

## INDICE

Introduzione.....	3
Capitolo 1 - La valutazione economica in campo sanitario.....	7
1.1. La valutazione economica come strumento per allocare risorse scarse nei sistemi sanitari pubblici .....	7
1.2 L'Analisi Costi-Benefici .....	10
1.3 L'Analisi Costo-Efficacia.....	15
1.4 L'Analisi Costo-Utilità .....	16
1.5 Le valutazioni dei risultati ( <i>outcome</i> ) dei programmi sanitari .....	17
1.6 La valutazione economica all'interno del processo di Health Technology Assesment (HTA).....	20
Capitolo 2 - L'analisi costo-efficacia e costo-utilità dei farmaci innovativi .....	25
2.1 I processi di autorizzazione e di inserimento dei farmaci nei livelli essenziali di assistenza: il ruolo di AIFA in Italia.....	25
2.2 L'Analisi Costo-Efficacia per i farmaci innovativi.....	31
2.3 L'Analisi Costo-Utilità e la valutazione dei QALYs per i farmaci innovativi.....	40
2.4 Aspetti etici delle valutazioni economiche per l'adozione di farmaci innovativi .....	46
Capitolo 3 - Il caso dell'analisi di costo efficacia per le terapie innovative per la sclerosi multipla .....	53
3.1 La sclerosi multipla, inquadramento della patologia.....	53
3.2 Valutazione economica delle terapie per la sclerosi multipla .....	57
3.3 Valutazione dei costi-benefici delle terapie disponibili per la sclerosi multipla.....	64
Conclusioni .....	67
Bibliografia .....	71



## INTRODUZIONE

La presente tesi analizza il tema delle diverse metodologie di valutazione economica per la valutazione delle innovazioni in ambito sanitario, concentrando in particolare l'attenzione sulle valutazioni di costo-efficacia delle terapie innovative di trattamento della sclerosi multipla. Il settore preso in esame è contraddistinto da un substrato molto specifico per quanto attiene le valutazioni economiche che i professionisti del segmento devono affrontare.

In passato molti medici, e con loro buona parte della popolazione, erano convinti che il problema di scarsità delle risorse non potesse fare breccia nel mondo sanitario. Oggi invece siamo certi di come i fondi destinati alla sanità non siano illimitati, ed è per questo motivo che insieme all'efficacia di un intervento sanitario, viene data rilevanza al suo costo.

L'ambito sanitario è intriso di problematiche, siano queste di natura economica, etica, sociale e di budget disponibile, quindi appare subito chiaro come le scelte che vengono fatte altro non siano che l'espressione di un'attenta ricerca svolta sulle nuove tecnologie, e non per ultima, sulla popolazione a cui le stesse cure saranno rivolte.

La valutazione delle tecnologie sanitarie si sta affermando in tutti i paesi del globo, anche nel nostro paese viene accolta come approccio multidisciplinare, le stesse divengono importanti soprattutto quando bisogna effettuare delle scelte di allocazione delle risorse, dove l'obiettivo di tali decisioni finirà per incidere sullo stato di salute della popolazione nazionale.

Il mercato sanitario rivela dei fallimenti per quanto riguarda l'utilità della prestazione e il consumo di risorse ad esso associato, il risultato di tale comparazione è l'efficienza produttiva, che deve sempre essere accompagnata dall'efficacia terapeutica. Ma viste le difficoltà di funzionamento dei meccanismi del mercato sanitario, è necessario razionalizzare le risorse scarse e quindi ricorrere alla valutazione.

Perciò la valutazione economica dei programmi sanitari è l'insieme delle metodologie impiegate per ovviare alla carenza formativa del mercato, stabilendo l'opportunità di una determinata scelta di allocazione delle risorse. Partendo da questo punto categorico, diventa indispensabile un approccio economicamente schierato al fine di valutare le scelte tecnologiche, garantire i giusti trattamenti ai soggetti che necessitano di cure o farmaci. D'altronde, l'essenza della valutazione è il confronto tra programmi sanitari alternativi al fine di stabilire quale ottenga il miglior rapporto tra benefici e costi.

Dobbiamo, non di meno, soffermarci sulle trasformazioni internazionali degli ultimi anni, dove il welfare in molti paesi industrializzati ha visto radicali trasformazioni dovute in parte al mutamento dello scenario macroeconomico, oltre che dalle scelte politiche dei singoli paesi in costante conflitto con debito pubblico, spesa sociale e prodotto interno lordo. L'Italia appartiene a quei paesi che hanno adottato modifiche sostanziali in termini di modelli organizzativi, efficienza e sostenibilità, operando interventi per il contenimento della spesa sanitaria. Certamente l'Italia, nello scenario internazionale, si afferma con un modello tra i più solidali, seppur la provenienza organizzativa assistenziale appartenga alle Regioni, evidenziando aggravii di spesa, disfunzioni e contraddizioni tipiche del nostro apparato.

Se da un lato l'efficienza è sempre perseguibile e quanto mai migliorabile, dall'altro lato l'ombra degli sprechi e dei problemi equitativi mettono l'accento sull'esigenza d'intervento a tutti i livelli dell'organizzazione sanitaria.

Alla luce dello scenario anzidetto, il ruolo della valutazione economica assume una indispensabile funzione, sia per fornire gli elementi di *benchmark* nei processi decisionali che intervengono nel governo della spesa sanitaria regionale, sia per fornire gli elementi utili all'acquisto di beni e servizi, sia per indirizzare i processi di Health Technology Assesment (HTA) a supporto di una spesa razionale.

Nel panorama internazionale ritroviamo tre differenti tipologia di analisi: analisi costo-beneficio, analisi costo-efficacia e analisi costo-utilità, analisi

economiche che riprendono i punti più importanti all'interno delle valutazioni economiche sanitarie.

L'analisi costo-beneficio svolge una valutazione in termini di corrispondenza monetaria, mentre nell'analisi costo-utilità la valutazione viene fatta in termini di utilità. L'analisi costo-efficacia non utilizza nessuna valutazione, nel senso che attribuisce un peso relativo agli anni di vita che si possono ottenere con un determinato trattamento. In quest'ultima analisi il problema non è l'attribuzione di un valore alla vita, bensì se sia determinabile un giusto valore per l'anno di vita in questione.

Stanziare maggiori risorse per la sanità non significa necessariamente ottenere più salute per la popolazione, questa è una delle ragioni per le quali di fronte all'incremento costante della spesa sanitaria dovuta sia all'invecchiamento della popolazione, che al progresso tecnologico sempre più costoso, diversi paesi stanno adottando l'HTA come strumento di valutazione delle prestazioni sanitarie.

L'HTA si propone di valutare la reale efficacia degli interventi medici e l'efficienza con cui sono adottati, i loro miglioramenti qualitativi, i benefici clinici e organizzativi, il loro consenso sociale, suggerendo di conseguenza come gestirli, promuoverli o scoraggiarli.

In questo senso, l'HTA incide direttamente sulle scelte che riguardano l'utilità clinica ed economica delle tecnologie sanitarie, se infatti vogliamo evitare che l'incremento della spesa sanitaria spinga a razionare le prestazioni, dobbiamo razionalizzare l'uso delle risorse disponibili trasferendole dalle prestazioni meno efficaci a quelle di cui sia stata provata l'utilità e la necessità, aiutando a prevenire l'erogazione di prestazioni inefficaci, inappropriate o superflue del sistema sanitario, contenendo la spesa e migliorando la qualità complessiva dell'assistenza medica.

In ultimo, ma non per merito o importanza, ritroviamo il ruolo dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che svolge tutte le attività legate al processo regolatorio relative al farmaco, dalla registrazione e autorizzazione, all'immissione in commercio, al controllo della qualità di fabbricazione, alla

verifica della sicurezza e appropriatezza d'uso, alla negoziazione del prezzo, all'attribuzione della fascia di rimborsabilità, alle attività di Health Technology Assessment (HTA). Oltre a realizzare al proprio interno il processo decisionale, garantendo così l'unitarietà del sistema farmaceutico e l'equità nell'accesso ai medicinali, l'AIFA governa la spesa farmaceutica in stretto rapporto con le Regioni e l'industria, mantenendo l'equilibrio economico nell'ambito del tetto di spesa stabilito annualmente dallo Stato.

## **CAPITOLO 1.**

### **La valutazione economica in campo sanitario**

#### **1.1 La valutazione economica come strumento per allocare risorse scarse nei sistemi sanitari pubblici**

Nelle condizioni di un'economia di mercato perfetta il problema di allocazione delle risorse può essere risolto ricorrendo al prezzo. Come nella maggior parte delle situazioni, le risorse necessarie per effettuare una valutazione economica sono scarse, perciò è necessario che le stesse siano utilizzate in modo proficuo.

In sanità però l'allocazione delle risorse e l'equilibrio tra domanda e offerta, non può quasi mai realizzarsi tramite il prezzo.

Citando la nota affermazione di Oscar Wilde secondo cui la persona cinica sarebbe colei che conosce il prezzo di ogni cosa ma il valore di nessuna, notiamo come la stessa sia stata fatta coincidere immediatamente con quella degli economisti.

Certamente l'economista sanitario quando si trova a valutare il valore della vita, dovendo rendere conto all'esterno, cioè al di fuori dei risultati di uno studio di valutazione economica, dovrà tener conto di aspetti non solo meramente economici, ma più di natura etica e sociale.

La prima distinzione da compiere è rivolta agli strumenti della valutazione economica, cioè analisi costo-beneficio, costo-utilità e costo-efficacia, mentre le prime due incorporano al loro interno delle valutazioni sulla vita in termini di corrispondente monetario, nel costo efficacia non viene utilizzata alcuna valutazione, nel senso di attribuire un peso relativo agli anni di vita che si possono ottenere con un determinato trattamento. Nell'analisi costo-efficacia il problema non è l'esplicazione del valore della vita, bensì se sia determinabile un valore giusto per l'anno di vita di riferimento.

Il problema dell'attribuzione di un valore monetario alla vita è l'ambito che maggiormente si congiunge con l'economia del benessere.

Si può quindi affermare che le risorse sono scarse, è necessario fare delle scelte riguardo la loro distribuzione, senza una dovuta analisi è difficile identificare le alternative rilevanti. Nell'ambito di un'analisi è importante il punto di vista adottato, uno stesso programma può risultare conveniente a seconda della prospettiva adottata, e senza un tentativo di misurazione l'incertezza sull'ordine di grandezza degli effetti di un programma può essere critica.

Due sono le caratteristiche che ci permettono di identificare un'analisi economica, in primo luogo vengono considerate sia le risorse impiegate sia i risultati prodotti dalle attività, a volte indicate rispettivamente come costi e conseguenze, d'altronde ciò che permette di prendere una decisione è il collegamento appunto tra costi e conseguenze; in secondo luogo un'analisi economica affronta il problema della scelta tra alternative, ma la carenza di risorse disponibili e la conseguente incapacità di produrre tutto ciò sia desiderabile, rende necessario fare delle scelte in tutti i campi in cui l'uomo si trova a dover agire.

La valutazione economica suggerisce pertanto una più efficiente allocazione delle risorse in relazione ai benefici e alle prestazioni offerte, può essere sinteticamente definita come un'analisi comparativa dei costi e dei benefici definiti *outcome*, di un insieme di programmi sanitari alternativi, allo scopo di identificare il programma più conveniente in termini di benessere sociale.

Possiamo individuare due principi in base ai quali definire il miglioramento del benessere sociale, il primo è il principio dell'ottimo paretiano dove il risultato del cambiamento nell'allocazione delle risorse desiderabile avviene se almeno alcuni individui nella società si trovano in una condizione migliore, senza che nessun altro individuo si trovi in una posizione peggiore. Il secondo è quello del decisore sociale, ossia colui che volta per volta si trova in una posizione da cui può determinare l'allocazione delle risorse di competenza del suo incarico. In altre parole, per la posizione in cui si trova ad operare, esprime le preferenze della società che lo ha designato a quell'incarico.

Conoscere tutti gli impieghi possibili dei fattori di produzione appare molto difficile, ma esistono delle tecniche essenziali per scomporre i diversi fattori, per



cui talvolta possono essere utilizzati dei criteri intermedi (*proxy*) per aspetti dell'assistenza, più facilmente misurabili.

Mediante l'utilizzo dei *proxy* è possibile giungere ad una suddivisione dei fattori al fine di poter analizzare le diverse componenti, quindi troveremo:

1. prezzo di mercato dei fattori, ove esistano, come ad esempio la retribuzione oraria di un infermiere piuttosto che il prezzo di un farmaco;
2. tariffe delle prestazioni previste dal programma, diverse dal costo pieno di prestazioni e servizi, utilizzabili quando si adotta la prospettiva del terzo pagante;
3. costi standard o convenzionali dei fattori, laddove i fattori privi di prezzo di mercato possono essere valutati sulla base del prezzo di fattori alternativi scambiati sul mercato;
4. valutazioni convenzionali di costi indiretti, come ad esempio valorizzare il tempo perduto dal paziente e dai suoi familiari a causa del trattamento sanitario, con la retribuzione percepita se avessero lavorato.

Per ottenere dei buoni *proxy* dei costi-opportunità vanno rispettati alcuni accorgimenti, sarà necessario scorporare dal prezzo di mercato le imposte e i trasferimenti che non rappresentano il valore dei consumi di risorse ma caso mai effetti distributivi, sarà inoltre importante considerare i prezzi, costi standard e tariffe il più possibile coerenti con le caratteristiche della collettività a cui è rivolto il programma sanitario, ad esempio il prezzo del lavoro può essere più basso in un'area ad elevato tasso di disoccupazione.

Un primo punto da analizzare è l'identificazione e la misurazione dei costi diretti, che riguardano il consumo di tutti gli input e i servizi-prestazioni sanitarie e non direttamente attribuibili al programma sanitario. A tal proposito un esempio di costo diretto non sanitario è il costo di trasporto, anche come tempo dedicato da amici e familiari.

Le tre tecniche di valutazione economica per identificare i vari tipi di costi e quindi misurarli in termini monetari, è una fase simile in tutte le tipologie di valutazione economica. Tuttavia la natura delle conseguenze derivanti da ciascuna delle alternative osservate può variare notevolmente.

Approfondiamo ora le tre tipologie di analisi:

- Analisi Costi-Benefici (ACB)
- Analisi Costi-Efficacia (ACE)
- Analisi Costi-Utilità (ACU)

### **1.2 Analisi Costi-Benefici (ACB).**

Lo scopo di questo tipo di analisi è quello di identificare se i benefici di un intervento superano i costi dello stesso, quindi un eventuale beneficio netto sociale positivo indica che il programma è effettivamente utile, l'ACB si fonda sulle decisioni del consumatore individuale quale fonte del valore.

È una tecnica di valutazione basata sul confronto tra costi e benefici espressi in moneta, i benefici da valutare in moneta sono:

- Riduzione dei rischi di mortalità, ossia una valutazione delle vite statistiche salvate;
- Riduzione della morbilità, intesa come minore incidenza di patologie;
- Miglioramento della qualità della vita.

La valutazione monetaria dei benefici, definita da qui in avanti come *outcome*, vengono misurati in termini di riduzione della mortalità (guadagno in anni di vita) o della morbilità (guadagno in anni di salute), gli approcci utilizzati possono essere tre:

1. Metodo del capitale umano, dove si stima il valore delle perdite di produzione/PIL;
2. Metodo della disponibilità a pagare (WTP *Willingness to pay*)
  - a) Metodo delle preferenze rilevate;
  - b) Metodo della valutazione contingente (metodo dei questionari)

3. Costo della malattia, *cost of illness*, si misurano i costi sanitari intesi come costi diretti, e le perdite di produttività e di tempo libero intesi come costi indiretti, evitati grazie al programma.

Anche trascurando gli enormi problemi di ordine etico connessi all'attribuzione di un valore monetario alla vita umana, esiste tuttavia una difficoltà nel quantificare la riduzione di rischio di morte ottenuta con il programma sanitario, ossia anni di vita guadagnati o aumento di speranza di vita medio. Sarà necessario definire una misura monetaria del valore delle vite statistiche salvate, quindi la riduzione del rischio di morte prematura all'interno della collettività interessata dall'intervento.

L'approccio del capitale umano individua l'utilizzazione di programmi sanitari che può essere vista come un investimento nel capitale umano, ispirandosi a questo approccio, è possibile affermare che il tempo trascorso in buona salute da una persona può essere quantificato in termini di aumento di produttività della stessa sul mercato del lavoro.

Perciò si evidenzia in questo ambito come il metodo del capitale umano usi pesi monetari, livelli salariali di mercato, mettendoli in relazione con il periodo di tempo in cui un soggetto è in buona salute. Seguendo questa metodologia si riesce a determinare il valore attuale dei guadagni futuri. Questa è la ragione per la quale l'approccio del capitale umano è stato usato per molti anni come strumento di valutazione dei benefici sanitari. A questo punto è possibile distinguere due diversi concetti del capitale umano:

1. come unica base per la valutazione di tutti gli aspetti dei miglioramenti sanitari;
2. come metodo per valutare parte dei benefici degli interventi sanitari.

Sebbene il livello di salario, teoricamente, rifletta la produttività marginale di un lavoratore, esistono molte imperfezioni nel mercato del lavoro, quindi il livello del salario potrebbe rispecchiare disuguaglianze e discriminazioni dovute a razza o sesso. Se lo studio è condotto dal punto di vista della società, il valore del

tempo guadagnato in buono stato di salute risulta essere variabile e perciò non monetizzabile.

La valutazione della vita fondata sulla WTP considera due aspetti:

1. quanto ciascun soggetto è disposto singolarmente a pagare per ridurre il rischio di mortalità o di malattia;
2. quanto ciascun soggetto sarebbe inoltre disposto a pagare per ridurre la probabilità di morte o di malattia, rispetto a ogni altro componente della collettività.

L'approccio WTP può seguire due tipi di indagine:

1. studi di preferenze rivelate, relative al *trade-off* rischio salario;
2. studi di preferenze relative a situazioni ipotetiche e disponibilità a pagare. Quest'ultima tipologia è meglio nota con il nome di valutazione contingente.

Il tema degli studi di preferenze rivelate relativi ai *trade-off* rischio salario, mette l'accento nella relazione esistente tra rischi sanitari associati a un lavoro pericoloso e il livello di salario che gli individui richiedono per accettare il lavoro.

Il vantaggio di tale approccio è quello di essere basato sulle scelte del consumatore, salute contro denaro, anziché su situazioni ipotetiche, pur potendo implicare enormi svantaggi se stimati in funzione del tipo di lavoro svolto.

In questo scenario gli intervistati devono immaginare il contesto che viene loro proposto in termini di benefici sanitari, così da ottenere la loro massima disponibilità a pagare affinché un determinato progetto venga attuato. La massima disponibilità a pagare assume una forte caratteristica, nelle valutazioni contingenti i consumatori devono considerare quanto sarebbero disposti a pagare, e di rimando a sacrificare, per ricevere i benefici derivanti dal programma.

I benefici sanitari possono essere definiti in varie maniere, alcuni dei quali possono essere rappresentati da miglioramenti dello stato di salute, altri invece possono essere rappresentati dal valore dell'informazione.

Analizzando il termine *Willingness to pay* è importante tenere presente che questa è una tecnica di misurazione, e ciò che è rilevante e utile ai fini dell'ACB è

rappresentato dal come e dal perché detta tecnica venga utilizzata. Le stime WTP sono rivolte alla quantificazione del valore monetario dei cambiamenti nello stato di salute, ipotizzando che i risparmi relativi ai costi sanitari futuri e il guadagno in produttività sono grandezze calcolate con i prezzi di mercato.

Volendo utilizzare un punto di vista globale, potremmo usare gli studi di valutazione contingente come orientati a capire quale sarebbe la valutazione del singolo consumatore in un mercato in cui tutti i segnali dei prezzi beni-servizi sono operativi. Tuttavia in questo scenario deve essere chiesto agli intervistati di valutare i costi sanitari futuri che dovrebbero sostenere in un mercato privato, e inoltre gli effetti di reddito correlati al lavoro come conseguenza della malattia.

I costi generati da un programma sanitario si possono suddividere in due grandi categorie:

1. costi diretti: suddiviso a sua volta in costi del settore sanitario, costi di altri settori, costi del paziente e dei suoi familiari, quest'ultimi distinti in sanitari e non sanitari;
2. costi indiretti: identificati quali perdite di produttività.

Lo specifico insieme di costi da includere nello studio dipende dal punto di vista assunto dall'analisi.

Il costo di un programma sanitario dovrebbe essere rappresentato dal valore delle risorse che esso consuma e che sarebbero state altrimenti disponibili per usi alternativi, il cosiddetto costo-opportunità. Detto costo misura il sacrificio in termini di benefici perduti avendo scelto di allocare le risorse scarse sul programma, invece di migliorare degli impieghi alternativi. Esaminando il concetto di costo opportunità possiamo vedere come possa essere applicato a livello del singolo fattore di produzione, esso esprime il valore o beneficio che si sarebbe ottenuto dal fattore produttivo nel caso in cui fosse stato utilizzato nel suo migliore impiego alternativo.

I principi alla base del metodo del capitale umano e del *friction cost* non consentono di misurare la perdita di tempo libero per i soggetti interessati, determinata dal programma sanitario in quanto si ritiene che questa non abbia

effetti sulla produzione economica, anche se in realtà potrebbe avere effetti sul consumo e quindi indirettamente sulla produzione.

Riflettendo ora su quanto prevede l'attualizzazione, si può intuire come in molte situazioni si è chiamati a valutare programmi sanitari il cui sviluppo temporale supera l'immediato riflettendosi sia per ciò che concerne i costi che per i benefici nel futuro. Per convenzione si da per assodato che il presente è un periodo che non supera l'anno, oltre l'anno si parla di futuro, caso in cui l'orizzonte temporale influisce sui risultati dell'analisi.

Il valore dei costi e i benefici cambiano a seconda di quando gli stessi sono stati sostenuti, per la società mille euro oggi non vengono trattati come mille euro fra un anno, questo cambiamento avviene in un economia ed esiste sempre un tasso di interesse positivo, anche in assenza di inflazione giacché esso remunera il capitale. Questo motivo può non essere preso in considerazione nella valutazione economica in sanità, soprattutto quando si vada ad applicare l'influenza dell'orizzonte temporale su variabili di efficacia quale può essere l'anno di vita, non sottoposto a valutazione bancaria. Ma a suffragio della giustificazione del cambiamento di valore delle variabili nel tempo, sappiamo per certo che indipendentemente dal tasso di interesse sulle attività, gli individui preferiscono ottenere un beneficio oggi piuttosto che avere lo stesso fra dieci anni e allo stesso modo, scelgono di sostenere un costo tra dieci anni piuttosto che immediatamente.

Le spiegazioni razionali a questo comportamento sono le seguenti:

1. l'incertezza riguardo il futuro rende meno attraenti gli eventi perché potrebbero non verificarsi, automaticamente il beneficio non realizzarsi e allo stesso modo un costo non dover essere sostenuto;
2. le aspettative degli individui e della società sono tali da valutare che nel futuro le condizioni economiche saranno migliori delle presenti.

### **1.3 Analisi Costo-Efficacia (ACE)**

L'analisi costo-efficacia rappresenta il tipo di valutazione economica più frequentemente utilizzata in campo sanitario, questo tipo di analisi considera per ogni programma alternativo da valutare, il rapporto costi espressi in unità monetarie e benefici intesi come *outcome* espressi in unità naturali di efficacia.

Il risultato finale sarà un rapporto di costo-efficacia puro o di carattere incrementale, inoltre si noti come con questo tipo di analisi si possono confrontare solo interventi omogenei, che producono effetti misurati nella stessa unità di misura.

L'esempio che segue meglio ci aiuterà a comprendere lo scopo dell'analisi in questione.

Supponendo che l'obiettivo sia quello di prolungare la vita di un soggetto affetto da insufficienza renale cronica, e confrontare le conseguenze della dialisi ospedaliera con quelle del trapianto di reni, l'effetto desiderato sarà il medesimo per ambo i programmi, ossia prolungare la vita, e potremmo già possedere un parametro da misurare come anni di vita guadagnati.

Ma risulterà altrettanto importante notare le differenze tra i due trattamenti sia per quanto concerne il grado di successo, sia i costi. Automaticamente sarebbe errato sostenere il programma che comporta un minor impiego di risorse, a meno che non sia anche quello che garantisce il miglior prolungamento della vita.

Generalmente la prassi vuole che si proceda al calcolo degli anni di vita guadagnati con ciascun programma, per poi comparare le alternative sulla base del rispettivo costo per anno di vita guadagnato.

Quella sopra esposta è l'essenza dell'ACE, il risultato può essere espresso come costo per unità di effetto nel caso appena illustrato, oppure in termini di effetti per unità di costo, ossia anni di vita guadagnati per unità di denaro spesa.

Questo approccio è molto utile quando si opera in presenza di un budget di risorse contenuto e limitato.

Ma oltre al caso di cui sopra, può accadere che un ACE venga utilizzato con qualsiasi altro trattamento sanitario, come la chirurgia vascolare o addirittura

l'obbligo del casco per le biciclette, se per effetto vantaggioso condiviso si intendono gli anni di vita guadagnati, o nel caso di una campagna di vaccinazione contro l'influenza piuttosto che un programma educativo di prevenzione degli incidenti, dove oltre alla vita si ricerca l'esito positivo sui giorni di invalidità.

L'analisi costo-efficacia verrà analizzata in modo più dettagliato nel Paragrafo 2.2.

#### **1.4 Analisi Costo-Utilità (ACU)**

Nell'analisi costo-utilità i risultati del trattamento vengono spesso espressi in anni di vita salvati ponderati per l'utilità o qualità della vita.

Troviamo i QALY intesi come *Quality Adjusted Life Years*, ossia Anni di vita guadagnati per coefficiente di utilità.

L'utilità sintetizza un indice compreso tra 0 e 1, dove 0 è il peggiore stato di salute possibile, e 1 la migliore condizione di salute, esprime una misura di preferenze delle persone interessate dal programma oggetto della valutazione, in primis il paziente. Quando l'*outcome* è espresso come anni di vita guadagnati, occorre considerare anche la loro qualità, a tale scopo nasce l'ACU.

Il termine utilità viene utilizzato generalmente per far riferimento alle preferenze, espresse a livello individuale o collettivo, nei confronti di qualsiasi particolare insieme di esiti che abbiano come oggetto lo stato di salute.

Proviamo a inquadrare l'obbiettivo con il seguente esempio.

Supponiamo che due gemelli, identici sotto ogni aspetto eccetto per l'occupazione, uno pittore e l'altro interprete, si rompano entrambi il braccio destro. Possiamo supporre che lo stato di salute o invalidità sia uguale, ma se viene loro chiesto di collocare la loro situazione in una scala da 0 (peggiore stato di salute) a 1 (che corrisponde alla piena salute), è possibile ottenere graduatorie notevolmente differenti, ciò dovuto al significato che ciascuno dei gemelli attribuisce alla possibilità di muovere il braccio, inevitabilmente influenzato dall'attività svolta.



Appare perciò chiaro come la valutazione di utilità sia una tecnica particolarmente efficace perché consente di ponderare i risultati di un trattamento usando la qualità della vita, e contemporaneamente fornisce una misura di *outcome* per il confronto tra costi e risultati dei diversi programmi.

L'*outcome* generico è espresso in QALY (anni di vita ponderati per la loro qualità), si ottiene modificando il periodo di tempo in cui si manifesta l'effetto di un programma per il valore dell'utilità (misurato su di una scala da 0 a 1), associato allo specifico stato di salute che consegue da tale effetto.

Le analisi che utilizzano l'utilità come misura del valore degli effetti di un programma, sono definite analisi costo-utilità, i loro risultati sono spesso espressi in QALY guadagnato grazie ad un programma sanitario rispetto a un altro.

Anche questo tipo di valutazione verrà approfondito più avanti nel paragrafo 2.3

### **1.5. Le valutazioni dei risultati (*outcome*) dei programmi sanitari**

Nella misurazione dei benefici dei programmi sanitari, la parte più problematica delle valutazioni economiche riguarda proprio l'identificazione, misurazione e valutazione dei benefici, espressi in *outcome* di salute e di qualità della vita.

La quantificazione dei benefici *outcome* presuppone che l'efficacia delle diverse alternative da valutare, venga misurata attraverso opportuni indicatori di salute e o di qualità della vita. Nell'analisi costo-efficacia ACE e nell'analisi costo-utilità ACU, tali indicatori sono espressi rispettivamente in termini di unità fisiche e in termini di utilità.

Le eventuali misurazioni in moneta dei benefici consente di sviluppare un'analisi costi-benefici ACB e si fonda sul concetto della disponibilità a pagare.

I risultati/benefici misurabili di un particolare programma sanitario possono essere di due tipi:

- a) risultati principali legati agli *outcome* finali, ossia;
  - 1) *outcome* clinici relativi alla salute;

2) *outcome* relativi alla qualità della vita.

b) risultati secondari o surrogati, legati agli output intermedi.

Gli *outcome* clinici inerenti la qualità della vita utilizzati dall'ACU, prevedono che la qualità della vita venga misurata in base al grado di integrità di alcuni profili in cui può essere articolato lo stato di salute individuale, quali: funzionalità sensoriale; funzionalità cognitiva; funzionalità emotiva; livello di autosufficienza; dolore. A tal proposito si distinguono:

- misure della qualità della vita in base alle preferenze individuali, dove la più importante è data dalla QALY- *Quality Adjusted Life Years* - anni di vita guadagnati ponderati per la qualità. La qualità di vita viene misurata con indici di utilità che rappresentano le preferenze degli individui circa la loro percezione dei benefici di salute prodotti da un determinato programma sanitario, tali misure consentono di comparare programmi molto diversi.
- misure della qualità della vita associata a diversi stati di salute HRQoL- *Health Related Quality of Life*: sistemi multi-attribuiti di classificazione degli stati di salute con punteggi separati per ogni attributo e/o con punteggio globale di sintesi.

Per i farmaci innovativi è necessario prevedere uno sfruttamento esclusivo del brevetto, per un periodo di tempo più o meno limitato, al fine di permettere al produttore di avere un ritorno per l'investimento effettuato.

Questa esigenza, in realtà, si scontra con la necessità di rendere disponibili i nuovi farmaci per i pazienti sul mercato, nei tempi più brevi e nei modi più adeguati ai bisogni. La concessione del brevetto consente all'impresa innovatrice di sfruttare la nuova tecnologia, per un periodo di tempo limitato, in modo esclusivo, assumendo nella fattispecie l'atteggiamento tipico del monopolista.

D'altronde è necessario garantire al produttore un ritorno economico a fronte dell'investimento affrontato, oltre a ciò, è necessario fornire un adeguato incentivo alla ricerca scientifica. Con l'ACU i risultati del trattamento vengono spesso espressi in anni di vita salvati ponderati per l'utilità (qualità della vita). La

valutazione dell'utilità è considerata una tecnica particolarmente utile poiché permette di riflettere circa i risultati di un dato trattamento utilizzando la qualità della vita, mentre contemporaneamente fornisce una generica misura di *outcome* per il confronto tra costi e risultati di diversi programmi. L'*outcome* generico, come abbiamo già visto, è espresso in termini di QALY, anni di vita ponderati per la qualità.

Gli studi randomizzati e le valutazioni economiche, per quanto attiene l'introduzione di nuovi farmaci, prevedono obblighi formali per la fornitura dei dati di efficacia e sicurezza del prodotto prima del rilascio delle licenze. Lo standard per la raccolta dei dati è lo studio clinico randomizzato controllato.

La principale fonte di dati sull'efficienza è la letteratura medica disponibile, ovvero gli studi clinici ed epidemiologici che si possono classificare in:

- studi sperimentali, in particolare trial clinici randomizzati-RCT *Randomized Clinical Trials*.
- studi osservazionali, quali studi caso-controllo retrospettivi, studi di prevalenza.

Gli studi sperimentali controllati randomizzati RCT rappresentano il *gold-standard* degli studi epidemiologici e prevedono l'assegnazione casuale dei pazienti a due gruppi:

- gruppo di trattamento soggetto al programma oggetto di analisi;
- gruppo di controllo.

Il livello di precisione dei risultati di tali studi dipende dall'ampiezza del campione considerato, dalla durata del *follow-up* e dal fatto che i ricercatori e i pazienti siano coscienti della diversità di trattamento, detto nello specifico in cieco e in doppio cieco.

Gli RCT forniscono risultati di efficacia in condizioni controllate, nota come efficacia teorica o *efficacy*, e non di efficacia reale o di popolazione, nota come *effectiveness*, che rappresenterebbe il dato rilevante per i decisori pubblici.

Con gli studi osservazionali l'efficacia del programma sanitario viene misurata in condizioni reali e non controllate. Tuttavia è proprio per questo che questi hanno un grado di precisione e di accuratezza minore rispetto ai RCT.

I più utilizzati nella ACE sono:

- gli studi caso-controllo retrospettivo: i casi sono i pazienti a cui è stato erogato il programma da valutare e i controlli sono i pazienti a cui è stato erogato un programma diverso;
- gli studi di coorte, o di *follow-up*, prospettici: iniziano con l'osservazione di un gruppo di pazienti a cui non è stato ancora erogato alcun programma. Dopo essere stati sottoposti al programma, innovativo vs corrente, i pazienti sono classificati in due o più gruppi e seguiti per un periodo di tempo per identificare e misurare l'*outcome* di interesse e procedere alla comparazione tra i gruppi. Possono prevedere la definizione di un protocollo che precisi i criteri di selezione dei pazienti, di erogazione del programma e di misurazione dell'*outcome* di interesse.

### **1.6 La valutazione economica all'interno del processo di Health Technology Assesment (HTA)**

L'HTA si pone l'obiettivo di fornire ai responsabili delle politiche sanitarie e delle scelte assistenziali, informazioni affidabili e scientificamente difendibili sugli effetti delle tecnologie sanitarie.

Questa funzione, basata fortemente sulla ricerca e influenzata dalla metodologia della medicina fondata sulle evidenze, è sviluppata attraverso un'attività multidisciplinare della tecnologia sanitaria, dove vengono valutate le caratteristiche tecniche, la sicurezza, la fattibilità, l'efficacia clinica, il costo-efficacia, le implicazioni e le ricadute organizzative, sociali, legali ed etiche.

A seconda della collocazione istituzionale di questa attività, il prodotto finale consiste in informazioni utili alle decisioni sullo sviluppo, l'adozione, la diffusione e l'utilizzo di nuove tecnologie sanitarie.

In virtù di questi contenuti l'HTA è di frequente definito come “ponte” tra ambito tecnico-scientifico e ambito politico decisionale. Anche in Italia si stanno diffondendo esperienze di HTA a livello regionale.

Lo scopo dell'HTA è perciò quella di supportare i decisori politici, i professionisti della salute ed i pazienti nell'assumere decisioni informate circa l'adozione o il rifiuto di una tecnologia, nuova o già in uso.

L'AIFA svolge le seguenti attività nell'ambito dell'HTA:

- Valutazione dei nuovi farmaci ed attività di valutazione dell'efficacia clinica (*clinical efficacy*);
- Raccomandazioni sull'uso appropriato dei farmaci correlate alle attività di valutazione dell'efficacia clinica (*clinical effectiveness*);
- Partecipazione alle decisioni sul rimborso dei farmaci, correlate alle attività di valutazione del rapporto costo/efficacia e di *budget impact*
- Generazione di dati epidemiologici originati da flussi OsMed, sull'utilizzo dei farmaci in ambito territoriale ed ospedaliero.

AIFA, inoltre partecipa, su designazione del Ministro della Salute, alla *Joint initiative* della Commissione Europea su HTA ed efficacia relativa dei farmaci.

Tale iniziativa rappresenta un punto di raccordo tra le attività autorizzative e attività di valutazione del valore economico dei farmaci nel contesto clinico reale, e costituisce un momento fondamentale di condivisione a livello europeo delle metodologie di HTA

La valutazione economica in sanità può essere sinteticamente definita come un'analisi comparativa dei costi e dei benefici, gli *outcome*, di un insieme di programmi sanitari alternativi, allo scopo di identificare il programma più conveniente in termini di benessere sociale.

Richiede il concorso di diverse professionalità quali il clinico, l'epidemiologo, lo statistico, l'economista, ecc. Rappresenta quindi una componente essenziale dell'HTA.

Per tali motivi possiamo comprendere come la valutazione economica in sanità sia una componente essenziale dell'*Health Technology Assessment*, che di

per se rappresenta un approccio più omnicomprensivo alla valutazione dei programmi sanitari innovativi.

Le tecniche di valutazione economica possono essere utili per supportare le decisioni relative a:

1. Introduzione o modificazione di politiche con implicazioni sanitarie;
2. Scelta tra programmi di promozione della salute in base alla tecnologia sanitaria esistente;
3. Scelta su modalità alternative di erogazione e gestione dei servizi sanitari data la tecnologia esistente;
4. Adozione di nuove tecnologie sanitarie, ossia di tutti quegli strumenti, attrezzature, farmaci, e procedure osservate per l'erogazione di servizi sanitari.

L'adozione di nuove tecnologie rappresenta il nostro maggiore punto di analisi, la valutazione può riguardare due aspetti:

1. Scegliere tra diversi programmi alternativi, tra cui esiste anche l'alternativa di non fare nulla o "status quo";
2. Decidere fino a che punto spingere il compimento di un dato programma, ad esempio quale quota di popolazione interessare, quindi si intende l'intensità del programma.

Gli aspetti della valutazione sopra riportati ben rappresentano quali siano le implicazioni che ci si trova a dover affrontare, con tempi e modalità spesso differenti, per poter giungere ad una scelta di allocazione delle risorse il più possibile coerente con la valutazione compiuta.

Il ruolo del decisore sociale è fondamentale nel nostro sistema, è colui che volta per volta si trova, in base all'autorità datagli dalla società attraverso meccanismi elettivi o pubblicamente riconosciuti, in una posizione in cui può determinare l'allocazione delle risorse di competenza del suo incarico.

Se ad esempio un responsabile regionale per un determinato settore dell'assistenza sanitaria decide di scegliere una determinata terapia e di diffonderla nel territorio, ovviamente a svantaggio di altre terapie concorrenti, la

sua decisione va vista come socialmente efficiente perché raggiungerà l'obiettivo sociale, cioè il maggiormente desiderato dalla popolazione.





## **CAPITOLO 2**

### **L'analisi costo-efficacia e costo-utilità dei farmaci innovativi**

#### **2.1 I processi di autorizzazione e di inserimento dei farmaci nei Livelli essenziali di assistenza: il ruolo di AIFA in Italia.**

L'Agenzia Italiana del Farmaco AIFA, istituita con la Legge 326 del 2003, è l'istituzione pubblica che autorizza e controlla i farmaci immessi sul mercato in Italia e che garantisce la loro qualità e sicurezza, è l'autorità nazionale competente per l'attività di regolazione dei farmaci in Italia.

L'AIFA è un Ente pubblico che opera in autonomia, trasparenza e economicità, sotto la direzione del Ministero della Salute e la vigilanza del Ministero della Salute e del Ministero dell'Economia. Collabora con le Regioni, l'Istituto Superiore di Sanità, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, le Associazioni dei pazienti, i Medici e le Società Scientifiche, il mondo produttivo e distributivo.

Tra le funzioni principali nello specifico:

- garantisce l'accesso al farmaco e il suo impiego sicuro ed appropriato come strumento di difesa della salute;
- assicura la unitarietà nazionale del sistema farmaceutico d'intesa con le Regioni;
- provvede al governo della spesa farmaceutica in un contesto di compatibilità economico-finanziaria e competitività dell'industria farmaceutica;
- assicura innovazione, efficienza e semplificazione delle procedure registrative, in particolare per determinare un accesso rapido ai farmaci innovativi ed ai farmaci per le malattie rare;
- rafforza i rapporti con le Agenzie degli altri Paesi, con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e con gli altri organismi internazionali;
- favorisce e premia gli investimenti in Ricerca e Sviluppo (R&S) in Italia, promuovendo e premiando la innovatività;

- dialoga ed interagisce con la comunità delle associazioni dei malati e con il mondo medico-scientifico e delle imprese produttive e distributive;
- promuove la conoscenza e la cultura sul farmaco e la raccolta e valutazione delle *best practices* internazionali.

E' compito dell'Agenzia del Farmaco autorizzare l'immissione in commercio dei nuovi farmaci, monitorare costantemente la rete di farmaco-vigilanza e vigilare sulla produzione delle aziende farmaceutiche. Obiettivo primario di questo organismo è quello di tutelare la salute promuovendo una nuova politica del farmaco ed una informazione corretta e indipendente sui farmaci rivolta a cittadini e operatori del settore.

È bene sottolineare come tutti i farmaci, per essere immessi in commercio, necessitano che sia loro attribuito un prezzo ed una classe di rimborsabilità, cioè se il farmaco sarà a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), medicinale di classe A e H, o del cittadino medicinale di classe C. Va inoltre sottolineato come la classe di rimborsabilità viene stabilita durante la procedura di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC).

Per i medicinale a carico del cittadino, classe C, l'AIFA svolge un azione di monitoraggio sui farmaci con obbligo di prescrizione, ossia la canonica ricetta, verificando il rispetto delle due seguenti condizioni:

1. il prezzo del medicinale può essere aumentato ogni due anni, negli anni dispari;
2. l'incremento non può superare l'inflazione programmata.

Per i farmaci senza obbligo di prescrizione, detti SOP, il prezzo viene stabilito liberamente dal produttore, mentre per i medicinali rimborsati dal SSN, classe A e H, esiste un processo di negoziazione dei prezzi che coinvolge l'AIFA e l'azienda titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il processo, schematizzato e riassunto, così lo si può intendere:

- l'azienda farmaceutica inoltra la richiesta di accesso alla negoziazione e presentazione del dossier farmaco;

- la Commissione Tecnico-Scientifica verifica gli aspetti relativi alla qualità del farmaco, la Commissione Prezzi e Rimborsi verifica gli aspetti economici del dossier e della negoziazione del prezzo; ritorna in Commissione Tecnico-Scientifica per la verifica della compatibilità del prezzo con il giudizio espresso in precedenza;
- giunge in Consiglio di Amministrazione per la ratifica, la procedura di AIC nazionale va in ufficio AIC nazionale, se procedura di AIC europea va in Ufficio prezzi e rimborsi;
- dopo la determina del precedente procedimento va in Gazzetta Ufficiale.

L'Agenda Italiana del Farmaco è l'unica agenzia in ambito europeo che integra i processi valutativi nella definizione del prezzo, con quelli relativi alla definizione di rimborsabilità. Questa rappresenta un'innegabile opportunità per la valutazione economica, che permette di ricongiungere in modo organico e metodologicamente consistente la dimensione dell'utilità in termini di benefici sanitari, con vincoli di spesa e con il problema della sostenibilità.

La gestione svolta dall'AIFA per quanto attiene la valutazione di farmaci innovativi, vede la suddivisione preliminare di nuovi farmaci, o di nuove indicazioni terapeutiche di farmaci già noti potenzialmente valutabili ai fini dell'innovazione terapeutica, considera la natura delle malattie bersaglio, il così detto target terapeutico. Certamente l'impatto sociale, oltre che terapeutico, di un farmaco destinato al trattamento di una patologia grave è di per sé superiore rispetto a quello di molecole destinate al trattamento di patologie non gravi.

A tale scopo sono state individuate tre classi, in ordine decrescente di importanza:

- A. farmaci per il trattamento di malattie gravi, definendo grave una malattia che causa la morte, provoca ospedalizzazione, mette in pericolo di vita o crea una inabilità permanente (come neoplasie, morbo di Parkinson, AIDS, ecc.);

- B. farmaci per il trattamento di fattori di rischio per malattie gravi (come ipertensione, obesità e osteoporosi);
- C. farmaci per il trattamento di malattie non gravi (ad esempio rinite allergica).

Va sottolineato che il proporre un farmaco per una malattia grave non è di per sé sufficiente per definire il grado di innovazione, è molto più importante che questo nuovo farmaco produca su tale malattia un beneficio sostanziale. Per contro, anche un farmaco per una malattia non grave, se riguarda patologie prive di terapia e garantisce un buon livello di efficacia, è da considerare a pieno titolo un'innovazione terapeutica.

In aggiunta va anche considerato l'elemento della prevalenza nella popolazione della malattia-bersaglio, poiché un farmaco innovativo per una malattia rara ha un impatto economico per la collettività ben diverso da un farmaco per una malattia a larga diffusione. Quest'ultimo elemento, così come la gravità della malattia bersaglio, non è direttamente rilevante per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci, tuttavia diventa importante in sede di allocazione delle risorse economiche da parte del SSN.

Chiaramente un nuovo trattamento è innovativo quando offre al paziente benefici terapeutici aggiuntivi rispetto alle opzioni già disponibili, i farmaci caratterizzati solo da un nuovo meccanismo d'azione senza ancora offrire un documentato vantaggio in termini terapeutici, sono da considerare come innovazione farmacologica. L'innovazione tecnologica è propria di molecole già disponibili, ma ottenute mediante tecniche biotecnologiche o presentate con nuovi sistemi di rilascio del principio attivo. L'innovazione farmacologica, intesa come nuovo meccanismo d'azione, non è da considerare come un'innovazione terapeutica reale, ma solo come un'innovazione terapeutica potenziale, che sarà dimostrata come vera innovazione terapeutica quando saranno fornite evidenze di vantaggi terapeutici aggiuntivi rispetto ai trattamenti già disponibili, dovuti al nuovo e diverso meccanismo d'azione, come ad esempio la maggiore specificità sul bersaglio con minori effetti collaterali. Analogamente un'innovazione

tecnologica va considerata solo un'innovazione terapeutica potenziale, fin quando non si presentano evidenze come, ad esempio, un nuovo metodo di produzione che offre una maggiore sicurezza o un nuovo sistema di rilascio che consente una migliore *compliance*.

Vanno infine applicati ai farmaci con innovatività terapeutica potenziale i criteri e la metodologia di ammissione condizionata alla rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale.

Gli ambiti e i criteri per l'ammissione alla rimborsabilità condizionata di farmaci con innovatività terapeutica potenziale sono così definiti:

- deve riferirsi a farmaci potenzialmente innovativi che si intendono rendere precocemente disponibili per specifiche categorie di pazienti per i quali possono rappresentare un vantaggio terapeutico, benché non ancora pienamente dimostrato;
- aspetto essenziale per l'ammissione condizionata alla rimborsabilità è che essi siano considerati di interesse per il Servizio Sanitario Nazionale in termini di patologia alla quale si rivolgono;
- essi sono ammessi alla rimborsabilità stabilendo le condizioni e i tempi entro i quali devono essere compiuti studi o ricerche per una più precisa individuazione del loro ruolo in terapia.

Gli elementi per questa "ammissione condizionata" alla rimborsabilità devono essere individuati con un documento tecnico strutturato presentato dall'Azienda, che stabilisca:

- i bisogni di terapia che il farmaco va a colmare (es. pazienti resistenti o intolleranti alla terapia standard);
- i potenziali benefici aggiuntivi derivanti dalla introduzione in terapia del farmaco rispetto alle opzioni già disponibili (es. migliore aderenza al trattamento, maggiore tollerabilità);
- le questioni aperte riguardanti la collocazione del farmaco come terapeuticamente innovativo;

- le ricerche che saranno condotte per fornire risposte alle questioni non ancora risolte.

Trascorso il tempo assegnato senza il conseguimento dei risultati previsti saranno rivalutate le condizioni di ammissione alla rimborsabilità.

Appare fondamentale effettuare una previsione delle ricadute assistenziali derivanti dalla rivalutazione delle condizioni di ammissione alla rimborsabilità effettuata in base all'esito degli studi eseguiti.

I criteri su esposti costituiscono parte integrante del documento AIFA sull'innovazione terapeutica.

Il meccanismo di ripiano del *pay back* nasce per venire incontro all'esigenza di una maggiore flessibilità del mercato farmaceutico, consentendo da un lato l'erogazione di risorse economiche alle Regioni a sostegno della spesa farmaceutica di ciascuna, e dall'altro l'opportunità per le aziende farmaceutiche di effettuare le scelte sui prezzi dei loro farmaci, sulla base delle proprie strategie di intervento sul mercato.

E' stato previsto con norma della Finanziaria 2007 e permette alle aziende farmaceutiche di chiedere all'AIFA la sospensione della riduzione dei prezzi del 5%, a fronte del contestuale versamento in contanti (*pay back*) del relativo valore su appositi conti correnti individuati dalle Regioni.

Ferma restando la priorità di indirizzare la prescrizione dei farmaci verso una maggiore appropriatezza ed utilizzazione per giungere ad un efficiente governo della spesa farmaceutica, la metodologia e i risultati ottenuti dal sistema del *pay back* evidenziano un valido meccanismo di ripiano in caso di mancato raggiungimento degli obiettivi di spesa programmata.

La classe di rimborsabilità (A, H e C) viene individuata durante la procedura di Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Nel panorama internazionale ricordiamo il ruolo importante operato dall'inglese NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), alla stessa stregua dell'AIFA. È l'organo responsabile della valutazione dei farmaci dispensati dal Servizio Sanitario inglese, il *National Health Service* (NHS), il

corrispettivo del nostro Sistema Sanitario Nazionale (SSN). NICE valuta l'efficacia e il costo delle nuove tecnologie per garantire che i pazienti abbiano accesso a trattamenti efficaci e il NHS fa il miglior uso delle sue risorse, e come l'AIFA, svolge valutazioni e indagini in ambito farmacologico, terapeutico e assistenziale, con riferimento particolare al costo-efficacia delle nuove prospettive tecnologiche.

## **2.2 L'Analisi Costo-Efficacia (ACE) per i farmaci innovativi**

L'analisi costo-efficacia è una forma di valutazione economica completa, in cui vengono esaminati sia i costi sia le conseguenze dei programmi e dei trattamenti sanitari. L'analisi costo-efficacia viene molto utilizzata in quei casi in cui il decisore, che opera con determinato budget, deve considerare un *range* limitato di opzioni all'interno di un determinato settore.

Nella ACE è particolarmente delicato individuare l'efficacia, la misurazione e il come sarà rilevante la classificazione dei pazienti per gravità, sesso, età ecc.

Tre sono le modalità attraverso le quali si ottengono i dati di efficacia:

1. Dati disponibili di sperimentazioni cliniche in cui siano stati raccolti i risultati da utilizzare nella valutazione economica;
2. Realizzare uno studio clinico prospettico per la raccolta dei dati necessari;
3. Ottenere opinioni di esperti clinici sulle caratteristiche terapeutiche dei trattamenti e la loro rispettiva efficacia.

A tal proposito ritroviamo due definizioni di efficacia:

1. l'efficacia teorica o *efficacy*, cioè quella ottenuta in una condizione controllata e con l'applicazione al meglio delle pratiche mediche e di assistenza;
2. l'efficacia reale o *effectiveness*, cioè quella riscontrabile attraverso indagini presso situazioni diffuse nel territorio, e quindi meglio rappresentative della realtà.

La valutazione economica che persegue l'obiettivo della migliore allocazione delle risorse, è interessata al secondo concetto di efficacia, pur

considerando che solo in particolari casi è possibile disporre di studi di efficacia reale, mentre la maggior parte delle valutazioni si basa su studi di efficacia teorica.

Per tenere conto di questa limitazione è consigliabile utilizzare modelli di simulazione, o modelli decisionali, ed effettuare un'analisi di sensibilità misurando come la variazione di alcuni parametri di efficacia, influenzi il risultato finale in termini di costo per unità di efficacia.

Una volta che tutti i programmi sanitari alternativi oggetto di valutazione siano stati misurati con la stessa unità di misura dal lato dell'efficacia, a seconda del concreto contesto di politica sanitaria, il criterio di scelta potrà essere formulato attenendosi alle seguenti prerogative:

- 1) massimizzare i risultati ottenibili dal programma con un vincolo di costo massimo, ossia di disponibilità a pagare;
- 2) raggiungere una data quantità di efficacia sostenendo il minor costo possibile;
- 3) ottenere la massima economicità, intesa come risultato per unità di costo, eventualmente soggetta ad un vincolo di risultato minimo o di costo massimo.

Il rapporto incrementale di costi efficacia andrebbe effettuato inteso come analisi dei costi incrementali di ciascuna alternativa, e vanno esaminati rapportandoli ai corrispondenti benefici addizionali.

L'alternativa valida per valutare 2 programmi sanitari alternativi A e B , dove A è il compratore che può essere l'alternativa esistente e B il programma innovativo, è quella di confrontare la differenza dei costi monetari con la differenza negli esiti misurati in unità naturali di efficacia dei due programmi.

Può essere considerata come un caso particolare di ACE l'analisi di minimizzazione dei costi, detta *CMA Cost Minimization Analysis*, nel caso specifico supponiamo che l'efficacia dei trattamenti alternativi sia identica, e perciò il confronto potrà avvenire soltanto per ciò che riguarda i costi.



L'ACE si trasformerà in un CMA ed il programma scelto sarà quello che dovrà sopportare i costi minori.

La CMA si basa sempre sul confronto dei costi di interventi alternativi, dopo che ne sia stata accertata in precedenza l'effettiva equivalenza in termini di efficacia, mediante opportuni studi ad hoc. Nel caso quindi della CMA si sceglierà il progetto con il più basso costo totale, avendo ipotizzato o verificato la pari efficacia delle diverse alternative.

La differenza tra ACE e CMA può diventare meno netta quando i programmi confrontati hanno un'efficacia pressoché identica rispetto all'*outcome* finale sui pazienti, ma effetti secondari diversi in quella che può essere definita differenza tra tollerabilità e complicanze dei trattamenti.

Il problema può essere risolto utilizzando un'analisi costo-beneficio e valutando tutti i benefici in moneta e incorporando la valutazione degli effetti secondari nel calcolo dei costi e non in quello dell'efficacia.

Limiti dell'ACE si possono evincere poiché la misura dell'efficacia può differire da programma a programma, l'ACE non può essere utilizzata per confrontare alternative che producono risultati misurabili con unità di misura diverse. Inoltre per ogni programma vi è spesso un ampio numero di *outcome* rilevanti, alcuni sono ritenuti più importanti o di maggior interesse rispetto ad altri.

La misurazione dell'efficacia prevede la definizione di:

- *outcome* finali espressi in anni di vita guadagnati, vite salvate;
- *outcome* intermedi espressi in giorni di malattia evitati, giorni liberi dalla malattia.

Il primo passo da compiere per svolgere l'analisi costo-efficacia consiste nell'identificazione dei programmi, a tal proposito la scelta del comparatore è fondamentale. In teoria è possibile comparare qualsiasi programma sanitario i cui benefici sono misurati nella stessa unità. In pratica l'ACE viene condotta per confrontare programmi alternativi destinati alla stessa popolazione, il comparatore dovrà scegliere tra:

- la pratica clinica corrente;
- l'opzione migliore disponibile da offrire ai pazienti;
- la scelta possibilmente meno costosa.

La valutazione dell'efficacia consiste nella capacità di conseguire i miglioramenti della salute, inoltre permette una valutazione che può avvenire mediante l'identificazione e misurazione dell'efficacia stessa, la relazione tra *outcome* intermedi e finali. Ritroviamo, oltre a ciò, le fonti dei dati di efficacia e modalità di raccolta. Quest'ultime vengono attuate mediante:

- studi sperimentali, quali trial clinici randomizzati;
- studi osservazionali, come studio caso-controllo e studi di follow-up;
- parere degli esperti.

I due principi generali che vengono solitamente rispettati sono la qualità dei dati di efficacia e l'utilizzare al meglio i dati disponibili.

In ambito costi, è bene evidenziare come la valutazione sia volta a definire quali costi includere nell'ACE e come questo dipenda dalla prospettiva dello studio. La completezza è un aspetto imprescindibile che porta ad includere il consumo di tutte le risorse indotto dal programma, e non soltanto le risorse necessarie per realizzarlo, ad esempio i costi di un trattamento farmacologico quali costo della terapia, somministrazione, monitoraggio, ecc. Si persegue la valorizzazione delle risorse consumate, prezzi e tariffe, costo effettivo.

Approdando alla valutazione dell'efficacia e dei costi ritroviamo:

- *piggy-back study*: lo studio clinico utilizzato per valutare l'efficacia circa l'introduzione di nuovi farmaci, che prevede obblighi formali per la fornitura di dati di efficacia e sicurezza del prodotto prima del rilascio della licenza. Lo standard per la raccolta dei dati è lo studio clinico randomizzato controllato;
- trial economici pragmatici che utilizzano individui simili alla popolazione generale di pazienti, terapia messa a confronto con terapia prevalente, pazienti e medici non ciechi al trattamento, misurazione di un'ampia gamma di *end-point*.

- modelli decisionali: due sono i ruoli assunti dalla valutazione dei servizi sanitari:
  1. misurazione;
  2. analisi decisionale.

La valutazione economica è relativa ad un processo di misurazione di parametri di costo, di efficacia clinica e di utilità che spesso avviene nel contesto di una sperimentazione clinica. Negli ultimi tempi la valutazione è impiegata anche come strumento informativo per le decisioni ai vari livelli che tengono conto di condizioni di incertezza. I modelli decisionali usano tali misurazioni come fonti per supportare specifiche decisioni.

L'interpretazione dei dati vede diversi possibili approcci per interpretare i RICE (logica del costo opportunità): valore soglia come ad esempio 50.000 € per anno di vita guadagnato, tale valore può essere ricavato per via deduttiva dalle decisioni di investimento prese in passato dal decisore pubblico; l'impatto sul budget o *league tables*; approccio intuitivo ossia lasciare ai decisori il giudizio in base al buon senso.

L'analisi di sensibilità è un test che mette alla prova la stabilità delle conclusioni dell'analisi, valutando la robustezza delle conclusioni. Soppesa le fonti delle incertezze quali l'efficacia degli studi clinici, i costi sostenuti per tipo di dati raccolti e metodo di analisi, le assunzioni adottate.

Perciò andranno chiarite le variabili incerte, andrà specificato l'intervallo plausibile, andranno ricalcolati i risultati dello studio negli intervalli identificati.

La scelta di una terapia alternativa è una minaccia per la validità esterna di tutti gli studi di costo-efficacia, si presenta se la terapia scelta come alternativa a quella sperimentale, non è quella rilevante per la questione di politica sanitaria oggetto dell'analisi. In molti paesi il confronto con il placebo gioca un ruolo importante nella fase di autorizzazione del farmaco innovativo. Nella valutazione economica, la rilevanza di uno studio che confronta una terapia con il placebo dipende dalle caratteristiche del farmaco, ossia se costituisce una terapia aggiuntiva o sostitutiva a quella standard di cura.

In alcune circostanze il confronto con il placebo è utile anche per la valutazione economica, tipicamente quando il nuovo farmaco non è sostituibile e con un altro, ma fornisce una terapia aggiuntiva. In alcune circostanze il costo-efficacia di un nuovo intervento dovrà essere valutato nei confronti di una serie di nuove opzioni alternative, nonché delle terapie esistenti.

Esiti sanitari intermedi ed esiti sanitari finali, in alcuni interventi, hanno un beneficio atteso negli esiti sanitari, *outcome*, ma dopo molti anni. Interventi farmaceutici aventi queste caratteristiche sono stati spesso valutati in studi clinici progettati per rilevare le differenze di uno o più indicatori biomedici intermedi. Se si ritiene ragionevole che gli esiti sanitari intermedi siano predittivi degli esiti finali di guadagno di salute, come la riduzione della mortalità a lungo termine, e vengano dimostrate differenze tra i diversi *end-point* intermedi, questo sarà sufficiente per la concessione della licenza del prodotto.

Per le decisioni sull'allocazione delle risorse, sapere che un intervento ha un impatto positivo sugli indicatori intermedi non è sufficiente per dimostrare la sua costo-efficacia, e l'impatto sugli *outcome* di salute finali, come la mortalità e la morbilità, dovranno essere indirettamente quantificati. Va tenuto presente anche il momento storico in cui i *follow-up* si manifestano, pur considerando che questo tipo di studio non è di solito disponibile nel momento in cui le terapie vengono lanciate.

L'obiettivo delle valutazioni economiche è quello di migliorare le decisioni nell'allocazione delle risorse sanitarie.

La maggioranza delle valutazioni economiche sono sia analisi costo-efficacia ACE che costo-utilità ACU. In parte questo riprende l'impostazione stessa delle linee-guida economiche che favoriscono le ACE-ACU rispetto all'analisi costo-beneficio ACB, in assenza di misurazioni complete, di valutazioni di tutti i costi e delle conseguenze delle alternative messe a confronto, come in un ACB, i risultati della valutazione economica possono solo essere interpretati attraverso il riferimento a standard esterni. È questo il caso del confronto con risultati di altri programmi, confronto con soglia di costo-efficacia

che si identifica nel *value for money* di un programma già disponibile, o il confronto con un programma sanitario escluso al margine, ossia il costo-opportunità del vincolo di budget.

È chiaro che il livello assoluto dei prezzi varia da paese a paese, tuttavia, sotto il profilo dell'analisi costo-efficacia l'aspetto più critico è rappresentato dalle differenze relative dei prezzi delle risorse sanitarie. Qualora ci fosse variabilità tra nazioni nelle differenze relative del prezzo di farmaci per una determinata patologia, ciò finirebbe per riflettersi inevitabilmente sul valore del costo-efficacia di una nazione rispetto ad un'altra.

Forse risulta meno ovvio il fatto che il rapporto costo-efficacia dei farmaci possa variare anche quando i prezzi relativi di altre risorse sanitarie sono diverse nei vari paesi. Vale comunque la pena ricordare che i prezzi delle risorse sanitarie non sempre riflettono i costi reali, malgrado questa sia un'assunzione tacita di molte valutazioni economiche. Perciò pur sostenendo che i risparmi che derivano da un minore utilizzo di altre risorse, come può essere un minor tempo chirurgico, giustificano l'utilizzo di un farmaco più costoso ma anche più efficace, è necessario ragionare sui prezzi delle risorse e se gli stessi concretamente rappresentano il loro reale rapporto costo-opportunità.

Non si può far a meno di sottolineare come, in generale, l'uso effettivo delle valutazioni economiche è ancora limitato rispetto alle sue potenzialità. Tale inutilizzo è attribuibile a diversi fattori, quali un'insufficiente diffusione dei risultati delle valutazioni economiche, l'assenza di riconoscimento della loro importanza da parte del decisore, l'insufficiente comprensione dei risultati degli studi di valutazione e l'assenza di utilizzo delle stesse valutazioni nei processi decisionali.

Da un punto di vista ideale le valutazioni economiche dovrebbero incorporare i dati clinici sull'efficacia reale *effectiveness*, piuttosto che quelli di efficacia teorica *efficacy*.

Questa affermazione è particolarmente vera nel caso di farmaci appena introdotti sul mercato, dove il volume di ricerca clinica prima dell'immissione in

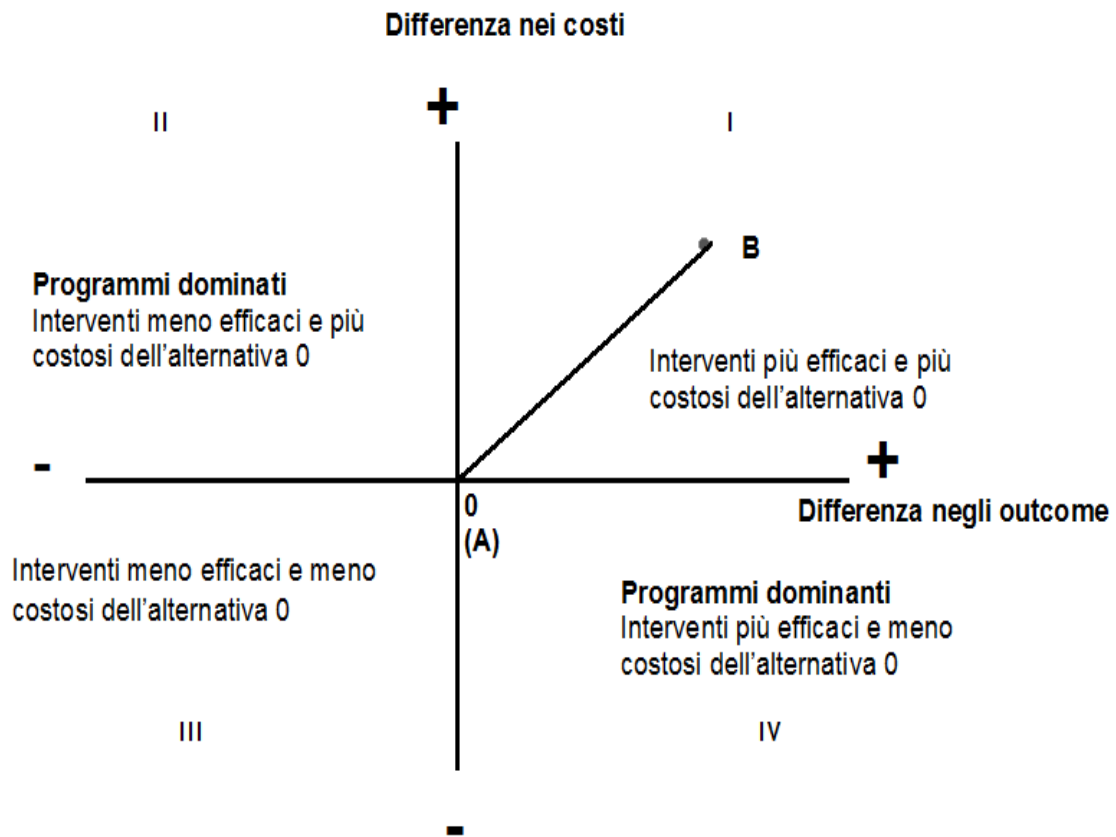
commercio del farmaco si concentra soprattutto nello stabilire l'efficacia teorica e la sicurezza d'uso. Gli analisti economici spesso si trovano ad un bivio: ragionare su sperimentazioni cliniche addizionali controllate randomizzate per favorire la valutazione economica, oppure rettificare o integrare i dati delle sperimentazioni controllate in un modello economico.

Sviluppare un'analisi economica durante lo svolgimento di una sperimentazione clinica, determina un certo numero di sfide pratiche e metodologiche. Queste sfide sono relative sia alla capacità di determinate sperimentazioni cliniche di essere veicoli per l'analisi economica, sia ai costi addizionali per avere ulteriori informazioni.

Ad oggi molte valutazioni economiche utilizzano dati provenienti da revisioni degli studi clinici, la scelta di come integrare dati clinici e consumo delle risorse è uno dei problemi principali affrontati dall'analista nelle valutazioni. Il ruolo dei professionisti coinvolti è fondamentale.

Analizziamo ora graficamente il Piano Costi-Efficacia nella Figura 2.1.

**Fig. 2.1 Il piano costo-efficacia**



*Fonte: Rebba (2013)*

Esaminiamo i quattro quadranti del piano costo-efficacia in fig. 2.1:

Quadrante I: situazione intermedia tipica degli studi ACE con aumento di efficacia accompagnato ad un aumento dei costi, scelta in relazione al rapporto incrementale costi-efficacia;

Quadrante II: programmi dominanti, più costosi e meno efficaci;

Quadrante III: situazione intermedia con diminuzione di efficacia accompagnata da diminuzione dei costi, scelta fatta in relazione al rapporto incrementale costi-efficacia: si scelgono i programmi con notevole risparmio di costi a fronte di riduzione contenuta dell'efficacia;

Quadrante IV: programmi dominanti, meno costosi e più efficaci.

### 2.3 L'ACU e la valutazione dei QALYS per farmaci innovativi

L'analisi costo-utilità rappresenta una tecnica di valutazione economica che si focalizza in modo particolare sulla qualità dei risultati conseguiti procedendo a misurare il seguente rapporto:

$$\frac{\text{COSTO}}{\text{QALYS}} \quad \text{QALYS} = \text{Quality Adjusted Life Years} \\ = \text{Anni di vita guadagnati} \times \text{Coeff. Utilità}$$

Il termine utilità in generale è sempre stato utilizzato quale sinonimo di preferenza, quindi quanto migliore è il risultato, tanto maggiore risulterà l'utilità associata ad esso.

I benefici sono espressi in termini di aspettativa di vita ponderata in funzione della qualità di vita, l'indicatore di efficacia è il QALY *Quality Adjusted Life Years*. QALY come misura di *outcome* di salute che cattura nel contempo i vantaggi della riduzione della morbidità, inteso come guadagno in qualità, sia nella riduzione della mortalità, ossia guadagno in quantità. L'*outcome* generico è ottenuto modificando il periodo di tempo in cui si manifesta l'effetto di un farmaco per il valore di utilità, utilità il cui valore viene misurato su di una scala da 0 = morte e 1 = perfetta salute, associato allo specifico stato di salute che consegue a tale effetto.

Un esempio per calcolare il QALY può essere raffigurato dalle alternative di due trattamenti farmacologici come segue:

- aspettativa di vita 4 anni;
- farmaco A - 4 anni in stato di salute con utilità di 0,7;
- farmaco B - 2 anni in stato di salute con utilità di 0,5 e 2 anni in perfetta salute;



- gli anni di vita ponderati per la qualità: A 2,8 QALY - B 3,0 QALY;
- QALY guadagnati con farmaco B=0,2 per paziente.

L'ACU si applica quando sono presenti le seguenti condizioni:

1. l'ambito del programma, cioè la patologia o le classi di pazienti, risentono sensibilmente dei cambiamenti di qualità della vita a seguito del tipo di intervento che il programma prevede;
2. la durata della vita, cioè la sopravvivenza dei pazienti, è a sua volta influenzata dai programmi stessi;
3. la durata dei programmi intesa come l'influenza degli stessi sui soggetti interessati si ripercuote su orizzonti temporali abbastanza lunghi, cioè non nel breve periodo di pochi come può essere il trattamento di un'infezione delle vie respiratorie.

Queste tre condizioni non sono sempre presenti e si possono avere dei programmi il cui esito di sopravvivenza è di pochi mesi, questo accade spesso nelle terapie anti-tumorali in cui i vantaggi di qualità della vita compensano le scarse differenze di durata della vita attesa. Valutare l'utilità associata ad una data condizione di salute, significa determinare l'influenza che tale condizione ha sulla desiderabilità della vita, se trascorsa in parte o tutta in tale condizione. Allo stesso modo l'utilità associata al risultato di un trattamento farmacologico segnala quanto rende desiderabile il trattamento per le sue ripercussioni appunto sulla desiderabilità della vita che ne consegue.

I metodi per misurare le preferenze, attribuire a differenti condizioni di salute i rispettivi valori di utilità espressi dagli individui e quindi rappresentare le loro preferenze sono quattro:

1. metodo delle scale di valutazione o *rating scale*, che è un approccio di tradizione dell'analisi psicofisica e psicologica;
2. la scommessa o *standard gamble* basata sulla teoria dell'utilità attesa;
3. le alternative temporali o *time trade-off* basata anch'essa sulle teoria dell'utilità attesa;

4. i questionari di qualità di vita associati con classificazione delle preferenze, applicata con estensione della teoria dell'utilità ed esiti multipli.

Vista la loro coerenza con i principi economici della valutazione economica, gli ultimi tre sono i metodi più applicati.

Procediamo all'analisi delle preferenze:

- Le scelte di valutazione - *rating scale*: lo strumento più utilizzato sono le scale analogiche visuali, conosciute con il nome di VAS *Visual Analogue Scales*. In una pagina è tracciata una linea suddivisa equamente in segmenti, denominata linea termometrica, con un estremo indicante lo 0 che corrisponde alla peggiore condizione di vita immaginabile, l'altro estremo indicante il 100 ossia la migliore condizione di salute. Il soggetto dovrà esprimere il suo stato di salute tracciando un punto sulla scala da 0 a 100 dove a suo avviso si colloca. I valori ottenuti da un campione di soggetti forniranno il valore di utilità ricercato.
- La scommessa – *standard gamble*: metodo fondato sulla teoria classica dell'utilità per la misurazione cardinale in base alla propensione e al rischio del soggetto. Supponendo di voler conoscere l'utilità che un soggetto attribuisce ad una condizione di malattia cronica, identificata quale stato  $i$ . Una volta descritta la condizione di vita, si pone il soggetto di fronte ad un'ipotetica scommessa ove può scegliere tra due alternative 1 e 2. La prima espone il soggetto alla probabilità  $p$  di non ammalarsi affatto della malattia cronica in esame, quindi di rimanere per il resto della sua vita in buona salute, e alla probabilità  $1-p$  di morire immediatamente. La seconda alternativa è rappresentata dalla certezza di vivere nella condizione di malattia cronica per tutto il resto della vita; l'alternativa con esito certo è la morte, l'altra alternativa ha una possibilità  $p$  di offrire la buona salute e  $1-p$  di offrire la malattia cronica. Per determinare il valore della vita riferito ad una condizione di malattia temporanea, occorre

metterlo a confronto con lo stato ottimale di buona salute ed uno stato temporaneo peggiore dello stesso stato;

- Le alternative temporali – *time trade off*: per valutare l'utilità di una condizione cronica al soggetto viene chiesto di scegliere tra due alternative: vivere nello stato  $i$  per un tempo  $t$  equivalente alla durata della vita attesa di un individuo affetto da una specifica malattia; vivere in buona salute per una durata della vita  $x < t$  a cui seguirà la morte. Quando la malattia cronica fosse considerata peggiore della morte, l'alternativa è rappresentata dal vivere in buona salute per un tempo  $x < t$ , l'alternativa due è la morte immediata;
- I questionari di qualità di vita associati con classificazione delle preferenze, questo modello incorpora in varia misura i precedenti, si tratta infatti di misurare lo stato di salute cui è stato attribuito un valore di utilità indipendentemente dall'applicazione della scala di qualità di vita ad uno studio specifico. Lo strumento più utilizzato è l'*EuroQuol 5-D* che consiste di quattro dimensioni: la mobilità; la capacità di auto-assistenza; le attività quotidiane; il dolore, l'ansia e la depressione. Ciascuna delle quattro dimensioni ha tre livelli, ma ne esistono poi due stati aggiuntivi: la morte e lo stato di incoscienza, ottenendo così un totale di 245 stati. Pertanto, se in una valutazione economica si utilizza questo strumento, il passaggio dal valore di qualità di vita all'utilità è immediato attraverso i valori di preferenze suestasposti.

Analizzati questi profili, possiamo ora osservare alcune considerazioni circa le caratteristiche dei QALY, dove una prima caratteristica è la commensurabilità che permette il confronto tra esiti di qualità della vita riferiti a trattamenti e programmi alternativi, oltre che tra patologie differenti. A prescindere dal programma, sia questi di oncologia o cardiovascolare, se l'esito è sulla durata e la qualità della vita, il confronto è immediatamente possibile. I QALY sono metrici e lineari, vale a dire che un miglioramento da 0,3 a 0,6 in termini di utilità equivale ad un miglioramento da 0,6 a 0,9, infatti l'incremento è sempre 0,3. La linearità

dei QALY assume che l'utilità marginale sia costante, non sia cioè decrescente al crescere dell'utilità di partenza, perciò un metodo per ovviare questa deviazione rispetto alla teoria microeconomica classica consiste nell'attribuire dei pesi aggiuntivi agli incrementi di QALY in base alla qualità di vita di partenza.

EuroQoL 5-D è più complesso ma permette di raccogliere maggiori informazioni sui pazienti. Il punteggio attribuito va dallo 0=morte ad 1=perfetto stato di salute.

Per quanto concerne la misurazione diretta delle preferenze ,approfondiamo la scelta dei soggetti da intervistare.

Tre sono i possibili candidati:

- 1) Popolazione generale, con il rischio di impossibilità di percepire le reali caratteristiche della patologia su cui sono chiamati ad esprimere un giudizio, in quanto non ne sono direttamente coinvolti;
- 2) Pazienti affetti dalla patologia studiata, con il rischio di sovrastima della gravità di alcuni stati e con problemi di tipo etico;
- 3) Personale sanitario, con il rischio di una sottostima della gravità di alcuni sintomi, tuttavia hanno una conoscenza tecnico-scientifica e una percezione emotiva della malattia.

Alcuni studi utilizzano il parere degli esperti, ed è preferibile scegliere la popolazione generale informata sugli stati di salute da valutare.

Possono ancora essere utilizzate delle varianti come gli anni di vita in piena salute equivalenti, conosciuti come HYE *Healthy Years Equivalent*, dove comunque i risultati sono espressi in costo per QALY guadagnato.

Da queste prime indicazioni, sono evidenti le somiglianze tra ACE e ACU.

L'ACE e l'ACU sono simili, se non identiche, dal punto di vista dell'analisi dei costi, ma differenti per la misurazione dei risultati. Gli *outcome* dell'ACE sono singoli, non incorporano valori e sono relativi a specifici programmi sanitari.

Per contro, gli *outcome* nell'ACU possono essere singoli o multipli, sono generati in quanto non fanno riferimento ad uno specifico programma sanitario ed incorporano la nozione di valore.

L'analisi costo-utilità è più utile ai decisori con ampio mandato di quanto lo sia l'ACE, questo in buona parte a causa della sua ampia applicabilità.

Ambedue le analisi predette richiedono validi risultati clinici per la valutazione dell'efficacia, ma nel caso dell'ACU sono necessari *outcome* di efficacia finale, come vite salvate o giorni di malattia evitati. I dati di efficacia intermedia non sono utilizzabili, ad esempio casi di malattia identificati o pazienti trattati in modo appropriato, non sono utilizzabili perché non possono essere convertiti in una misura di risultato del tipo QALY guadagnati, come richiesto per l'ACU. Inoltre gli *outcome* intermedi possono essere utilizzati per l'analisi decisionale clinica, attribuendo le utilità di un paziente agli *outcome* intermedi, ma non sono assolutamente utilizzabili per l'ACU laddove i risultati del programma devono essere espressi in una misura tipo QALY guadagnati.

Va ricordato, inoltre, il metodo delle scale a rapporti per misurare le preferenze per uno stato di salute. Tale metodo, usato in passato, era avvantaggiato dal fatto che la scala di disabilità veniva considerata come una scala a rapporti, dove lo stato di salute perfetta rappresentava uno zero naturale di non malattia. Perciò, ciascuna successiva disabilità più indesiderata veniva confrontata con la vicina migliore, e successivamente veniva chiesto al soggetto di quante volte essa era peggiore. Il risultato veniva calcolato in una scala di disabilità a rapporti ( $x$ ), convertita in una scala per intervalli ( $y$ ) mediante la conversione  $y=1-x$ .

Oggi il metodo delle scale a rapporti viene fatto rivivere con un nuovo nome, quello di *person trade off* o PTO. I risultati del PTO non combaciano con i risultati delle tradizionali tecniche quali le scale di valori, lo *standard gamble*, e il *time trade-off*, le differenze possono essere piuttosto ampie. È risultato che i valori PTO sono più appropriati se usati per allocare le risorse poiché gli stessi si basano sui *trade-off* che la società ritiene appropriati, dall'altra parte i punteggi tradizionali si fondano direttamente sui *trade-off* che ciascuna persona considera appropriati per se stessa, mentre i valori PTO sono basati su *trade-off* ritenuti in generale appropriati per gli altri.

Il problema di quale approccio sia migliore per l'allocazione delle risorse è attualmente non risolto, e potrebbe alla fine restare non risolvibile se non con una decisione delle autorità superiori.

#### **2.4. Aspetti etici delle valutazioni economiche per l'adozione di farmaci innovativi**

In sanità l'efficacia rappresenta il criterio con cui determinare un'adeguata gestione delle risorse, l'efficacia clinica è la prima scelta di condizione sostenibile, d'altronde non è morale sprecare risorse in trattamenti la cui efficacia non sia provata. Per questo la medicina deve accettare che si misuri l'efficacia delle prestazioni messe a disposizione della popolazione, anche se a tal proposito esistono delle perplessità. Basti pensare alle differenze riscontrate nella frequenza di cure chirurgiche dove i medici sono pagati a prestazione, o dove sono stipendiati dalla struttura sanitaria.

Detto ciò va sottolineata l'importanza della ricerca e soprattutto dell'unione tra ricerca e pratica clinica, occorre anche ricordare l'importanza dell'evidenza scientifica, dove questo tipo di evidenza dà assoluta importanza ai risultati ottenuti attraverso i *trials* clinici, anche se spesso è più facile che siano i trattamenti farmacologici ad attrarre i fondi per la sperimentazione. Questo porterebbe a raccomandare trattamenti innovativi non tanto perché migliori, ma solo perché è più semplice dimostrarne l'efficacia. Inoltre è più facile misurare l'evidenza in malattie acute piuttosto che in malattie croniche, dove sono naturalmente implicati parametri a lungo termine.

D'altra parte è vero che decidere in base a interventi provati scientificamente, potrebbe determinare inavvertitamente discriminazioni a danno di chi risulta maggiormente gravato da malattie croniche.

Sotto il profilo dell'efficienza ritroviamo una duplice visione di costi, esistono costi in sanità definiti "sani", cioè legati alla diagnostica che ricorre a tecnologie sempre più raffinate, alla ricerca di farmaci sempre più personalizzati, alle continue cure, con il coraggio di fare scelte di priorità. Ma oltre ai costi

cosiddetti “sani”, ritroviamo anche i costi “malati”, vale a dire quei costi che pesano sull’efficienza del sistema, la cui provenienza ci riconduce a modelli organizzativi obsoleti, vincolati da burocrazia farraginoso.

Per far fronte a queste criticità la maggior parte dei paesi industrializzati ha fatto ricorso ad un sistema di tipo aziendalistico, per meglio rispondere alle richieste dei cittadini che in ultimo pagano il costo delle inefficienze.

Quello che si richiede per dare consistenza all’approccio di sistema è una *governance* da assumere, come metodologia di gestione e da sottoporre ad una sistematica valutazione.

Prende piede ancora di più l’importanza della comunicazione interna nelle organizzazioni, che vale anche per il buon funzionamento dell’azienda ospedale, il cui perseguimento ha bisogno di ben precise strategie:

- La prima consiste nella generazione e manutenzione continua del senso di appartenenza e di identificazione condivisa con la *mission* dell’azienda, far sì che tutti coloro che vi appartengono a vario livello;
- La seconda strategia ruota intorno al paziente con l’obiettivo di fargli sentire che l’istituzione sanitaria lo tratta come fine e non come mezzo, come tutto e non come un insieme.

Il criterio di giustizia ci accompagna verso la comprensione della questione delle scelte in sanità, dove da soli i criteri rispettivamente medici e organizzativi non bastano per la determinazione delle scelte sanitarie.

Il principio guida dell’utilitarismo è molto semplice: giusta è l’azione che massimizza il benessere del maggior numero di soggetti coinvolti in una decisione. Che tradotto in giustificazione delle scelte in sanità, diviene perseguimento della massima quantità di salute per il maggior numero di soggetti.

Perciò occorre determinare criteri più specifici con cui confrontare i diversi trattamenti, il riferimento al criterio della quantità della vita riporta al principio della massimizzazione del benessere. Questa è la ragione per cui tale questione non può fare a meno di una esplicita riflessione etico-sociale.

- Criterio di giustizia in prospettiva utilitaristica.

In questa visione prospettica dell'utilitarismo ritroviamo uno strumento concettuale in grado di integrare quantità e qualità, i già trattati QALY. Una prima considerazione muove dalla moralità interna alla pratica medica.

Volendo utilizzare la citazione di J.Harris secondo cui “il QALY penalizza coloro i quali a motivo di fattori come l'età o qualche forma di disabilità sono già svantaggiati. Anziché distribuire le risorse in modo da operare una qualche correzione degli svantaggi naturali, questa criteriologia considera la condizione svantaggiata di avere un'attesa di vita più bassa come base razionale per negare le risorse sanitarie necessarie.”<sup>1</sup> Considerazione di non poco conto.

➤ Criterio di giustizia in prospettiva libertaria.

Caratteristica di questa prospettiva è l'enfasi attribuita alla responsabilità individuale nelle decisioni sulla salute e sulla cura della salute. Quindi si dà per assunto che non può e non deve rientrare nel contratto sociale la compensazione delle differenze, deve restare prioritario il principio di autonomia per il quale il bisogno degli altri non deve intaccare la libertà individuale imponendo vincoli e sacrifici. Sorge ora una problematica tipica di questo settore, il mercato e il livello degli investimenti, ove però non è possibile equiparare la salute a qualsiasi altro tipo di merce senza considerare la diversa dimensione di questo tipo bene.

Citando il documento del Comitato internazionale per la Bioetica dedicato al tema dell'equità nella salute, secondo cui “La salute non è un bene a somma zero, la cui equa distribuzione implichi sottrarre qualcosa agli uni per beneficiare gli altri. Il suo equo miglioramento in una comunità può anzi costituire un moltiplicatore e contribuire ad aggiungere qualcosa a tutti in proporzione alle esigenze differenziali di ciascuno, e il suo peggioramento in una parte della popolazione produce rischi aggiuntivi per gli altri”<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> Viafora C., Gaiani A., *A lezione di bioetica (tratto da capitolo 4 a cura di Poletti P.)*, Milano, FrancoAngeli, 2012.

<sup>2</sup> Viafora C., Gaiani A., *A lezione di bioetica (tratto da capitolo 4 a cura di Poletti P.)*, Milano, FrancoAngeli, 2012.



Alla luce della succitata affermazione risulta scontato non accettare che la salute sia ridotta a merce, per lo più soggetta alla negoziazione del mercato, dove clienti e fornitori sono partner alla pari.

➤ Criteri di giustizia in prospettiva egualitaria.

Apriamo ora il tema dell'interpretazione della giustizia come equità, con la conseguente affermazione del diritto all'uguale accesso alle cure sanitarie. Perciò tutti quelli che hanno un determinato bisogno di salute devono ricevere lo stesso livello di cure.

La metafora della "lotteria naturale" che distribuisce agli individui il loro stato di salute, viene spesso usata per indicare che non siamo noi responsabili di molte nostre malattie, disabilità e problemi sanitari.

Le cure vengono viste come un insieme da includere nelle garanzie che lo Stato deve offrire, si parla di principio di "uguaglianza di opportunità" poiché la malattia comporta una diminuzione delle capacità individuali di accedere alla normale gamma di opportunità.

➤ Criteri di giustizia in prospettiva comunitarista.

La giustificazione delle scelte in sanità è basata sul sistema di valori e attitudini che caratterizzano la vita di una comunità. È questa una prospettiva filosofico-morale e nel contempo filosofico-politica, criticata sotto l'aspetto della giustizia distributiva. Ritroviamo le dottrine dell'utilitarismo-liberismo contrapposte a quelle comunitariste.

Le prime mettono entrambe al centro l'individuo con le sue preferenze e i suoi diritti; le seconde pongono al centro la comunità, il senso di appartenenza che radica l'individuo all'interno di una storia, che lo collega alla rete di solidarietà.

Avendo marginalmente esaminato i criteri che conducono alle scelte in sanità, diviene di più agevole comprensione il meccanismo di efficacia, efficienza ed equità che giustificano le scelte di allocazione delle risorse.

Ma come già abbiamo avuto modo di comprendere, esiste il problema dell'attribuzione di un valore monetario alla vita, che come ben si può intuire, rappresenta l'ambito che maggiormente si congiunge con l'economia del

benessere dando vita a innumerevoli problemi di matrice etica. Prendendo come esempio i questionari fatti compilare dagli utenti per stabilire gli investimenti da svolgere per la collettività, appare chiaro come a seconda del programma analizzato e l'impatto del medesimo sulla sopravvivenza dei soggetti interessati dal programma, ad esempio una campagna per ridurre gli incidenti stradali, inevitabilmente darà come risultato un valore della vita.

La valutazione economica non tratta delle vite reali, ma delle vite statistiche poiché serve a stabilire ex-ante l'opportunità di un programma, la sua efficienza, se cioè l'efficacia attesa sia raggiunta ottenendo risparmi economici o ad un costo ritenuto volta per volta adeguato.

Poiché è evidente come il decisore desideri considerare anche altri fattori come l'equità o l'impatto della malattia, ci si domanda se sia possibile introdurre questi fattori in modo strutturato all'interno delle valutazioni economiche. Per quanto riguarda l'equità, va sottolineato come tutte le tipologie di valutazioni economiche includano considerazioni che riguardano l'equità come nel caso della analisi costo-beneficio, dove la disponibilità a pagare, o *Willingness To Pay*, dell'individuo per ottenere un miglioramento della salute potrebbe essere vincolato dalla sua disponibilità a pagare. D'altronde nel calcolo del costo-beneficio, anche altri elementi possono portare al verificarsi di disuguaglianze, come il valore attribuito al tempo speso dall'individuo nella sua attività lavorativa o al suo tempo libero. L'ambito in questione lo ritroviamo anche nelle analisi costo-efficacia e costo-utilità, che normalmente includono assunzioni relative all'equità, in particolare il valore di un anno di vita o del QALY, indipendentemente da chi lo riceve. Ma nella prospettiva sociale sarebbe preferibile garantire un QALY ad un soggetto che si trova in un pessimo stato di salute, piuttosto che ad un soggetto che si trova in una condizione prossima a quella di piena salute.

A causa di queste criticità nella prospettiva sociale, alcuni analisti hanno proposto di includere dei pesi di equità nel calcolo del QALY, il cui scopo è quello di considerare la gravità degli stati di salute e la consecutiva realizzazione

del potenziale in salute, ossia il principio in base al quale non vorremmo discriminare i soggetti permanentemente disabili in quegli anni di vita che gli vengono forniti, portandogli meno QALY.

Altre aree di dibattito riguardano l'approccio del *person trade-off* (PTO) nella valutazione degli stati di salute, e se detto approccio sia in grado di descrivere meglio la prospettiva sociale di quanto non facciano il *time trade-off* e lo *standard gamble*. Il tentativo evidente del *person trade-off* rispecchia il processo di regolazione delle priorità a cui i QALY in ultima analisi sono destinati. L'inconveniente è dato dalla scarsa conoscenza dei processi di formazione delle preferenze che gli individui percorrono nel rispondere alle domande. In altri termini, le preferenze dipendono dalle caratteristiche della popolazione, quindi i componenti di un pubblico generale potrebbero finire per attribuire un valore sociale maggiore ad un miglioramento della salute quando la persona ha una peggiore prospettiva di salute nella sua vita, oppure se la persona non è economicamente indipendente. Queste variabili lasciano intendere come l'ambito dipenda dalla popolazione che in ultimo riceverà il farmaco/trattamento.

Esistono due metodi per l'attribuzione del valore monetario alla vita:

1. Il metodo del capitale umano: determina il valore di una vita calcolando il contributo che questa darebbe se vissuta in senso produzione. Si tratta di stimare il flusso di reddito che il soggetto percepirebbe negli anni di vita che si vanno a salvare con un programma-trattamento, considerando che il suo reddito annuale corrisponde al suo contributo al PIL del paese in cui vive;
2. Il costo del tempo di lavoro e del tempo libero vanno considerati quali componenti della nostra vita, il tempo è una risorsa sia essa impiegata per lavorare o per attività non produttive.

Assume una netta importanza la validità che riguarda l'efficacia, l'accessibilità e l'efficienza dei metodi utilizzati dal programma sanitario perseguito, andando ad identificare gli elementi chiave che costituiscono la valutazione economica.



## Capitolo 3.

### Il caso dell'analisi di costo efficacia per le terapie innovative per la sclerosi multipla.

#### 3.1 La sclerosi multipla, inquadramento della patologia.

La sclerosi multipla (SM) è una malattia che colpisce il sistema nervoso centrale (SNC), è un patologia autoimmune che presenta caratteristiche di diversa gravità che vanno dalle forme benigne alle forme rapidamente progressive e invalidanti, incidendo fortemente sulla vita sociale di chi ne è affetto e dei suoi familiari.

La SM può esordire ad ogni età, ma viene diagnosticata principalmente nella fascia compresa tra i 20 e i 40 anni, nelle donne il rapporto di incidenza è circa il doppio.

Il processo infiammatorio che caratterizza la malattia porta alla distruzione della mielina, la guaina che avvolge e protegge i nervi, col passare del tempo nel sistema nervoso centrale si formano delle cicatrici all'altezza delle zone colpite, dette placche. Tali placche impediscono il corretto transito degli impulsi nervosi, le anomalie di conduzione portano ad una riduzione delle capacità della velocità di trasmissione del segnale nervoso.

Si tratta di una patologia molto variabile, i sintomi cambiano a seconda della zona del SNC interessato, può esordire colpendo la vista piuttosto che la marcia, la manifestazione acuta viene definita attacco o *pousseé*. Ogni persona costituisce un caso diverso dagli altri, ogni paziente è unico con la propria storia clinica. Ritroviamo una classificazione dell'andamento della patologia:

- SM recidivante-remittente, dove i sintomi dell'attacco sono destinati, in tempi variabili, a regredire in tutto o in parte, segue una stabilità clinica che può essere interrotta da nuovi attacchi. Gli attacchi possono essere seguiti da un recupero completo, parziale o nullo. Purtroppo, dopo ogni ricaduta, non è possibile prevedere l'entità dell'eventuale disturbo residuo.

Generalmente la ripresa della malattia è caratterizzata da sintomi già manifestatisi e perciò ripresi, ma ciò dipende dall'area del SNC colpita.

- SM benigna, circa il 5%-10% delle persone con SM può presentare solo alcuni attacchi in 15-20 anni di malattia, con minimi disturbi residui.
- SM primariamente e secondariamente progressiva.

Circa il 10%-15% dei pazienti non presenta attacchi ma disturbi neurologici, che tendono a progredire lentamente nel tempo, in questo caso si parla di SM primariamente progressiva.

Si parla di secondariamente progressiva quando, dopo un inizio recidivante-remittente, si stabilisce un quadro clinico caratterizzato da una lenta progressione dei disturbi che portano ad una disabilità crescente, senza che sia possibile distinguere i veri e propri attacchi.

Negli ultimi vent'anni diversi trattamenti e specifiche strategie terapeutiche si sono dimostrate efficaci nella cura dei pazienti affetti da questa malattia, nella maggior parte delle cure si è osservato un favorevole rapporto tra benefici e rischi, sono a disposizione dei pazienti con SM farmaci ad azione sul sistema immunitario, immunomodulanti o immunosoppressori, in grado di agire sui processi patogenetici della malattia modificandone il decorso. A questi si affiancano i farmaci per il trattamento delle esacerbazioni e per la gestione dei diversi sintomi associati alla malattia, oltre ai trattamenti di psicoterapia e fisioterapia.

Per quanto riguarda le principali forme di SM i farmaci approvati dalle agenzie di regolamentazione dei diversi paesi, tra cui *Food and Drug Administration* di matrice USA, ed *EMA* Agenzia Europea dei Medicinali, sono i medesimi che ritroviamo nel nostro territorio.

In ordine di autorizzazione e commercializzazione in Italia abbiamo:

- Interferone beta 1b;
- Interferone beta 1a;
- Glatiramer acetato;
- Mitoxantrone;

- Natalizumab;
- Fingolimod.

L'efficacia dei diversi farmaci varia considerevolmente da individuo a individuo, oltre che dalla molecola specifica del farmaco di riferimento. Va considerato che i farmaci attualmente approvati controllano efficacemente solo la fase infiammatoria e non quella degenerativa, legata alla progressione del danno neurale o assonale.

Analizzando brevemente le terapie attualmente disponibili troviamo gli immunomodulanti, come Glatiramer acetato ed interferone, che vengono impiegati da più di dieci anni nelle terapie contro la SM, tali farmaci esplicano la loro azione su più livelli nella complessa regolazione del sistema immunitario e il suo meccanismo d'azione, non ancora del tutto chiaro e perciò oggetto di studio. Questi farmaci sono in grado di ridurre la frequenza degli attacchi e la loro gravità, sono inoltre in grado di contrastare la formazione di nuove lesioni.

Le terapie immunosoppressive sono state tra le prime ad essere utilizzate nella SM, il loro utilizzo si concentra sull'azione antiproliferativa e citotossica delle molecole del farmaco, esercitando una soppressione della risposta immunitaria non selettiva. L'unico immunosoppressore autorizzato è il Mitoxantrone, indicato nei casi di SM secondariamente progressiva con persistenza di attacchi o peggioramento clinico, tale farmaco provoca un'intensa immunosoppressione. Prima di iniziare detta cura vanno escluse infezioni croniche che potrebbero riattivarsi, va esclusa la gravidanza per gli effetti deleteri sul nascituro, è inoltre necessario un continuo monitoraggio epatico e cardiaco data la tossicità della molecola.

Per stimare il grado di disabilità viene utilizzata la EDSS, acronimo di *Expanded Disability Status Scale*, è una scala di valutazione che permette di stimare il grado di compromissione neurologica provocato dalla malattia.

Tale scala di valutazione, nota anche come scala di Kurtzke, nome del neuro-epidemiologo americano che la mise a punto, si basa sull'assegnazione di un punteggio in base alle caratteristiche neurologiche del paziente. La scala va da

un valore minimo di 0 in assenza di disabilità a 10 in presenza di massimo grado di disabilità, e il punteggio viene assegnato con incrementi di 0,5. Per esempio il grado 4,5 della scala EDSS segnala una situazione di ridotta autonomia e capacità lavorativa, mentre il grado 6 esprime la necessità di un appoggio per percorrere, senza fermarsi, 100 metri. Se ben utilizzato l'EDSS può costituire uno strumento molto prezioso per stabilire lo stadio di malattia e descriverne l'evoluzione della stessa nel tempo.

Approfondendo l'impatto sociale della malattia, possiamo notare come l'Organizzazione Mondiale della Sanità abbia definito la sclerosi multipla una delle malattie socialmente più costose, basti pensare che in Italia il costo sociale annuo è di 2,4 miliardi di euro.

Essendo una patologia che colpisce la popolazione giovane-adulta, quella normalmente più produttiva per intenderci, rappresenta un costo sociale evidente, questo perché le persone con SM sviluppano una disabilità di vario grado e progressivo non prevedibile.

Secondo i dati dell'Osservatorio Sanità e Salute, questi costi sociali comprendono sia costi diretti relativi a ricoveri, visite e assistenza ai pazienti, sia costi indiretti, maggiori rispetto ai primi, derivanti dalla perdita di capacità di lavoro e di produttività.

I costi della SM sono elevati a causa della natura cronica della malattia, dalla necessità di ricovero durante le fasi di ricaduta clinica e dall'aumento graduale della disabilità che può richiedere assistenza nelle attività quotidiane.

Da un'analisi effettuata nel 2006 in Italia, è emerso che un paziente affetto da SM con un grado di disabilità moderato, 4.6-5 nella EDSS, costa in media circa € 39.000 l'anno. I costi medici diretti incidono per il 71% del totale della spesa, circa € 27.000. Il 12%, € 4.700 circa, è dovuto a Farmaci Modificanti la Malattia, gli DMDs, quali interferone  $\beta$  e glatiramer acetato. I costi indiretti assorbono il restante 29% della spesa totale per paziente. I costi della malattia variano in funzione del grado di disabilità e aumentano di 5-6 volte passando da un grado di



disabilità lieve, 0-1 EDSS, a un grado di disabilità elevato, l'equivalente di 7 nella EDSS.

L'Italia è considerato un paese ad alto rischio di sclerosi multipla, la sua incidenza è pari a 6-8 nuovi casi per anno ogni 100.000 abitanti, colpisce 70.000 persone con oltre 2.000 nuovi casi all'anno. Questa patologia non riduce l'attesa di vita, e con una progressiva disabilità si convive per decenni.

L'incremento progressivo della disabilità deve essere affrontato dal SSN con l'utilizzo di farmaci innovativi ad impatto sulla progressione di malattia, e in una qualificazione dei servizi che ne limitino le conseguenze in termini di costo per la società e che al tempo stesso indirizzino l'utilizzo appropriato delle risorse.

La sclerosi multipla è la seconda causa di disabilità neurologica tra i giovani adulti, seconda tra le malattie neurologiche per costo sociale, questo motiva la valutazione del ruolo dei servizi preposti, lo studio aggiornato del costo sociale in Italia con la valutazione dell'efficacia degli interventi clinico-assistenziale e socio-sanitari.

### **3.2 Valutazione economica delle terapie per la sclerosi multipla.**

Sulla base degli aspetti metodologici sulle valutazioni economiche in sanità esaminate nei capitoli precedenti, nel presente paragrafo si esamina un'esplicazione dell'ACE relativo alle terapie per il trattamento della SM.

Viene di seguito riportato un LEEDS questionare inerente un farmaco per il dolore neuropatico cronico nella sclerosi multipla:

SCHEMA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI  
NON PRESENTI NEL PTR

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Il dolore neuropatico cronico (DNC) viene definito come un dolore persistente causato da una lesione primitiva localizzata nel sistema nervoso centrale o periferico. Sono molteplici le cause patogenetiche di questa condizione.

Secondo quanto riportato dal Tavolo Neurologico dell'AIFA, i meccanismi che producono il dolore neuropatico possono essere così elencati:

- aumento della scarica nocicettiva primaria afferente (ad. es. per una anormale concentrazione di canali del sodio nelle fibre nervose danneggiate, con scariche spontanee ed ectopiche).
- diminuita attività inibitoria nelle strutture centrali
- alterata elaborazione del segnale a livello centrale tale da trasformare un segnale normale in doloroso.

I denominatori clinici comuni del DNC sono:

- presentazione dei sintomi (coesistenza di disturbi di sensibilità, assenza di stimolazione nocicettiva);
- durata (la cronicità del dolore neuropatico è legata a persistenza per settimane, mesi o anni),
- risposta ai trattamenti farmacologici (scarsa agli oppioidi ed antinfiammatori non steroidei; significativa ai farmaci anticonvulsivanti, antidepressivi e antiaritmici).

La valutazione dell'effetto dei farmaci sul dolore è basata sull'impiego di scale analogiche o numeriche strutturate per quantificare l'entità o la ricaduta su vari aspetti generali del quadro clinico (ad es. la qualità di vita).

## 2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

L'approccio terapeutico del dolore neuropatico è solo sintomatico e non causale. Le linee guida della *European Federation of Neurological Societies* (EFNS), per la cura delle neuropatie dolorose, raccomandano gli antidepressivi triciclici, che si sono dimostrati superiori al gabapentin e al pregabalin. L'impiego di questi ultimi

### SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Dovrebbe essere riservato a quei pazienti con controindicazioni agli antidepressivi triciclici (amitriptilina, clomipramina) o nei quali l'impiego di questi farmaci risulti inefficace.

L'impiego del gabapentin nel dolore post-ictus o da lesione midollare, secondo le linee guida del NICE sulla Sclerosi Multipla, è considerato una raccomandazione di Tipo A, insieme alla carbamazepina e agli antidepressivi triciclici.

### 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni registrate di Lyrica® Posologia Dolore neuropatico periferico e centrale negli adulti.

terapia aggiuntiva negli adulti con attacchi epilettici parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria.

150-600MG/DIE Il farmaco è in fascia A per le indicazioni riportate nella nota limitativa 4 dell'AIFA (determina AIFA 26/11/2009).

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'efficacia del pregabalin nel dolore neuropatico periferico è stata valutata con 4 studi randomizzati della durata massima di 8 settimane, due dei quali sulla nevralgia post herpetica (NPE) e due sulla neuropatia diabetica (PND). Tutti gli studi hanno confrontato pregabalin vs placebo e non vi sono studi di confronto con il gabapentin.

I pazienti non dovevano essere intolleranti al gabapentin e non dovevano aver avuto precedenti insuccessi al farmaco alla dose di 1200mg/die. I quattro RCT vs placebo avevano come endpoint dimostrare la capacità del pregabalin di causare una diminuzione del dolore valutato con la scala numerica Likert con cui valori da 0 a 10 quantificano intensità crescente di dolore. Questa diminuzione per essere clinicamente rilevante dovrebbe arrivare al valore di circa 2 punti (Farrar, 2004). Nei due trial sull'efficacia nella PND della durata di 5 (Lesser, 2004) e 8 settimane (Rosenstock, 2004) si è dimostrata una diminuzione fino a 1,5 punti dei punteggi medi della scala Likert rispetto al placebo. Nei due trial sull'efficacia nella NPE della durata di 8 settimane (Dworkin, 2003; Sabatosky, 2004) si è dimostrata una riduzione fino a 1,7 punti dei punteggi medi della scala Likert rispetto al placebo.

Altri due RCT vs placebo hanno valutato l'efficacia del farmaco nel dolore neuropatico centrale (causato da lesione o danno cerebrale o del midollo spinale).

I risultati sono stati valutati dopo 4 settimane su 40 pazienti (Vranken, 2008) o 12 settimane su 137 pazienti (Siddal, 2006). Nello studio di Vranken, un RCT a doppio cieco vs placebo della durata di 4 settimane, 40 pazienti con dolore neuropatico severo (causato da lesione o disfunzione del sistema nervoso centrale e persistente per almeno 6 settimane), sono stati randomizzati a ricevere pregabalin (da 300 a 600mg al giorno) o placebo. I pazienti dovevano avere un punteggio di intensità del dolore maggiore di 6, valutato con la scala visuale analogica .

SCHEMA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR (VAS) che identifica con valore 0 nessun dolore e con 10 il massimo dolore immaginabile, e maggiore di 12 valutato con il questionario Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS).

Eventuali altri regimi di trattamento del dolore (eccetto il gabapentin), stabilizzati per i precedenti 90 giorni, sono stati mantenuti durante la durata dello studio. Ai pazienti è stato inizialmente somministrato il dosaggio di 150 mg/die di pregabalin o di placebo con titolazione a intervalli di tre giorni fino al raggiungimento di una dose con efficacia (massimo 600mg al giorno), definita come una riduzione di almeno 1,8 punti della scala VAS. Dopo le 4 settimane di trattamento, i pazienti del braccio pregabalin hanno riportato un minore punteggio di intensità del dolore rispetto al braccio placebo (endpoint primario) (5.1 +/- 2.9 vs 7.3 +/- 2; differenza tra le medie dei due trattamenti, 2.18; intervallo di confidenza 95% (CI), 0.57 a 3.8; p=0.01). I risultati non differiscono se analizzati stratificando per eziologia del dolore (danno cerebrale vs danno del midollo spinale). Dei 40 pazienti randomizzati, l'85% del gruppo pregabalin e l'80% del gruppo placebo hanno completato il trial, e tre soggetti di ciascun gruppo hanno abbandonato per effetti collaterali (vertigine e sonnolenza). Altri eventi avversi riportati in entrambi i bracci dello studio includono performance intellettuale diminuita, confusione, nausea ed edema periferico (Vranken et al, 2008). Lo

studio multicentrico di Siddal et al (2006) ha randomizzato 137 pazienti, con danno spinale, a ricevere dosi flessibili di pregabalin, da 150 a 600mg, o placebo, somministrati in due dosi giornaliere. Altri regimi terapeutici efficaci per la terapia del dolore, precedenti all'inizio dello studio, sono stati mantenuti.

Il punteggio del dolore, derivato dalla registrazione giornaliera del dolore degli ultimi 7 giorni, è stato utilizzato come end point primario di efficacia. I risultati osservati entro 1 settimana e mantenuti per l'intera durata dello studio (12 settimane) hanno registrato un valore di 4,62 nel gruppo pregabalin e di 6,27 nel gruppo placebo ( $p < 0.001$ ). Pregabalin si è dimostrato significativamente superiore al placebo anche negli endpoint secondari:

- velocità di risposta ( $p < 0.05$ ), miglioramento dei disturbi del sonno ( $p < 0.001$ ), ansietà ( $p < 0.05$ ), questionario breve delle 15 descrizioni affettive/sensoriali di McGill (SF-MPQ) che include anche l'indice di intensità del dolore presente e la scala VAS.

Sono stati riportati lievi o moderati eventi avversi come sonnolenza e vertigini (Siddal et al, 2006).

Un lavoro post commercializzazione ha mostrato che alcuni antiepilettici induttori del metabolismo epatico (fenitoina, carbamazepina, oxcarbazepina) possono influenzare del 20-30% le concentrazioni plasmatiche del farmaco, queste interazioni farmacocinetiche non erano state rilevate nei lavori pre-marketing dove era descritto che l'eliminazione del farmaco avveniva in forma prevalentemente immodificata (May et al, 2007).

## 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Non sono disponibili studi condotti con l'obiettivo di fare un confronto diretto con altri farmaci per l'indicazione del dolore neuropatico. Tutti gli studi hanno confrontato pregabalin vs placebo e non è disponibile una valutazione comparativa con la molecola più simile come meccanismo d'azione, il gabapentin.

## SCHEMA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

## 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Nessuno trial ha dimostrato una maggiore efficacia del pregabalin rispetto ad altri farmaci impiegati per il trattamento del dolore neuropatico cronico. La somministrazione di un minor numero di compresse potrebbe essere un vantaggio per il trattamento di pazienti con difficoltà di deglutizione. E' giusto sottolineare che alcuni RCT non hanno permesso l'eleggibilità di pazienti intolleranti al gabapentin e/o che avevano avuto precedenti insuccessi a questo farmaco alla dose di 1200mg/die. Questo potrebbe sottostimare gli eventi avversi del pregabalin e sovrastimarne l'efficacia.

## 7. VALUTAZIONE DEI COSTI:

Il costo del trattamento dipende dal dosaggio utilizzato e, quindi, considerando l'ampio intervallo posologico dei due farmaci, il costo di una giornata di terapia varia notevolmente da paziente a paziente. Si sottolinea comunque che il costo di una giornata di terapia del pregabalin è sempre superiore a quella di gabapentin (che è ormai genericato) anche se quest'ultimo è somministrato ai massimi dosaggi.

## 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

1 proposta di inserimento accolta

1 proposta di inserimento non accolta

■ proposta di inserimento accolta con restrizioni

“Limitatamente alla diagnosi di dolore neuropatico centrale formulata dallo specialista in terapia del dolore”.

## MOTIVAZIONI

La revisione delle linee guida EFNS emanate nel maggio 2010 riporta che nel dolore neuropatico centrale il pregabalin presenta dei vantaggi farmacocinetici rispetto al gabapentin ("*bid dosing*", efficacia dose dipendente).

Dall'esempio pratico succitato si può ben intuire quali siano le prerogative assunte nella valutazione di un farmaco da inserire quale trattamento integrativo in una patologia degenerativa cronica.

Vale la pena ricordare come anche il NICE, di provenienza inglese, effettui una valutazione dell'efficacia di una terapia sulla base dei *Quality Adjusted Life Years* (QALY), effetto combinato del numero e della qualità degli anni guadagnati, considerando la qualità della vita come l'insieme dell'impatto dei sintomi collegati alla malattia, gli effetti avversi indotti dalla terapia, il dolore, la mobilità e l'umore del paziente. Il livello di *cost effectiveness* del farmaco viene di conseguenza valutato calcolando il suo costo per ogni QALY ottenuto.

Nella predisposizione delle linee guida sulla valutazione, il NICE non si limita tuttavia a considerare i fattori costo e beneficio, ma adotta un approccio complesso, orientato a distribuire le risorse sanitarie nel modo più equo possibile. Questo almeno è quanto prospettato dall'istituto stesso nel documento "*Social Value Judgements*", una sorta di "carta etica" in cui in cui sono formalizzati i principi per lo sviluppo delle linee guida che dovrebbero essere applicati nella fase decisionale relativa all'effettività e alla convenienza degli interventi, specialmente quando tali decisioni riguardino la distribuzione delle risorse del sistema sanitario nazionale.

L'impatto sociale che il Ministero della Salute chiede di considerare è l'effetto di una condizione patologica che riduca drasticamente la capacità di affrontare le normali attività quotidiane, come il lavoro o il prendersi cura dei propri figli o parenti. Il NICE dichiara di far fede a quanto indicato nel *Social Value Judgements*, quindi sembra che la questione etica sia ben presente nel processo di valutazione dei farmaci, che comunque dovrà rispondere prevalentemente a criteri *evidence based* e sempre più orientati alla sostenibilità finanziaria. L'ipotesi che le fasce più vulnerabili della popolazione, nella fattispecie quella anziana, non siano in grado di accedere alle cure innovative e a specifiche terapie salvavita sta suscitando un dibattito notevole e crea forti perplessità soprattutto tra alcune charities tradizionalmente impegnate nel

garantire un'assistenza socio-sanitaria fondata sui principi di uguaglianza di accesso, non discriminazione e solidarietà. A prescindere dalle decisioni che verranno adottate, sembrano comunque profilarsi – soprattutto nei sistemi sanitari europei a vocazione tradizionalmente universalistica – linee di policy sempre più sbilanciate a favore della sostenibilità economica del sistema.

### **3.3 Valutazione dei costi-benefici delle terapie disponibili per la sclerosi multipla.**

Analizziamo un aspetto delle valutazioni costi-benefici riguardanti le terapie disponibili per la SM, confrontando il fingolimod (farmaco innovativo) con altre terapie alternative già presenti nel mercato.

La valutazione del rapporto costo-efficacia di natalizumab vs fingolimod nei pazienti con SM recidivante è stata oggetto di uno studio americano. Infatti, è stato sviluppato un modello decisionale analitico per stimare il costo incrementale per evitare recidive rispettivamente di natalizumab e fingolimod. L'efficacia è stata misurata in termini di ricadute di Sclerosi Multipla evitate. I pazienti trattati con natalizumab hanno dimostrato una media di 0,74 recidive evitate ogni 2 anni vs 0,59 per il fingolimod. Pertanto, natalizumab ha dimostrato essere sia meno costoso (\$86,461 vs \$98,748 per due anni di trattamento) che più efficace di fingolimod. Tra i limiti di questa analisi è l'aver confrontato i risultati di studi differenti, su popolazioni diverse e non avere disponibilità di studi *head-to-head*. Inoltre il livello del prezzo di natalizumab è molto più basso negli Stati Uniti.

Il 5 ottobre 2011 è stato presentato il protocollo per una revisione sistematica per valutare l'impiego di fingolimod nel trattamento dei pazienti con Sclerosi Multipla remittente recidivante secondo i seguenti criteri:

1. riduzione della progressione della disabilità della malattia;
2. riduzione del tasso di recidive.

Esaminiamo ora le valutazioni dell'HTA.

Nel Marzo 2011 in Australia, il PBAC (*The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) pubblica una valutazione positiva di fingolimod, basandosi



sulla superiorità ad interferoni beta-1a ed i risultati positivi di *cost-effectiveness* per il trattamento di pazienti con SM recidivante-remittente (PBAC, March 2011).

In data 25 aprile 2012 il NICE emana la *guidance TA 254* (“*Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis*”) che raccomanda fingolimod per il trattamento dei pazienti con Sclerosi Multipla recidivante-remittente (SMRR) ad alta attività di malattia con un tasso di recidive invariato o aumentato e grave nonostante il trattamento con Interferoni beta e ne riconosce la costo-efficacia rispetto alle terapie “*Standard of care*”.

Precedentemente, nel corso dell’iter di valutazione provvisoria la commissione indipendente di esperti del NICE (*National Institute of Health and Clinical Excellence*) aveva ritenuto che dovessero essere presentati dati di confronto di fingolimod con la *Best Supportive Care* e con altri interferoni beta per le persone con Sclerosi Multipla recidivante-remittente (SMRR), come anche di fingolimod con natalizumab. Alla data del 1 dicembre 2011 la commissione indipendente di esperti del NICE ha emesso una seconda valutazione provvisoria ritenendo ancora insufficienti i dati presentati a supporto della valutazione di fingolimod. Sebbene il NICE abbia verificato che gli studi clinici documentino che fingolimod riduca le recidive della malattia più del doppio rispetto agli interferoni beta e abbia riconosciuto il valore innovativo del nuovo meccanismo di azione di fingolimod e della sua formulazione orale, l’agenzia britannica non ha ritenuto che il farmaco abbia i requisiti di costo-efficacia, misurati con i parametri standard (QALY e ICER).

Nella valutazione finale (marzo 2012) il NICE ha riconosciuto che fingolimod è costo-efficace verso tutti gli interferoni e ha raccomandato l’uso di fingolimod per i pazienti con Sclerosi Multipla recidivante-remittente (SMRR) ad alta attività di malattia con un tasso di recidive invariato o aumentato e grave nonostante il trattamento con Interferoni beta (marzo 2012). Natalizumab è specificamente non raccomandato dal NICE per questa popolazione di pazienti.<sup>3</sup>

---

<sup>3</sup> Eleopra R., Cutuli D., Cargnelutti D., Furian C., Guarrera G. M., Troncon M., Zumerle G., *Italian Journal of Public Health*, sito: <http://www.ijph.it/pdf/80/032.pdf/>, 2012.



## CONCLUSIONI

Le valutazioni economiche in campo sanitario si fondano sulla misurazione del rapporto incrementale costo-efficacia delle nuove terapie rispetto alle terapie già esistenti e vengono sempre più utilizzate per operare delle scelte riguardo alle prestazioni sanitarie che possono essere coperte dal finanziamento pubblico. Abbiamo considerato i vari metodi di analisi economica e compreso come questi permettano di giungere ad una quantificazione economica degli *outcome* sanitari. Spesso questi risultati si dimostrano difficili da raggiungere, soprattutto quando vengono presi in esame i farmaci che permettono un miglioramento della vita, nonché di QALY, affondando in un *back-ground* in cui il rapporto etico-economico risulta difficilmente coniugabile.

La disponibilità a pagare dei singoli individui spesso rappresenta un problema quasi utopistico, specialmente in Italia dove il Sistema Sanitario Nazionale non fa distinzione tra le fasce sociali di appartenenza, ma sovente spinge i malati più abbienti a cercare nuovi porti in nazioni dove i trattamenti sono disponibili, dietro congruo pagamento, ma spesso non offrono garanzie e cure superiori a quelle disponibili in patria. Non è neppure difficile immaginare come le persone attribuiscono differenti valori in termini di utilità alla stessa condizione di vita, siano questi soggetti sani o affetti da patologie. Nel caso in cui la persona presa in esame sia gravata da una patologia, è facile comprendere come il suo livello di qualità di vita finirà per influenzare la dichiarazione di preferenza.

L'analisi costo-utilità basata sulla durata e sulla qualità della vita lascia trapelare discordanze evidenti nel caso in cui una persona, costretta in una determinata condizione di salute, sarebbe disposta a ridurre la propria durata di vita pur di ottenere un miglioramento della qualità di esistenza. Saranno ancora i QALY la moneta con cui misurare i benefici sanitari, siano essi anni di vita guadagnati in condizioni fatali o miglioramenti della qualità di vita in patologie croniche non mortali. Naturalmente è impossibile una commistione tra le due, è

opinione diffusa che prima si debbano dare risorse agli interventi salva-vita, e solo dopo alle condizioni non fatali.

Perciò utilizzare le valutazioni economiche in modo socialmente rilevante e politicamente condiviso risulterebbe, a mio modesto avviso, la via maestra da percorrere per poter ottenere risultati in termini di benefici per la popolazione e utilità valutata come anno di vita in salute guadagnata. Il rapporto efficacia mi porta a ricondurre il tema della valutazione economica all'economia stessa, intesa come mercato in cui i beni vengono scambiati mediante il processo di domanda-offerta. Sappiamo bene quanto sia difficoltoso procedere alla stima della domanda dovendo affrontare un mercato in cui è lo Stato, ossia il decisore sociale, ad effettuare le scelte di allocazione delle risorse.

Le strutture pubbliche e private guardano con attenzione ai costi della salute, anche se con diverse prospettive; il pubblico dovrebbe cercare la giusta allocazione delle risorse, mentre il privato logicamente presenta il proprio prodotto nell'ottica del lucro, e come spesso accade, una nuova specialità non viene affermata come la più efficace ma come la miglior offerta nel rapporto costo-efficacia per il servizio sanitario. Perciò succede che un nuovo farmaco venga introdotto con la caratteristica della innovatività quando, a conti fatti, poco si discosta dal precedente a discapito dei nuovi costi da sostenere. Questo scenario si verifica non di rado quando lo sponsor altri non è che l'industria farmaceutica che ha sviluppato il farmaco, ma la domanda in questo caso sarà: dov'è finita l'innovatività?

Il problema reale dell'analisi lo ritroviamo proprio nell'individuazione degli obiettivi, con tutte le sue implicazioni etiche, sociali e politiche.

Definire e perseguire le diverse rilevanze sanitarie con il loro seguito economico, deve essere ricercato e pesato volta per volta tenendo conto sia dei contesti applicativi che del peso economico rispetto alle altre scelte, ove ne esistano, senza mai dimenticare i miglioramenti di salute che dovranno rappresentare la stella polare della ricerca.

Non ci interessa che la produzione di un servizio sia efficace se è il servizio stesso ad essere inefficace, per cui logicamente non potremo prestare attenzione a servizi che procurano maggiori danni che benefici, se un trattamento non è utile, non lo è e basta. Purtroppo lo scenario in cui ci muoviamo ci porta ad affermare che esistono metodi efficaci per peggiorare la qualità della vita, tanto quanto per migliorarla.

Un programma viene definito dominante rispetto ad un altro se presenta minori costi accanto ad una maggiore efficacia. Il vantaggio lo si ha assegnando un valore monetario ai benefici, ma la *ratio* è e rimane la tutela del paziente, che ha il diritto di ricevere le cure migliori disponibili, tralasciando gli scandali periodicamente compiuti dalle industrie farmaceutiche.

Non dobbiamo dimenticare che la vita è un bene indisponibile, la stessa Costituzione all'art. 32 tutela la salute sottolineando il concetto di vita intesa come un insieme di parametri che consentono di stabilire la vita umana, in qualsiasi modo questa venga vissuta. Ora, le valutazioni economiche forniscono strumenti economici per aiutare la popolazione, ma troppo spesso quella popolazione è allo scuro dei processi che li ha condotti a determinati trattamenti o farmaci. È forse l'etica, secondo il mio umile parere, a dover governare le analisi economiche che portano nuove tecnologie e rinnovate speranze a quei soggetti troppo stanchi per urlare il proprio disappunto.



## BIBLIOGRAFIA

AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco, 2014, *Consumi e spesa farmaceutica e attività HTA*, sito: [www.agenziafarmaco.gov.it/](http://www.agenziafarmaco.gov.it/)

AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco, 2014, *il prezzo dei farmaci*, sito: [www.agenziafarmaco.gov.it/](http://www.agenziafarmaco.gov.it/)

AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco, 2014, *L'autorizzazione all'immissione in commercio*, sito: [www.agenziafarmaco.gov.it/](http://www.agenziafarmaco.gov.it/)

AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco, 2014, *La regolazione dei prezzi dei farmaci*, sito: [www.agenziafarmaco.gov.it/](http://www.agenziafarmaco.gov.it/)

AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco, 2014, *Negoziazione rimborsabilità dei farmaci*, sito: [www.agenziafarmaco.gov.it/](http://www.agenziafarmaco.gov.it/)

Capri S., Levaggi R. (2008), *Economia sanitaria*, Franco Angeli, Milano, Prima edizione.

Drummond M.F., Sculpher G.W., Torrance G.W., O'Brien B.J., Stoddart G.L., (2010), *Metodi per la valutazione economica dei programmi sanitari*, Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, Terza edizione.

Eleopra R., Cutuli D., Cargnelutti D., Furian C., Guarrera G. M., Troncon M., Zumerle G., 2013, *Italian Journal of Public Health*, sito: <http://www.ijph.it/pdf/80/032.pdf/>

Quotidianosanità, 2013, *Sclerosi multipla*, articolo tratto dal sito: <http://www.quotidianosanita.it/studi-e-analisi/articolo>.

Quotidianosanità, 2013, *Studi e Analisi*, articolo tratto dal sito <http://www.quotidianosanita.it/studi-e-analisi/articolo>.

Rebba V., (2013), *La valutazione Economica dei Programmi Sanitari*, capitolo 7 corso di Economia Sanitari: La sanità come fattore di produzione e di sviluppo, sito: <https://elearning.unipd.it/economia/course/view>.

Tadini P., Martinelli V., (2012), *Il farmacista e la sclerosi multipla*, Editrice MAYA idee, Verona, Prima edizione.

Viafora C., Gaiani A., (2012), *A lezione di bioetica*, Franco Angeli, Milano,  
Prima edizione.



## *Ringraziamenti*

*“Ringrazio il Professor Vincenzo Rebba, il mio relatore, per i preziosi insegnamenti forniti durante la stesura della tesi e la disponibilità dimostrata nel dirimere i miei dubbi riguardo questo lavoro.*

*Desidero ringraziare con affetto mia moglie per il sostegno donatomi durante questi anni di studio .*

*Grazie anche a mia figlia per avermi permesso di studiare accompagnato dalla sua spontanea curiosità.”*