


# Cost-description and multiple imputation of missing values: the *SAT*isfaction and adherence to COPD treatment (SAT) study

Global & Regional Health Technology Assessment  
Volume XX: 1–16  
© The Author(s) 2018  
Reprints and permissions:  
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/2284240318788877  
journals.sagepub.com/home/grh  


Carlo Lazzaro<sup>1</sup> , Fabiano Di Marco<sup>2</sup>, Nicola Scichilone<sup>3</sup>, Fulvio Braido<sup>4</sup>, Marco Contoli<sup>5</sup>, Paola Rogliani<sup>6</sup>, Pierachille Santus<sup>7</sup>, Valentina Acciai<sup>8</sup>, Carla Scognamillo<sup>8</sup>, Irene Olivi<sup>8</sup> and Angelo Guido Corsico<sup>9</sup>

## Abstract

**Aim:** This article reports on a retrospective quarterly cost description (CD) performed on 401 patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at enrolment in the national, multicenter, noninterventional SATisfaction and adherence to COPD treatment (SAT) study.

**Methods:** Examined from the perspective of the Italian National Health Service, health care resources were costed via published sources and expressed in euro (€) 2017 on a per patient basis. Incomplete data were addressed via multiple imputation (MI) with 20 completed datasets.

**Results:** 384 patients were evaluable (moderate COPD: 76.00%). Most patients (61.47%) reported no COPD exacerbations during the year before the enrolment. Under Available Case Analysis the mean quarterly cost was €328.59 (standard deviation – SD: €537.25); 187 patients (48.69%) reported missing completely at random (MCAR) or missing at random (MAR) data. Their mean quarterly cost (€191.30; SD: €356.86) was significantly lower (bootstrap p-value < 0.0001) than that of patients with complete data (€458.90; SD: €638.85). Under MI the mean quarterly cost reached €662.48 (SD: €1476.03). Oxygen therapy (265.73; SD: €807.19) and drugs (€179.27; SD: €103.49) added up to 67.17% of the total quarterly cost. The mean quarterly cost for ICS/LABA/LAMA drugs (€295.03; SD: €64.48) was 64.57% higher than the overall mean quarterly cost for drugs. The difference between mean quarterly cost for severe and moderate BPCO patients was +179.90%.

**Conclusions:** Preliminary results of the SAT study highlight the need to further investigate appropriate and sustainable drug treatment for moderate and severe COPD. MI increases the reliability of CD estimates when MCAR and MAR data are taken into account.

## Keywords

COPD, Italy, SAT study, cost description, multiple imputation

Date received: 11 April 2018; revised: 7 June 2018; accepted: 25 June 2018

<sup>1</sup>Studio di Economia Sanitaria, Milano, Italia

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

<sup>3</sup>Dipartimento di Medicina, Pneumologia, Fisiologia e Nutrizione Umana Università degli Studi di Palermo, Palermo, Italia

<sup>4</sup>Dipartimento Medicina Interna, Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio e Allergologia - Ospedale S. Martino, Genova, Italia

<sup>5</sup>Pneumologia Azienda Universitaria-Ospedaliera, Ferrara, Italia

<sup>6</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale e Chirurgia Università di Roma "Tor Vergata", Roma, Italia

<sup>7</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche 'L. Sacco' (DIBIC), Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

<sup>8</sup>Boehringer-Ingelheim S.p.A, Milano, Italia

<sup>9</sup>Struttura Complessa Pneumologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

## Corresponding author:

Carlo Lazzaro, Studio di Economia Sanitaria, Via Stefanardo da Vimercate, 19, I-20128 Milan, Italy.  
Email: carlo.lazzaro@tiscalinet.it



## Introduzione

Con 3 milioni di decessi totalizzati nel corso del 2012 (6% di tutti i decessi), la broncopneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO) costituisce la quarta causa di mortalità nel mondo.<sup>1,2</sup> In Italia, la prevalenza della BPCO, non stratificata per fasce di età, si attesta intorno al 4,5%.<sup>3</sup> La BPCO è caratterizzata da sintomi respiratori persistenti e limitazione al flusso aereo.<sup>2</sup> Tra i principali fattori di rischio della BPCO si annoverano il fumo di sigaretta e gli inquinanti ambientali, seguiti da fattori genetici, familiarità ed anamnesi di infezioni delle basse vie respiratorie contratte durante l'infanzia.<sup>2,4</sup>

La diagnosi di BPCO si avvale della spirometria: il riscontro di un rapporto *forced expiratory volume in 1 second* (FEV<sub>1</sub>)/*forced vital capacity* (FVC) < 0,70 post-broncodilatatore conferma la malattia in pazienti con sintomi ed esposizione ad agenti nocivi coerenti con un quadro di BPCO,<sup>5</sup> definito grave se, al precedente parametro respiratorio, si associa un FEV<sub>1</sub> < 50% del predetto.<sup>2</sup> La terapia della patologia prevede la cessazione dal tabagismo, la somministrazione di corticosteroidi, broncodilatatori, antibiotici, mucolitici ed ossigenoterapia.<sup>6</sup> Il costo della BPCO è destinato ad aumentare in futuro, a motivo della persistente esposizione ai fattori di rischio e dell'aumento nell'aspettativa di vita della popolazione.<sup>2</sup>

Adottando la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) del nostro Paese, pregresse esperienze di ricerca hanno evidenziato che il costo annuo della BPCO, espresso a valori riferiti al periodo 2003-2004, oscilla tra €1.040<sup>6</sup> a €6.700,<sup>7</sup> in funzione, principalmente, del numero e della gravità degli episodi di riacutizzazione, che possono aumentare sin del 54% il costo della fase di mantenimento della patologia.<sup>8</sup>

## Obiettivo

Il presente manoscritto riporta la descrizione dei costi<sup>9</sup> trimestrali totalizzati dai pazienti affetti da BPCO moderata o grave, calcolati retrospettivamente sulla base del consumo di risorse sanitarie riferito dal paziente in occasione della visita di arruolamento prevista dal protocollo dello studio osservazionale, nazionale, multicentrico *SAT*isfaction and adherence to COPD treatment (SAT).<sup>10</sup>

## Materiali e metodi

### Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti

Sono state esaminate le variabili demografiche (sesso; razza; stato civile; situazione abitativa; livello di istruzione; stato occupazionale; ubicazione geografica) e cliniche (tabagismo; parametri respiratori; presenza e numero di patologie concomitanti; numero di riacutizzazioni di BPCO avvenute nel corso dell'ultimo

anno, ad eccezione dei tre mesi precedenti l'arruolamento; gravità della patologia) relative a 384 pazienti valutabili su 401 arruolati (pari al 95,76% del totale), sottoposti, previo consenso informato e nel rispetto della dichiarazione di Helsinki, alla prima visita prevista dal protocollo dello studio SAT presso i 20 centri partecipanti all'indagine (Nord: 11; Centro: 3; Sud: 6; strutture ospedaliere pubbliche: 18; strutture ospedaliere private accreditate: 2), previa approvazione, da parte dei rispettivi comitati etici, della metodologia e delle finalità dell'esperienza di ricerca (Tabella MS1). Secondo il protocollo dello studio SAT, nei tre mesi precedenti l'arruolamento i pazienti dovevano essere in trattamento farmacologico stabile per la BPCO e non dovevano aver avuto riacutizzazioni di BPCO.

Una riacutizzazione è stata definita come un aumento o nuova insorgenza di almeno un sintomo (tosse, espettorato, respiro sibilante, dispnea o oppressione toracica) per una durata di almeno tre giorni e che porta a iniziare un trattamento con steroidi sistemici e/o antibiotici (esacerbazione moderata) o al ricovero in ospedale (grave esacerbazione).

### Identificazione e quantificazione delle risorse

Sono state identificate e quantificate le risorse sanitarie il cui consumo, riferito dai pazienti, nel trimestre precedente alla visita di arruolamento nello studio SAT, fosse attribuibile esclusivamente a BPCO. Per la diagnosi di BPCO è stato considerato necessario un rapporto post-broncodilatatore di FEV<sub>1</sub>/FVC < 70% alla spirometria. La gravità dell'ostruzione al flusso aereo nella BPCO è classificata spirometricamente come lieve quando FEV<sub>1</sub> > 80% predetto, di media gravità quando 50% < FEV<sub>1</sub> < 80% del predetto, grave quando 30% < FEV<sub>1</sub> < 50% del predetto, molto grave quando FEV<sub>1</sub> < 30% del predetto.

Le terapie farmacologiche attive prescritte ai pazienti sono state suddivise in 10 schemi di trattamento farmacologico (Altro; *inhaled corticosteroids* [ICS]; *long-acting beta-agonists* [LABA]; *long-acting muscarinic antagonists* [LAMA]; *short-acting beta-agonists* [SABA]; *short-acting muscarinic antagonists* [SAMA] e le associazioni: ICS/LABA; ICS/LABA/LAMA; LABA/LAMA; SAMA/SABA). Sono stati inoltre calcolati i volumi di ossigeno consumati dai pazienti con ossigenoterapia attiva al momento della prima visita. I ricoveri ospedalieri sono stati stratificati per regime di erogazione (ordinario e diurno). Sono stati infine quantificati gli accessi in Pronto Soccorso (PS), le visite ambulatoriali eseguite da parte degli specialisti e del medico di medicina generale (MMG), così come gli accertamenti laboratoristici, strumentali e per immagini.

Al fine di contemplare la presenza di anno bisestile, la durata del trimestre è stata approssimata a  $(365,25/4) = 91,31$  giorni.<sup>11</sup>

## Modello di valutazione economica dei programmi sanitari utilizzato

Adottando la prospettiva del SSN, è stata condotta una valutazione economica dei programmi sanitari del tipo descrizione dei costi.<sup>9</sup>

### Valorizzazione delle risorse

I costi delle risorse di carattere sanitario di pertinenza del SSN, stratificati per gravità della patologia, sono espressi in euro (€), a valori 2017, per paziente.

Terapie farmacologiche ed ossigenoterapia sono state monetizzate utilizzando fonti liberamente accessibili,<sup>12,13</sup> considerando la configurazione di prezzo al pubblico (Tabelle MS2-MS5). Per il calcolo del costo delle terapie farmacologiche, si è moltiplicato il prezzo al pubblico per unità posologica per somministrazione per il numero di somministrazioni giornaliere e per la durata del ciclo terapeutico, espresso in giorni. Nel caso di somministrazioni di farmaci definite *on demand*, si è ipotizzato che queste avvenissero nella misura di una al giorno.

Sono state inoltre monetizzate le risorse sanitarie necessarie all'effettuazione delle somministrazioni delle terapie farmacologiche per via endovenosa (Tabella MS6),<sup>14</sup> poiché le restanti somministrazioni per via inalatoria e *per os*, richiedendo il solo impegno temporale del paziente (ed, eventualmente, di un *care-giver*) risultano estranee alla prospettiva del SSN.

Il costo dell'ossigenoterapia è stato calcolato moltiplicando il prezzo unitario al litro dell'ossigeno per il volume di litri erogati al minuto, per le ore giornaliere di ossigenoterapia, per la durata dell'ossigenoterapia, espressa in giorni.

Per valorizzare ciascun episodio di ricovero ospedaliero si è fatto riferimento ai codici *Diagnosis-Related Group* (DRG), con e senza complicanze e/o comorbidità, riportati nella versione più recente disponibile del tariffario nazionale,<sup>15,16</sup> eventualmente integrati dalla casistica dettagliata nel più recente rapporto nazionale relativo alle schede di dimissione ospedaliera classificate per codice DRG (Tabella MS6).<sup>17</sup>

Gli accessi in PS sono stati valorizzati tramite l'unico riferimento ufficiale disponibile (Tabella MS6).<sup>18</sup>

Le visite effettuate presso l'ambulatorio del MMG sono state monetizzate facendo ricorso all'accordo nazionale di rimborso dell'attività di tale professionista,<sup>19</sup> mentre le visite specialistiche, gli accertamenti laboratoristici, strumentali e per immagini sono stati valorizzati utilizzando la versione più recente accessibile del revisore del nomenclatore tariffario nazionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Tabella MS7).<sup>20</sup>

### Analisi statistica

**Statistiche descrittive.** Per le variabili continue sono state calcolate media e deviazione standard (DS).<sup>21</sup> Per le

variabili binarie sono state riportate le frequenze assolute e relative. Se non diversamente indicato, le statistiche descrittive si riferiscono ai pazienti.

**Valori mancanti e troncati a sinistra.** L'estratto del database relativo allo studio SAT utilizzato per la descrizione dei costi trimestrali alla visita di arruolamento si compone di 54 variabili, riferite ai 384 pazienti valutabili. Tuttavia, non tutte le variabili presentavano dati completi: per alcune di esse, la proporzione dei valori mancanti (*missing values*)<sup>22-30</sup> variava tra 0,26% e 22,92% (Tabelle 1-4).

Inoltre, per alcuni pazienti terapie farmacologiche ed ossigenoterapia attive terminavano prima del trimestre di osservazione, tipicamente perché all'assistito era stata prescritta la sospensione dell'ossigenoterapia o una sostituzione di principio attivo: tali dati sono stati considerati troncati a sinistra (*left-truncated*).<sup>26,29,30</sup>

Poiché, ai fini della loro gestione, i dati *left-truncated* sono assimilabili ai dati mancanti,<sup>29,30</sup> ci si riferirà a entrambe le tipologie con il termine di dati incompleti.<sup>25</sup>

Come raccomandato dalla letteratura,<sup>23-25,29</sup> per ciascuna delle variabili caratterizzate da dati incompleti ne è stato determinato il meccanismo e il modello caratterizzante.

Sulla base del meccanismo, i dati incompleti si definiscono:<sup>22-25,27,29</sup>

- *missing completely at random* (MCAR) quando la causa del dato incompleto è da attribuirsi ad un parametro non correlato né ai dati osservati, né a quelli non osservati (es: occasionale dimenticanza, da parte di un determinato paziente, di presentarsi alla visita di controllo). In sostanza, i dati MCAR costituiscono un campione casuale dei dati osservati. Occorre tuttavia notare che, fatto salvo il contemporaneo verificarsi di condizioni assai restrittive,<sup>23</sup> anche la presenza di dati MCAR genera statistiche imprecise;
- *missing at random* (MAR) quando la causa del dato incompleto è da attribuirsi ai dati osservati, ma non a quelli non osservati (es: il paziente per il quale è stato registrato un livello insoddisfacente di un determinato parametro respiratorio alla visita di arruolamento non si presenta alla visita di controllo ma, stratificando per la variabile osservata sesso dei pazienti, la differenza tra dati completi ed incompleti non raggiunge la significatività statistica). Una tipologia di dati MAR si caratterizza per *covariate-dependent missingness* (CDM);<sup>28,29,31</sup>
- *missing not at random* (MNAR) quando la causa del dato incompleto è da attribuirsi in primo luogo ai dati non osservati e, talvolta, anche a quelli osservati (es: a motivo degli eventi avversi invalidanti causati da un determinata terapia farmacologica attiva, non misurati nello studio clinico, il paziente non si presenta alla visita di controllo).

Mentre esistono test formali per indagare se il meccanismo causa del dato incompleto è MCAR o MAR CDM,<sup>24,27,29,31,32</sup> non è possibile determinare analiticamente se quest'ultimo sia, invece, MNAR.

Inoltre, i dati incompleti possono essere classificati in due modelli principali:<sup>22,24,29</sup>

- monotonici, che si verificano allorché, ordinando una serie di variabili in ordine decrescente per frequenza di dati mancanti, ciascuna variabile contiene valori mancanti se anche la precedente variabile contiene valori mancanti;
- non monotonici, caratterizzati dall'impossibilità di sistematizzare i dati mancanti secondo un criterio preordinato.

*Imputazione multipla.* Mentre per la gestione dei dati MNAR sono raccomandati i modelli di selezione<sup>33</sup> e i *pattern mixture models*,<sup>24,28,29,34</sup> per i dati MAR e, in subordine, MCAR, l'imputazione multipla (IM), recepita anche da alcuni contributi di letteratura dedicati alla valutazione economica dei programmi sanitari,<sup>35-39</sup> costituisce la metodologia di elezione,<sup>23-25,27-29,40</sup> che presenta, peraltro, risultati superiori a quelli ottenibili con approcci fondati sulla massima verosimiglianza.<sup>25</sup>

Al contrario, l'esclusione dei dati incompleti, attuata limitando le statistiche ai casi completi (*Complete Case Analysis* – CCA) o disponibili (*Available Case Analysis* – ACA),<sup>24</sup> cioè ad un sottocampione, non necessariamente casuale e rappresentativo, del *database* originale, comporta un utilizzo inefficiente delle risorse dedicate alla raccolta dei dati e favorisce l'elaborazione di statistiche caratterizzate, di norma, da stime imprecise di media e, soprattutto, varianza.<sup>23-25,29</sup>

Mediante modelli di regressione di interpretazione frequentista o, bayesiana,<sup>27,41</sup> l'IM permette la creazione di più copie complete (da 5 a 50; più frequentemente 20)<sup>42,43</sup> del *database* originario caratterizzato da dati incompleti, che inglobano, nelle misure di tendenza centrale e di dispersione delle successive statistiche, l'incertezza derivante dalla selezione casuale di valori plausibili in sostituzione di quelli non più recuperabili dalla ricerca empirica.<sup>24,25,29</sup>

L'IM si è articolata nelle seguenti fasi:<sup>24,25,27-29</sup>

- determinazione, per ciascuna variabile avente dati incompleti, del meccanismo e del modello relativi alla *missingness*;
- sviluppo di modelli di IM coerenti con quanto al punto precedente. Si sono privilegiati modelli di imputazione “a catena” (*chained*)<sup>24,25,27-29</sup> lineari, logistici binari, logistici multipli, ordinati e non ordinati, o per dati interi (regressione di Poisson o, in caso di sovradisersione di quest'ultima, binomiale negativa).<sup>44</sup>

Per la totalità dei modelli di IM si sono utilizzati, quali predittori, le seguenti variabili complete, di carattere demografico (sesso; razza; età all'arruolamento ed alla diagnosi di BPCO, espresse in anni) e clinico (durata BPCO dalla diagnosi, espressa in anni).

La variabile demografica definita ubicazione geografica dei pazienti, ancorché completa, non è stata impiegata quale predittore, a causa dell'evidente differenza del numero di pazienti arruolati nelle diverse macroregioni del nostro Paese.

La medesima ragione ha informato l'esclusione, dal novero dei predittori, dei centri pneumologici ai quali i pazienti afferivano.

Infine, la variabile clinica completa definita tabagismo, precedentemente inclusa tra i predittori, è stata poi abbandonata poiché predittore perfetto della totalità dei dati binari in una o più delle 20 imputazioni.

Ai suddetti predittori si sono aggiunti, quali variabili ausiliarie:<sup>28,29</sup> flusso al minuto di ossigeno e durata espressa in ore giornaliere (per IM ossigenoterapia); classe terapeutica e nome principio attivo molecola (per IM terapie farmacologiche);

- realizzazione, per ciascun modello di imputazione di 20 *database* completi (M);
- calcolo di media e DS per le variabili di interesse per ciascuno dei 20 M;
- calcolo di media e DS *pooled* sui 20 M secondo la regola di Rubin,<sup>23-25,35,41,45</sup> dettagliata come di seguito:

- a) stima della media ( $\theta$ ) dei valori imputati:

$$\hat{\theta} = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \hat{\theta}_i$$

- b) stima della varianza ( $\hat{var}(\hat{\theta})$ ) dei valori imputati:

$$\hat{var}(\hat{\theta}) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \hat{var}(\hat{\theta}_i) + \left(1 + \frac{1}{M}\right) \left(\frac{1}{M-1}\right) \sum_{i=1}^M (\hat{\theta}_i - \hat{\theta})^2$$

Il primo termine dell'equazione a destra del segno di uguale si riferisce alla varianza di ciascuno dei 20 *database* completi (*within variance*), mentre il secondo termine dell'equazione si riferisce alla varianza tra i 20 M (*between variance*).<sup>45</sup>

Infine, il termine  $\left(1 + \frac{1}{M}\right)$  rappresenta un fattore di correzione per il numero finito di M.<sup>24,45</sup>

Sebbene l'IM sia principalmente utilizzata a supporto di analisi inferenziale,<sup>24</sup> i principi metodologici che la informano permangono validi anche per le statistiche descrittive,<sup>35</sup> precisando che, in questo caso, non essendovi

inferenza su alcun parametro, la varianza si riduce alla media delle varianze registrate in ciascuno dei *database* imputati.<sup>35</sup>

L'IM è stata preceduta da un *bootstrap test* a varianze disuguali (10.000 estrazioni con reintroduzione),<sup>46-48</sup> per confrontare, con riferimento alla CCA, i costi trimestrali totalizzati, rispettivamente, dai pazienti con e senza dati incompleti.

Le analisi statistiche sono state supportate dal software Stata<sup>tm</sup>/SE versione 14.2 per Windows<sup>®</sup> 2010 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Medie e DS *pooled* sui 20 *database* imputati sono state calcolate con il programma non ufficiale di Stata -misum-.<sup>49</sup>

## Risultati

Sono stati riportati i risultati relativi sia all'ACA, sia all'IM, al fine di facilitare il confronto tra i due approcci (**Tablelle 1-4; Figura 1**). Sono stati inoltre indicati meccanismo e modello relativi ai dati incompleti, così come la rilevanza di questi ultimi quali predittori dell'IM e/o addendi della descrizione dei costi (**Tablelle 1-4**).

### Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti

Considerando le variabili demografiche complete, la maggioranza dei 384 pazienti valutabili è di sesso maschile (287 pazienti, pari al 74,74% del campione), razza caucasica/bianca (383 pazienti, pari al 99,74% del campione), riporta un'età media pari a 71,63 anni (DS: 7,71) e proviene dal Nord Italia (227 pazienti, pari al 59,11% del campione) (Tabella 1).

Le restanti variabili demografiche sono gravate da una proporzione di dati MCAR (*p-value* test di Little dati MCAR vs dati MAR = 0,8579), sia monotonici che non monotonici, compresa tra 11,72% (situazione occupazionale) e 19,53% (livello di istruzione).

L'IM permette di stimare che la maggioranza dei 384 pazienti è coniugato/a o convivente (296 pazienti, pari al 77,03% del campione), vive in famiglia (318 pazienti, pari all'82,70% del campione), ha conseguito il diploma di scuola elementare (163 pazienti, pari al 42,40% del campione) ed è pensionato (315 pazienti, pari al 81,94% del campione).

Per quanto concerne le variabili cliniche con dati completi, la maggioranza dei pazienti è composta da ex-fumatori (272 pazienti, pari al 70,83% del campione), presenta un'età media alla diagnosi di BPCO pari a 65,08 anni (DS: 9,51) ed una durata media di malattia che raggiunge 6,55 anni (DS: 6,78) (Tabella 2).

Le altre variabili cliniche presentano una proporzione di dati MCAR (*p-value* test di Little dati MCAR vs dati MAR = 0,1651) o MAR (*p-value* regressione logistica = 0,1895), monotonici e non monotonici, variabile tra 1,04%

(numero pazienti con 1 o più patologie concomitanti a BPCO pregresse o in atto) e 19,53% (durata tabagismo).

L'IM ha consentito di stimare che la durata media del tabagismo, per fumatori ed ex-fumatori, eguaglia 41,90 anni (DS: 12,73), con un consumo medio di pacchetti di sigarette/anno pari a 44,25 (DS: 29,43) e che la maggioranza dei pazienti non ha subito riacutizzazioni di BPCO nel corso dell'anno precedente all'arruolamento nello studio SAT (236 pazienti, pari al 61,47% del campione), è affetta da 3 patologie concomitanti a BPCO, pregresse o in atto (94 pazienti, pari al 24,44% del campione), registra valori medi di FEV1 e FVC pari, rispettivamente a 1,58 litri (DS: 0,65) ed a 3,07 litri (DS: 5,17) e valori medi di FEV1 predetto e FEV1/FVC che eguagliano, rispettivamente, il 62,23% (DS: 21,33%) ed il 62,23% (DS: 17,71%) ed è affetta da BPCO moderata (292 pazienti, pari al 76,00% del campione); il restante 24% dei pazienti è affetto da BPCO grave.

### Identificazione e quantificazione delle risorse

**Terapie farmacologiche ed ossigenoterapia.** La maggioranza delle terapie farmacologiche è somministrata per finalità di mantenimento della BPCO (Tabella 3; Figura 1).

Nonostante il 76% del campione presenti BPCO moderata, per la quale la terapia di combinazione con tre molecole non era indicata né al momento dell'arruolamento, né secondo le linee-guida internazionali relative alla gestione del paziente affetto da BPCO (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2017), l'IM permette di apprezzare che l'associazione estemporanea di ICS/LABA/LAMA rappresenta lo schema di trattamento farmacologico maggiormente prescritto (108 pazienti, pari al 28,13% del campione), con una durata media della terapia che raggiunge 90,12 giorni (DS: 4,06) (Tabella 3).

Gli schemi di trattamento farmacologico al bisogno sono caratterizzati da dati completi e comprendono SAMA (1 paziente, pari allo 0,26% del campione) e SAMA/SABA (2 pazienti, pari allo 0,52% del campione); per entrambe, la durata media della terapia è pari a 91,31 giorni (cioè ad un trimestre). I rimanenti schemi di trattamento farmacologico presentano dati MAR (*p-value* test di Little dati CDM vs dati non CDM = 0,2510) non monotonici. Complessivamente, la durata media delle terapie farmacologiche eguaglia 79,23 giorni (DS; 29,50).

Infine, tra le variabili originariamente caratterizzate da dati incompleti, si riscontra il ricorso all'ossigenoterapia (60 pazienti, pari al 15,63 del campione), con consumo medio di 158.630,70 litri di ossigeno (DS: 123.728,70) e durata media di 89,74 giorni (DS: 7,20) (Tabella 4).

**Risorse sanitarie diverse da terapie farmacologiche ed ossigenoterapia.** Tra le variabili con dati completi, il maggiore consumo di risorse sanitarie (24 pazienti, pari al 6,25% del

**Tabella 1.** Caratteristiche demografiche pazienti.

Variabili	ACA <sup>a</sup>	IM <sup>a</sup>	Tipologia missingness (p-value)	Modello missingness	Rilevanza per descrizione costi	Predittore per IM
<b>Sesso n (%)</b>						
Femminile	97 (25,26)	97 (25,26)	-	-	No	Si
Maschile	287 (74,74)	287 (74,74)				
Missing <sup>b</sup>	0 (0,00)	0 (0,00)				
<b>Razza n (%)</b>						
Caucasica/bianca	383 (99,74)	383 (99,74)	-	-	No	Si
Nera	1 (0,26)	1 (0,26)				
Missing <sup>b</sup>	0 (0,00)	0 (0,00)				
<b>Età (anni) Media (DS)</b>						
Si	384 (100)	384 (100)				
No	0 (0,00)	0 (0,00)				
Missing <sup>b</sup>	0 (0,00)	0 (0,00)				
Media (DS)	71,63 (7,71)	71,63 (7,71)	-	-	No	Si
<b>Stato civile n (%)</b>						
Celibe/nubile	15 (3,91)	19 (4,92)	MCAR <sup>c</sup> (0,8579)	Non monotonic	No	No
Coniugato/a Convivente	241 (62,76)	296 (77,03)				
Vedovo/a	41 (10,68)	49 (12,70)				
Separato/a Divorziato/a	17 (4,43)	21 (5,35)				
Missing <sup>b</sup>	70 (18,23)	0 (0,00)				
<b>Situazione abitativa n (%)</b>						
Solo	55 (14,32)	66 (17,30)	MCAR <sup>c</sup> (0,8579)	Non monotonic	No	No
In famiglia	265 (69,01)	318 (82,70)				
Missing <sup>b</sup>	64 (16,67)	0 (0,00)				
<b>Livello di istruzione n (%)</b>						
Nessuno	6 (1,56)	10 (2,59)	MCAR <sup>c</sup> (0,8579)	Monotonic	No	No
Elementare	132 (34,38)	163 (42,40)				
Media inferiore	103 (26,82)	126 (32,84)				
Media superiore	47 (12,24)	58 (15,01)				
Laurea	21 (5,47)	28 (7,16)				
Missing <sup>b</sup>	75 (19,53)	0 (0,00)				
<b>Stato occupazionale n (%)</b>						
Occupato	39 (10,16)	44 (11,52)	MCAR <sup>c</sup> (0,8579)	Monotonic	No	No
Casalinga/casalingo	17 (4,43)	18 (4,80)				
Pensionato	277 (72,14)	315 (81,94)				
Disoccupato	6 (1,56)	7 (1,73)				
Missing <sup>b</sup>	45 (11,72)	0 (0,00)				
<b>Ubicazione geografica pazienti arruolati n (%)</b>						
Nord	227 (59,11)	227 (59,11)	-	-	No	No
Centro	48 (12,50)	48 (12,50)				
Sud	109 (28,39)	109 (28,39)				
Missing <sup>b</sup>	0 (0,00)	0 (0,00)				

ACA: Available Case Analysis (analisi dei casi disponibili); DS: deviazione standard; IM: imputazione multipla; MCAR: missing completely at random.

<sup>a</sup>Per ciascuna variabile, le osservazioni per IM si intendono pari al totale del campione (384 pazienti), mentre quelle per ACA variano in funzione della frequenza dei dati missing o left-truncated.

<sup>b</sup>Le frequenze assolute e relative dei dati missing o left-truncated si intendono sul totale del campione (384 pazienti).

<sup>c</sup>L'assenza di evidenza del rifiuto dell'ipotesi nulla comporta che i dati siano MCAR.<sup>32</sup>

campione) si registra per visite specialistiche ambulatoriali (media per paziente: 0,07; DS: 0,26) ed accertamenti laboratoristici, strumentali e per immagini (media per paziente: 0,32; DS: 1,57), mentre gli accessi in PS non risultano utilizzati da alcun paziente (Tabella 4).

L'esigenza di ricovero, in regime ordinario (8 pazienti, pari al 2,08% del campione) o diurno (6 pazienti, pari all'1,57% del campione), unicamente per riabilitazione respiratoria, risulta contenuta (14 pazienti, pari al 3,65% del campione).

**Tabella 2.** Caratteristiche cliniche pazienti.

Variabili	ACA <sup>a</sup>	IM <sup>a</sup>	Tipologia missingness (p-value)	Modello missingness	Rilevanza per descrizione costi	Predittore per IM
<b>Tabagismo n (%)</b>						
Mai fumatore	21 (5,47)	21 (5,47)	-	-	No	No
Fumatore	91 (23,70)	91 (23,70)				
Ex-fumatore	272 (70,83)	272 (70,83)				
Missing <sup>b</sup>	0 (0,00)	0 (0,00)				
<b>Durata tabagismo<sup>c</sup> (anni)</b>						
Media (DS)	41,77 (12,63)	41,90 (12,73)	MCAR <sup>d</sup>	Non monotonic	No	No
Missing <sup>b</sup>	75 (19,53)	0 (0,00)	(0,1651)			
<b>N° pacchettisigarette/anno<sup>c</sup></b>						
Media (DS)	47,03 (30,06)	44,25 (29,43)	MCAR <sup>d</sup>	Non monotonic	No	No
Missing <sup>b</sup>	51 (13,28)	0 (0,00)	(0,1651)			
<b>Età alla diagnosi (anni)</b>						
Media (DS)	65,08 (9,51)	65,08 (9,51)	-	-	No	Si
Missing <sup>b</sup>	0 (0,00)	0 (0,00)				
<b>Durata malattia (dalla diagnosi) (anni)</b>						
Media (DS)	6,55 (6,78)	6,55 (6,78)	-	-	No	Si
Missing <sup>b</sup>	0 (0,00)	0 (0,00)				
<b>Pazienti con esacerbazioni BPCO nel corso dell'ultimo anno n (%)</b>						
0	214 (55,73)	236 (61,47)	MCAR <sup>d</sup>	Non monotonic	No	No
1	92 (23,96)	102 (26,69)	(0,1651)			
2	32 (8,33)	34 (8,96)				
3	8 (2,08)	9 (2,28)				
4	1 (0,26)	1 (0,30)				
5	1 (0,26)	1 (0,30)				
Missing <sup>b</sup>	36 (9,38)	0 (0,00)				
<b>Pazienti con patologie concomitanti a BPCO pregresse o in atto<sup>e</sup> n (%)</b>						
0	54 (14,05)	54 (14,15)	MCAR <sup>d</sup>	Non monotonic	No	No
1	37 (9,64)	38 (9,82)	(0,1651)			
2	89 (23,18)	90 (23,36)				
3	93 (24,22)	94 (24,44)				
4	42 (10,94)	43 (11,09)				
5	23 (5,99)	24 (6,13)				
≥ 6	42 (10,94)	42 (11,00)				
Missing <sup>b</sup>	4 (1,04)	0 (0,00)				
<b>Parametri respiratori</b>						
<b>FEV1 (litri) Media (DS)</b>						
	1,57 (0,65)	1,58 (0,65)	MAR <sup>f</sup>	Monotonic	No	No
Missing <sup>b</sup>	30 (7,81)	0 (0,00)	(0,1895)			
<b>FVC (litri) Media (DS)</b>						
	2,99 (5,25)	3,07 (5,17)				
Missing <sup>b</sup>	30 (7,81)	0 (0,00)				
<b>FEV1 predetto (%) Media (DS)</b>						
	62,21 (21,38)	62,23 (21,33)				
Missing <sup>b</sup>	30 (7,81)	0 (0,00)				
<b>FEV1/FVC (%) Media (DS)</b>						
	62,27 (17,72)	62,23 (17,71)				
Missing <sup>b</sup>	30 (7,81)	0 (0,00)				
<b>Gravità BPCO n (%)</b>						
BPCO moderata	269 (70,05)	292 (76,00)	MAR <sup>f</sup>	Monotonic	Si	No
BPCO grave <sup>g</sup>	85 (22,14)	92 (24,00)	(0,1895)			
Missing <sup>b</sup>	30 (7,81)	0 (0,00)				

BPCO: broncopneumopatia cronico-obstruttiva; ACA: Available Case Analysis (analisi dei casi disponibili); CDM: covariate-dependent missingness; DS: deviazione standard; FEV1: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity; IM: imputazione multipla; MAR: missing at random; MCAR: missing completely at random.

<sup>a</sup>Per ciascuna variabile, le osservazioni per IM si intendono pari al totale del campione (384 pazienti), mentre quelle per ACA variano in funzione della frequenza dei dati missing o left-truncated.

Tabella 2. (Segue)

<sup>b</sup>Le frequenze assolute e relative dei dati *missing* o *left-truncated* si intendono sul totale del campione (384 pazienti).

<sup>c</sup>Se fumatore o ex-fumatore (363 pazienti).

<sup>d</sup>L'assenza di evidenza del rifiuto dell'ipotesi nulla comporta che i dati siano MCAR.<sup>32</sup>

<sup>e</sup>Comprendono (frequenze tra parentesi): altre patologie concomitanti (550); connettivite (3); demenza (1); depressione (16); diabete (50); diabete con danno d'organo (9); emiplegia (1); epatopatia lieve (5); epatopatia moderata/grave (4); infarto acuto del miocardio (47); insufficienza cardiaca congestizia (28); insufficienza renale moderata/grave (12); leucemia (1); linfoma (2); malattia cerebrovascolare (17); malattia oncologica (tutte le sedi; ultimi cinque anni) (19); malattia vascolare periferica (36); ulcera peptica (10).

<sup>f</sup>Causa insufficienti gradi di libertà per la determinazione del chi-quadrato, il test di Little per CDM<sup>31</sup> è stato sostituito da una regressione logistica<sup>25,29</sup> che ha evidenziato l'assenza di significatività statistica del coefficiente di determinazione Pseudo R2 e dei predittori (sesso; razza; età; età alla diagnosi; durata malattia), riscontro coerente con dati MAR.

<sup>g</sup>BPCO grave: FEV1/FVC post-broncodilatatore < 70% e da un FEV1 < 50% del predetto.<sup>2</sup>

Tabella 3. Identificazione e quantificazione consumo risorse sanitarie – I.

Variabili	ACA <sup>a</sup>	IM <sup>a</sup>	Tipologia <i>missingness</i>	Modello <i>missingness</i> (p-value)	Rilevanza per descrizione costi	Predittore per IM
<b>Pazienti in terapia con Altro n (%)</b>						
Si	5 (1,30) <sup>b</sup>	14 (3,65) <sup>c</sup>	MAR <sup>e</sup>	Non	Si	No
No	369 (96,09)	370 (96,35)	(0,2510)	monotonico		
<i>Missing</i> <sup>d</sup>	2 (0,52)	0 (0,00)				
<i>Left truncated</i> <sup>d</sup>	8 (2,08)	0 (0,00)				
Durata terapia (giorni) Media (DS)	91,31 (0,00)	53,97(44,00)				
<b>Pazienti in terapia con ICS n (%)</b>						
Si	10 (2,60)	11 (2,86)	MAR <sup>e</sup>	Non	Si	No
No	373 (97,14)	373 (97,14)	(0,2510)	monotonico		
<i>Missing</i> <sup>d</sup>	0 (0,00)	0 (0,00)				
<i>Left truncated</i> <sup>d</sup>	1 (0,26)	0 (0,00)				
Durata terapia (giorni) Media (DS)	91,31 (0,00)	83,01 (27,53)				
<b>Pazienti in terapia con ICS/LABA/LAMA n (%)</b>						
Si	91 (23,70)	108 (28,13)	MAR <sup>e</sup>	Non	Si	No
No	276 (71,88)	276 (71,88)	(0,2510)	monotonico		
<i>Missing</i> <sup>d</sup>	1 (0,26)	0 (0,00)				
<i>Left truncated</i> <sup>d</sup>	16 (4,17)	0 (0,00)				
Durata terapia (giorni) Media (DS)	90,13 (4,08)	90,12 (4,06)				
<b>Pazienti in terapia con ICS/LABA n (%)</b>						
Si	28 (7,29)	77 (20,05)	MAR <sup>e</sup>	Non	Si	No
No	307 (79,95)	307 (79,95)	(0,2510)	monotonico		
<i>Missing</i> <sup>d</sup>	1 (0,26)	0 (0,00)				
<i>Left truncated</i> <sup>d</sup>	48 (12,50)	0 (0,00)				
Durata terapia (giorni) Media (DS)	89,37 (5,87)	88,51 (5,11)				
<b>Pazienti in terapia con LABA n (%)</b>						
Si	45 (11,72)	52 (13,54)	MAR <sup>e</sup>	Non	Si	No
No	332 (86,46)	332 (86,46)	(0,2510)	monotonico		
<i>Missing</i> <sup>d</sup>	2 (0,52)	0 (0,00)				
<i>Left truncated</i> <sup>d</sup>	5 (1,30)	0 (0,00)				
Durata terapia (giorni) Media (DS)	90,99 (2,06)	91,00 (2,02)				
<b>Pazienti in terapia con LABA/LAMA n (%)</b>						
Si	47 (12,24)	60 (15,63)	MAR <sup>e</sup>	Non	Si	No
No	324 (84,38%)	324 (84,38%)	(0,2510)	monotonico		
<i>Missing</i> <sup>c</sup>	1 (0,26)	0 (0,00)				
<i>Left truncated</i> <sup>c</sup>	12 (3,13)	0 (0,00)				
Durata terapia (giorni) Media (DS)	89,56 (4,09)	89,60 (4,05)				
<b>Pazienti in terapia con LAMA n (%)</b>						
Si	88 (22,92)	100 (26,04)	MAR <sup>e</sup>	Non	Si	No
No	284 (73,96)	284 (73,96)	(0,2510)	monotonico		



Tabella 3. (Segue)

Variabili	ACA <sup>a</sup>	IM <sup>a</sup>	Tipologia missingness	Modello missingness (p-value)	Rilevanza per descrizione costi	Predittore per IM
Missing <sup>d</sup>	7 (1,82)	0 (0,00)				
Left truncated <sup>d</sup>	5 (1,30)	0 (0,00)				
Durata terapia (giorni) Media (DS)	90,91 (2,69)	90,94 (2,59)				
<b>Pazienti in terapia con SABA n (%)</b>						
Sì	41 (10,68)	43 (11,20)	MAR <sup>e</sup>	Non	Sì	No
No	341 (88,80)	341 (88,80)	(0,2510)	monotonico		
Missing <sup>d</sup>	0 (0,00)	0 (0,00)				
Left truncated <sup>d</sup>	2 (0,52)	0 (0,00)				
Durata terapia (giorni) Media (DS)	90,47 (3,76)	89,60 (6,72)				
<b>Pazienti in terapia con SAMA n (%)</b>						
Sì	1 (0,26)	1 (0,26)	-	-	Sì	No
No	383 (99,74)	383 (99,74)				
Missing <sup>d</sup>	0 (0,00)	0 (0,00)				
Left truncated <sup>d</sup>	0 (0,00)	0 (0,00)				
Durata terapia (giorni) Media (DS)	91,31 (0,00)	91,31 (0,00)				
<b>Pazienti in terapia con SAMA/SABA n (%)</b>						
Sì	2 (0,52)	2 (0,52)	-	-	Sì	No
No	382 (99,48)	382 (99,48)				
Missing <sup>d</sup>	0 (0,00)	0 (0,00)				
Left truncated <sup>d</sup>	0 (0,00)	0 (0,00)				
Durata terapia (giorni) Media (DS)	91,31 (0,00)	91,31 (0,00)				
<b>Pazienti in terapia con tutti i farmaci n (%)</b>						
Sì <sup>e</sup>	280 (72,92)	384 (100,00)	-	-	No	Sì
Missing <sup>d</sup>	9 (2,34)	0				
Left truncated <sup>d</sup>	95 (24,74)	0				
Durata terapia (giorni) Media (DS)	90,30 (3,78)	79,23 (29,50)				

BPCO: broncopneumopatia cronico-ostruttiva; ACA: Available Case Analysis (analisi dei casi disponibili); CDM: covariate-dependent missingness; DS: deviazione standard; ICS: inhaled corticosteroids; IM: imputazione multipla; LABA: long-acting beta-agonists; LAMA: long-acting muscarinic antagonists; MAR: missing at random; mg: milligrammi; SABA: short-acting beta-agonists; SAMA: short-acting muscarinic antagonists.

<sup>a</sup>Per ciascuna variabile, le osservazioni per IM si intendono pari al totale del campione (384 pazienti), mentre quelle per ACA variano in funzione della frequenza dei dati missing o left-truncated.

<sup>b</sup>Comprende (frequenze tra parentesi): roflumilast (1); teofillina anidra 200 mg (3); teofillina anidra 300 mg (1). Ciascun paziente riceveva una sola terapia.

<sup>c</sup>Comprende (frequenze tra parentesi): amoxicillina (1); amoxicillina clavulanato + trimetoprim + sulfametossazolo + ciprofloxacina ev (1); cefditorene (1); claritromicina (1); levofloxacina (5); teofillina anidra 200 mg (4); roflumilast (1); teofillina anidra 300 mg (1). Ciascun paziente poteva ricevere più di una terapia.

<sup>d</sup>Le frequenze assolute e relative dei dati missing o left-truncated si intendono sul totale del campione (384 pazienti).

<sup>e</sup>L'assenza di evidenza del rifiuto dell'ipotesi nulla comporta che i dati siano CDM, tipologia di dati MAR.<sup>31</sup>

Le restanti variabili relative al consumo di risorse sanitarie presentano una proporzione di dati MCAR ( $p$ -value test di Little dati MCAR vs dati MAR=0,7439) e MAR ( $p$ -value test di Little dati CDM vs dati non CDM=0,2398), monotoniche e non monotoniche, che oscilla tra 0,26% (numero accessi in *day-hospital*) e 22,92% (visite presso l'ambulatorio del MMG); il consumo di queste ultime (21 pazienti, pari al 5,59 del campione) registra una media per paziente pari a 0,07 (DS: 0,32).

### Valorizzazione delle risorse e descrizione dei costi

Con riferimento alla CCA, la differenza tra i costi medi trimestrali riportati dai pazienti aventi almeno un dato

incompleto (187 pazienti, pari al 48,69% del campione; €191,30; DS: €356,86) rispetto a quanti avessero la totalità dei dati completi (197 pazienti, pari al 51,31% del campione; €458,90; DS: €638,85), raggiunge la significatività statistica (*bootstrap p-value* < 0,00001), giustificando l'IM, la quale evidenzia che il costo totale trimestrale della BPCO è pari, in media, ad €662,48 (DS: €1.476,03), indipendentemente dalla severità della patologia (Tabella 5).

La differenza tra il costo medio trimestrale totalizzato da pazienti con BPCO grave o moderata è pari a +179,90% (€1.295,75 vs €462,94).

**Terapie farmacologiche ed ossigenoterapia.** L'IM consente di apprezzare che, nel corso del trimestre di osservazione, la

**Tabella 4.** Identificazione e quantificazione consumo risorse sanitarie – II.

Variabili	ACA <sup>a</sup>	IM <sup>a</sup>	Tipologia missingness	Modello missingness (p-value)	Rilevanza per descrizione costi	Predittore per IM
<b>Pazienti con ricoveri ospedalieri per BPCO<sup>b</sup> n (%)</b>						
Si	14 (3,65)	14 (3,65)	-	-	Si	No
No	370 (96,35)	370 (96,35)				
Missing <sup>c</sup>	0 (0,00)	0 (0,00)				
<b>Pazienti con ricoveri ospedalieri per BPCO – Regime ordinario n (%)</b>						
Durata degenza <sup>d</sup> (giorni) Media (DS)	20,75 (2,63)	24,56 (14,27)	MCAR <sup>e</sup>	Non monotono	Si	No
Missing <sup>c</sup>	2 (0,52)	0 (0,00)	(0,7439)			
<b>Pazienti con ricoveri ospedalieri per BPCO – Regime diurno n (%)</b>						
Durata degenza <sup>d</sup> (accessi) Media (DS)	33,71 (6,95)	33,19 (7,75)	MCAR <sup>e</sup>	Non monotono	Si	No
Missing <sup>c</sup>	1 (0,26)	0 (0,00)	(0,7439)			
<b>Pazienti con accessi in PS per BPCO n (%)</b>						
Si	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	Si	No
No	384 (100,00)	384 (100,00)				
Missing <sup>c</sup>	0 (0,00)	0 (0,00)				
<b>Pazienti con visite specialistiche per BPCO<sup>f</sup> n (%)</b>						
Si	24 (6,25)	24 (6,25)	-	-	Si	No
No	360 (93,75)	360 (93,75)				
Missing <sup>c</sup>	0 (0,00)	0 (0,00)				
N° visite specialistiche per paziente Media (DS)	0,07 (0,26)	0,07 (0,26)				
<b>Pazienti con visite ambulatoriali MMG per BPCO n (%)</b>						
Si	14 (3,65)	21 (5,59)	MCAR <sup>e</sup>	Non monotono	Si	No
No	282 (73,44)	363 (94,41%)	(0,7439)			
Missing <sup>c</sup>	88 (22,92)	0 (0,00)				
N° visite MMG per paziente Media (DS)	0,07 (0,32)	0,07 (0,32)				
<b>Pazienti con accertamenti laboratoristici, strumentali e per immagini per BPCO<sup>g</sup> n (%)</b>						
Si	24 (6,25)	24 (6,25)	-	-	Si	No
No	360 (93,75)	360 (93,75)				
Missing <sup>c</sup>	0 (0,00)	0 (0,00)				
N° accertamenti laboratoristici, strumentali e per immagini per paziente Media (DS)	0,32 (1,57)	0,32 (1,57)				
<b>Pazienti in ossigenoterapia per BPCO<sup>h</sup> n (%)</b>						
Si	40 (10,42)	60 (15,63)	MAR <sup>i</sup>	Monotonico	Si	No
No	311 (80,99)	324 (84,38)	(0,2398)			
Missing <sup>c</sup>	0 (0,00)	0 (0,00)				
Left truncated <sup>c</sup>	33 (8,59)	0 (0,00)				
N° litri ossigeno consumati per BPCO <sup>h</sup> Media (DS)	127.005,60 (70.365,50)	158.630,70 (123.728,70)				
Durata ossigenoterapia per BPCO <sup>h</sup> (giorni) Media (DS)	88,95 (8,77)	89,74 (7,20)				

BPCO: broncopneumopatia cronico-ostruttiva; ACA: Available Case Analysis (analisi dei casi disponibili); CDM: covariate-dependent missingness; DS: deviazione standard; IM: imputazione multipla; MAR: missing at random; MCAR: missing completely at random.

<sup>a</sup>Per ciascuna variabile, le osservazioni per IM si intendono pari al totale del campione (384 pazienti), mentre quelle per ACA variano in funzione della frequenza dei dati missing o left-truncated.

<sup>b</sup>Comprendono (frequenze tra parentesi): ricoveri per riabilitazione respiratoria in regime ordinario (6); ricoveri per riabilitazione respiratoria in regime diurno (8). Nessun paziente totalizzava più di un episodio di ricovero (ancorché suddiviso in diversi accessi nel caso dell'erogazione in regime diurno).

<sup>c</sup>Le frequenze assolute e relative dei dati missing o left-truncated si intendono sul totale del campione (384 pazienti).

<sup>d</sup>Riferita ai soli pazienti che fruivano della prestazione di ricovero in regime ordinario o diurno.

<sup>e</sup>L'assenza di evidenza del rifiuto dell'ipotesi nulla comporta che i dati siano MCAR.<sup>32</sup>

<sup>f</sup>Comprendono (frequenze tra parentesi): visite specialistiche diabetologiche (1); visite specialistiche pneumologiche (non pianificate) (22); visite specialistiche pneumologiche (pianificate) (2). Ciascun paziente poteva essere sottoposto a più visite specialistiche.

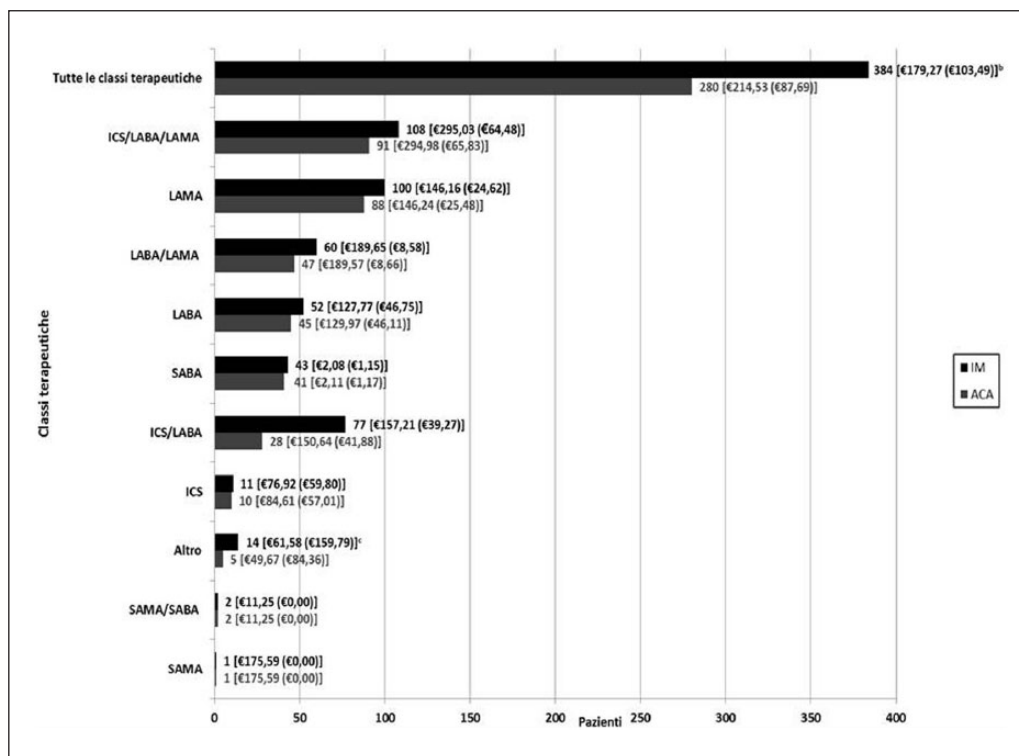
<sup>g</sup>Comprendono (frequenze tra parentesi): tomografia assiale computerizzata ad alta risoluzione (8); lavaggio bronco-alveolare (1); emocromo completo (8); esame fisico e chimico urine (5); lavaggio bronco-alveolare (1); funzionalità epatica (alanina aminotransferasi; aspartato aminotransferasi; bilirubina totale; fosfatasi alcalina; gamma glutamil transpeptidasi) (7); esame colturale espettorato (2); spirometria completa

**Tabella 4.** (Segue)

(17); emogas analisi (13); radiografia del torace (7); elettrocardiogramma (3); ecocardiogramma (4); test del cammino (14); broncoscopia (1); elettrocardiogramma dinamico secondo Holter (1); saturimetria notturna (10); tomografia assiale computerizzata del torace (1).

<sup>b</sup>Riferita ai soli pazienti che fruivano dell'ossigenoterapia.

<sup>l</sup>L'assenza di evidenza del rifiuto dell'ipotesi nulla comporta che i dati siano CDM, tipologia di dati MAR.<sup>31</sup>



**Figura 1.** Frequenza pazienti e costo [media (DS)] per schema di trattamento farmacologico (€2017)<sup>a</sup>.

ACA: Available Case Analysis (analisi dei casi disponibili); DS: deviazione standard; ICS: *inhaled corticosteroids*; IM: imputazione multipla; LABA: *long-acting beta-agonists*; LAMA: *long-acting muscarinic antagonists*; SABA: *short-acting beta-agonists*; SAMA: *short-acting muscarinic antagonists*; IM: imputazione multipla.

<sup>a</sup>La somma delle frequenze dei pazienti per ciascuno schema di trattamento farmacologico è superiore al numero totale dei pazienti poiché ciascuno di essi poteva ricevere terapie relative a uno o più schemi di trattamento farmacologico.

<sup>b</sup>Costo somministrazione: €0,47 (€6,25). Dalla descrizione dei costi secondo ACA non risultavano costi di somministrazione.

<sup>c</sup>Costo somministrazione: €2,99 (€11,35). Dalla descrizione dei costi secondo ACA non risultavano costi di somministrazione.

terapia farmacologica con SABA registra il minor costo medio per paziente, pari ad €2,08 (DS: €1,15) (Figura 1).

I costi medi relativi alla somministrazione dei farmaci (€2,99; DS: €11,35) si verificano solo per la miscellanea di principi attivi raccolti nella categoria Altro, che, aggiunti al costo medio di tali farmaci (€58,59; DS: €149,14), generano un costo medio trimestrale per tale gruppo di molecole pari ad €61,58 (DS: €159,79).

Complessivamente, il costo medio dei principi attivi è pari ad €178,64 (DS: €102,94), mentre il costo medio per la somministrazione dei medesimi, alla determinazione del quale partecipano anche gli schemi di trattamento diversi dalla categoria Altro, i quali, non prevedendo somministrazione per via endovenosa, totalizzano un costo pari a zero, eguaglia €0,47 (DS: €6,25), per un totale pari, in media, ad €179,27 (DS: €103,49) al trimestre; tale importo è superato del 64,57% dal costo medio della sola terapia farmacologica con ICS/

LABA/LAMA, pari ad €295,03; (DS: €64,48), la quale presenta i maggiori costi medi per paziente (Tabella 5; Figura 1). Nel campione studiato il costo totale stimato per le terapie farmacologiche è pari ad €68.597,76 al trimestre; si apprezza il differente contributo percentuale di ciascuna classe terapeutica (Figura 2).

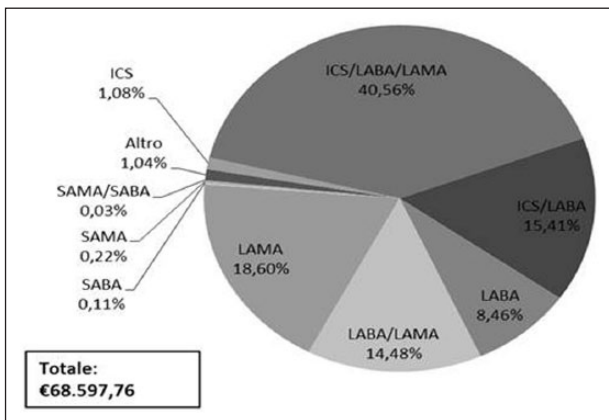
L'ossigenoterapia rappresenta il *driver* del costo medio trimestrale (40,11% dell'importo complessivo), con €265,73 (DS: €807,19). Tale riscontro si conferma per i pazienti affetti da BPCO grave (46,44% del costo medio trimestrale) mentre, per i pazienti con BPCO moderata, il *driver* principale del costo medio trimestrale è rappresentato dalle terapie farmacologiche (38,18% dell'importo complessivo).

Ossigenoterapia e terapie farmacologiche generano una quota pari al 67,17% del costo medio trimestrale della BPCO.

I contributi percentuali delle varie voci di costo di pertinenza del settore sanitario ai costi trimestrali per la BPCO moderata e grave sono riportati graficamente (Figura 3).

**Risorse sanitarie diverse da terapie farmacologiche ed ossigenoterapia.** La risorsa sanitaria che presenta il costo medio trimestrale più elevato, che eguaglia €121,04 (DS: €841,89) si identifica con i ricoveri ospedalieri in regime diurno (18,27% dell'importo complessivo) (Tabella 5).

La risorsa sanitaria che genera il minore costo medio trimestrale, pari ad €1,12 (DS: €4,92), è rappresentata dalle visite presso l'ambulatorio del MMG (0,17% dell'importo complessivo).



**Figura 2.** Contributo percentuale alla spesa totale trimestrale per terapie farmacologiche BPCO (€2017)<sup>a</sup>.

BPCO: broncopneumopatia cronico-ostruttiva; ICS: *in*haled corticosteroids; IM: imputazione multipla; LABA: *long-acting beta-agonists*; LAMA: *long-acting muscarinic antagonists*; SABA: *short-acting beta-agonists*; SAMA: *short-acting muscarinic antagonists*.

<sup>a</sup>Valori ottenuti da IM.

## Discussione e conclusioni

Il presente manoscritto ha per oggetto la descrizione retrospettiva dei costi delle risorse sanitarie totalizzati dai pazienti affetti da BPCO moderata o grave in fase stabile nel trimestre antecedente la visita di arruolamento dello studio SAT.

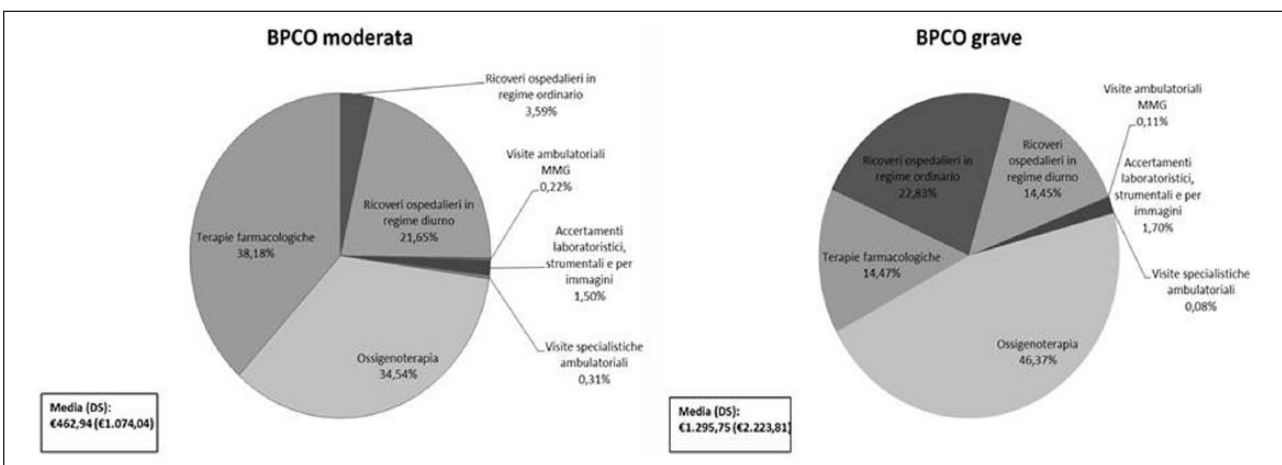
I principali risultati indicano che per la BPCO in fase stabile:

- il costo totale trimestrale medio è di €662,48 (DS: €1.476,03) con una differenza tra i costi totalizzati dai pazienti affetti da BPCO grave rispetto ai pazienti con BPCO moderata di +179,90% (€1.295,75 vs €462,94);
- il costo medio della terapia farmacologica è di €179,27 (DS: €103,49) al trimestre (27,06% dell'importo complessivo); ICS/LABA/LAMA rappresenta la categoria di farmaci più costosa, pari ad €295,03 (DS: €64,48) (+64,57% del costo medio);
- con un valore pari ad €265,73 (DS: €807,19), l'ossigenoterapia (utilizzata dal 15,63% dei pazienti) rappresenta il *driver* principale del costo medio trimestrale (40,11% dell'importo complessivo).

La descrizione dei costi presenta un limite.

Sulla scorta di precedenti esperienze di ricerca condotte su altre patologie<sup>50,51</sup>, si è scelto di confinare la valutazione economica a un intervallo temporale contenuto, pari ad un trimestre, al fine di minimizzare il rischio di *recall bias* da parte dei pazienti arruolati nello studio SAT nel riportare i consumi di risorse sanitarie non oggettivabili nelle cartelle cliniche).<sup>52</sup>

Vi è tuttavia da osservare che, con riferimento alla descrizione dei costi della BPCO condotta secondo la prospettiva del SSN, un intervallo temporale minore



**Figura 3.** Composizione percentuale dei costi trimestrali BPCO (€2017)<sup>a</sup>.

BPCO: broncopneumopatia cronico-ostruttiva; DS: deviazione standard; IM: imputazione multipla.

<sup>a</sup>Valori ottenuti da IM.

**Tabella 5.** Descrizione dei costi trimestrali BPCO (€2017).

Variabili	ACA <sup>a,b</sup>	IM <sup>a</sup>	%
<b>Costi di pertinenza del settore sanitario – Descrizione dei costi trimestrali BPCO – BPCO moderata – Media (DS)</b>			
Ricoveri ospedalieri in regime ordinario	€18,03 (€295,77)	€16,62 (€283,97)	3,59
Ricoveri ospedalieri in regime diurno	€48,41 (€468,46)	€100,13 (€773,21)	21,63
Accessi in PS	€0 (€0,00)	€0 (€0,00)	0,00
Visite ambulatoriali MMG	€0,60 (€3,35)	€1,04 (€4,68)	0,22
Accertamenti laboratoristici, strumentali e per immagini	€7,52 (€38,83)	€6,94 (€37,32)	1,50
Visite specialistiche ambulatoriali	€1,46 (€5,30)	€1,45 (€5,49)	0,31
Ossigenoterapia	€64,33 (€288,21)	€159,78 (€630,02)	34,51
Terapie farmacologiche	€207,54 (€84,86)	€176,61 (€97,67)	38,18
<b>Totale</b>	<b>€232,25 (€343,76)</b>	<b>€462,94 (€1.074,04)</b>	<b>100,00</b>
<b>Costi di pertinenza del settore sanitario – Descrizione dei costi trimestrali BPCO – BPCO grave – Media (DS)</b>			
Ricoveri ospedalieri in regime ordinario	€172,55 (€903,95)	€296,29 (€1.397,62)	22,87
Ricoveri ospedalieri in regime diurno	€137,84 (€822,97)	€187,47 (€1.032,40)	14,47
Accessi in PS	€0 (€0,00)	€0 (€0,00)	0,00
Visite ambulatoriali MMG	€0,91 (€4,54)	€1,37 (€5,59)	0,11
Accertamenti laboratoristici, strumentali e per immagini	€23,83 (€75,89)	€22,00 (€73,16)	1,70
Visite specialistiche ambulatoriali	€0,97 (€4,40)	€1,01 (€4,73)	0,08
Ossigenoterapia	€363,93 (€733,70)	€601,74 (€1.149,14)	46,44
Terapie farmacologiche	€251,74 (€94,39)	€187,70 (€120,31)	14,49
<b>Totale</b>	<b>€542,68 (€752,38)</b>	<b>€1.295,75 (€2.223,81)</b>	<b>100,00</b>
<b>Costi di pertinenza del settore sanitario – Descrizione dei costi trimestrali BPCO – BPCO moderata e grave – Media (DS)</b>			
Ricoveri ospedalieri in regime ordinario	€50,19 (€491,52)	€83,59 (€734,35)	12,62
Ricoveri ospedalieri in regime diurno	€64,46 (€551,38)	€121,04 (€841,89)	18,27
Accessi in PS	€0 (€0,00)	€0 (€0,00)	0,00
Visite ambulatoriali MMG	€1,05 (€4,99)	€1,12 (€4,92)	0,17
Accertamenti laboratoristici, strumentali e per immagini	€10,55 (€48,70)	€10,55 (€48,70)	1,59
Visite specialistiche ambulatoriali	€1,35 (€5,32)	€1,35 (€5,32)	0,20
Ossigenoterapia	€152,69 (€495,45)	€265,73 (€807,19)	40,11
Terapie farmacologiche	€214,53 (€87,69)	€179,27 (€103,49)	27,06
<b>Totale</b>	<b>€328,59 (€537,25)</b>	<b>€662,48 (€1.476,03)</b>	<b>100,00</b>

BPCO: broncopneumopatia cronico-ostruttiva; ACA: *Available Case Analysis* (analisi dei casi disponibili); DS: deviazione standard; IM: imputazione multipla; MMG: medico di medicina generale; PS: Pronto Soccorso.

<sup>a</sup>Per ciascuna variabile, le osservazioni per IM si intendono pari al totale del campione (384 pazienti), mentre quelle per ACA variano in funzione della frequenza dei dati *missing* o *left-truncated*.

<sup>b</sup>A causa della presenza di dati incompleti, l'incidenza delle diverse voci di costo sul costo totale secondo ACA non è stata calcolata.

dell'anno, pari ad un semestre, era già stato adottato nella letteratura nazionale.<sup>53</sup>

Peraltro, in tale esperienza di ricerca<sup>53</sup> si riportava una differenza tra i costi (semestrali) totalizzati dai pazienti affetti da BPCO grave rispetto ai pazienti con BPCO moderata inferiore a quanto riscontrato nella fase retrospettiva (trimestrale) dello studio SAT (+98,67% vs +179,90%).

Poiché nei tre mesi precedenti l'arruolamento nello studio SAT i pazienti non dovevano avere avuto esacerbazioni di BPCO, la totalità degli episodi di ospedalizzazione registrati nello studio SAT è finalizzata alla riabilitazione respiratoria. Pertanto, il rilievo economico dell'ospedalizzazione in regime ordinario, pari a circa il 31% del costo medio trimestrale, risulta inferiore rispetto a quanto recentemente pubblicato da altri Autori che comprendevano anche i ricoveri per esacerbazione da

BPCO, utilizzando la prospettiva del SSN.<sup>7</sup> Queste ultime, infatti, se gravi, impongono il ricovero del paziente in regime ordinario, con conseguente aumento dei costi per il terzo pagante.<sup>6-8</sup>

Fatto salvo il limite sopra indicato, i risultati elaborati consentono di formulare alcune riflessioni.

Una caratteristica qualificante della descrizione dei costi riportata nel presente manoscritto è l'utilizzo dell'IM per la gestione dei dati incompleti MCAR e MAR, ancorché per statistiche esclusivamente descrittive. Pare interessante notare che l'analisi *pooled* dei 20 *dataset* imputati ha prodotto sostanziali variazioni rispetto all'approccio ACA, sia per quanto riguarda le stime puntuali, sia per quanto concerne la dispersione dei valori intorno alla media, giustificate dall'applicazione della regola di Rubin.<sup>45</sup>

Il numero dei centri di arruolamento risulta dissimile nelle macro-aree geografiche relative al Nord (11) ed al

Sud del Paese (6), mentre solo 3 sui 20 centri partecipanti allo studio SAT sono ubicati nell'Italia centrale.

Tuttavia, indipendentemente dalla macro-area geografica, la preponderanza del sottosistema ospedaliero pubblico (pari al 90% delle strutture pneumologiche in questione), integrato dalle realtà sanitarie private accreditate, parrebbe indicare una sostanziale uniformità dell'offerta, da parte del SSN, dei processi sanitari necessari al corretto inquadramento e all'appropriata gestione della BPCO.

Con riferimento alle caratteristiche demografiche dei pazienti, il 16,32% di questi ultimi risulta impegnato in attività produttive remunerate dal mercato o realizzate nel contesto domestico.

Pertanto, come peraltro già sottolineato da una precedente esperienza di ricerca sul tema,<sup>53</sup> lo status occupazionale di questi ultimi è suggestivo di un limitato (e, data la prospettiva del SSN, non indagato) danno economico potenziale per la collettività causato dalla malattia.<sup>54</sup>

Per quanto concerne gli accertamenti laboratoristici, strumentali e per immagini, si conferma, come già riportato da altri autori,<sup>55,56</sup> un limitato utilizzo della spirometria, riferita dal 4,43% dei 384 pazienti con riferimento ai tre mesi antecedenti all'arruolamento.

Le terapie farmacologiche attive nel trimestre antecedente l'arruolamento nello studio SAT rappresentano il 27,06% del costo medio totale per paziente. Tale proporzione, guidata essenzialmente dalla terapia di combinazione con ICS/LABA/LAMA, appare coerente con quanto riportato da una pregressa esperienza di ricerca italiana.<sup>6</sup>

Preme sottolineare come le raccomandazioni *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) prevedano la doppia broncodilatazione come trattamento di elezione nei pazienti con BPCO, limitando l'uso dello steroide inalatorio ai pazienti in stadio GOLD D (frequenti riacutizzatori non adeguatamente controllati con la terapia LABA/LAMA).<sup>2</sup> Tuttavia, come emerso da questo studio, ma anche dai dati riportati nel rapporto OSMED 2015,<sup>57</sup> spesso queste raccomandazioni non riflettono la pratica clinica italiana.

Alla luce di queste considerazioni, riteniamo che sia necessaria una maggiore attenzione dello pneumologo nell'elezione della terapia più appropriata per il paziente, esclusivamente focalizzata sul grado di malattia piuttosto che sull'eventuale schema terapeutico già in essere al momento del primo contatto con lo specialista.

In conclusione, la descrizione dei costi fondata sui dati raccolti in occasione della prima visita dello studio SAT ha consentito di ottenere alcuni risultati preliminari e, soprattutto, di sperimentare alcuni strumenti di ricerca che saranno utilizzati per indagare, nella fase prospettica di questa esperienza di ricerca, i costi medi annuali di pertinenza del SSN totalizzati dal paziente affetto da BPCO moderata o grave nel nostro Paese.

## Declaration of Conflicting Interest

CL is a consultant for Boehringer-Ingelheim Italia. VA, CS and IO are employees of Boehringer-Ingelheim Italia.

## Funding

This study was funded by Boehringer-Ingelheim Italia.

## ORCID iD

Carlo Lazzaro  <https://orcid.org/0000-0003-4795-1834>

## References

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095–2128.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD Pocket Guide 2017. Strategia globale per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della BPCO. *Revisione* 2017. [http://goldcopd.it/wp-content/uploads/materiali/2017/GOLD\\_Pocket\\_2017.pdf](http://goldcopd.it/wp-content/uploads/materiali/2017/GOLD_Pocket_2017.pdf). Accessed 3 July 2018.
3. Associazione interdisciplinare per lo studio delle Malattie respiratorie (AIMAR) - Federazione Italiana Medici Di Medicina Generale. Il progetto AIMAR – FIMMG per la formazione e l'accreditamento del MMG con particolare interesse nella Pneumologia documento finale per la sessione del sabato mattina. <http://www.fimmg.org/index.php?action=pages&m=view&p=3429&lang=it>. Accessed 3 July 2018.
4. Scognamiglio A, Matteelli G, Pistelli F, et al. L'epidemiologia della broncopneumopatia cronica ostruttiva. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2003; 39: 467–484.
5. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–750.
6. Coleva D, Motterlini N, Banfi P, et al. Healthcare costs of COPD in Italian referral centres: a prospective study. *Respir Med* 2007; 101: 2312–2320.
7. Blasi F, Cesana G, Conti S, et al. The clinical and economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a cohort of hospitalized patients. *PLoS One* 2014; 9: e101228.
8. Lucioni C, Donner CF, De Benedetto F, et al. I costi della broncopneumopatia cronica ostruttiva: la fase prospettica dello Studio ICE (Italian Costs for Exacerbations in COPD). *PharmacoEcon Ital Res Artic* 2005; 7: 119–134.
9. Drummond MF, Schulper MJ, Claxton K, et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press, 2015.
10. U.S. National Library of Medicine. *SATisfaction and Adherence to COPD Treatment*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02689492?term=NCT02689492&rank=1>. Accessed 3 July 2017.
11. Cleves M, Gould WW and Marchenko YV. *An Introduction to Survival Analysis Using Stata*. Rev. 3rd ed. College Station, TX: Stata Press 2016, p.27.

12. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 13 marzo 2015. Riclassificazione del medicinale per uso umano “Ossigeno Vivisol”, ai sensi dell’articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 276/2015). (15A02255). Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Serie generale, n. 73. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, 28 marzo 2015.
13. Torrino Management s.a.s. Prontuario Farmaceutico. Aggiornato al 19/04/2018 [https://www.torrimedica.it/farmaci/prontuario/Indice\\_Prontuario.asp](https://www.torrimedica.it/farmaci/prontuario/Indice_Prontuario.asp). Accessed 9 July 2018.
14. Regione Lombardia. Deliberazione Giunta Regionale 16 dicembre 2009 - n. VIII/010804. Determinazione in ordine alla gestione del servizio socio-sanitario regionale per l’esercizio 2010. Milano: Regione Lombardia, Bollettino Ufficiale, n. 14 (1° Supplemento Straordinario), Serie Ordinaria, giovedì 8 aprile 2010.
15. Ministero della Salute. Decreto 18 ottobre 2012. Remunerazione prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale. (13A00528) Supplemento Straordinario n. 8 alla Gazzetta Ufficiale n. 23, 28 gennaio 2013, Serie generale, Allegato 1.
16. Ministero della Salute. Decreto 18 ottobre 2012. Remunerazione prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale. (13A00528) Supplemento Straordinario n. 8 alla Gazzetta Ufficiale n. 23, 28 gennaio 2013, Serie generale, Allegato 2.
17. Ministero della Salute. Dipartimento della Programmazione e dell’Ordinamento del Servizio Sanitario Nazionale. Direzione Generale della Programmazione sanitaria. Ufficio VI. Rapporto annuale sull’attività di ricovero ospedaliero. Dati SDO 2015. Primo semestre 2015. Roma: Ministero della Salute, Novembre 2015:94.
18. Ministero della Salute. Progetto Mattoni SSN. Pronto Soccorso e sistema 118. Proposta metodologica per la valutazione dei costi dell’emergenza. Roma: Ministero della Salute, 23 gennaio 2007:15.
19. Presidente della Repubblica. Decreto del Presidente della Repubblica 28 luglio 2000, n. 270. Regolamento di esecuzione dell’accordo collettivo nazionale per la disciplina dei rapporti con i medici di medicina generale. Supplemento ordinario N. 165/L alla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 230 del 2 ottobre 2000, Serie Generale. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, 2000.
20. Ministero della Salute. Decreto 18 ottobre 2012. Remunerazione prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale. (13A00528) Supplemento Straordinario n. 8 alla Gazzetta Ufficiale n. 23, 28 gennaio 2013, Serie generale, Allegato 3.
21. Pagano M and Gauvreau K. (edizione italiana a IF cura di Angelillo, M Pavia and P Villari). *Fondamenti di biostatistica*. 2nd ed. Napoli: Idelson-Gnocchi, 2003.
22. Rubin DB. Inference and missing data. *Biometrika* 1976; 63: 581–592.
23. Allison PD. *Missing data*. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications, 2002.
24. Little RJA and Rubin DB. *Statistical analysis with missing data*. 2nd ed. Hoboken, NJ: Wiley, 2002.
25. Clark TG and Altman DG. Developing a prognostic model in the presence of missing data: an ovarian cancer case study. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 28–37.
26. Klein JP and Moeschberger ML. *Survival analysis: techniques for censored and truncated data*. New York, NY: Springer-Verlag, 2003.
27. Enders CK. *Applied missing data analysis*. New York, NY: Guilford Press, 2010.
28. Van Buuren S, Boshuizen HC and Knook DL. Multiple imputation of missing blood pressure covariates in survival analysis. *Stat Med* 1999; 18: 681–694.
29. Van Buuren S. *Flexible imputation of missing data*. Boca Raton, FL: Chapman and Hall/CRC, 2012.
30. Molenberghs G, Fitzmaurice G, Kenward MG, et al. *Handbook of missing data methodology*. Boca Raton, FL: Chapman and Hall/CRC, 2014.
31. Little RJA. Modeling the drop-out mechanism in repeated-measures studies. *JASA* 1995; 90: 1112–1121.
32. Little RJA. A test of missing completely at random for multivariate data with missing values. *JASA* 1988; 83: 1198–1202.
33. Heckman J. The common structure of statistical models of truncation, sample selection and limited dependent variables and a simple estimator for such models. *Ann Econ Soc Meas* 1976; 5: 475–492.
34. Little RJA. Pattern-mixture models for multivariate incomplete data. *JASA* 1993; 88: 125–134.
35. Briggs A, Clark T, Wolstenholme J and Clarke P. Missing... presumed at random: cost-analysis of incomplete data. *Health Econ* 2003; 12: 377–392.
36. Manca A and Palmer S. Handling missing data in patient-level cost-effectiveness analysis alongside randomised clinical trials. *Appl Health Econ Health Policy* 2005; 4: 65–75.
37. Faria R, Gomes M, Epstein D, et al. A guide to handling missing data in cost-effectiveness analysis conducted within randomised controlled trials. *Pharmacoeconomics* 2014; 32: 1157–1170.
38. Hunter RM, Baio G, Butt T, Morris S, et al. An educational review of the statistical issues in analysing utility data for cost-utility analysis. *Pharmacoeconomics* 2015; 33: 355–366.
39. Gabrio A, Mason AJ and Baio G. Handling missing data in within-trial cost-effectiveness analysis: a review with future recommendations. *Pharmacoecon Open* 2017; 1: 79–97.
40. Schafer JL. *Analysis of incomplete multivariate data*. Boca Raton FL: Chapman & Hall/CRC, 1997.
41. Marshall A, Altman DG, Holder RL and Royston P. Combining estimates of interest in prognostic modelling studies after multiple imputation: current practice and guidelines. *BMC Med Res Methodol* 2009; 9: 57.
42. Kenward MG and Carpenter JR. Multiple imputation: current perspectives. *Stat Methods Med Res*. 2007; 16: 199–218.

43. Horton NJ and Lipsitz SR. Multiple imputation in practice: comparison of software packages for regression models with missing variables. *The American Statistician* 2001; 55: 244–254.
44. Hilbe JM. *Modeling count data*. New York, NY: Cambridge University Press, 2014.
45. Rubin DB. *Multiple imputation for nonresponse in surveys*. New York: Wiley, 1987.
46. Efron B and Tibshirani RJ. *An introduction to the bootstrap*. Boca Raton, FL: Chapman and Hall/CRC, 1993.
47. Desgagné A, Castilloux AM, Angers JF, et al. The use of the bootstrap statistical method for the pharmaco-economic cost analysis of skewed data. *Pharmacoeconomics* 1998; 13 (5 Pt 1): 487–497.
48. Barber JA and Thompson SG. Analysis of cost data in randomized trials: an application of the non-parametric bootstrap. *Stat Med* 2000; 19: 3219–3236.
49. Klein D. 'MISUM': module to calculate summary statistics in MI dataset. <http://fmwww.bc.edu/RePEc/bocode/m>. Last updated 9 August 2011. Accessed 3 July 2017.
50. Chisholm D, Diehr P, Knapp M, et al. Depression status, medical comorbidity and resource costs. Evidence from an international study of major depression in primary care (LIDO). *Br J Psychiatry* 2003; 183: 121–131.
51. Schweikert B, Hahmann H and Leidl R. Development and first assessment of a questionnaire for health care utilization and costs for cardiac patients. *BMC Health Serv Res* 2008; 8: 187.
52. Brusco NK and Watts JJ. Empirical evidence of recall bias for primary health care visits. *BMC Health Serv Res* 2015; 15: 381.
53. Motterlini N, Koleva D, Garattini L e Gruppo di Studio Progetto BIC. I costi della BPCO in Italia: l'analisi retrospettiva dello studio BIC. *Economia & Politica del Farmaco* 2005; 4: 20–28.
54. Hodgson TA and Meiners MR. Cost-of-illness methodology: a guide to current practices and procedures. *Mem Fund Q Health Soc* 1982; 60: 429–462.
55. de Marco R, Bugiani M, Cazzoletti L, et al. The control of asthma in Italy. A multicentre descriptive study on young adults with doctor diagnosed current asthma. *Allergy* 2003; 58: 221–228.
56. Tozzi VD, Longo F, Pacileo G, et al. PDTA standard per le patologie croniche. *11 ASL a confronto nella gestione della rete dei servizi per BPCO, tumore polmonare, ictus, scompenso cardiaco e artrite reumatoide*. Milano: EGEA, 2014, pp.233–243.
57. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. *Rapporto Nazionale* 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016, pp.268–283.