



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE ECONOMICHE ED AZIENDALI  
“M. FANNO”**

**CORSO DI LAUREA IN ECONOMIA**

**PROVA FINALE**

**PREZZO E COSTO-EFFICACIA DEI NUOVI  
FARMACI ONCOLOGICI**

**RELATORE:**

**CH.MO PROF. Vincenzo Rebba**

**LAUREANDO: Francesco Campanati**

**MATRICOLA N. 1226840**

**ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022**

Dichiaro di aver preso visione del “Regolamento antiplagio” approvato dal Consiglio del Dipartimento di Scienze Economiche e Aziendali e, consapevole delle conseguenze derivanti da dichiarazioni mendaci, dichiaro che il presente lavoro non è già stato sottoposto, in tutto o in parte, per il conseguimento di un titolo accademico in altre Università italiane o straniere. Dichiaro inoltre che tutte le fonti utilizzate per la realizzazione del presente lavoro, inclusi i materiali digitali, sono state correttamente citate nel corpo del testo e nella sezione ‘Riferimenti bibliografici’.

*I hereby declare that I have read and understood the “Anti-plagiarism rules and regulations” approved by the Council of the Department of Economics and Management and I am aware of the consequences of making false statements. I declare that this piece of work has not been previously submitted – either fully or partially – for fulfilling the requirements of an academic degree, whether in Italy or abroad. Furthermore, I declare that the references used for this work – including the digital materials – have been appropriately cited and acknowledged in the text and in the section ‘References’.*

Firma..... *Francesco Campanate*

# Indice

<b>Introduzione.....</b>	<b>5</b>
<b>Capitolo 1. Sistema sanitario americano e prezzo dei farmaci oncologici.....</b>	<b>7</b>
1.1 Finanziamento, organizzazione e performance del servizio sanitario U.S.A.....	7
1.2 Analisi dei prezzi dei nuovi trattamenti farmaceutici e dei nuovi farmaci oncologici.....	9
1.3 L'analisi di Howard e colleghi.....	14
<b>Capitolo 2. Valutazioni economiche delle terapie oncologiche .....</b>	<b>21</b>
2.1 Diverse tipologie di valutazione economica .....	21
2.2 Il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) e l'esperienza del NICE britannico.....	23
2.3 Considerazioni etiche.....	24
2.4 Dinamiche di prezzo ed efficacia dei farmaci oncologici: l'analisi di Davis e colleghi.....	25
<b>Capitolo 3. Prezzo, costo-efficacia e spesa dei farmaci oncologici innovativi in Italia.....</b>	<b>27</b>
3.1 Caratteristiche del Servizio sanitario nazionale italiano in sintesi.....	27
3.2 Dinamiche delle patologie oncologiche e impatto sulla spesa farmaceutica del SSN: differenziazioni regionali .....	28
3.3 La spesa per i nuovi farmaci oncologici.....	30
3.4 Cosa sono i farmaci innovativi e criteri per la valutazione dell'innovatività.....	31
3.5 Prospettive dell'unificazione dei fondi per i farmaci innovativi .....	32
<b>Conclusion.....</b>	<b>35</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>37</b>



## Introduzione

*Quoad vitam et quoad valetudinem,  
quanta pecunia.*

La citazione latina, che nei testi di medicina appare alla fine della trattazione di una patologia, può risultare ancora attuale, se riproposta oggi, analizzando la tematica dei nuovi ed innovativi farmaci oncologici. La prescrizione dei farmaci innovativi come i monoclonali viene effettuata sia alla prima diagnosi di neoplasia, sia su pazienti “oncologi cronici”, con una lunga storia di malattia. Inoltre, questi farmaci, continuano a dimostrare sempre nuove applicazioni per target diversi di forme neoplastiche. L’obiettivo centrale è valutare l’opportunità che la scienza ci fornisce di migliorare la prognosi e la vita dei pazienti portando a remissione completa del tumore (*quoad vitam*), riducendo gli effetti collaterali con meno danni psico-fisici al paziente (*quoad valetudinem*) ad un costo economico contenuto e programmabile (*quanta pecunia*). In Italia, in base ai dati del MEF si prevede per il 2022 una spesa sanitaria pubblica di 131.710 milioni di euro, maggiore del 3% rispetto all’anno precedente, mentre, per il triennio 2023-2025 la spesa è prevista decrescere al tasso medio annuo dello 0,6%. Nel 2021 la spesa del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è stata di 128.060 milioni comprendendo anche quella farmaceutica, che è da sola arrivava a 19.446 milioni di euro (il 15,2% del totale). I farmaci oncologici, nella loro totalità, rappresentavano circa 4.000 milioni di euro (circa il 21% della spesa farmaceutica). I farmaci innovativi hanno rappresentato quasi il 4% del totale della spesa farmaceutica: 213,7 milioni di euro per quanto riguarda i non oncologici e 499,6 milioni quelli oncologici (Aifa 2022).

L’obiettivo del presente lavoro è capire se la risposta del sistema sanitario ai bisogni di salute relativi alle patologie oncologiche e la razionalizzazione della spesa pubblica possano coesistere in un giusto equilibrio. Nei primi due capitoli prenderemo in considerazione il prezzo e la costo-efficacia dei nuovi farmaci oncologici, avendo come riferimento principale il sistema sanitario statunitense, mentre nel terzo capitolo l’analisi verterà su alcune problematiche legate alla spesa farmaceutica per farmaci oncologici nel SSN italiano.



# Capitolo 1: Sistema sanitario americano e prezzo dei farmaci oncologici

## 1.1 Finanziamento, organizzazione e performance del servizio sanitario U.S.A.

La sanità statunitense si basa su due pilastri:

1) programmi di assistenza pubblici indirizzati alle fasce più deboli:

-Medicaid, creato per le categorie con redditi più bassi e finanziato dal governo centrale.

-Medicare, i cui fondi attingono alle tasse dei lavoratori e sono distribuiti a livello federale per supportare i soggetti disabili e le persone over 65.

2) programmi assistenziali privati che coprono la maggior parte della popolazione, dove il governo non interviene economicamente, ma si limita a dare le regole tra il privato e le assicurazioni; in modo indiretto propone agevolazioni fiscali ai datori di lavoro, ai cittadini e ai fondi privati.

Avere assicurazioni private è fondamentale per non pagare privatamente (“di tasca propria”) un servizio sanitario molto costoso. In sanità, l’intervento pubblico è volto ad instaurare un equilibrio tra l’efficienza, intesa come contenimento e diminuzione delle spese e una maggiore equità all’accesso alle cure e farmaci ai cittadini, con conseguenti più servizi al maggior numero di persone.

Analizziamo, i vari aspetti del Medicare:

- A) Copertura per i ricoveri e gestione domiciliare del paziente ammalato, sostenuto dai datori di lavoro, dai lavoratori con franchigie e compartecipazioni economiche.
- B) Meno globale, finanzia visite specialistiche e assistenza primaria, sostenuto dalla fiscalità generale e compartecipazione del malato.
- C) Alternativa alle precedenti, con prestazioni equivalenti, ma solo per episodi singoli patologici, con meno fornitori di servizi (solo certi ospedali)
- D) Vengono rimborsati solo farmaci con franchigia.

Passiamo al Medicaid:

Il governo centrale co-finanzia i costi, ma ogni Stato, recepite le indicazioni federali, ha una certa autonomia di gestione. In questa organizzazione, il paziente a basso reddito, non ha nessun interesse ad uscire dallo stato povertà, per non perdere i benefici.

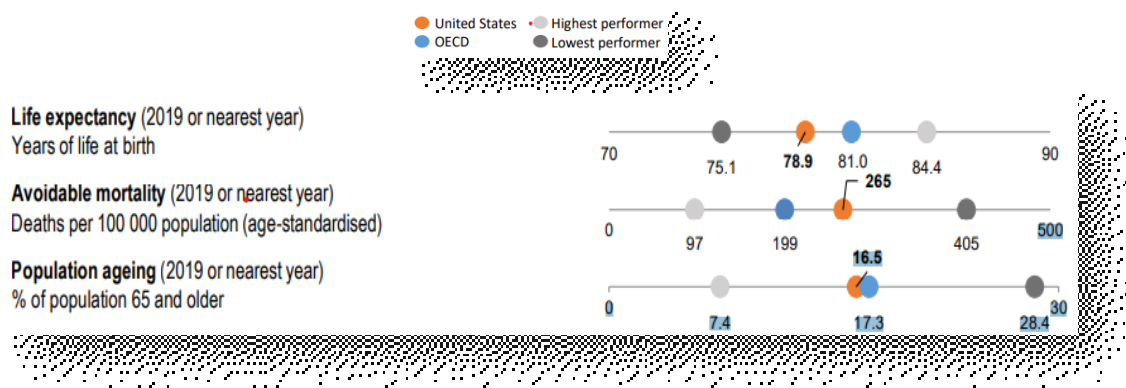
La copertura sanitaria privata, offerta dai datori di lavoro ai dipendenti o direttamente dalle assicurazioni ai cittadini è praticamente obbligatoria, disciplinata dalla riforma Obama “Affordable Care Act (ACA)”. In questo contesto il datore di lavoro acquista servizi per i dipendenti usufruendo di sgravi fiscali, arrivando al paradosso di pagare meno tasse e aver minor gettito per l'erario. Un intervento chirurgico di colecistectomia, degenza 2 giorni, diventa una prestazione appetibile per l'assicurazione e viene coperta ad un costo esiguo, mentre una patologia cronica con ricoveri ravvicinati ha un premio assicurativo molto elevato, creando una forma di discriminazione. Il paziente con pluri-patologia rischia di non trovare una assicurazione che lo copra, perché da un lato lo stato incassa meno, ma dall'altro i costi delle assicurazioni non sono alla portata di tutti. La spesa statale negli Stati Uniti è in continuo aumento ed è pari all'84% del totale pari al 14,4% del PIL, riferendosi in gran parte, però, al costo delle assicurazioni, mentre la spesa farmaceutica è all'11% del PIL, confrontata con l'Italia che è al 7%.

Possiamo dire che il sistema americano, il più costoso al mondo, registra performance di salute tra le peggiori tra i Paesi industrializzati. Secondo ultimi dati del 2021 la spesa sanitaria americana, pubblica e privata, copre il 17% del PIL e questa percentuale è in costante crescita: nel corso del XX secolo è passata da 253 miliardi di dollari del 1980 agli oltre 4.000 miliardi del 2021, registrando un + 9.7% rispetto al 2019 (anno pre-pandemia).

La Figura 1 riporta alcuni dati di sintesi (anno 2019) relativi all'indice di invecchiamento, alla speranza di vita alla nascita e alla mortalità evitabile, evidenziando come gli USA abbiano un indice di invecchiamento più basso rispetto alla media OCSE, ma presentino nel contempo una speranza di vita alla nascita più bassa della media dei maggiori paesi industrializzati e un indice di mortalità più alta della media dei paesi OCSE, evitabile attuando un'adeguata prevenzione e puntando su un buon funzionamento dei servizi sanitari. Questi dati, a fronte dell'elevato livello di spesa, segnalano una ridotta performance del sistema sanitario statunitense.



Figura 1: Speranza di vita alla nascita, mortalità evitabile e indice di invecchiamento –  
posizionamento degli USA nell’ambito dell’OCSE



Fonte: OECD, 2021

L’impennata dei costi della sanità soprattutto negli ultimi 2 anni non è semplicemente riconducibile ad una diminuzione del denominatore, ossia del Pil, ma conseguenza di un enorme aumento dello sforzo finanziario, esploso dopo il drammatico impatto sulla salute provocato dal virus. La situazione di allarme protrattasi con il diffondersi del SARS-CoV-2 ha indotto il governo federale a conquistare una cospicua parte del sistema sanitario, arrivando ad una situazione mai verificatasi prima.

A differenza di altri Paesi sviluppati – Italia, Germania, Francia ecc. – il sistema sanitario americano non impone agli abitanti la sottoscrizione di un’assicurazione, non garantendo però in questo modo, l’equità nell’accesso ai servizi sanitari. Il sistema sanitario americano è un complesso puzzle che comprende: ospedali a scopo lucrativo, ospedali non profit, ospedali di cui il governo è proprietario o che gestisce in prima persona, un complesso di piani sanitari pubblici e privati, cliniche pubbliche e ambulatori di medici privati, centri sanitari di comunità sostenuti dal finanziamento pubblico, centri di carità assistenziale a gestione locale e cure dispensate tramite organizzazioni filantropiche sostenute da privati.

## 1.2 Analisi dei prezzi dei nuovi trattamenti farmaceutici e dei nuovi farmaci oncologici

Il settore sanitario statunitense non è centralizzato e questo gli permette di essere più permeabile all’innovazione, sia per quanto concerne l’assicurazione sanitaria, sia per quanto riguarda la possibilità di introdurre nuovi trattamenti medici.

In questo contesto così dinamico, i nuovi farmaci, specialmente quelli oncologici, hanno visto un aumento dei prezzi del 10% all'anno, dal 1995 al 2013. Il mercato dei farmaci antitumorali è economicamente e politicamente significativo. Economicamente perché, all'interno del mercato per i prodotti farmaceutici, i farmaci antitumorali sono al primo posto in termini di spesa globale da classe terapeutica. Politicamente perché sono in primo piano nelle discussioni sulla riforma sanitaria, simbolizzando o spese inutili o progresso biomedico.

Se consideriamo che la spesa per farmaci nel 2014 in USA è cresciuta del 13,1%, di cui una buona parte è dovuta al lancio di nuovi farmaci innovativi si prevede che anche in futuro tale quota parte sarà elevata (AIFA-Ufficio Stampa, 2015).

Il processo mediante il quale le aziende stabiliscono i “prezzi di lancio”, ovvero i prezzi fissati dalle aziende immediatamente dopo l'approvazione della Food and Drug Administration statunitense (FDA), rimane poco chiara.

Al momento dell'approvazione della FDA, la maggior parte dei farmaci è brevettata; i produttori sono monopolisti temporanei, hanno quindi un ampio margine di manovra, anche se non un potere illimitato nel fissare i prezzi. In linea di massima i prezzi sono più alti per i farmaci che offrono vantaggi significativi rispetto ai farmaci esistenti, ma nella maggior parte delle categorie terapeutiche, medici e pazienti apprendono la qualità dei farmaci in parte attraverso l'esperienza, trovando vantaggioso introdurre farmaci di alta qualità a prezzi bassi, che, di conseguenza, penetreranno più rapidamente nel mercato.

Il prezzo sembra seguire una formula semplice: confrontarsi con il farmaco più simile possibile presente sul mercato e prezzare quello nuovo entro il 10%-20% (di solito il più alto). Questi dati erano già stati confermati, ad esempio, da Hutchison che nel 2010 asseriva che il costo di Provenge si basava sul “panorama generale” dei prezzi delle cure per il cancro (Hutchinson 2010), oppure da Marcus nel 2004, (portavoce di AstraZeneca) che giustificava il prezzo del farmaco Iressa come in “linea con altri trattamenti contro il cancro” (Marcus 2004). I modelli di prezzo si discostano dal modello economico standard di comportamento dei consumatori, che hanno una razionalità limitata e possono basarsi osservando prezzi di beni simili, ma non necessariamente sostitutivi. Gli oncologi si trovano in una posizione di forza nell'influenzare la quota di mercato dei farmaci contro i tumori. Sebbene gli oncologi non debbano affrontare incentivi diretti per evitare farmaci costosi, possono esitare a prescrivere farmaci con prezzi che percepiscono come “sfruttatori”, consapevoli di provocare un contraccolpo. Possiamo, a riguardo, trovare un esempio nel trattamento del cancro colon-rettile, dove il bevacizumab illustra la lassità delle politiche di copertura dei contribuenti. La

FDA ha approvato il farmaco per il trattamento del cancro del colon-retto nel 2004 e per il trattamento del cancro al seno nel 2008, sulla base dei risultati di uno studio randomizzato. I risultati di due ulteriori studi randomizzati sono stati successivamente pubblicati nel 2009. Gli studi hanno rilevato che i pazienti trattati con bevacizumab hanno sperimentato un guadagno statisticamente significativo in "sopravvivenza libera da progressione", che dà la misura del periodo di tempo in cui il cancro è sotto controllo, sebbene le differenze nella sopravvivenza globale risultassero piccole e non statisticamente significative. Sulla base di questi risultati, la FDA ha, quindi, revocato la copertura per il cancro al seno di bevacizumab nel 2011. Tuttavia, un gruppo di esperti riunito dal National Comprehensive Cancer Network (2010), un consorzio di major centri oncologici, ha votato contro la rimozione di bevacizumab dal proprio elenco di farmaci appropriati contro il cancro al seno. In risposta a queste decisioni così contrastanti, Medicare e i maggiori piani assicurativi multi-statali hanno annunciato di impegnarsi a continuare a coprire il bevacizumab per i malati di cancro al seno. Il British National Health Service è considerato da alcuni critici dell'industria farmaceutica un modello per contenere i prezzi dei farmaci. L'Istituto nazionale britannico per l'efficacia clinica che valuta il rapporto costo-efficacia dei nuovi farmaci ha limitato i finanziamenti per la Sanità Nazionale di servizi di farmaci antitumorali, i cui benefici risultano ridotti rispetto ai costi. Il governo britannico usa la minaccia della non copertura per negoziare sconti con i produttori di farmaci. Tuttavia, le restrizioni sull'accesso dei pazienti sono impopolari e il primo ministro David Cameron, nel 2011, ha creato un fondo per i farmaci contro il cancro da 200 milioni di sterline, per pagare i farmaci antitumorali non coperti dai normali canali di finanziamento (Fleck 2013).

Gli oncologi che forniscono assistenza ai malati di cancro devono avvalersi di incentivi finanziari per somministrare farmaci antitumorali per via endovenosa. I prezzi all'ingrosso e al dettaglio dei farmaci possono divergere sistematicamente, fornendo incentivi per comportamenti disfunzionali. Oncologi e ospedali oncologici guadagnano lo spread tra il prezzo rimborsato e il costo all'ingrosso. Le pratiche dell'oncologia medica derivano per più del 50 per cento dei loro ricavi dai farmaci e molti oncologi riferiscono di dover ricevere incentivi finanziari per somministrare farmaci antitumorali. I produttori di farmaci sono in grado di fissare prezzi più elevati per i nuovi farmaci, ma devono essere consapevoli della capacità dei medici di esigere sanzioni quando i produttori violano norme di equità nel prezzo.

Esiste una "zona d'indifferenza" attorno ad un prezzo di riferimento, che offre ai produttori la possibilità di fissare i prezzi dei nuovi farmaci leggermente al di sopra dei prezzi dei farmaci esistenti, senza ridurre la quantità richiesta. Man mano che i farmaci più costosi arrivano sul

mercato, gli oncologi si abituano a prezzi più alti, dando ai produttori la possibilità di fissare prezzi ancora più elevati per il futuro. Le caratteristiche del mercato dei farmaci antitumorali, compresa la protezione brevettuale, sono presenti in altri mercati dei prodotti medici, ma non nella stessa misura del mercato dei farmaci antitumorali.

Mentre negli ultimi anni la FDA ha ridotto le barriere all'approvazione, i progressi della genetica hanno facilitato la scoperta di nuovi farmaci. Il generico di farmaci antitumorali costa molto meno delle versioni originali, suggerendo che i costi di produzione sono bassi rispetto ai livelli dei prezzi prima della scadenza del brevetto. Spesso i produttori farmaceutici affermano di fissare i prezzi dei farmaci per recuperare i costi di ricerca e sviluppo, peccato però che manchino le misure dei costi di ricerca e sviluppo, risultando difficile valutare empiricamente l'affermazione. La direzione della causalità, però, dovrebbe andare nel senso opposto, cioè dai prezzi ai costi di ricerca e sviluppo; all'aumentare dei prezzi i produttori saranno disposti a spendere di più per scoprire nuovi farmaci.

### **Sconti sui prezzi dei farmaci**

Consideriamo che i recenti aumenti dei prezzi di lancio dei farmaci antitumorali potrebbero non essere conseguenza intenzionale delle politiche di ampliamento dell'accesso agli sconti sui prezzi. Il cosiddetto programma di sconto dei prezzi 340B, autorizzato dal Congresso nel 1992, richiede ai produttori di farmaci di fornire sconti agli acquirenti qualificati per il 340B. All'inizio del programma centri sanitari qualificati a livello federale, cliniche specializzate nella sanità pubblica e "sproporzionate share hospitals" (ospedali la cui popolazione di pazienti comprende una elevata percentuale di pazienti a basso reddito) si sono qualificati per avere sconti di 340 miliardi. Gli sconti sono fissati rispetto al prezzo medio che grossisti, farmacie al dettaglio e fornitori pagano ai produttori per l'acquisto di farmaci, chiamato "prezzo medio del produttore".

Lo sconto 340B sul prezzo per i farmaci di marca deve essere almeno del 23,1% del prezzo medio del produttore. Il programma 340B è attraente per gli operatori sanitari, dato che non devono passare per lo sconto degli assicuratori, guadagnando sullo spread tra i contribuenti terzi dei tassi di rimborso dei farmaci e il prezzo scontato 340B.

Dal 1992, il Congresso e le autorità di regolamentazione federali hanno ampliato l'ammissibilità includendo ospedali ad accesso critico, ospedali oncologici indipendenti e ambulatori affiliati a ospedali condivisi. Si sono attuate fusioni tra fornitori 340B e fornitori

non 340B. A causa di modifiche alle regole di ammissibilità e fusioni, il numero di fornitori nel programma 340B è passato da 8.605 nel 2001 a 16.572 nel 2011 (US General Ufficio Contabilità 2011). Fonti del settore prevedono che il volume delle vendite di farmaci nell'ambito del programma 340B aumenterà da \$ 6 miliardi nel 2010 a \$ 12 miliardi nel 2016 (Organizzazione dell'industria delle biotecnologie 2013).

Poiché lo sconto di 340 miliardi si basa sul prezzo medio di un farmaco, il programma presenta produttori con un incentivo a fissare prezzi di lancio più elevati per compensare gli sconti. L'aumento del numero di fornitori idonei al 340B ha amplificato l'incentivo, che potrebbe portare a una pressione al rialzo dei prezzi pagati da fornitori non idonei (Conti e Bach 2013). Il programma 340B divide anche il mercato in prezzi elastici e segmenti anelastici al prezzo. Proprio come i produttori di farmaci di marca aumentano i prezzi a seguito di un'immissione generica per acquisire ricavi da clienti fedeli al marchio (Frank e Salkever 1997), i produttori di farmaci lanciati di recente possono cedere grandi sconti al loro segmento sensibile al prezzo, ma aumentare i prezzi ai fornitori non 340B.

Il programma federale Medicaid ha una propria serie di regole sui prezzi dei farmaci. In cambio per la copertura del formulario da parte dei programmi statali Medicaid, i produttori di marca danno sconti al governo federale sulle vendite ai pazienti Medicaid. Simile al 340B, lo sconto si basa sul prezzo medio del produttore. Se un produttore aumenta il prezzo di un farmaco oltre il tasso di inflazione, deve pagare uno sconto maggiore. Questo aspetto del programma fornisce incentivi alle imprese per stabilire prezzi più alti inizialmente, piuttosto che aumentare i prezzi dopo il lancio. Sebbene la spesa sanitaria per il trattamento del cancro rappresenti meno del 10 per cento (Howard, Molinari e Thorpe 2004), le iscrizioni al programma sono in crescita, presentando i produttori con ulteriori incentivi per aumentare i prezzi ai pazienti non Medicaid.

Il Regno Unito e altri paesi europei negoziano i prezzi dei farmaci con i produttori. Sebbene gli sconti negoziati non siano giuridicamente legati al Prezzo USA, il prezzo USA può fungere da offerta di apertura nelle negoziazioni e sconti sono spesso espressi come percentuale del prezzo di listino statunitense nei contratti. Come si è fatta pressione sui governi per regnare nella spesa sanitaria, sistemi sanitari europei hanno adottato una posizione contrattuale più aggressiva, sostenuta da una minaccia credibile di non copertura, portando potenzialmente i produttori a fissare prezzi più elevati negli Stati Uniti. Il Regno Unito e molti

altri paesi non divulgano i prezzi negoziati dei farmaci, e quindi non siamo in grado di determinare se i prezzi di lancio siano aumentati all'esterno degli Stati Uniti.

### **1.3 L'analisi Howard e colleghi**

Howard et al. (2015) hanno posto l'attenzione sulle tendenze dei prezzi per 58 farmaci antitumorali approvati negli Stati Uniti tra 1995 e 2013. Hanno posto l'attenzione ai farmaci somministrati con l'intento primario di prolungare il tempo di sopravvivenza per i malati di cancro e per i farmaci con benefici in termini di sopravvivenza che sono stati stimati in prove o studi di modellizzazione. Non sono stati considerati farmaci somministrati per trattare il dolore o somministrati per alleviare gli effetti collaterali dei trattamenti contro il cancro. La FDA approva i farmaci per usi specifici, o indicazioni, che sono descritte nell'"etichetta del prodotto" di ogni farmaco. Hanno posto l'attenzione sui benefici associati a ciascun farmaco prima dell'indicazione approvata dalla FDA. Una volta che un farmaco è approvato dalla FDA, i medici sono liberi di utilizzare il farmaco per qualsiasi paziente con qualsiasi condizione, ma i produttori potrebbero non far promuovere il farmaco per indicazioni "off label". Nella maggior parte dei casi, i benefici associati a queste indicazioni sono sconosciuti ai produttori al momento del lancio e sono quindi difficili da incorporare nelle loro decisioni iniziali sui prezzi. Sulla base di prove random sono stati approvati 41 dei 58 farmaci nel campione. I farmaci sono in genere testati contro la migliore terapia disponibile al momento dell'inizio dello studio. In alcuni casi non vi è terapia di confronto e quindi i pazienti ricevono un placebo. I benefici sono stati misurati sottraendo la sopravvivenza globale mediana nel braccio di controllo dalla mediana globale sopravvivenza nel braccio di trattamento. I produttori di farmaci possono concentrarsi sulla sopravvivenza libera da progressione per ragioni pratiche. Prove progettate per rilevare differenze nella sopravvivenza libera da progressione sono più brevi (la progressione precede morte) e richiedono una dimensione del campione più piccola perché la variazione è libera da progressione e la sopravvivenza è in genere inferiore alla variazione della sopravvivenza globale. C'è notevole dibattito nella comunità oncologica sul fatto che la sopravvivenza libera da progressione rappresenti un reale parametro per la sopravvivenza globale. L'opinione più comune è che anche se lo sono, i benefici per la sopravvivenza libera da progressione solo debolmente correlati con i benefici della sopravvivenza globale. I dati sulla sopravvivenza libera da progressione forniscono un utile segnale di qualità del prodotto a un produttore che deve impostare un prezzo per un nuovo farmaco in assenza di informazioni sui benefici per la sopravvivenza globale e per

medici praticanti che devono decidere se utilizzarlo. Nei dati si osservano entrambi: sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione per 20 farmaci studiati. La differenza assoluta tra la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione è inferiore a un mese su cinque per questi farmaci e meno di due mesi per 13 farmaci.

Per i 17 farmaci che sono stati approvati sulla base di prove a braccio singolo, si sono ottenute stime dei benefici di sopravvivenza da studi post-approvazione (N = 6) e studi di costo-efficacia che utilizzano modelli di simulazione per proiettare la sopravvivenza (N = 11). Gli studi sull'efficacia dei costi in genere riportano i benefici in termini di aspettativa di vita media o anni di vita aggiustati per la qualità.

È stato poi calcolato il "prezzo del trattamento dell'episodio" per ciascun farmaco, che è uguale al costo mensile di ogni farmaco per il programma Medicare in dollari del 2013 moltiplicato per la durata tipica del trattamento in mesi. Medicare, la più grande assicurazione pubblica, programma e paga i farmaci. Nella maggior parte dei casi, i rimborsi Medicare saranno maggiori rispetto ai prezzi che ospedali, medici e farmacie pagano ai grossisti. Non crediamo che gli sconti, che comprendono rimborsi dai produttori a ospedali, medici, farmacie e assicuratori di terze parti, siano grandi nel mercato dei nuovi farmaci antitumorali, ma i prezzi sono opachi e gli accordi sugli sconti sono strettamente sorvegliati. Medicare ha adeguato nel tempo le proprie formule di pagamento per allineare il rimborso e la vendita più da vicino. Per questo motivo, le serie di prezzi potrebbero sottovalutare gli aumenti nei prezzi di acquisizione dei fornitori. I costi di acquisizione dei farmaci variano tra fornitori e farmacie nelle tariffe di pagamento e Medicare non tiene conto delle differenze nei costi di acquisizione tra le varie categorie di acquirenti.

L'approccio tiene conto delle differenze nella durata del trattamento dei farmaci ed è coerente con l'idea di misurare il prezzo di un trattamento, come sostenuto da Berndt, Cutler, Frank, Griliches, Newhouse e Triplett (2000) e Busch, Berndt e Frank (2001). Tuttavia, in un episodio di trattamento con un farmaco, il prezzo non è una misura completa dell'impatto di quel farmaco sull'assistenza sanitaria. L'impatto di un farmaco sui costi totali dipende dal fatto che si tratti di un sostituto o complementare ai trattamenti esistenti e se aumenta o diminuisce l'incidenza di effetti collaterali, alcuni dei quali possono essere piuttosto costosi da trattare.

La figura 2 traccia i prezzi degli episodi di trattamento in dollari del 2013 rispetto ai vantaggi incrementali per la sopravvivenza. Il prezzo medio del farmaco è di \$ 65.900 (in dollari del 2013) e il beneficio medio di sopravvivenza è di 0,46 anni. I marcatori identificano farmaci basati sulla fonte dei dati sul beneficio di sopravvivenza: sopravvivenza globale da una prova

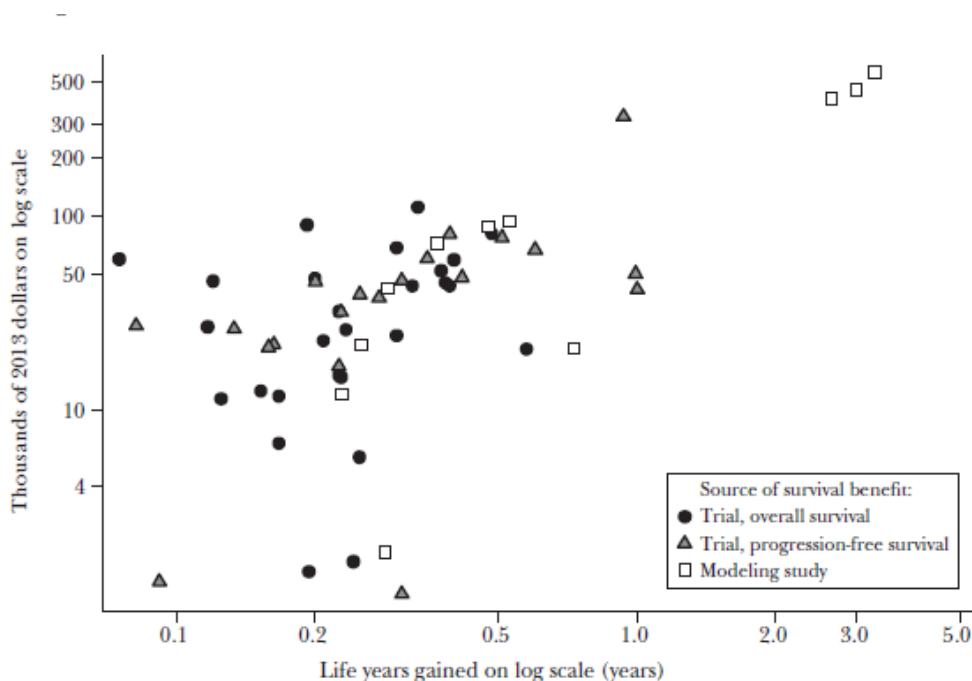
random, sopravvivenza libera da progressione da uno studio randomizzato e sopravvivenza globale da uno studio modellistico. Esiste una correlazione positiva, 0,9, tra il trattamento dei prezzi degli episodi e vantaggi incrementali di sopravvivenza. Una regressione del logaritmo naturale dei prezzi su anni di vita incrementali guadagnati indica che i prezzi aumentano del 120% (con un intervallo di confidenza del 95% compreso tra 74 e 166%) per ogni anno di vita aggiuntivo guadagnato (o il 14% per ogni mese guadagnato). L'effetto in dollari è \$ 75.000 all'anno guadagnato (con un intervallo di confidenza del 95 percento da \$ 12.000 a \$ 137.000).

I farmaci più recenti non sono associati a maggiori benefici in termini di sopravvivenza rispetto a farmaci più vecchi. Una regressione con anni di vita guadagnati come variabile dipendente e anno di approvazione come variabile esplicativa produce un coefficiente piccolo e insignificante (0,005 anni di vita guadagnati, con un intervallo di confidenza del 95% da -0,024 a 0,034 anni di vita guadagnati). I prezzi sono aumentati nel tempo. Una regressione del logaritmo naturale del prezzo nell'anno di approvazione indica che i prezzi sono aumentati del 12% all'anno (con un intervallo di confidenza del 95% dal 7 al 17%).

Il prezzo per anno di vita guadagnato può essere considerato un "beneficio adeguato" al prezzo. La media del campione è di \$ 150.100 per anno di vita guadagnato (con una deviazione standard di \$ 130.500). Questo valore è nel range delle stime della disponibilità a pagare per un anno di vita adeguato alla qualità.



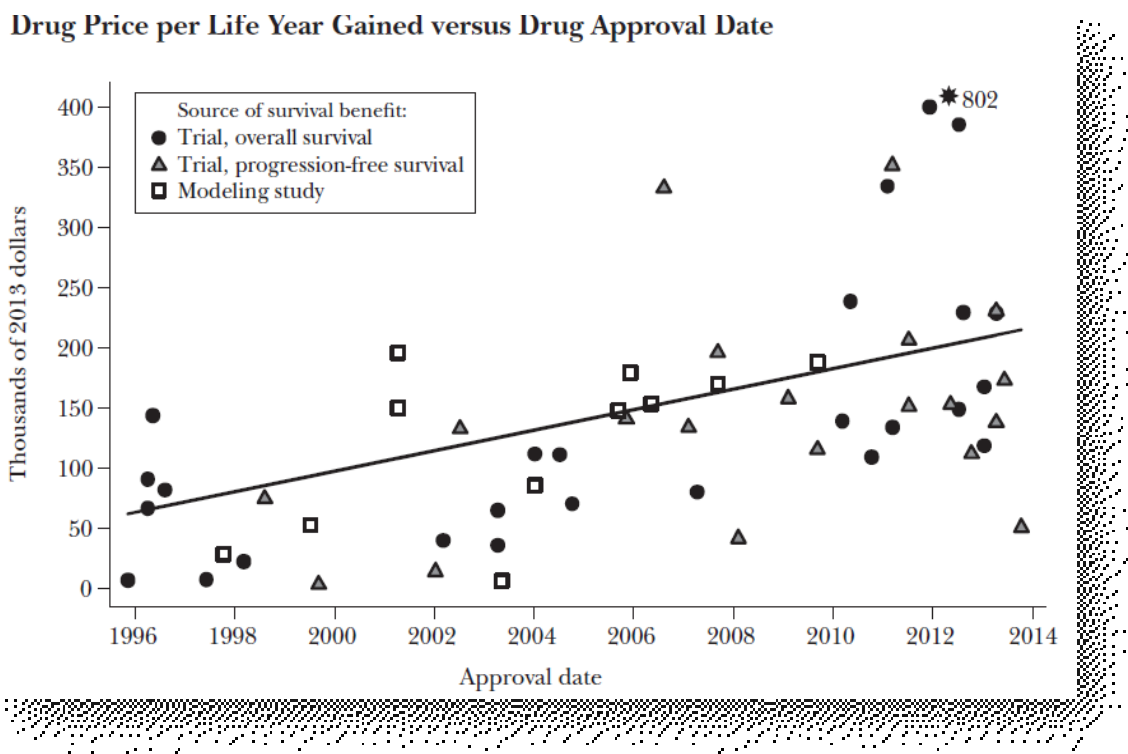
Figura 2: Prezzi degli episodi di trattamento in dollari del 2013 rispetto ai vantaggi incrementali per la sopravvivenza



Fonte: Howard et al., 2015

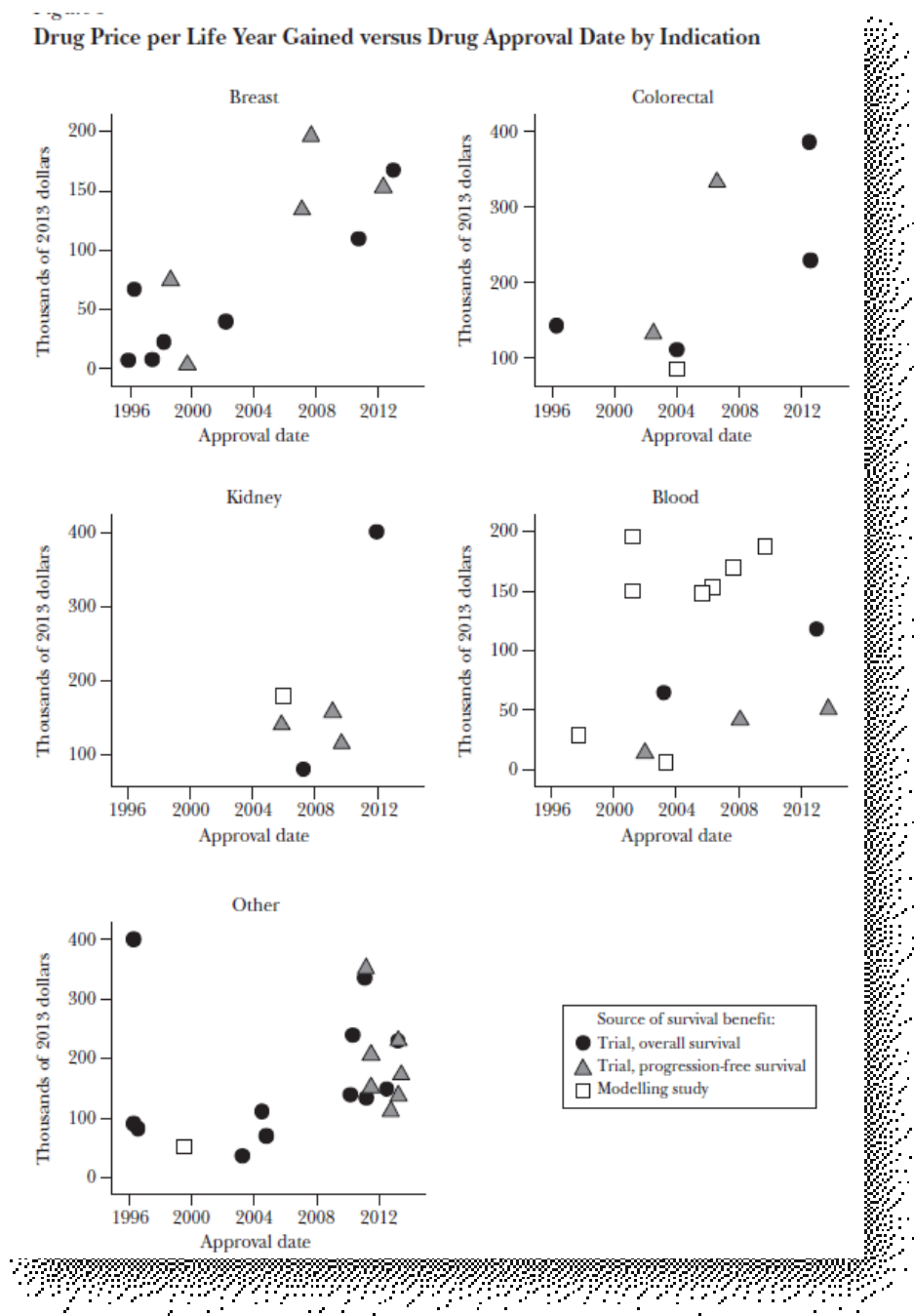
La figura 3 traccia il prezzo dei farmaci per anno di vita guadagnato rispetto alla data di approvazione dei farmaci. C'è una tendenza al rialzo. Una regressione del prezzo per anno di vita guadagnato nell'anno di approvazione indica che i prezzi di lancio adeguati ai benefici e all'inflazione aumentano di \$ 8.500 (con un intervallo di confidenza del 95 percento da \$ 2.900 a \$ 14.100) all'anno. L'intercetta (1995 è zero sull'asse x) è di \$ 54.100 (confidenza del 95% intervallo: da -\$ 16.700 a \$ 124.900). In altre parole, nel 1995 i pazienti e i loro assicuratori hanno pagato \$ 54.100 per un anno di vita. Un decennio dopo, nel 2005, hanno pagato \$ 139.100 per lo stesso vantaggio. Fino al 2013, hanno pagato \$ 207.000.

Figura 3: Prezzo dei farmaci per anno di vita guadagnato rispetto alla data di approvazione dei farmaci



Fonte: Howard et al., 2015

Figura 4. Andamento del prezzo per anno di vita classificato per diverse tipologie di farmaci antitumorali. (Le tendenze al rialzo sono evidenti per la maggior parte dei tipi di malattie).



Fonte: Howard et al., 2015



## Capitolo 2. Valutazioni economiche delle terapie oncologiche

### 2.1 Diverse tipologie di valutazione economica

L'OMS, organizzazione mondiale della sanità, definisce “analisi farmacoeconomiche” l'insieme di metodologie di analisi che consentono di identificare, misurare e valutare i costi e le relative conseguenze di due o più alternative terapeutiche e, in seguito, adottare l'alternativa che sia in grado di coniugare al meglio costi/benefici e consenta di effettuare scelte allocative efficienti ed efficaci.

Le tecniche di valutazione di convenienza economica comparativa maggiormente utilizzate sono:

- *analisi costo-efficacia*
- *analisi costo-utilità*
- *analisi di minimizzazione dei costi*
- *analisi costi-benefici*

Tutte queste metodologie portano a considerare i rapporti tra risorse utilizzate ed outcome prodotti, valutandoli attentamente per arrivare a ragionare non esclusivamente in termini monetari; L'analisi dei costi-benefici porta a trasformare tutti i vantaggi e gli svantaggi presi in considerazione in unità di misure monetarie.

L'autorità sanitaria pubblica, sia nazionale, regionale o locale, può effettuare l'analisi farmacoeconomica in differenti momenti:

1. quando è concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio;
2. durante il processo decisionale per approvare l'inclusione al prontuario farmaceutico;
3. quando sono definite le linee guide prescrittive.

#### **Analisi costo-efficacia**

Partendo da un esempio pratico, consideriamo tre pazienti con tumore alla mammella trattati con terapie diverse tra quelle a disposizione: terapie monoclonali (Avastin), chemioterapia o terapia ormonale (Nolvadex), i pazienti si trovano allo stesso stadio della malattia ed in buone condizioni generali. Valuteremo il costo di ogni terapia confrontandolo con il prolungamento della vita e della qualità della stessa. Questo ci aiuterà a capire che, se abbiamo a disposizione farmaci con costi molto diversi, si ragionerà in termini di risultati clinici obiettivi di

sopravvivenza e di minor effetti collaterali. Il Nolvadex, che è in commercio da decenni, costa qualche decina di dollari/euro, il monoclonale risulta essere molto più oneroso. Per quanto riguarda le valutazioni costo-efficacia, è necessario avere almeno due alternative terapeutiche, l'ottimale ed altre sub-ottimali. Il costo-efficacia mira ad un risultato ottimale di risposta clinica ad un costo calcolato tra la differenza che si otterrebbe con il farmaco A rispetto a quelli consolidati. Si inizia rivalutando le alternative terapeutiche che appaiono in prontuario e confrontando il costo-efficacia tra i nuovi e i vecchi farmaci. Una volta calcolato il rapporto dei nuovi farmaci con gli indici ottenuti si sceglie di finanziare o meno il progetto di quel nuovo farmaco: la migliore efficacia visibile al minor costo possibile. Il modello, però, non quantifica altre variabili: es i giorni di degenza, il costo degli operatori, la gestione domiciliare o ospedaliera, i diversi costi tra le vie di somministrazioni (endovena o orale), il rischio di reazioni allergiche e le complicanze a distanza di mesi o anni.

### **Analisi costo-utilità**

Utilità, in ambito sanitario, significa fattori qualitativi e quantitativi valutati con l'indice QALY, *Quality Adjusted Life Year*, cioè gli anni guadagnati con la nuova terapia rispetto al paziente non trattato e soprattutto rispetto a coloro a cui è stato somministrato un farmaco ancora in uso. Una volta valutata la qualità della vita, a parità di indice QALY, si userà il farmaco a costo minore, soprattutto per quei pazienti in cui migliorerà la qualità della vita, ma non la sopravvivenza. L'indice QALY serve a verificare che la spesa sia stata appropriata e dentro una certa soglia, (es 30.000 sterline).

### **Analisi di minimizzazione dei costi**

In questo tipo di analisi prenderemo in considerazione e confronteremo due o più alternative che, in base agli studi clinici, presentano la stessa efficacia. Il fattore di cambiamento consiste nell'impegno delle risorse utilizzate. L'alternativa che, a parità di efficacia (in termini di risultato clinico o di QALYs), presenterà i costi minori, sarà ritenuta preferibile. Dobbiamo, però, considerare un limite: gli effetti nel tempo dei danni clinici non sono prevedibili e misurabili. Ai possibili danni si contrappone, però, la possibilità che il farmaco si dimostri attivo per altre malattie. In realtà questi ragionamenti sono più adatti per percorsi assistenziali che per confrontare terapie non oncologiche e non per confrontare terapie oncologiche. Questa analisi viene usata, infatti, in casi molto particolari, quali la modifica di percorsi

assistenziali e le decisioni di outsourcing rispetto ad un particolare servizio mentre è molto raro il suo utilizzo per confrontare diverse terapie oncologiche.

### **Analisi costi-benefici**

In questo caso si procede alla valorizzazione in moneta di tutti i costi e dei benefici delle terapie alternative confrontate. I benefici sono dati tanto dai costi sanitari evitati quanto dagli anni di vita guadagnati. Quali parametri è più opportuno usare?

1. Ipotizzare che gli anni di vita guadagnati siano impiegati in un lavoro proficuo e retribuito (poco realistico: il paziente potrebbe avere una capacità lavorativa sensibilmente ridotta).
2. Immaginare la somma che il paziente (ipoteticamente) pagherebbe per non ammalarsi.

L'utilizzo di questo ragionamento aiuta ad avere una potenziale idea sul ritorno economico di quel farmaco, analizzando le scelte del consumatore

## **2.2 Il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) e l'esperienza del NICE britannico**

L'analisi costo-efficacia è adottata in molti Paesi europei per capire il rapporto costo/beneficio di un farmaco in termini di rapporto costo-efficacia incrementale (ICER), rapporto espresso tra differenziale di costo che deve essere sostenuto per la terapia innovativa (oggetto di analisi) e differenziale di efficacia consentito da tale terapia (misurato in termini di guadagno di unità di efficacia o guadagno di QALYs) rispetto alla terapia esistente più conveniente, definita comparatore (Drummond et al., 2015) .

In Inghilterra, il Nice (National Institute for Health and Care Excellence) è l'ente regolatore che ha lo scopo di fornire linee guida agli operatori del servizio sanitario nazionale (NHS) britannico, con valutazioni economiche sull'efficacia clinica e sul rapporto costo-beneficio del nuovo prodotto rispetto alla terapia consolidata. Il giudizio può essere di un solo farmaco oppure si estende ad una valutazione plurima, per farmaci della stessa classe, esempio un calcio-antagonista confrontato con tutti gli altri ipertensivi, rapportando tutto in QALY guadagnati. Il rapporto tra costi incrementali e benefici incrementali, ossia l'ICER "Incremental cost effectiveness ratio", è determinante. In generale, una terapia innovativa che presenti un ICER non superiore ad un range compreso tra 20.000 e 30.000 sterline per QALY

guadagnato è considerato costo-efficace e quindi finanziabile dal NHS, che avrà quindi l'onere di renderlo disponibile, provvedendo alle risorse destinate al finanziamento dello stesso. Per quanto riguarda i farmaci oncologici, in diversi casi, il NICE ritiene però accettabili valori dell'ICER anche vicini o poco superiori a 100.000 sterline per QALY guadagnato milioni e, nel caso di patologie rare, per cui non esistano alternative disponibili rispetto alla terapia analizzata, si può di fatto arrivare anche a valori superiori a 100.000 sterline per QALY.

La prospettiva adottata dal NICE in sede di analisi costo-efficacia è quella del NHS. Dal NICE vengono pubblicate linee guida per gli operatori sanitari per patologie rare o particolari. L'azienda farmaceutica propone il nuovo farmaco concordando il prezzo, che non può essere modificato a meno non vi siano altre indicazioni.

### **2.3 Considerazioni etiche**

L'efficacia clinica è la prima scelta di condizione sostenibile. 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. A tal riguardo è sufficiente pensare alle differenze riscontrate nella frequenza di cure chirurgiche nel caso in cui i medici sono pagati a prestazione, rispetto a quando sono stipendiati dalla struttura sanitaria. Il criterio di giustizia ci accompagna verso la comprensione della questione delle scelte in sanità, dove i soli criteri rispettivamente medici e organizzativi non bastano per la determinazione delle scelte sanitarie. Il principio guida dell'utilitarismo è molto semplice: proporre la maggior quantità possibile di salute al maggior numero di pazienti. Esiste, però, un dibattito che parte dalla considerazione che se un farmaco non mostra mai un suo beneficio è inaccettabile consentirne l'immissione nel mercato. Davis et al. (2017) hanno, però, evidenziato che dei 23 farmaci che davano dei risultati soddisfacenti, solo la metà di questi ha dato un miglioramento (quoad vitam), ma non hanno migliorato la clinica del soggetto preso in considerazione.

Citando il documento del Comitato internazionale per la Bioetica dedicato al tema dell'equità nella salute, possiamo dire che essere in salute è un bene che avvantaggia non solo il malato, ma l'intera società, sia in termini di costi che di problematiche sociali (esternalità negativa). (Istituto Italiano di Bioetica 2001). Alla luce della succitata affermazione è lecito 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. La valutazione economica non tratta delle vite reali, ma delle vite statistiche. L'intenzione è stabilire ex-ante l'opportunità di un programma,



la sua efficienza; in altre parole, se l'efficacia attesa sia raggiunta ottenendo risparmi economici o ad un costo ritenuto volta per volta adeguato. Le preferenze dipendono dalle caratteristiche della popolazione, i cui componenti potrebbero attribuire un valore sociale maggiore ad un miglioramento della salute se partono da una peggiore prospettiva di salute nella sua vita, o se non sono economicamente indipendente. Queste variabili lasciano intendere come l'ambito dipenda dai vari fattori legati alla popolazione destinata a ricevere 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 come "produzione". Ipoteticamente si pensa di stimare il reddito del paziente per gli anni che è grado di lavorare confrontato con il ciclo di trattamento terapeutico completo.

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

## **2.4 Dinamiche di prezzo ed efficacia dei farmaci oncologici: l'analisi di Davis e colleghi**

I nuovi farmaci, prima del commercio, devono mostrare, a seguito di studi randomizzati, un favorevole rapporto costo/beneficio, rilevato considerando l'effetto positivo sia sulla quantità che sulla qualità della vita. A questo punto, è lecito chiedersi se l'efficacia dei nuovi farmaci oncologici nell'apportare un miglioramento della sopravvivenza globale o della qualità della vita (QoL) è giustificata da costi così elevati. Due studi, hanno cercato di dare una risposta plausibile a questa domanda, prendendo in esame farmaci oncologici messi in commercio negli ultimi anni in Europa con l'approvazione del EMA (European Medicines Agency) e in USA con l'approvazione della FDA (Food and Drug Administration).

Il primo studio statunitense, ha osservato che dal 2008 al 2012 la gran parte dei farmaci anticancro è stata approvata dalla FDA esattamente il 67% (per una frazione pari a 36/54), senza che sia stato evidenziato un miglioramento della sopravvivenza o della QoL (Quality of Life). Solo il 14%, pari a 5 autorizzazioni si è rivelato in grado di migliorare la sopravvivenza se confrontato a trattamenti già esistenti o placebo, dato quest'ultimo, emerso anche dopo 4,4

anni dalla commercializzazione. I risultati considerati post-marketing, rilevati prendendo in esame 48 farmaci oncologici, usati in 68 indicazioni e che hanno ottenuto l'approvazione nel periodo 2009-2013, sono stati oggetti di studio da parte di Davis et al. (2017). Da questa seconda analisi è emerso che il 35% (24/68) di questi farmaci sono stati messi in commercio dimostrando un aumento di sopravvivenza mediana valutata attorno ai 2,7 mesi soltanto. Il dato che fa riflettere è che il 57% (39/68) sono stati commercializzati senza essere minimamente supportati dall'evidenza di effettivo miglioramento della sopravvivenza o QoL. Soltanto per 6 dei 39 farmaci (15%) approvati dopo un tempo di post-marketing di 5,9 anni (durata mediana), si è riscontrato un effettivo beneficio per sopravvivenza o QoL.

Il farmaco, secondo alcuni commentatori può essere messo in commercio solo dopo che i suoi effetti benefici siano stati chiaramente dimostrati. Una diversa opinione è espressa da Vinay Prasad (Prasad 2017) nel suo Editoriale su BMJ scritto per l'articolo di Davis et al. (2017). Il problema etico sollevato e che, comunque, è rimasto privo di seguito, consiste nel ritenere che un farmaco, destinato a pazienti con tumori terminali con poche opzioni terapeutiche, ma in grado di fornire benefici clinici strumentalmente dimostrabili ed una miglior qualità di vita, possa comunque ricevere una approvazione provvisoria. Quindi certi farmaci possono avere l'autorizzazione definitiva solo secondariamente, seguendo le regole già trattate. Ovviamente, questa considerazione, al di là delle opinioni soggettive, resta inaccettabile qualora il farmaco non porti mai ad un beneficio. A questo punto, sorprende il dato riportato da Davis et al. (2017): il 48% (cioè 11 farmaci) dei 23 farmaci che avevano portato ad un miglioramento di sopravvivenza non hanno ricevuto dall'ESMO nemmeno la definizione di farmaco dal "beneficio clinicamente significativo".

## **Capitolo 3. Prezzo, costo-efficacia e spesa dei farmaci oncologici innovativi in Italia**

### **3.1 Caratteristiche del Servizio sanitario nazionale italiano in sintesi**

La riforma del SSN del 1978 ha subito diversi aggiustamenti nel corso del tempo che però non hanno consentito di superare alcune criticità di fondo e in particolare la grande eterogeneità territoriale nelle prestazioni garantite, con un gradiente Nord-Sud per quanto riguarda la qualità di servizi e prestazioni e dotazioni di risorse. La missione 6 del PNRR dovrebbe introdurre quelle modifiche che permettano alla sanità di presentarsi uguale per tutti, per il tempo necessario con l'uso continuativo ad personam dei farmaci oncologici innovativi. La spesa farmaceutica italiana ha due filoni: il territorio e l'ospedale. Nella spesa territoriale confluiscono la convenzionata e la privata (farmaci in fascia C). Nel 2020 la spesa farmaceutica totale è stata di 30,5 miliardi di euro, incidendo per 1,8 del PIL; dato che induce a comprendere l'importanza del contenimento dei costi. La spesa pubblica, nello stesso anno, è stata di 23,4 miliardi, mentre quella farmaceutica territoriale convenzionata e privata ha raggiunto i 20,5 miliardi. La spesa privata di 8,6 miliardi comprende i ticket e la differenza di costo tra il generico e la specialità. In questo contesto, la convenzionata è stata di 11,9 miliardi. Nel corso del 2020 la spesa territoriale è diminuita del 2%, con l'impegno del medico di medicina generale, l'uso dei farmaci generici e anche le scelte da parte del cittadino verso fasce di farmaci meno costose. Il titolo V della Costituzione lascia alle regioni grande autonomia di gestione della sanità; ci sono regioni come la Campania che presentano una spesa farmaceutica pro-capite di 197,30 per i farmaci classe A-SSN e altre più virtuose come la provincia autonoma di Bolzano con 114 pro-capite. La spesa per i farmaci acquistati delle strutture sanitarie pubbliche è stata, come detto, di 13,5% miliardi di euro (222,87 euro pro-capite). Le regioni con spesa più elevata sono state: la Campania con 256,65 euro pro-capite l'Umbria 251,77 euro, la Puglia 248,77. Al contrario, la Valle d'Aosta 163,07 e la Lombardia 186,98 hanno fatto segnare i dati più bassi. Le marcate differenze tra regioni, legate soprattutto ad una maggior percentuale di popolazione anziana o ad un'economia meno florida, a gestioni ospedaliere e territoriali meno accurate, hanno imposto pesanti piani di rientro, in particolare alle regioni del sud. La regione Veneto per il 2022 ha dato un target di 98 euro pro-capite per la spesa convenzionata al netto della DPC o di altre forme di distribuzione di farmaci. I risparmi ottenuti, già da diversi anni, vengono in parte confluiti in un fondo per i farmaci innovativi, sia oncologici che non oncologici.

### **3.2 Dinamiche delle patologie oncologiche e impatto sulla spesa farmaceutica del SSN: differenziazioni regionali**

L'OMS sostiene che la prevenzione per ridurre i decessi ed il costo sociale del tumore sia la missione da seguire:

- ridurre il fumo di sigaretta, l'inquinamento atmosferico e dell'acqua, bonificare gli ambienti lavoro
- vaccinare contro l'epatite B, dove è più endemica per ridurre il tumore del fegato
- ridurre i casi di tumore al collo dell'utero vaccinando ragazzi e ragazze per l'HPV
- aumentare gli interventi di screening allo scopo di migliorare la sopravvivenza e la qualità della vita dei pazienti oncologici.

Si potrebbe ridurre nei prossimi anni circa 6-7 milioni di morti a causa di tumori. I fattori di rischio per il tumore che noi possiamo modificare sono, tra gli altri: il fumo di sigaretta, l'inquinamento, le radiazioni, gli stili di vita che determinano in Italia circa 65 mila decessi l'anno per neoplasia. In questa ottica le campagne di screening sono fondamentali, ma negli ultimi due anni causa pandemia, sono drasticamente ridotte. In entrambi i sessi i fattori determinanti sono: l'età in relazione al contatto nel tempo con la sostanza cancerogena, le aree geografiche, i programmi di screening che, negli ultimi anni sono diminuiti. Pagheremmo tra qualche anno questa mancata prevenzione (causa pandemia). Ci sono tumori in cui la diagnosi precoce è fondamentale, esempio tumore alla mammella e al pancreas. Si è cercato a livello mondiale, di incentivare la prevenzione e nuove terapie antineoplastiche, non sempre si è riusciti in quanto fattori economici, sociali, religiosi e culturali hanno frenato tale iniziativa. Nel 2020 si sono registrati 377.000 nuovi pazienti affetti da tumore maligni. Esattamente: 195.000 nei soggetti maschi e 182.000 nelle donne. Sottolineiamo che la spesa per farmaci neoplastici è aumentata del 90%. Vediamo secondo il sesso quali sono le forme neoplastiche più comuni, in modo tale da capire dove bisogna andare ad incidere. Negli uomini il tumore alla prostata è il 18,5% di tutti i tumore maschili. Nei pazienti giovani si tende ad intervenire chirurgicamente per risolvere definitivamente il problema (se ci si trova in uno stadio iniziale. Dopo i 75 anni o di fronte a diagnosi tardive la terapia oncologica è medica e radioterapica. Analizziamo le altre forme neoplastiche a decrescere: il tumore del polmone, del colon-retto, della vescica e del rene dove i cancerogeni ambientali sono determinanti. Nel sesso femminile la prima neoplasia è il tumore della mammella (30%); è meno presente la chirurgia demolitiva

degli anni 70, dato che ora gli interventi conservativi e l'uso dei nuovi farmaci oncologici sono la maggior parte. Seguono in ordine: il tumore al colon-retto, il tumore del polmone (in aumento), della tiroide e dell'endometrio. A livello mondiale, negli ultimi anni, la ricerca ha fatto grandi passi avanti; la stessa prevenzione ha dato i suoi frutti e la terapia medico-chirurgica (micro-chirurgia, robot) ha portato a grandi miglioramenti nel contrastare il tumore. I paesi che hanno seguito programmi di prevenzione, adottato negli ospedali strumenti di nuova generazione per diagnosi precoci e seguito screening per tumori come mammella e colon, hanno ridotto i casi di morte. Il livello sociale ed assistenziale del paziente spesso determinano la possibilità e la scelta di trattamenti adeguati per fattori come l'efficacia-sicurezza e costo-efficacia. Negli ultimi sette anni il costo dei farmaci oncologici è aumentata di circa l'87%, registrando un aumento medio annuo dell'11%. Parallelamente il costo medio DDD è aumentato del 59,4%, passando da un valore di 10,92 euro a uno di 17,41 euro. I primi per costo sono gli anticorpi monoclonali con le sottoclassi: A) inibitori del blocco immunitario che rappresentano il 42,5% come quantità, ma con una riduzione di spesa dello 0,6%. B) Non dimentichiamo i farmaci che bloccano i fattori di crescita (8,32 euro) che nel 2019 sono diminuiti sia come spesa, consumi e costo medio terapia (DDD). C) Le CAR-T sono la categoria a maggiore variazione di spesa (>100%), registrando, un aumento del 20% del costo medio DDD. In chemioterapia si usano più farmaci in combinazione come nei tumore del sangue, (leucemia mieloide acute e cronica) il cui costo per la terapia è aumentato più del 100%, sebbene il costo medio DDD si sia ridotto del 5%. Se una categoria di farmaci è molto usata, anche i singoli componenti di quella famiglia, trovando un valido riscontro clinico, vengono prescritti, aumentando la spesa. Tra questi il daratumumab con il costo medio più elevato (186,5 euro). Come detto più volte, la spesa farmaceutica regionale varia da territorio a territorio e, valutando l'impatto dal Nord a Sud, vediamo la regione Valle d'Aosta con (43,77 euro), e la più alta l'Umbria (78,46 euro), che risulta in aumento del 9% rispetto al 2019. La regione che mostra un consumo maggiore di farmaci è la Sardegna, mentre Bolzano, l'Emilia-Romagna, la Calabria e il Molise sono le Regioni più virtuose. Tra i nuovi farmaci oncologici, il monoclonale incide in maniera significativa sul bilancio regionale, soprattutto per quanto riguarda la variante che agisce sulla crescita cellulare con una conseguente variabilità (6,52-16,27 euro). Non dimentichiamo che la maggior parte dei farmaci monoclonali è coperta da brevetto e va ad incidere per quasi il 95% della spesa. (Aifa 2020).

### 3.3 La spesa per i nuovi farmaci oncologici

Analizzando la spesa e i consumi dei farmaci innovativi nel periodo 2017-2020, si nota che il 2020 ha registrato una spesa per i farmaci innovativi di 2 miliardi di euro (+16% rispetto l'anno precedente). Il farmaco pembrolizumab (quota di 14,4) insieme al nivolumab (11,2) e al daratumumab (10,5) hanno avuto un aumento del 32,6% delle dosi giornaliere. Il pembrolizumab è un monoclonale prodotto da cellule ovariche animali, ha molte indicazioni terapeutiche: melanoma, tumore uroteliale, linfoma di Hodgkin e alcuni tumori polmonari. Questa sua molteplicità di impiego ha portato gli oncologi ad usarlo in modo sempre maggiore con un aumento dei consumi di circa il 70%, non equivalente ad un aumento nella spesa, in quanto è stato rinegoziato il prezzo al ribasso. È stato usato anche in associazione ad altri chemio-terapici in situazioni cliniche avanzate. In questo contesto analizziamo come è stata ripartita la spesa tra le varie regioni italiane. Le Regioni con il maggior aumento di spesa sono: la Lombardia (333,7 milioni di euro), poi il Lazio (198,2 milioni di euro) e la Campania con (192,2 milioni di euro). È presente un aumento sia dei consumi che della spesa a confronto con l'anno precedente. I farmaci innovativi producono il 72% della spesa ed il 60% dei consumi. Sappiamo che l'innovatività riguarda sia farmaci oncologici che non oncologici come antibiotici, neurolettici ed anti-dislipidemici. La spesa del 2020 è stata molto diversa per i due gruppi. I non oncologici hanno avuto un peso pari a 454,5 milioni di euro, gli oncologici 1.113,0 milioni di euro. Questa marcata differenza induce a pensare che la ricerca (soprattutto americana) sia finalizzata a tematiche che potenzialmente possano dare futuri guadagni per patologie oncologiche su larga scala. Se si toglie la parte di compartecipazione delle aziende si arriva a 307 milioni per i non oncologici e 964 per gli oncologici. Rispetto al 2019 gli oncologici sono aumentati come spesa del 86,7% e per i non oncologici si è ridotta del 25% (Aifa 2020).

### 3.4 Cosa sono i farmaci innovativi e criteri per la valutazione dell'innovatività

In Italia l'AIFA, ente regolatore per la messa in commercio di un farmaco, è vincolata alle indicazioni del CTS. Il CTS è composto da biologi, chimici e medici e stabilisce i tre criteri fondamentali di scelta del farmaco:

- 1) Bisogno terapeutico.
- 2) Valore terapeutico aggiunto.
- 3) Qualità delle prove: corposità ed oggettività degli studi clinici al fine di curare una malattia grave (con esito potenzialmente infausto con lunghe ospedalizzazioni e rischi di invalidità permanente).

1) Bisogno terapeutico: indica l'esigenza di un nuovo farmaco per trattare una neoplasia che al momento non è possibile curare con i farmaci a disposizione. Una forma neoplastica rara, il sarcoma di Ewing è un tumore che colpisce le ossa in cui la classica terapia chemio-radio-chirurgica, non necessariamente in questo ordine, riesce a controllare la malattia. Nelle recidive dove non esistono presenti farmaci per una quarta linea terapeutica, può essere usato un monoclonale innovativo, purché soddisfi al bisogno terapeutico. In una scala da massimo ad assente è registrato come:

*-massimo* quando non abbiamo altre opzioni terapeutiche;

*-importante* se vi sono alternative, ma con nessuna rilevanza su esiti validati e rilevanti dal punto di vista clinico per la patologia considerata;

*-moderato* se si rilevano alternative terapeutiche rivolte a quella specifica indicazione con un impatto che può essere valutabile;

*-scarso* quando sono presenti una o anche più alternative terapeutiche indirizzate a quella specifica indicazione con un impatto che può essere valutabile;

*-assente* se vi sono delle alternative terapeutiche per l'indicazione considerata che possano contribuire a modificare l'evoluzione naturale della malattia.

2) Valore terapeutico aggiunto: affinché venga riconosciuta l'innovatività, bisogna che il valore terapeutico aggiunto sia graduato in cinque grandezze:

*-massimo*: il farmaco può guarire la malattia o rallentare la storia naturale del tumore, dimostrando maggior efficacia rispetto a farmaci presenti.

*-importante:* miglior rapporto rischio-beneficio rispetto ad altre alternative terapeutiche evita il ricorso ad interventi rischiosi, ma soprattutto migliora aspetti clinici della malattia, riduce le complicanze invalidanti o fatali, permettendo, inoltre, una migliore qualità di vita e fasi più lunghe libere da malattia.

*-modesto:* l'efficacia è moderata e riguardante sottopopolazioni, con effetti minimi nel migliorare la qualità della vita. Per i farmaci oncologici il target è la sopravvivenza globale.

*-scarso:* maggior efficacia, ma scarsi risultati sulla prognosi e sulla qualità della vita. L'unica cosa da prendere in considerazione è la possibilità di una via di somministrazione più semplice.

*-assente:* è il beneficio clinico apportato dal nuovo farmaco rispetto a quelli esistenti valutato con parametri oggettivi per la patologia che si va a trattare.

3) Qualità delle prove, l'AIFA adotta il sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). In base a tale valutazione, la qualità potrà risultare: alta, moderata, bassa, molto bassa. Il giudizio di innovatività viene dato a quel farmaco con qualità delle prove alta insieme ad un bisogno terapeutico massimo e un valore terapeutico aggiuntivo elevato. I valori intermedi sono accettati caso per caso, come, per esempio, malattie rare o tumori, per i quali non esistono farmaci efficaci. Il CTS, con una relazione, inserisce il farmaco in un fondo speciale per 36 mesi, con i relativi benefici economici che ne derivano per i criteri di innovatività (HealthTech360, 2021).

### **3.5 Prospettive dell'unificazione dei Fondi per i farmaci innovativi**

A causa della pandemia e per fattori economico-amministrativi si è dovuto unificare in un unico fondo la quota parte per i farmaci innovativi non oncologici e quelli oncologici, (precedentemente divisi). Con l'unione dei due fondi si arriva ad una disponibilità di 1 miliardo di euro (500.000 annui ciascuno). La permanenza dei farmaci all'interno del Fondo fissata a soli 36 mesi, unita a vari scogli burocratici da parte del SSN, aggrava la situazione già delicata, dell'espletamento delle cure mediche. Dal 2022 al 2024 è stata prevista, nell'ambito dalla Legge di Bilancio, una dotazione finanziaria del fondo unico che va da 100 ai 300 milioni. Secondo i dati a consuntivo della Spesa Farmaceutica nell'anno 2020 elaborati da Aifa, è presente un notevole divario di spesa tra i due Fondi, con il rilevante problema di poter superare il limite di spesa imposto per il Fondo per i farmaci innovativi oncologici. La spesa di quest'ultimi è stata pari a 475,7 milioni di euro, mentre la spesa per i farmaci



innovativi non oncologici è stata di 235,6 milioni di euro. Alla luce della rilevanza di questi dati, il Legislatore ha deciso di creare un fondo unico a partire dal 1° gennaio 2022. Spesso le terapie durano più di 36 mesi, con il rischio di non curare adeguatamente il paziente, perché il farmaco esce dal periodo stabilito. Lo specialista che cura il paziente con i nuovi farmaci oncologici è motivato ad usare queste “armi” per i buoni risultati che si ottengono: prolungamento e miglioramento della qualità della vita. L'altra faccia della medaglia mostra che la storia terapeutica del paziente è molto più lunga con la mediana di sopravvivenza che migliora di anni. Il farmaco innovativo deve essere usato per tutto il tempo necessario di cui il paziente ha bisogno. Un farmaco dovrebbe essere definito innovativo, finché rappresenta l'unica cura per quella determinata patologia. Uscire dal sistema del fondo per un farmaco è perdere dei benefici e creare problemi alla gestione clinica, amministrativa, e finanziaria.

Carmine Pinto, presidente della FICOG (Federation of Italian Cooperative Oncology Groups), sostiene che il costo del farmaco deve essere pensato per il tempo di tutta la durata della terapia e non solo per il periodo di 36 mesi. Fino a quando un farmaco è innovativo e rimane nel fondo, permette alle Regioni di curare con costi omogenei. (HealthTech360, 2021).

La tragica realtà che, suo malgrado l'intera società ha dovuto vivere in questi ultimi due anni, ha di fatto radicalmente cambiato l'idea di sanità, come ha rilevato il FICOG. Dove la sanità pubblica è stata in grado di funzionare la pandemia è stata contenuta. Se, in un prossimo futuro le strutture ospedaliere e quelle territoriali riusciranno ad interagire, adottando percorsi assistenziali condivisi, potranno contribuire a cambiare il volto di una sanità che ha dimostrato tanto, ma ha bisogno di impegnarsi per consolidare una situazione di collaborazione fattiva a beneficio delle varie problematiche sanitarie, in particolare quelle oncologiche. Dati forniti dalle statistiche indicano l'Italia come uno dei paesi che in Europa ha, alla nascita, la più alta aspettativa di vita, mentre si trova tra gli ultimi per qualità di vita in presenza di patologie, in particolare se patologie oncologiche. Gruppi di consumatori di Cittadinanzattiva Campania, nella persona di Lorenzo Latella, hanno preso posizione ferma e decisa sulla problematica riguardante l'innovatività a 36 mesi, dichiarando che il tempo per curare adeguatamente la popolazione potrebbe essere troppo breve. È importante allora vedere il tempo di permanenza del farmaco nel Fondo non come ostacolo, esclusivamente spesa che può pesare sull'SSN, ma come l'opportuna e ragionevole scelta per intraprendere, alla luce anche dei prolungati tempi di sopravvivenza, un percorso di cura adeguato. Ribadiscono che l'Italia è stata tra i primi a creare un fondo ad hoc per i farmaci innovativi. È opportuno, quindi, non rendere vani tutti gli sforzi fatti e l'esperienza accumulata nel tempo. (HealthTech360, 2021).



## Conclusione

Considerando da un lato l'inflazione da costi che tipicamente caratterizza il settore farmaceutico e dall'altro gli innegabili benefici di sopravvivenza, a conclusione della presente analisi, dobbiamo, purtroppo rilevare che i prezzi di lancio di nuovi farmaci antitumorali sono aumentati nel tempo. Nessun segnale induce a sperare che, gli Stati Uniti, almeno nel breve termine, possano cambiare le proprie politiche in modo da incidere radicalmente sulla dinamica dei prezzi. La Società americana di Clinical Oncology, il principale gruppo professionale per i medici che curano il cancro, incoraggia i propri membri a considerare i costi nella scelta dei farmaci; queste attenzioni si concentrano principalmente sui costi per i pazienti, non sull'intero sistema costi. Gli sforzi per aumentare la sensibilità della domanda dei medici ai prezzi dei farmaci fa affidamento esclusivamente al senso di equità dei medici. Nel Congresso comitato consultivo, la Medicare Payment Advisory Commission, si è discusso sulla riforma del rimborso per i farmaci somministrati dal medico. Sono stati molti i membri del comitato che hanno espresso sostegno per proposte che riducano il rimborso di Medicare dei farmaci, in presenza di alternative meno costose ma con un "simile effetto sulla salute". Tuttavia, gli antitumorali di nuova approvazione sono, per definizione i farmaci "unici" e, probabilmente, anche se Medicare attuasse una nuova politica non ne sarebbero interessati.

Per i sostenitori del sistema sanitario statunitense, i nuovi farmaci antitumorali sono simbolo di progresso e rappresentano il tipo di innovazione che potrebbe soffocato, se Medicare e altri assicuratori statunitensi negassero la copertura a trattamenti costosi (ad esempio, Gingrich 2009). Dal punto di vista dei critici, il prezzo dei nuovi farmaci antitumorali rappresenta il peggior eccesso di un sistema che prevede pochi controlli sul potere tariffario delle compagnie farmaceutiche e privilegia i guadagni in salute, per quanto piccoli, rispetto al controllo dei costi. I politici concordano sul fatto che il sistema sanitario dovrebbe scoraggiare l'uso di trattamenti inefficaci, ma rimane inspiegato come le autorità di regolamentazione, gli assicuratori e i medici dovrebbero affrontare i trattamenti che risultano più costosi, ma possono offrire vantaggi incrementali seppure piccoli.

La visione ottimistica delle recenti tendenze nello sviluppo dei farmaci antitumorali è rappresentata dalla certezza che, sebbene i singoli farmaci possano non essere associati a grandi guadagni in termini di sopravvivenza, il lavoro che porta allo sviluppo di un nuovo farmaco contribuisce notevolmente allo stock di conoscenze sulla biologia del cancro. Gli scienziati utilizzeranno le informazioni raccolte per lo sviluppo di farmaci esistenti al fine di

arrivare a nuovi farmaci con benefici maggiori. L'opinione pessimistica verte sul fatto che le attuali politiche di copertura, rimborso e brevetto distolgono l'attenzione dei produttori di farmaci sviluppando farmaci che non producono benefici di sopravvivenza davvero significativi. In Italia il livello di ricerca non è paragonabile a quello americano, né per messi economici a disposizione, né per la presenza di centri di ricerca ad alto livello, negli Stati Uniti la ricerca è finanziata prevalentemente dal privato, mentre in Italia le sovvenzioni sono per la maggior parte statali e di scarsa entità. A queste si aggiunge il contributo dato da enti no profit, attivamente presenti tramite campagne di sensibilizzazione. Il reale e costante aumento del costo dei farmaci innovativi resta, purtroppo, poco accettabile, non essendo sempre supportato da una efficacia terapeutica tale da giustificarlo. Concludo dicendo, che nel presente lavoro, ho valutato l'impatto della ricerca sui nuovi farmaci, la qualità di assistenza pubblica o privata, il costo dei farmaci e la figura del paziente-malato. In questo contesto, non possiamo non considerare la prescrizione farmaceutica, cioè la ricetta del SSN; ricordiamo che i farmaci innovativi oncologici sono ospedalieri, di fascia H e alcune molecole sono usate esclusivamente in centri selezionati. Se, in un prossimo futuro, il PNRR porterà a gestire a domicilio la terapia oncologica, si dovranno cambiare le regole, permettendo la distribuzione anche attraverso farmacie esterne. In questo modo il territorio sarà maggiormente integrato con l'ospedale e i centri di ricerca e gli effetti indesiderati ed anche nuove applicazioni potranno essere studiate direttamente a domicilio del paziente.

## Bibliografia

AIFA-Ufficio Stampa (2015), *Farmaci innovativi. Per erogarne 10 gli Usa spenderebbero 49,3 mld di dollari in 10 anni*, Quotidiano Sanità 15 giugno

[https://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo\\_id=29043](https://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=29043)

Aifa 2020. *Rapporto Nazionale OSMED 2020 sull'uso dei farmaci in Italia*,

<https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1542390/Rapporto-OsMed-2020.pdf>

Aifa 2022. *Monitoraggio della Spesa Farmaceutica Nazionale e Regionale Gennaio-*

*Dicembre 2021 Consuntivo*, <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1658241027.pdf>

Berndt E.R., Cutler D.M., Frank R.G., Griliches Z., Newhouse J.P., Triplett J.E.. 2000. "Medical Care Prices and Output." Chap. 3 in *Handbook of Health Economics*, Vol. 1A, edited by Anthony C. Culyer and Joseph P. Newhouse. Amsterdam: Elsevier Science.

Conti R. M., and Bach P. B. 2013. "Cost Consequences of the 340B Drug Discount Program." *JAMA: Journal of the American Medical Association* 309(19): 1995–96.

Davis C., Naci H., Gurpinar E., Poplavska E., Pinto A., Aggarwal A. 2017 "Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13", *BMJ* 2017;359:j4530 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4530>

Drummond M.F., Sculpher M.J., Claxton K., Stoddart G.L., Torrance G.W. 2015. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Fourth Edition. Oxford University Press, London.

Fleck L. M. 2013. "Just Caring: Can We Afford the Ethical and Economic Costs of Circumventing Cancer Drug Resistance?" *Journal of Personalized Medicine* 3(3): 124–43.

Frank R. G. and Salkever D. S. 1997. "Generic Entry and the Pricing of Pharmaceuticals." *Journal of Economics and Management Strategy* 6(1): 75–90.

Frank G. 2001. "Creating Price Indexes for Measuring Productivity in Mental Health Care." Chap. 5 in *Frontiers in Health Policy Research*, vol. 4, edited by Alan M. Garber. Cambridge, MA: MIT Press for the National Bureau of Economic Research.

Gingrich N. 2009. "Trust the Government." *Human Events*, August 12.

<http://humanevents.com/2009/08/12/trust-the-government/>.

HealthTech360, 2021. *Farmaci innovativi, le prospettive dell'unificazione dei Fondi*, <https://www.healthtech360.it/digital-pharma/farmaci-innovativi-le-prospettive-dellunificazione-dei-fondi/>

Howard D.H., Molinari N.A. and Thorpe K.E. 2004. "National Estimates of Medical Costs Incurred by Nonelderly Cancer Patients." *Cancer* 100(5): 883–91.

Howard D. H., Bach P.B., Berndt E.R., and Conti R.M. "Pricing in the Market for Anticancer Drugs" *Journal of Economic Perspectives* 29, no. 1 (February 2015): 139–162. © 2015 American Economic Association.

Hutchison, Courtney. 2010. "Provenge Cancer Vaccine: Can You Put a Price on Delaying Death?" ABC News, July 29. <http://abcnews.go.com/Health/ProstateCancerNews/provenge-cancer-vaccine-months-life-worth-100k/story?id=11269159>.

Istituto Italiano di Bioetica, *L'equità nella salute*, 25 maggio 2001 <https://www.istitutobioetica.it/documenti-di-riferimento/documenti-di-riferimento/187-documenti/544-l-equita-nella-salute-comitato-nazionale-per-la-bioetica>.

Lopes P. A. 2018, "Costi e reali benefici dei farmaci oncologici", *Salute Internazionale*, 3 maggio, <https://www.saluteinternazionale.info/2018/05/costi-e-reali-benefici-dei-nuovi-farmaci-oncologici/>

Marcus A. D. 2004. "Price Becomes Factor in Cancer Treatment." *Wall Street Journal*, September 7. <http://online.wsj.com/news/articles/SB109450779986210547>.

OECD, *Health at a Glance 2021*, <https://www.aranagenzia.it/attachments/article/12419/OECD%20-%20Health%20at%20a%20Glance%202021%20-%20Highlights%20for%20Italy.pdf>

Prasad V. *Overestimating the benefit of cancer drugs*. *JAMA Oncol* 2017. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0107

US General Accounting Office. 2011. *Manufacturer Discounts in the 340B Program Offer Benefits, But Federal Oversight Needs Improvement*. Washington, D.C. NBER Working Paper 19430. Busch, Susan H., Ernst R. Berndt, and Richard