

# LA FARMACOECONOMIA COME DISCIPLINA SCIENTIFICA: PANORAMICA DELLE PRINCIPALI METODOLOGIE ED ESEMPI DI APPLICAZIONE

Andrea Messori

Laboratorio di Farmacoeconomia, Società Italiana di Farmacia Ospedaliera,  
c/o Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze

## Introduzione

Nel panorama della sanità italiana, l'analisi costo-efficacia è uno strumento lontano da un'applicazione sistematica. Questo scenario, caratterizzato da elementi forti di immobilismo metodologico e quindi sostanzialmente negativo, si è tuttavia modificato in parte nel corso degli ultimi anni.

Da un lato, le tante iniziative di formazione sviluppate negli anni 2000 in campo di governance economica hanno portato ad un risultato importante: oggi, la capacità di leggere un'analisi di costo-efficacia è infatti un patrimonio tecnico-culturale posseduto da un gruppo di professionisti della sanità ancora minoritario, ma già sufficiente a svolgere una funzione di stimolo verso queste nuove prospettive (Messori & Trippoli 1998; Messori et al. 2007; Santarasci et al. 2008; Scroccaro et al. 2005; Simbula et al. 2007; Simbula et al. 2008; Trippoli et al. 2006).

D'altro lato, condurre in prima persona un'analisi completa (comprensiva della valutazione appropriata di tutti i fattori di costo e di tutti quelli legati all'efficacia) resta purtroppo un'attività tuttora assai poco praticata e di fatto circoscritta a pochissime sedi ospedaliere (una decina al massimo in tutta Italia).

Questo articolo è suddiviso in due parti. La Parte 1 descrive le basi metodologiche di questa disciplina e si propone quindi di riassumere le principali conoscenze sulla materia approfondendo gli elementi metodologici sui cui c'è consenso a livello internazionale. La Parte 2 invece presenta, con un certo dettaglio, alcuni elementi di operatività pratica "sul campo" con l'intenzione di svolgere un'azione di stimolo verso l'esecuzione di analisi originali nel contesto italiano.

## PARTE 1: LA METODOLOGIA

### 1.1 Principali modelli di analisi.

Esistono quattro principali modelli di analisi farmacoeconomica:

1. Analisi di minimizzazione dei costi (o cost-minimization analysis o CMA): serve a determinare quale sia il trattamento più economico selezionandolo tra più alternative equi-efficaci aventi finalità terapeutiche simili.
2. Analisi costo/efficacia (o cost/effectiveness analysis o CEA): serve a calcolare il rapporto tra costo e beneficio (esprimendo il beneficio in unità cliniche o fisiche) nel confronto tra due o più trattamenti finalizzati al medesimo obiettivo terapeutico ma aventi efficacia clinica differente.
3. Analisi costo/beneficio (o cost/benefit analysis o CBA): serve a calcolare il rapporto tra costo e beneficio (monetizzando sia il costo che il beneficio clinico); si esegue nel confronto tra due o più trattamenti finalizzati al medesimo scopo terapeutico e aventi efficacia clinica differente.
4. Analisi costo/utilità (o cost/utility analysis o CUA): serve a calcolare il rapporto tra costo e beneficio monetizzando il costo ed esprimendo il beneficio in unità cliniche che incorporano una stima della qualità della vita dei pazienti (i cosiddetti QALYs o quality-adjusted life years). Per i restanti aspetti, l'analisi costo/utilità ha le stesse caratteristiche dell'analisi costo/efficacia.

La Figura 1 sintetizza le principali regole che governano la scelta del modello di analisi in funzione della tipologia della situazione sperimentale. La figura fa riferimento ad una situazione tipica in cui si confronta il Trattamento A (innovativo e più costoso) con il Trattamento B (lo standard di

riferimento, meno costoso). Nello schema si osserva che il punto di partenza dell'analisi è rappresentato dalle sperimentazioni cliniche che confrontano l'efficacia di A con l'efficacia di B. La prima operazione da compiere è infatti costituita dal confronto statistico dell'efficacia dei due trattamenti, eseguito sui dati dei rispettivi risultati clinici. A questo proposito possono verificarsi due possibilità:

1. *Primo caso*: Il Trattamento A non risulta più efficace del Trattamento B a livello di significatività statistica ( $p > 0,05$ ). In tali circostanze viene svolta una semplice analisi di cost-minimization per stabilire quale dei due trattamenti sia più economico a parità di efficacia. In questa situazione l'indicazione della farmaco-economia si limita a suggerire la preferenza a favore del trattamento più economico (dato che le due alternative messe a confronto risultano avere la stessa efficacia).
2. *Secondo caso*: Il Trattamento A è più efficace del Trattamento B a livello di significatività statistica ( $p < 0,05$ ). In tali circostanze è necessario confrontare l'incremento di efficacia prodotto dal Trattamento A con il corrispondente incremento di costo (ambedue valutati per il Trattamento A in confronto con il Trattamento B). Questa valutazione può essere eseguita secondo tre diverse varianti: analisi costo/efficacia, analisi costo/beneficio, ed analisi costo/utilità (delle quali è stata sopra fornita una prima definizione). La scelta tra queste tre varianti (o modelli di analisi) dipende dal modo in cui sono stati quantificati i risultati clinici nel confronto tra Trattamento A e B.

La Figura 1 mostra che l'analisi costo/efficacia è appropriata quando i benefici sono espressi in unità cliniche (es. anni di vita di sopravvivenza guadagnata), mentre l'analisi costo/beneficio è adatta a situazioni in cui anche i benefici sono convertiti in unità monetarie. Infine, l'analisi costo/utilità è applicabile quando il beneficio clinico include una stima della qualità della vita dei pazienti (es. QALYs).

Dal punto di vista della complessità scientifica va osservato che, tra queste quattro metodologie, l'analisi di minimizzazione dei costi è, di gran lunga, quella più semplice. Una prima ragione è che tale analisi pone l'accento sul dato dei costi piuttosto che sui risultati clinici delle terapie; nelle tipiche situazioni di equi-efficacia valutate in questi studi è infatti inevitabile che il farmaco-economista si limiti ad approfondire soltanto gli aspetti di costo. Ciò spiega perché le analisi di minimizzazione dei costi siano quasi sempre assai semplici e talora addirittura banali dal punto di vista metodologico.

L'impatto scientifico delle tre analisi di costo/efficacia, costo/beneficio, e costo/utilità è invece assai maggiore. Nella tipica situazione di applicazione di questi tre modelli, in cui si deve anzitutto dimostrare che il nuovo trattamento è clinicamente più efficace del precedente, l'accento viene necessariamente a cadere sul versante dei dati clinici e più precisamente sulla quantificazione della cosiddetta "efficacia incrementale".

Questo versante è senza dubbio quello più stimolante dal punto di vista scientifico e si collega pertanto al vastissimo e ponderoso filone della cosiddetta "evidence-based medicine" (Davidoff et al. 1995). Inoltre, i farmaci candidati ad essere inclusi in queste analisi sono generalmente molto efficaci, molto costosi e di introduzione molto recente (es. farmaci biologici, trattamenti oncologici targeted, etc), il che aumenta ulteriormente l'interesse scientifico per gli studi di questa natura.

A prescindere dal fatto che l'efficacia sia espressa come guadagno di sopravvivenza non aggiustato per la qualità della vita (end point clinico = espresso in anni di vita) oppure come guadagno di sopravvivenza aggiustato per la qualità della vita (end point clinico = quality-adjusted life years o QALYs), le analisi basate sui life-years guadagnati o sui QALYs guadagnati rappresentano il settore di maggior rilevanza della valutazione economica (o farmaco-economia o health technology assessment che dir si voglia). Per inciso va osservato infine che i termini "analisi costo/efficacia" e "analisi costo/utilità" sono usati con molta flessibilità e vengono talora intesi come vocaboli addirittura interscambiabili dato che la differenza tra l'una e l'altra metodologia si limita ad un aspetto particolaristico e cioè al fatto di avere o non avere utilizzato l'aggiustamento per la qualità della vita.

Infine, per ragioni abbastanza complesse che non possono essere approfondite adeguatamente in questa sede, va osservato che l'analisi costo/beneficio è la meno importante tra le varie analisi sopra elencate, oltre ad essere assai poco praticata sia perché essa spesso presenta problemi oggettivi di realizzabilità sia perché non vi è ancora un pieno accordo sulle modalità operative per la sua esecuzione.

## 1.2 Metodologia delle analisi costo/efficacia e/o costo utilità basate sui QALYs

I problemi terapeutici che richiedono una valutazione di lungo termine sull'efficacia corrispondono a rilevazioni cliniche che esaminano la sopravvivenza dei pazienti con un lungo follow-up e che sintetizzano il dato in questione costruendo le ben note curve di sopravvivenza (curve censorizzate o attuariali o "life-table curves" o curve di Kaplan-Meier). Si tratta, com'è noto, di una metodologia applicata molto frequentemente nel campo dell'oncologia.

Nella analisi costo-efficacia, il rapporto costo/efficacia (RCE) viene calcolato per mezzo della seguente equazione:

$$\begin{aligned} \text{RCE} &= \\ &= \frac{(\text{COSTO PER PZ. TRATTATO CON A}) - (\text{COSTO PER PZ. TRATTATO CON B})}{\text{SOPRAVVIVENZA PER PZ. TRATTATO CON A} - \text{SOPRAVVIVENZA PER PZ. TRATTATO CON B}} \end{aligned}$$

in cui la sopravvivenza è espressa in anni ed RCE è espresso con le unità di costo per anno di vita guadagnato.

Nelle analisi costo-utilità, gli anni di vita vengono sostituiti dai QALYs per cui l'equazione diventa:

$$\begin{aligned} \text{RCE} &= \\ &= \frac{(\text{COSTO PER PZ. TRATTATO CON A}) - (\text{COSTO PER PZ. TRATTATO CON B})}{\text{QALYs PER PZ. TRATTATO CON A} - \text{QALYs PER PZ. TRATTATO CON B}} \end{aligned}$$

in cui RCE è espresso con le unità di costo per QALY guadagnato.

Il concetto di QALY (e il concetto di utilità ad esso strettamente collegato) è spiegato nel paragrafo che segue.

## 1.3 Concetti di utilità e di quality-adjusted life years (QALYs) e loro impiego nelle analisi costo-utilità

Il QALY (quality-adjusted life year), che corrisponde ad un "anno di vita aggiustato per la qualità della vita" (Testa & Simonson 1996), è l'indicatore che quantifica il beneficio nelle analisi costo/utilità.

L'aggiustamento in questione corrisponde ad una moltiplicazione nella quale il numero di anni di vita vissuti viene moltiplicato per un coefficiente, che esprime la qualità della vita (o utilità) e che è compreso tra 0 ed 1. Una utilità pari ad 1 corrisponde ad uno stato clinico di "completo benessere", mentre una utilità pari a 0 corrisponde alla morte (o a situazioni di vita con totale compromissione clinica e per questo assimilabili alla morte). A seconda di quale sia il suo stato clinico del momento, un paziente può oscillare, nel corso della sua vita, tra valori anche molto diversi di utilità.

Se supponiamo ad esempio che un paziente epilettico con totale controllo delle crisi abbia una utilità pari a 0,90 mentre un paziente con crisi scarsamente controllate abbia una utilità di 0,50, 10 anni di vita del primo paziente corrispondono a 9 QALYs (10 x 0,90=9) mentre 10 anni di vita del secondo paziente corrispondono a 5 QALYs (10 x 0,50=5).

La misura dell'utilità può essere eseguita con tecniche assai diverse tra loro. Ad esempio, l'utilità può essere quantificata da un pannello di clinici che associa i vari stati clinici dei pazienti a

coefficienti individuati “per consenso” dal pannello stesso. Oppure può essere misurata direttamente applicando appositi di valutazione nei pazienti stessi inclusi nel trial clinico (ad es. tramite interviste condotte durante il trial). Oppure può essere misurata in pazienti diversi da quelli inclusi nel trial clinico.

L'analisi costo/utilità si rivela particolarmente adatta per trattare situazioni cliniche nella quali l'intervento terapeutico modifica la qualità della vita del paziente e non necessariamente la durata della sopravvivenza. Si consideri ad esempio il caso della terapia antiepilettica. I pazienti con epilessia (con esclusione delle forme gravi) hanno in generale un'aspettativa di vita pressoché normale sia che la terapia sia capace di controllare completamente le crisi sia che la terapia dimostri un'efficacia modesta. In questi casi il successo terapeutico si misura valutando il miglioramento della qualità della vita (dovuto ad esempio all'assenza di crisi o ad una marcata riduzione della loro frequenza). Evidentemente una misura della semplice durata della sopravvivenza non pesata per la qualità risulterebbe del tutto inutile nella valutazione delle conseguenze cliniche e del grado di successo dell'intervento terapeutico, i QALYs riescono invece a quantificare i benefici del trattamento.

#### **1.4 Analisi costo-efficacia: esempio numerico**

Shepherd et al. (2005) hanno studiato l'efficacia di erlotinib come trattamento di seconda o terza linea in 731 pazienti con tumore polmonare non microcitoma. I dati di efficacia riportati in questo studio sono i seguenti: sopravvivenza mediana nel gruppo di trattamento = 10,4 mesi per paziente (ossia 0,867 anni per paziente); sopravvivenza mediana nel gruppo di controllo = 7,4 mesi per paziente; (ossia 0,617 anni per paziente).

Per quanto riguarda i dati di costo, l'erlotinib è un trattamento cronico che, in base al protocollo dello studio di Sheperd, et al. (2005), viene somministrato a una dose di 150 mg/die; nel corso dello studio, il 20% dei pazienti ha, tuttavia, richiesto una riduzione della dose a 100 mg/die; quindi, la dose “tipica” somministrata è stata di circa 140 mg/die (calcolata come media pesata per la frequenza) pari a 4200mg/mese. La durata del trattamento è stata di 10.4 mesi. Il costo per mg di erlotinib è pari a US\$ 0,487.

Moltiplicando la dose mensile (4200 mg) per il costo per mg (US\$ 0,487) per la durata espressa in mesi (10.4 mesi), si ottiene un costo per paziente pari a US\$21272.

Alla luce di questi dati, l'applicazione della formula sopra esposta (numeratore = US\$ US\$21272; denominatore = 0,867– 0,617 anni per paziente = 0,25 anni per paziente) porta al seguente risultato; RCE = US\$21272/0,25 anni = US\$85088. Perciò il rapporto di costo/efficacia di erlotinib è pari a circa US\$85000 per anno di vita guadagnato.

#### **1.5 Interpretazione dei valori di costo per QALY guadagnato e concetto di soglia di sostenibilità.**

Il RCE (riferito ad un farmaco innovativo, ad es. A, confrontato con il precedente trattamento standard B) è un indicatore che esprime se la spesa sostenuta per tale trattamento dà luogo oppure no ad un ritorno di salute “proporzionato”. Questa proporzionalità tra entità della spesa sostenuta per A in confronto con B e quantità “minima” di salute prodotta da A in confronto con B (Figura 2) trova la sua espressione applicativa nei valori soglia di costo per anno di vita guadagnato o costo per QALY guadagnato. Quando il RCE rimane dentro la soglia, si ha un uso “appropriato” del denaro del SSN (ossia: soldi spesi bene); quando invece il RCE va oltre la soglia, si ha un uso “inappropriato” del denaro del SSN (ossia: soldi spesi male). Un elemento che va sottolineato è che il RCE non necessariamente penalizza le situazioni in cui si spende molto, perché è accettabile spendere molto (es. trapianto di fegato, di rene o di midollo) se il ritorno di salute che ne deriva è proporzionatamente grande.

Un esempio numerico serve a spiegare il concetto: se ad esempio si assume che la soglia del costo per anno di vita guadagnato si collochi sul valore di 60mila euro, spendere 30 mila euro per il trattamento A risulta “giustificato” solo se il guadagno di salute prodotto da A è di almeno 6 mesi di vita guadagnati, cioè 0,5 anni. Più precisamente, il disegno di questa valutazione è sempre comparativo o incrementale: quindi un incremento di spesa di 30mila euro per paziente richiesto per A in confronto con B (es. spesa per paziente pari a 40mila euro per A vs 10mila euro per B, da cui l’aumento di spesa –o spesa incrementale- è 30mila euro) deve corrispondere ad un aumento di efficacia di almeno 0,5 anni per A in confronto con B (es. efficacia per paziente trattato con A pari a 3,5 anni per paziente vs 3,0 anni per paziente trattato con B, da cui l’aumento di efficacia–o efficacia incrementale- è 0,5 anni).

Nei paesi che hanno l’euro come valuta, la soglia è generalmente collocata attorno a 50mila o 60mila euro per anno di vita guadagnato (che corrispondono al dato facilmente memorizzabile di 5mila euro per mese guadagnato). Nel Regno Unito, la soglia è stata posta attorno a 30mila sterline per anno di vista guadagnato. Negli Stati Uniti, la soglia ha un margine più ampio di indeterminazione e oscilla, a seconda del sistema assicurativo preso in esame, tra 50mila dollari e 150mila dollari.

## **1.6 Costi da includere nelle valutazioni economiche e identificazione della prospettiva di analisi**

Gli esempi descritti in precedenza evidenziano che le analisi di minimizzazione dei costi confrontano due dati di costo l’uno con l’altro senza approfondire il dato di efficacia, mentre invece le analisi costo/efficacia, costo/beneficio e costo/utilità valutano un rapporto il cui numeratore è ugualmente costituito da un dato di costo ed il cui denominatore varia in funzione del tipo di analisi. Si pone perciò il problema di stabilire quali costi vadano inclusi nei calcoli richiesti da queste analisi e quali invece ne debbono restare esclusi.

Le fonti di costo candidate ad essere incluse in queste analisi corrispondono alle due seguenti tipologie:

1. **Costi diretti:** Comprendono tutti i costi dell’intervento sanitario in termini sia di diagnosi (es. esami di laboratorio) che di terapia (medica e/o chirurgica inclusi tutti i farmaci e presidi medico-chirurgici necessari allo scopo, incluso l’eventuale utilizzo della sala operatoria ed incluso il costo per la degenza in caso di ospedalizzazione e tutti i costi del personale sanitario). Nel caso di terapie farmacologiche, questa voce evidentemente comprende non solo il costo dei farmaci, ma anche il costo della loro somministrazione, le spese per il monitoraggio clinico, strumentale e laboratoristico, gli eventuali costi causati dalla terapia delle reazioni avverse causate dal farmaco in questione. I costi diretti sono in genere di natura esclusivamente sanitaria, anche se vi sono casi in cui alcuni costi diretti risultano di natura non sanitaria (es. trasporto dell’organo da trapiantare nel caso di un trapianto).
2. **Costi indiretti:** Sono riconducibili ai costi derivanti dal mancato guadagno per perdita di giornate lavorative dovuta alla malattia ed all’assistenza domiciliare non retribuita prestata dai familiari.

La grossa maggioranza delle analisi finora pubblicate ha preso in esame esclusivamente i costi diretti. E’ perciò questa la tipica prospettiva con la quale viene condotta una analisi farmaco economica (prospettiva del SSN). Una seconda opzione, tuttora minoritaria alla luce della letteratura attuale, prende invece in esame sia i costi diretti che i costi indiretti ed utilizza perciò una prospettiva di analisi considerevolmente diversa (prospettiva societaria). Esempi di valutazione dei costi sia diretti che indiretti sono stati pubblicati da Begley et al. (1994), da Johannesson et al. (1997), da Rosenheck et al. (1997) e da Sonnenberg et al. (1998).

## **PARTE 2: APPLICAZIONE PRATICA DELLA FARMACOECONOMIA NELLE COMMISSIONI PER L’APPROVAZIONE DI FARMACI O DISPOSITIVI MEDICI**

## 2.1. Introduzione

I farmaci innovativi, così come i dispositivi medici innovativi, vengono sottoposti a percorsi di autorizzazione e di approvazione che spaziano dal livello nazionale (es. AIFA per i farmaci) fino al livello locale (es. le commissioni del prontuario regionale o di ASL).

Per i farmaci, i passaggi obbligati di questo lungo percorso comprendono la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio (in AIFA), la concessione o meno della rimborsabilità dal parte del SSN (in AIFA) con negoziazione dell'eventuale prezzo di rimborso e infine l'inclusione nei prontuari terapeutici locali (di Regione, area vasta e/o ASL).

Il percorso dei dispositivi è meno standardizzato: il punto di partenza è l'acquisizione del marchio CE per il prodotto innovativo, mentre i passaggi successivi in genere comprendono soltanto l'approvazione da parte delle strutture sanitarie locali (che talora si basa su una formale introduzione nel prontuario o, più spesso, si limita all'inclusione del prodotto in una gara di aggiudicazione). Manca invece a livello nazionale un momento decisionale che definisca il prezzo di rimborsabilità per il dispositivi.

Sia nel campo dei farmaci innovativi sia nel campo dei dispositivi medici innovativi, la valutazione dei dati clinici (più spesso definita, in tempi recenti, come valutazione delle evidenze) è da tutti riconosciuta come lo strumento principale per decidere l'approvazione e la non-approvazione del prodotto ai vari livelli.

Lo sviluppo delle cosiddette tecniche di farmaco economia o health technology assessment (HTA), accentuatosi soprattutto negli ultimi 5 anni, ha avuto un forte impatto sulle modalità operative e sui criteri decisionali usati dagli organismi autorizzativi sia a livello nazionale che locale. In particolare, l'HTA ha evidenziato con forza la necessità di inserire, nella valutazione delle innovazioni a livello autorizzativo, non soltanto il versante dei dati clinici ma anche quello economico.

Da diversi anni è universalmente riconosciuta e condivisa l'importanza delle valutazioni di sostenibilità; entrando maggiormente sul dettaglio tecnico, per governare la sostenibilità l'HTA persegue, tra i suoi obiettivi economici, soprattutto quello di stimare il rapporto costo-efficacia dei prodotti nuovi in confronto con i trattamenti già disponibili.

Il lavoro delle varie commissioni autorizzative si è finora svolto privilegiando il dato clinico, limitando il dato economico alle semplici previsioni di spesa o di budget impact, e quindi trascurando quasi sempre il calcolo del rapporto costo-efficacia.

Il rischio che l'HTA intende scongiurare è costituito dalle situazioni in cui il tavolo clinico, avendo esaminato le evidenze di beneficio a prescindere dalle implicazioni di spesa, esprime un parere favorevole alla nuova introduzione, mentre poi una successiva analisi del tavolo economico (tarata sui limiti legati alle esigenze di sostenibilità) si orienta invece per la non-approvazione del medesimo prodotto (o, peggio ancora, per una disponibilità limitata ai primi mesi dell'anno e cioè fino al prematuro esaurimento del budget annuale).

Ben si comprende che il momento decisionale clinico ed economico deve essere uno solo, e che esso non può prescindere dalla diretta partecipazione dei clinici alla valutazione del rapporto costo-efficacia.

In questo Parte 2 si intende offrire uno schema minimale di valutazione costo-efficacia che è stato espressamente disegnato come elemento aggiuntivo da inserire nelle tradizionali istruttorie usate nelle varie commissioni di prontuario su farmaci e/o dispositivi.

## **2.2 Schema minimale di ricerca dei dati di costo-efficacia su una terapia innovativa e loro interpretazione**

Secondo lo schema che proponiamo, per ogni farmaco o dispositivo medico innovativo preso in esame, si propone di affiancare, alla tradizionale istruttoria clinica, una istruttoria economica incentrata su quattro soli elementi:

- 1) una presentazione “commentata” delle informazioni sul rapporto costo-efficacia desunte dalla letteratura;
- 2) una indicazione del setting geografico di validità delle letteratura in questione;
- 3) una indicazione sommaria del livello di autorevolezza della letteratura in questione.
- 4) la natura sponsorizzata o indipendente dello studio economico.

La Tabella 1 riassume i livelli con cui si propone di scomporre la valutazione di questi quattro fattori.

Da un punto di vista operativo, il supplemento di istruttoria che qui proponiamo si basa su una prima fase che consiste nell'estrazione da MEDLINE PubMed degli articoli sull'argomento e su una seconda fase in cui lo schema della Tabella 1 viene applicato a ciascuno degli articoli estratti da PubMed.

## **2.3 Esempio di applicazione**

Si riporta in dettaglio il caso del natalizumab nella terapia della sclerosi multipla.

Interrogando MEDLINE Pubmed con la seguente sintassi:

*(QALY OR “quality-adjusted”) AND (cost[titl] OR economic[titl]) AND natalizumab*

la query produce 3 articoli pubblicati rispettivamente da Gani et al. (2008), Kobelt et al. (2008) , e Earnshaw et al. (2009).

La Tabella 2 riporta una sintesi di quanto deriva dall'analisi di questi articoli eseguita secondo lo schema riportato nella Tabella 1 e focalizzata perciò sull'approfondimento di quattro soli elementi (rapporto costo-efficacia, setting geografico, autorevolezza della rivista, fonte del finanziamento).

Nella fattispecie, il caso in questione risulta essere interessante poiché questi tre articoli economici producono risultati in parte contrastanti. Infatti, nei due articoli provenienti dall'area Europea (UK e Svezia), il rapporto costo-efficacia risulta essere favorevole per l'impiego di natalizumab nella sclerosi multipla sia confrontando nataluzumab contro interferone sia confrontandolo contro nessuna terapia specifica (Gani et al. 2008); Kobelt et al. 2008) ,). La terza analisi, condotta negli USA (Earnshaw et al. 2009), presenta invece valori sfavorevoli per quanto riguarda il rapporto costo-efficacia del farmaco.

Questo esempio è utile per meglio capire quali impieghi pratici possano essere in concreto attribuiti al “surplus” di istruttoria economica che proponiamo in questo articolo.

In conclusione, questa proposta operativa si indirizza soprattutto alle commissioni regionali e/o di area vasta e/o di ASL ed in particolare laddove queste si trovino ad aver finora operato in assenza di una valutazione sistematica dei dati sul rapporto costo-efficacia delle terapie innovative.

## **3. CONCLUSIONI**

Le analisi di costo/efficacia basate sul costo per anno di vita guadagnato o sul costo per QALY guadagnato sono quelle attualmente più applicate e rappresentano oggi uno standard assai ben consolidato. A quasi 15 anni dalla prima pubblicazione sul JAMA delle autorevoli linee guida

farmacoeconomiche di Weinstein e collaboratori (1996), si può concludere che questa modalità ha finalmente raggiunto presso gli specialisti una condivisione pressoché totale a livello internazionale. Lo schema operativo che è stato presentato nella Parte 2 di questo articolo può essere un utile riferimento per le commissioni ospedaliere che desiderino iniziare una loro operatività concreta nella valutazione costo-efficacia delle innovazioni.

## BIBLIOGRAFIA

- Begley CE, Annegers JF, Lairson DR, Reynolds TF, Hauser WA. Cost of epilepsy in the United States: a model based on incidence and prognosis. *Epilepsia* 1994;35(6):1230-1243.
- Davidoff F, Haynes B, Sackett D, Smith R. Evidence based medicine. *BMJ* 1995;310:1085.
- Earnshaw SR, Graham J, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Johnson K. Cost effectiveness of glatiramer acetate and natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Appl Health Econ Health Policy*. 2009;7(2):91-108
- Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kembal B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(7):617-27
- Johannesson M, Jonsson B, Kjekshus J, et al. Cost-effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1997;336:332-336.
- Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Jonsson B, Stawiarz L, Hillert J. Modeling the cost-effectiveness of a new treatment for MS (natalizumab) compared with current standard practice in Sweden. *Mult Scler*. 2008;14(5):679-90
- Messori A, Caccese E, Orsi C, Burchini G, Cecchi M, Santarlasci B, Trippoli S. Analisi costo-efficacia: calcolo del guadagno di sopravvivenza e determinazione del costo per anno di vita guadagnato. *Bollettino SIFO* 2007;53:86-92
- Messori A, Fadda V. Come stimolare l'applicazione concreta della farmaco economia in ospedale? *Boll. SIFO* 2010 (in corso di stampa).
- Messori A, Trippoli S. La farmacoeconomia come disciplina scientifica: panoramica delle principali metodologie ed esempi. *Giornale di Farmacoeconomia* 1998; 2: 176-89.
- Rosenheck R, Cramer J, Xu W et al. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 1997;337:809-15.
- Santarlasci B, Burchini G, Simbula S, Trippoli S, Messori A. Progetto «Osservatorio sull'innovazione»: schede web sui prodotti innovativi comprensive di analisi economica semplificata. *Giornale italiano di Farmacia clinica* 2008;22:24-30
- Scroccaro G, Steffenino G, Marini P, Trippoli S, Santarlasci B. La valutazione dei benefici e dei costi dei dispositivi medici. Il caso degli stent medicati. *Pharmacoeconomics It. Res. Articles* 2005;7:195-206
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-32.
- Simbula S, Burchini G, Caccese E, Orsi C, Santarlasci B, Trippoli S, Messori A. Definizione del prezzo dei farmaci e dei dispositivi medici innovativi sulla base del rapporto costo-efficacia. *Bollettino SIFO* 2007;53:211-15
- Simbula S, Burchini G, Santarlasci B, Trippoli S, Messori A. Rassegna degli studi di costo efficacia relativi ad interventi terapeutici o preventivi «not enough value for money» *Giornale italiano di Farmacia clinica*, 22, 2, 2008
- Sonnenberg A, Schwartz JS, Cutler AF et al. Cost savings in duodenal ulcer therapy through *Helicobacter pylori* eradication compared with conventional therapies. *Arch Intern Med* 1998;158:852-860.
- Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996;334:835-840.
- Trippoli S, Santarlasci B, Messori A, Scroccaro G. L'analisi costo-efficacia come strumento per la definizione del prezzo dei prodotti innovativi: cenni metodologici ed esempio di applicazione ai dispositivi medici. *Giornale italiano di Farmacia clinica* 2006;20:383-7.
- Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, et al. Recommendations of the panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA* 1996;276:1253-58.



Tabella 1. Selezione di quattro elementi minimali per presentare i dati di costo-efficacia come informazione aggiuntiva nelle tradizionali istruttorie cliniche.\*

<b>ELEMENTO 1:</b> rapporto costo efficacia	Classificazione (valutazione qualitativa)	Valore del costo per QALY guadagnato
	Proibitivo	Oltre 500mila euro
	Molto sfavorevole	Da 200mila a 500mila euro
	Sfavorevole	Da 100 a 200 mila euro
	Tendenzialmente sfavorevole	Da 60 mila a 100 mila euro
	Elevato, ma accettabile	Attorno a 50-60 mila euro
	Favorevole	Tra 15 e 40 mila euro
	Molto favorevole	Inferiore a 15mila euro

<b>ELEMENTO 2:</b> Setting geografico	Classificazione
	Extra-europeo
	Europeo, ma non nazionale
	Nazionale

<b>ELEMENTO 3:</b> Autorevolezza del dato	Classificazione	
	Massima	PubMed con IF>5
	Buona	PubMed con IF <5
	Locale	Non PubMed

<b>ELEMENTO 4:</b> Finanziamento della valutazione economica	Classificazione
	Sponsorizzato
	Indipendente
	Non riportato.

\* Si propone di eseguire l'interrogazione PubMed sulla base della seguente sintassi:

(QALY OR "quality-adjusted") AND (cost[titl] OR economic[titl]) AND **farmaco** AND **patologia**

Tabella 2. Natalizumab nella sclerosi multipla: risultati generati dalla ricerca bibliografica e dalla successiva applicazione dello schema presentato in questo articolo.\*

REFE-RENZA	COMPARATOR	RAPPORTO COSTO-EFFICACIA (espresso nella valuta locale)	RAPPORTO COSTO-EFFICACIA (espresso in euro)	VALUTAZIONE QUALITATIVA DEL RAPPORTO COSTO-EFFICACIA	SETTING GEOGRAFICO	AUTOREVOLEZZA DEL DATO	FONTE DEL FINANZIAMENTO
Gani et al. (2008)	Best supportive care	da £8.200 a £25.500 per QALY guadagnato	da euro 9.450 a 29.388 per QALY guadagnato	da "favorevole" a "molto favorevole"	Europeo (UK)	Buona	Sponsor
	Interferone	da £2.300 a £18.700 per QALY guadagnato	da euro 2.651 a 21.551 per QALY guadagnato	da "favorevole" a "molto favorevole"			
Kobelt et al. (2008)	Interferone o glariramer	euro 38.145 per QALY guadagnato	euro 38.145 per QALY guadagnato	"favorevole"	Europeo	Buona	Sponsor
Earnshaw et al.(2009)	Best supportive care	US\$ 606.228 per QALY guadagnato	euro 455.092 per QALY guadagnato	"molto sfavorevole"	Extraeuropeo (USA)	Buona	Non riportato

Conversione valuta (al 30 aprile 2010): 1 euro=1,3321\$, 1 euro=0,8677£

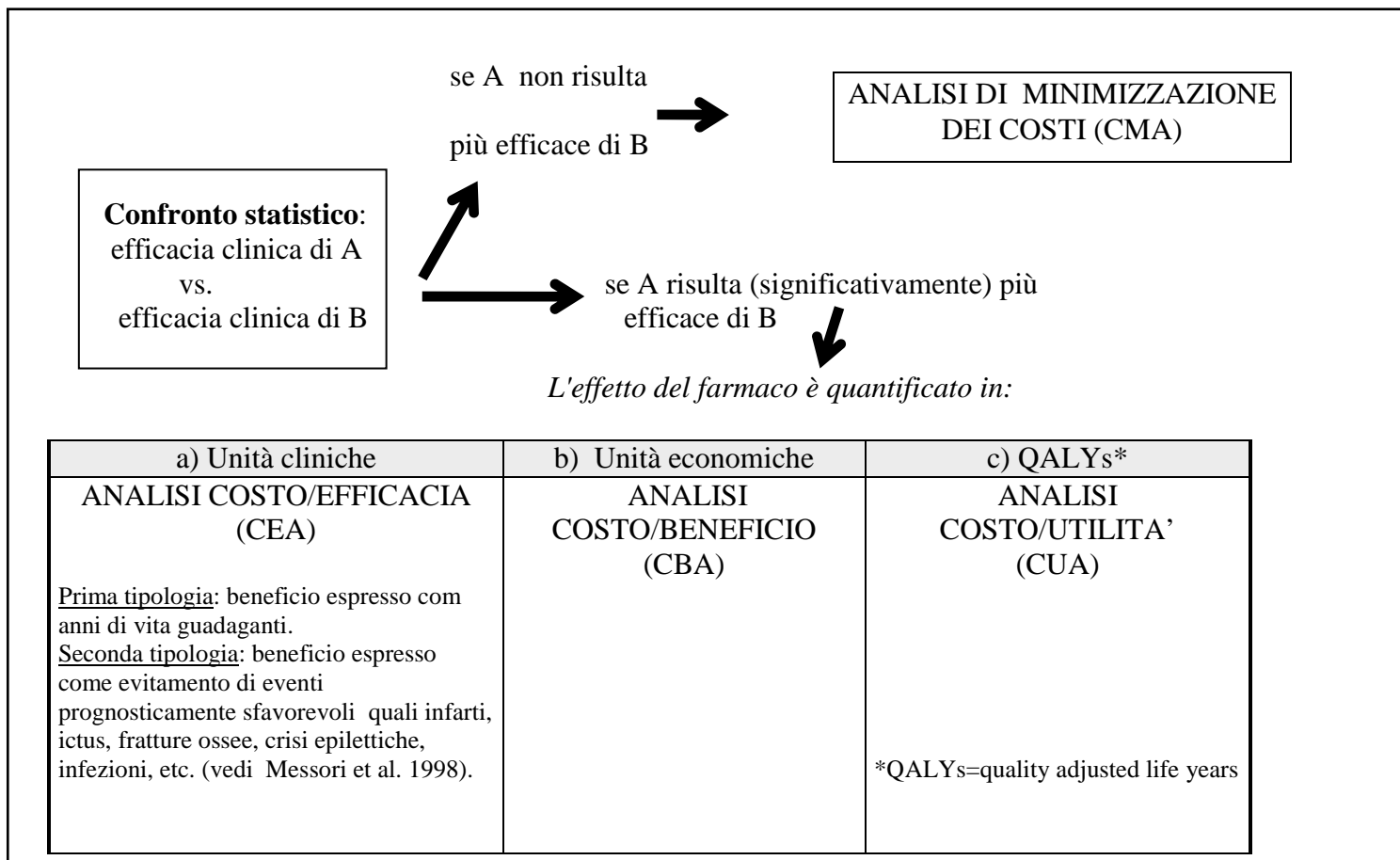


Fig.1 Algoritmo per la scelta dell'analisi farmaco-economica. L'algoritmo fa riferimento al confronto tra il Trattamento farmacologico A (innovativo e più costoso) e il Trattamento farmacologico B (standard di riferimento, meno costoso)

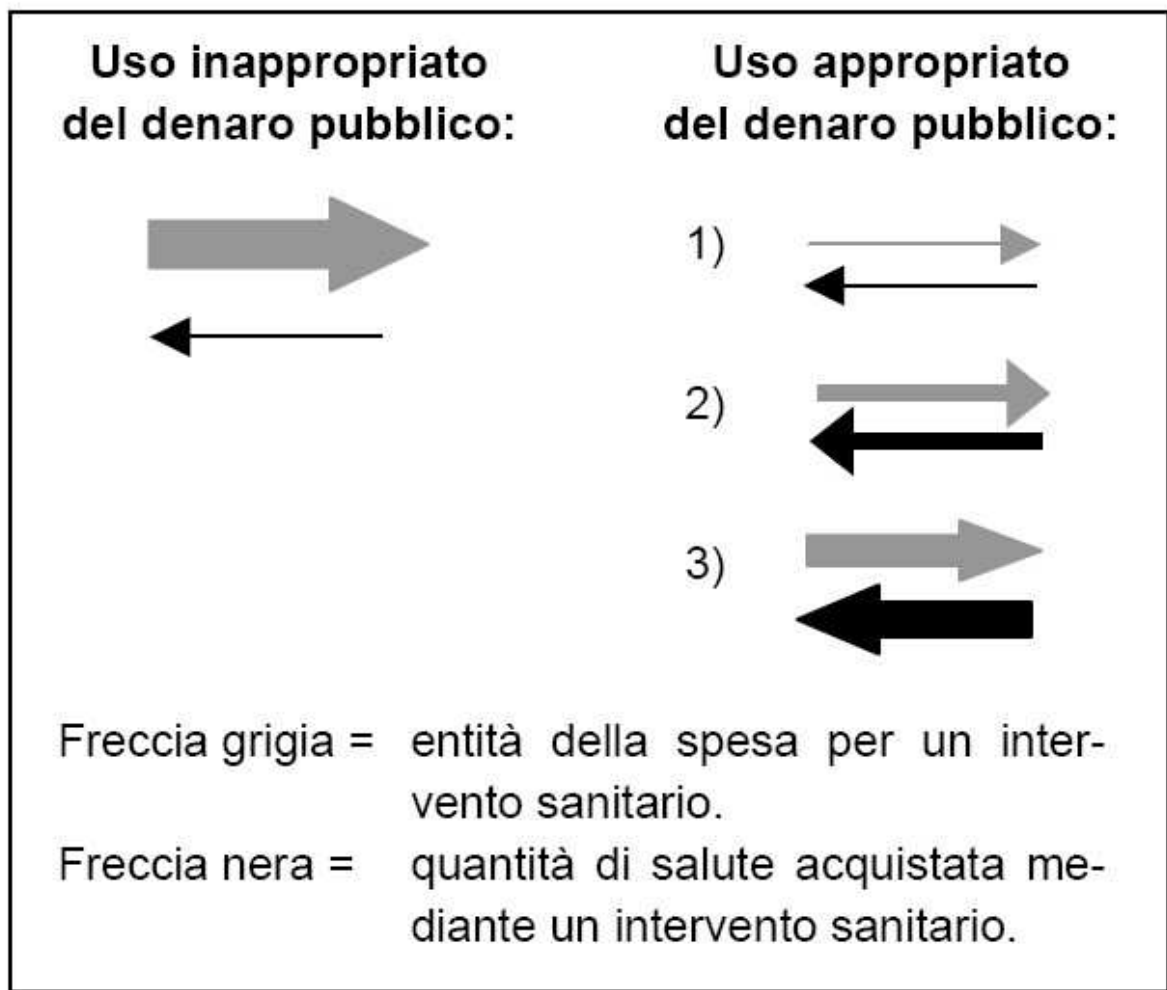


Figura 2. – Finanziamento del SSN e quantità di salute prodotta dall'intervento.