBLIOGRAFIA

- Amaddeo P, Bonizzato P, Tansella M (1997), *Valutare i Costi in Psichiatria*, Il Pensiero Scientifico Editore, Roma.
- Antonanzas F., Rive B., Badenas J.M., Gomez-Lus S. e C. Guilhaume (2006), Cost-effectiveness of memantine in community-based Alzheimer's disease patients: an adaptation in Spain, *Eur J Health Econ* 7:137-144.
- Atella V., Rosati F. C. (2002): "Spesa, equità e politiche sanitarie in Italia negli anni '90: quali insegnamenti per il futuro," *Politica Sanitaria*, Anno 3, n. 1, p. 3-17.
- Atella V. and the TECH Investigators (2003): The relationship between health policies, medical technology trend, and outcomes: A perspective from the TECH Global Research Network, in "*What is Best and at What Cost: A Disease-Based Approach to Comparing Health Systems*", OECD: Paris, France.
- Atella V. e Cincotti F. (2008), La spesa sanitaria ed il quadro macroeconomico, in "*La sanità in controluce*" edito dalla Fondazione Farmafactoring, Franco Angeli, Roma, di prossima pubblicazione.
- Carta MG, Kovess V, Hardoy MC, Morosini P, Murgia S, Carpiello B (2002), Psychiatric disorders in Sardinian immigrants to Paris: a comparison with Parisians and Sardinian residents in Sardinia, *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 37: 112-117.
- Carta M. G. , Hardoy M.C., Kovess V., Dell'Osso L., e B. Carpiello (2003) Could health care costs for depression be decreased if the disorder were correctly diagnosed and treated?, *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 38 : 490-492.
- Casentino M., Martignoni E., Michielotto D., Calandrella D., Riboldazzi G., Pacchetti C., Frigo G., Nappi G., e S. Lecchini (2005), Medical healthcare use in Parkinson's disease: survey in a cohort of ambulatory patients in Italy, *BMC Health Services Research*, 5:26
- Censis (2007), *I costi sociali ed economici della malattia di Alzheimer: cosa è cambiato? Sintesi*, Roma.
- Confindustria (2007), *L'andamento della filiera della salute nel periodo 2004-2006*, Roma.
- Cutler, D. (2005), *Your Money or your life: strong medicine for America's health care system*. Oxford, England: Oxford University Press.

- Dal Negro, R.W., Tognella, S., Tosatto, R., Dionisi, M., Turco, P., Donner, C.F. (2008). Costs of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy: The SIRIO study (Social Impact of Respiratory Integrated Outcomes). *Respiratory Medicine* (2008), Vol. 102, pp. 92-101.
- European Heart Network (2008), European cardiovascular disease statistics, British Heart Foundation Health Promotion Research Group, Department of Public Health, University of Oxford.
- Farindustria (2007), *Indicartori farmaceutici*, Roma
- Getsios D., Caro, J.J., Caro, G., Ishak, K., and the AHEAD Study Group (2001), Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD) Galantamine treatment in Canada, *Neurology*, 57:972-978
- Greenberg PE, Birnbaum H (2000), The workplace burden of Depression, *TEN*, 2:37-40.
- ISTAT (2007a), *Condizioni di salute, fattori di rischio e ricorso ai servizi sanitari – Anno 2005*, Nota per la stampa, 2 marzo 2007
- ISTAT (2007b), *Indicatori demografici – anno 2006*, Nota informativa, 26 marzo 2007
- ISTAT (2007c), *Stime preliminari della mortalità per causa nelle regioni italiane – Anno 2004*, Collana Informazioni.
- Jamison D. T., Breman J. G., Measham A. R., Alleyne G., Claeson M., Evans D. B., Jha P., Mills A., Musgrove P. (edit., 2006), *Disease Control Priorities in Developing Countries*, World Bank and Oxford University Press.
- Katzelnick DJ, Koback KA, Greist GH (1997), Effect of primary care treatment of Depression on service use by patients with high medical expenditures, *Psychiatr Serv* 48:59-64
- Lichtenberg F.R. (2008), Have newer cardiovascular drugs reduced hospitalization? Evidence from longitudinal country-level data on 20 OECD countries, 1995-2003. NBER Working Paper 14008, <http://www.nber.org/papers/w14008>
- Loveman E., Green, C., Kirby, J., Takeda, A., Picot, J., Payne E., and A. Clegg (2006), The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease, *Health Technology Assessment*, Vol. 10: No. 1.
- Martignoni E., Godi L., Citterio A., Zangaglia R., Riboldazzi G., Calandrella D., Pacchetti C., Nappi G. and the Parkinson's Disease Comorbidity Study Group (2004), Comorbid disorders and hospitalisation in Parkinson's disease: a prospective study, *Neurological Sciences*, 25, pp.:66-71.

- Miller GE, Moeller JF, Stafford RS (2005). "New cardiovascular drugs: patterns of use and association with non-drug health expenditures." *Inquiry*. 2005-2006 Winter; 42(4): 397-412.
- Ministero dell'Economia (2007), *Libro verde sulla spesa pubblica. Spendere meglio: alcune prime indicazioni*, IPS, Roma.
- Ministero dell'Economia-Dipartimento della Ragioneria Generale dello Stato (2007), *Le tendenze di medio-lungo periodo del sistema pensionistico e socio-sanitario*, Roma.
- Ministero dell'Economia (2007), *Relazione Generale sulla Situazione Economica del Paese*, IPS, Roma.
- Ministero della Salute (2008a), *Relazione sullo stato sanitario del paese 2005-2006*.
- Ministero della Salute (2008b), *Rapporto annuale sulla attività di ricovero ospedaliero – Anno 2005*.
- Murphy K. M., Topel R. H. (2005), The Value of Health and Longevity, NBER Working Paper n. W11405.
- Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali – OSMED (2008), *L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto nazionale anno 2007*, Roma, 2008.
- Plosker G.L. e K.A. Lyseng-Williamson (2005), Memantine: A Pharmacoeconomic Review of its Use in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease, *Pharmacoeconomics*. 23(2):193-206.
- Rupp A (1995), The economic consequences of not treating Depression, *Br J Psychiatry*, 166 (Suppl 2):29–33.
- Simon GE, Von Korf M, Barlow W (1995), Health care costs of primary care patients with recognized Depression, *Arch Gen Psychiatry*, 52:850–856.
- Suhrcke M, McKee M, Sauto Arce R, Tsoleva S, Mortensen J. (2005), The contribution of health to the economy in the European Union. Brussels: European Commission.
- Von Korff M, Katon W, Bush T (1998), Treatment costs, cost offset and cost effectiveness of collaborative management of Depression, *Psychosom Med*, 60:143–149.
- Ward A., Caro, J. J., Getsios, D., Ishak, K., O'Brien J. e R. Bullock for the AHEAD Study Group (2003), Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD): treatment with galantamine in the UK, *Int J Geriatr Psychiatry*, 18: 740–747.