



**PER I FARMACI BIOLOGICI IN ONCOLOGIA
PER IL SSN**

Project Work

“Scienziati in Azienda” XVI edizione

8/12/2015

Barbara Cantalamessa

Annalea Conte

Andrea Iurlaro

Silvia Masella

Alessandra Mirabile

Luciano Pacelli

Mirko Venchiarutti

Sommario

ABSTRACT.....	4
1. INTRODUZIONE.....	5
1.1 IL CANCRO E I SUOI NUMERI	5
<i>1.1.1 Cos'è il cancro?</i>	5
<i>1.1.2 Il cancro in cifre</i>	6
1.2 COSTI SOCIALI E NAZIONALI DELL'ONCOLOGIA IN ITALIA	9
1.3 TERAPIE E CRITERI DI SCELTA	12
1.4 I FARMACI BIOLOGICI.....	16
<i>1.4.1 Caratteristiche dei farmaci biologici</i>	16
<i>1.4.2 Tipologie di farmaci biologici</i>	18
<i>1.4.3 Anticorpi monoclonali in oncologia</i>	19
2. METODI.....	22
3. PERCEZIONE DEI FARMACI BIOLOGICI IN ONCOLOGIA.....	23
<i>3.1 La percezione da parte dei pazienti</i>	23
<i>3.2 La percezione da parte dei medici</i>	26
<i>4.1 Anticorpi monoclonali per check-point immunologici</i>	37
5. PREVISIONI DI SPESA A 5 ANNI	38
6. INNOVAZIONE E SOSTENIBILITA'	43
<i>6.1 Registro dei Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio (RFOM)</i>	45
<i>6.2 Share scheme di rimborsabilità</i>	47
<i>6.3 Criticità nei Registri di Monitoraggio e share scheme</i>	48
7. CONCLUSIONI.....	52

ENGLISH ABSTRACT

In Italy cancer is becoming a serious socially disease being the second leading cause of death of the country. However, the most recent epidemiological data show an increasing loss of mortality due to the advent of innovative therapies based on biological drugs and in particular monoclonal antibodies. The results from our surveys conducted among patients and medical doctors show a positive trend in the use of these drugs, perceived as more suitable in terms of quality and security when compared to traditional chemotherapy.

However, these drugs are very expensive because of the complexity of their manufacturing processes and, given the high incidence of cancer, they are likely to be unsustainable for the SSN.

In view of these considerations, the aim of our study is to analyze costs and strategies currently involving the SSN and to suggest possible solutions to solve pharma-economics needs.

Our surveys show that the 33.8% of total health expenditure for oncology drugs is due to monoclonal antibodies, reaching 753 million euro per year. Furthermore, analysts say that these products will have a major role in the evolution of the market until the end of this decade.

In the last few years a Monitory Register of Cancer Drugs (RFOM) and a *Share Scheme* for reimbursement have been set up in order to limit the expense of the SSN.

The Share Scheme binds reimbursements and prices of drugs to their efficacy (*Real Life Efficacy*).

The RFOM allows the use of a specific drug on the basis of scientific evidences obtained from clinical trials and only on patients potentially responsive, thus ensuring the pertinence of the therapy. The therapeutic appropriateness is just one of the factors behind the sustainable and ethical use of drugs. Therefore, we have identified tools that could further reduce the misuse of drugs such as:

medical training, which allows the conscious use of therapies;

- characterization of the pathology and clinical evaluation of the patient, so that the use of biologic drugs will make a significant advantage to justify their costs;
- implementation of the use and research of new biomarkers, in order to prescribe biologic drugs in a highly selective way in patients definitely responsive;

Furthermore, following the example of other European countries, AIFA could introduce annual threshold values regarding the sustainability of each new cancer therapy in order to gain greater bargaining power during the pricing process. Finally, it would be useful to develop a system which allows to identify long-term benefits that innovative therapies guarantee.

ABSTRACT

Il cancro in Italia rappresenta una patologia socialmente importante, costituisce infatti la seconda causa di morte a livello nazionale. I più recenti dati epidemiologici disponibili, tuttavia, mostrano dei miglioramenti riconducibili all'avvento di terapie innovative con farmaci biologici e in particolare anticorpi monoclonali. I risultati ottenuti dai sondaggi da noi condotti tra pazienti e medici mostrano una tendenza favorevole all'utilizzo di questi farmaci, percepiti migliori in termini di qualità e sicurezza rispetto ai chemioterapici tradizionali.

Tali medicinali, data la loro complessità di produzione, sono altamente costosi e, a causa dell'alta incidenza delle patologie tumorali, rischiano di essere insostenibili per il SSN.

Alla luce di ciò, lo scopo del nostro lavoro è stato quello di effettuare un'analisi dei costi, delle strategie attualmente in uso da parte del SSN e di proporre ulteriori possibili provvedimenti per far fronte a tale criticità farmaco-economica.

Dalle nostre indagini risulta che il 33,8% del totale della spesa sanitaria per farmaci oncologici è occupata dagli anticorpi monoclonali e si attesta intorno ai 753 milioni di euro annui. Gli analisti sostengono che questi prodotti avranno un ruolo predominante nell'evoluzione del mercato fino a alla fine di questo decennio.

Al fine di limitare la spesa a carico del SSN sono stati istituiti il registro di monitoraggio dei farmaci oncologici (RFOM) e gli *share scheme* di rimborsabilità. Questi ultimi vincolano rimborsabilità e prezzo del farmaco all'efficacia *real life*. Il registro permette l'uso del farmaco sulla base delle evidenze scientifiche ottenute dai trial clinici e solo sui pazienti potenzialmente responsivi, garantendo così l'appropriatezza terapeutica.

L'appropriatezza terapeutica è proprio uno dei fattori alla base dell'impiego etico e sostenibile dei farmaci. Partendo da tale considerazione, abbiamo identificato strumenti che potrebbero ulteriormente ridurre l'uso improprio di farmaci, quali:

- formazione medica, che permetta l'utilizzo consapevole delle terapie;
- caratterizzazione della patologia e valutazione del quadro clinico del paziente, affinché l'uso del farmaco biologico apporti un vantaggio significativo tale da giustificare i costi;
- implementazione nell'uso e nella ricerca di nuovi *biomarker*, in modo da utilizzare i farmaci biologici in maniera altamente selettiva ovvero in pazienti sicuramente responsivi;

In aggiunta, l'AIFA, seguendo l'esempio di altri Paesi europei, potrebbe introdurre valori-soglia di sostenibilità annui per ogni nuova terapia oncologica al fine di acquisire un maggiore potere contrattuale in fase di *pricing*. Infine, sarebbe utile la messa a punto di un sistema che renda facilmente individuabili i benefici a lungo termine che le terapie innovative garantiscono.

1. INTRODUZIONE

1.1 IL CANCRO E I SUOI NUMERI

1.1.1 Cos'è il cancro?

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce con la parola cancro, neoplasia, tumore o malattie neoplastiche un gruppo di malattie che può colpire qualsiasi parte del corpo, caratterizzate da una crescita cellulare svincolata dai normali meccanismi di controllo dell'organismo. Gli oncologi hanno studiato e classificato oltre 200 diversi tipi di tumore che possono essere curati in vario modo.

Un tumore si sviluppa quando le cellule sane dell'organismo vivono più a lungo del loro ciclo vitale medio, continuando a suddividersi senza controllo. Il processo di trasformazione di una cellula normale in cellula neoplastica avviene attraverso varie tappe con progressivo accumulo di anomalie genetiche, funzionali e morfologiche. È un processo lento che, nella maggioranza dei casi, è contrastato con successo dai sistemi di difesa dell'organismo (meccanismi di riparazione del DNA e di difesa immunitaria). Quando questi meccanismi falliscono, il processo di carcinogenesi prosegue, le cellule anomale continuano a moltiplicarsi e ad evolversi, dal punto di vista sia della differenziazione che della funzione. In questa fase di progressione, si possono generare masse e aggregati cellulari, chiamati neoplasie, in grado di interferire con l'organo e l'apparato in cui risiedono.

Quando una neoplasia non possiede la capacità di invadere i tessuti circostanti e le cellule neoplastiche non acquisiscono la capacità di lasciare l'organo di origine si definisce benigna. I tumori maligni, invece, sono composti da cellule che, senza un adeguato trattamento, possono espandersi attraverso il sistema circolatorio e/o linfatico e invadere i tessuti circostanti dando origine alle metastasi anche dette "formazioni neoplastiche secondarie".

È ben noto ormai che le neoplasie hanno tra le loro cause una combinazione di diversi fattori interni ed esterni. I fattori interni sono propri delle cellule dell'organismo, in alcuni casi trasmissibili alla progenie e, generalmente, non sono modificabili. Tra questi vi sono mutazioni genetiche e disfunzioni ormonali o della funzionalità del sistema immunitario. Al contrario, i fattori esterni sono legati sia allo stile di vita (come l'alimentazione, l'attività fisica, lo stress e il fumo) che all'ambiente in cui la persona vive e lavora (che può esporla ad agenti infettivi, prodotti chimici, radiazioni ionizzanti etc.) e possono essere modificati attraverso specifici interventi di prevenzione la cui efficacia è ampiamente dimostrata.

1.1.2 Il cancro in cifre

Le cifre sul cancro presentate dall'Associazione Italiana Registri TUMori (AIRTUM) fotografano una malattia socialmente importante, ma anche i miglioramenti avvenuti nel tempo grazie alla ricerca.

In Italia la frequenza con cui vengono diagnosticati i tumori maligni è mediamente di 1.000 nuovi casi ogni giorno (esclusi i carcinomi della cute). Infatti, nel 2014 ne sono stati diagnosticati 366.000 nuovi casi di cui circa 196.000 (54%) fra gli uomini e 169.000 (46%) fra le donne.¹

			
Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Prostata [20%]	Mammella [29%]	Mammella [14%]
2°	Polmone [15%]	Colon-retto [13%]	Colon retto [13%]
3°	Colon-retto [14%]	Polmone [6%]	Prostata [11%]
4°	Vescica* [11%]	Tiroide [5%]	Polmone [11%]
5°	Stomaco [5%]	Utero corpo [5%]	Vescica [7%]

Tabella 1. Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati e proporzione sul totale dei tumori per sesso.

* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti

rappresentato dal tumore della prostata; seguono il tumore del polmone (15%), il tumore del colon-retto (14%), il tumore de

(29% di tutti i tumori) ed è seguito dai tumori del colon-retto (13%), del polmone (6%), della tiroide (5%) e del corpo dell'utero (5%).

Ad oggi, nella popolazione complessiva, il tumore più frequente è diventato quello della mammella (14% del totale), seguito poi dal tumore del colon-retto (13%), della prostata (11%), del polmone (11%) e dai tumori della vescica (7%).²

In Italia, il cancro rappresenta la seconda causa di morte (29%), dopo le malattie cardio-circolatorie (38%). Secondo le indagini dell'Istituto nazionale di statistica (ISTAT) nel 2012 (ultimo anno al momento disponibile) sono stati 177.000 i decessi attribuibili a tumore, tra gli oltre 600.000 totali verificatesi in quell'anno.³ Inoltre, è possibile affermare grazie ai dati riguardanti le aree coperte dai

¹ I numeri del cancro in Italia 2015

² <http://www.registri-tumori.it>

³ <http://dati.istat.it>

Registri Tumori, che ogni giorno in media sono 485 le persone che in Italia muoiono a causa di un tumore.

La prima causa di morte o

della mammella (17%). Tra i *big killer* al secondo posto vi sono i tumori del colon-retto e al terzo posto il tumore della prostata per gli uomini (8%) e quello del polmone per le donne (11%) (Tab.2).

	♂	♀	
Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Polmone [26%]	Mammella [17%]	Polmone [20%]
2°	Colon-retto [10%]	Colon-retto [12%]	Colon-retto [11%]
3°	Prostata [8%]	Polmone [11%]	Mammella [7%]
4°	Fegato [7%]	Pancreas [7%]	Stomaco [6%]
5°	Stomaco [6%]	Stomaco [6%]	Pancreas [6%]

Tabella 2. Prime cinque cause di morte per tumore più frequenti e proporzione sul totale dei decessi oncologici per sesso.

I numeri relativi ai nuovi casi diagnosticati e ai decessi per cancro sono elevati e possono sembrare allarmanti. Ciò che è importante però è valutare i trend temporali di questi parametri, cioè come incidenza e mortalità variano nel tempo.

composta da anziani che sono soggetti a quelle patologie cronico-degenerative, tra cui

-avanzata. Poiché le caratteristiche demografiche sono determinanti nell'influenzare il numero di tumori diagnosticati, con incidenza costante, si evince che il numero complessivo delle nuove diagnosi tumorali tenderà ad aumentare nel tempo.

Al fine di rendere evidente la quota di tumori attribuibile all'invecchiamento, nella figura 1

. Il

primo ti

della popolazione (tassi grezzi) e il secondo assume artificialmente che la popolazione abbia conservato la stessa struttura per età che aveva nel 1999, ovvero

numero delle diagnosi nel 2010.

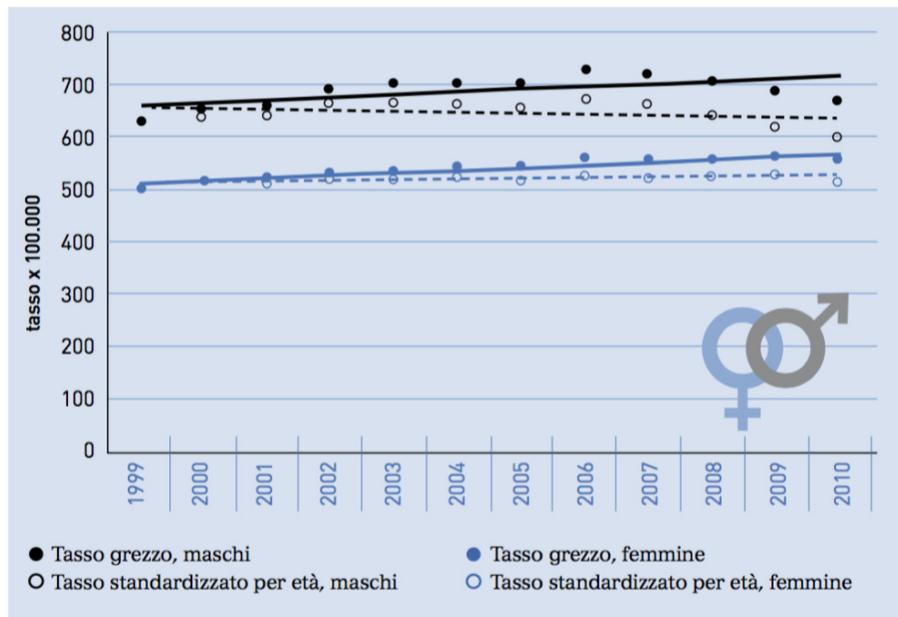


Figura 1. Trend di incidenza (1999-2010) per tutti i tumori (esclusi carcinomi della cute) tassi grezzi e standardizzati per uomini e donne.

In particolare si nota che tra gli uomini vi è stato un aumento del 7% delle nuove diagnosi oncologiche annuali: un incremento nella sua totalità dovuto all'invecchiamento della popolazione, tant'è che il tasso standardizzato è addirittura diminuito (-5%) e ciò può essere imputato alla riduzione dell'esposizione ai fattori di rischio, come l'abitudine al fumo.

Tra le donne si è osservato un incremento delle nuove diagnosi pari all'11%. Di questa quota tre quarti sono ascrivibili all'invecchiamento della popolazione e quindi per il sesso femminile anche "al netto dell'età" l'incidenza dei tumori aumenta: un fenomeno attribuibile a diversi fattori, tra cui i programmi di screening e le campagne di prevenzione secondaria che rendono sempre più "visibili" i tumori.

Fondamentale e nota già da anni è la continua riduzione della mortalità per i tumori. Durante lo stesso periodo di riferimento si è osservata infatti una riduzione della mortalità di circa 1% l'anno (1,3% nel sesso maschile e 0,8% nel sesso femminile). Ciò è dovuto da un lato all'effetto degli interventi di prevenzione primaria e secondaria che fanno sì che meno persone si ammalino e muoiano e dall'altro all'introduzione di più efficaci misure diagnostico-terapeutiche.

Un altro indicatore ampiamente utilizzato in epidemiologia oncologica è la sopravvivenza a 5 anni, ovvero la percentuale di malati ancora in vita dopo 5 anni dalla diagnosi (*Overall Survival, OS*).

I dati raccolti per i casi di tumore diagnosticati in trienni successivi (a partire dal triennio 1990-1992 fino al triennio 2005-2007) mostrano che la percentuale di persone ancora in vita dopo 5 anni dalla diagnosi aumenta nel tempo sia per gli uomini (39% versus 57%) che per le donne (53%

versus 63%).⁴

	1990-1992	1993-1995	1996-1998	1999-2001	2002-2004	2005-2007
UOMINI	39	42	47	51	55	57
DONNE	53	55	58	60	61	63

Tabella 3. Sopravvivenza (%) relativa 5 anni dopo la diagnosi per periodo di incidenza 1990-92, 1993-95, 1996-98, 1999-2001, 2002-04 e 2005-07.

La sopravvivenza dopo la diagnosi di tumore è uno dei principali indicatori che permette di valutare l'efficacia del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) ed è fortemente influenzata dalla prevenzione secondaria e della terapia. Nel primo caso, attraverso una diagnosi precoce (come i programmi di screening organizzati per il tumore della mammella, del colon-retto e della cervice uterina), si ha una maggiore probabilità di essere efficacemente curati, con un beneficio in termini di riduzione di mortalità specifica. Una parte rilevante nell'incremento della sopravvivenza è imputabile agli sviluppi della terapia oncologica, particolarmente evidente in alcuni tipi di tumori, per i quali i progressi terapeutici hanno significativamente migliorato la prognosi.

In conclusione, insieme al progressivo invecchiamento della popolazione assisteremo col tempo ad un aumento del numero di neoplasie e dunque del carico di assistenza oncologica.

1.2 COSTI SOCIALI E NAZIONALI DELL'ONCOLOGIA IN ITALIA

Il tumore è ormai divenuto da tempo una malattia comune con rilevanti impatti sociali sulla vita delle persone e delle comunità coinvolte. Questa patologia ha degli effetti prolungati nel tempo e determina costi economici significativi per pazienti, familiari e SSN.

I dati del Rapporto OsMed 2014 rivelano che i farmaci oncologici rappresentano ormai la prima categoria a maggiore impatto sulla spesa farmaceutica a carico del SSN, con un incremento del +9,6% rispetto al 2013. Per avere un'idea delle dimensioni dei costi basti pensare che nel 2014 la spesa farmaceutica in Italia per farmaci oncologici è stata di 1,6 miliardi di euro, rappresentando oltre il 35% dell'intera spesa ospedaliera con un incremento di oltre il 60% dal 2007 al 2015.⁵

⁴ I tumori in Italia, Rapporto AIRTUM 2011 <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato7094573.pdf>

⁵ Rapporto OsMed 2014

Nel nostro paese sono oltre 3 milioni le persone che si sono ammalate di cancro e di queste ben più di un milione circa ne ha ricevuto la diagnosi negli ultimi 5 anni. Si contano inoltre 776-mila *caregiver*, ovvero persone di riferimento che si prendono cura del malato, che 8 volte su 10 sono un familiare, spesso costretto a lasciare il lavoro o ad assumere una badante.

L'impatto economico di questa situazione è calcolabile attraverso un'analisi dei suoi costi diretti e indiretti. Nella prima categoria rientrano non solo i costi di tipo medico, ad esempio per le visite specialistiche o i farmaci, ma anche quelli di tipo non medico come i trasporti verso l'ospedale. Nella seconda categoria invece rientrano i redditi da lavoro mancati per assenze forzate o per la cessazione della propria attività lavorativa e anche i servizi in natura forniti dai *caregiver*.

Secondo il quarto rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici, condotto su 1055 pazienti dal Censis in collaborazione con la Favo (Federazione italiana delle associazioni di volontariato in oncologia), ogni malato di cancro in Italia ha un costo sociale totale di circa 36,4 miliardi di euro l'anno (Tab. 4).

Costi relativi a:	Paziente con diagnosi di tumore a		
	Meno di 2 anni	2-5 anni	Totale a 5 anni
Pazienti con e senza caregiver + caregiver	19.181	17.246	36.427
Pazienti con e senza caregiver	9.245	7.556	16.801
Pazienti con caregiver + caregiver	17.971	16.218	34.189
di cui:			
- caregiver conviventi	13.672	12.463	26.135
- caregiver non conviventi	4.300	3.755	8.054
Pazienti senza caregiver	1.209	2.028	2.237

Tabella 4. Il costo sociale totale in Italia del tumore: quadro di sintesi (V.A. in milioni di €). Fonte: indagine Censis, 2011.

Oltre 5,8 miliardi sono di spese dirette, mentre i costi indiretti ammontano a più di 30 miliardi. Di questi ultimi, più di 12 miliardi (il 34%) corrispondono al valore monetario delle attività di sorveglianza e assistenza direttamente erogate dal *caregiver*.

La perdita dei redditi da lavoro dei malati pesa invece per 10,5 miliardi (oltre il 29%) mentre quella per i *caregiver* ammonta ad altri 6,45 miliardi (il 17,7%) (Tab. 5). Ciò significa che

complessivamente le ripercussioni della malattia sul lavoro determinano un costo di quasi 17 miliardi.⁶

Costi relativi a:	Paziente con diagnosi di tumore a		
	Meno di 2 anni	2-5 anni	Totale a 5 anni
COSTI DIRETTI	3.387	2.469	5.856
Spese mediche	1.494	1.201	2.695
- Visite specialistiche (comprese le visite diagnostiche) ⁽¹⁾	240	321	561
- Esami radiologici, medicina nucleare, prelievi, altri esami ⁽¹⁾	108	63	171
- Prestazioni fisioterapiche/di riabilitazione	12	22	34
- Interventi di chirurgia ricostruttiva	25	0	25
- Presidi sanitari (parrucca, protesi, ecc.)	61	82	143
- Farmaci	900	574	1.474
- Infermiere privato	147	140	287
Spese non mediche	1.893	1.268	3.161
- Colf/assistente domiciliare/badante	347	275	622
- Trasporti	786	446	1.232
- Spese alberghiere, per vitto/alloggio in caso di spostamento	101	7	109
- Diete speciali	105	54	159
- Altre spese non sanitarie sostenute direttamente dal caregiver	554	485	1.040
COSTI INDIRETTI	15.793	14.777	30.570
Mancati redditi da lavoro dei malati	5.852	4.735	10.588
- Monetizzazione delle ore di lavoro perse nel corso dell'anno	3.693	2.740	6.433
- Mancati redditi da lavoro per ritiro dal lavoro	2.159	1.996	4.155
Mancati redditi da lavoro dei caregiver	3.279	3.171	6.450
- Monetizzazione delle ore di lavoro perse nel corso dell'anno	2.744	2.879	5.623
- Mancati redditi da lavoro per ritiro dal lavoro	535	291	827
Ulteriore riduzione del reddito annuale dei malati in seguito alla malattia	114	93	207
Ulteriore riduzione del reddito annuale dei caregiver in seguito alla malattia	214	236	450
Monetizzazione assistenza/sorveglianza prestata dal caregiver	6.091	6.228	12.319
Aiuti monetari del caregiver	242	314	556
TOTALE COSTI	19.181	17.246	36.427
ENTRATE	352	809	1.161

⁽¹⁾ Completamente a carico del paziente o con ticket

Tabella 5. Incidenza percentuale delle voci di costo sociale totale di pazienti con e senza caregiver e dei caregiver (VAL.%). Fonte: indagine Censis, 2011.

Ai costi sociali bisogna sommare la spesa a carico del SSN. In Italia la spesa sanitaria totale nel 2011 è stata di circa 112 miliardi di euro, ovvero il 7,1% del PIL.⁷ In particolare il settore oncologico è costato 7,5 miliardi di euro, una cifra pari al 6,7% della spesa sanitaria nazionale. I sussidi per i malati con diagnosi di tumore a 5 anni ammontano a 1,1 miliardi, poco più del 3% del

⁶ 4° Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici. Roma 15- 20 maggio 2012, VII Giornata nazionale del malato oncologico.

⁷ ISTAT-2011

costo sociale totale.⁸ Si registrano invece sussidi pari a 352 milioni di euro per i pazienti con diagnosi a 2 anni e pari a 809 milioni per quelli con diagnosi tra 2 e 5 anni.

Per avere un'idea dei costi per paziente a carico del SSN è possibile prendere in considerazione un caso specifico. Ad esempio, un malato di tumore alla mammella con terapia chirurgica conservativa, senza complicanze e esame linfonodo sentinella, con 22 sedute di radioterapia in regime ambulatoriale e 6 cicli di chemioterapia effettuati in regime di day hospital, più 3 set di controllo, ciascuno costituito da mammografia e esame di laboratorio completo (emocromo con formula leucocitaria), è rimborsabile per il Servizio Sanitario Regionale in Lombardia per un valore di circa 15.558 €. Questo valore sale fino a 17.975 € in caso di interventi di mastectomia con inserzione di protesi mammaria.⁹

In sintesi, i dati relativi ai costi sociali e nazionali dell'oncologia in Italia suggeriscono che esiste uno squilibrio tra costi sociali a carico dei pazienti e dei *caregiver* e gli strumenti monetari di supporto da parte del SSN. Questo testimonia in modo eclatante l'impatto economico che il tumore ha su chi ne è colpito. Si evince inoltre che anche se fosse possibile sconfiggere tutti i tumori, la spesa per il SSN non diminuirebbe in modo eclatante (solo del 6,7%), ma certamente diminuirebbero i costi per la società e soprattutto ci sarebbe un guadagno importante in anni di vita e in benessere della popolazione.

1.3 TERAPIE E CRITERI DI SCELTA

Nel corso degli anni la ricerca ha portato alla scoperta di terapie sempre più efficaci e capaci di ridurre la mortalità dei pazienti minimizzando gli effetti collaterali.

Ad oggi le neoplasie possono essere trattate con cinque diversi approcci usati singolarmente o in combinazione. Queste pratiche cliniche sono la chirurgia, la chemioterapia, la radioterapia, l'immunoterapia e le terapie biologiche. Al termine di ogni tipo di trattamento, è necessario un periodo di follow-up caratterizzato da esami periodici di controllo volti alla gestione di possibili complicanze o all'eventuale ricomparsa di cellule tumorali.¹⁰

Chirurgia

Salvo alcuni rari casi, il primo approccio nel trattamento dei tumori prevede il ricorso al bisturi. La chirurgia può infatti costituire la sola terapia necessaria in caso di diagnosi precoce unita a ridotte

⁸ Economist Intelligence Unit - 2009

⁹ Un'indagine retrospettiva sul costo del tumore al seno per le famiglie. Campagna Nastro Rosa, Ottobre 2008.

¹⁰ Il male incurabile. I progressi nella lotta contro il cancro e il nuovo ruolo della comunicazione, 2014.

dimensioni della massa neoplastica. In altre circostanze invece, è necessario un affiancamento alla chemioterapia o ad altre tipologie di cura. I clinici possono infatti sconsigliare l'intervento quando il tumore è localizzato in una posizione particolare (i.e. massa infiltrante a livello di un organo parenchimatoso altamente vascolarizzato) o se il cancro è molto esteso e la malattia è in fase avanzata.

Il livello del malessere nel post operatorio varia in base alla tipologia dell'intervento e di anestesia. Il paziente può sentire debolezza, nausea, freddo, sonnolenza e confusione. Altri problemi come dolore e cicatrici cutanee persistono anche dopo il rientro a casa.

Chemioterapia

Ad oggi il trattamento cardine dei tumori è basato sulla chemioterapia.

Questo trattamento consiste nella somministrazione di estratti chimici o biologici ad azione citotossica o antitumorale che raggiungono le cellule tumorali attraverso il sangue, impedendone la divisione e la replicazione. Un trattamento chemioterapico può necessitare di una o più molecole ed è costituito da più cicli, composti a loro volta da un numero variabile di sedute, intervallati da un periodo di pausa. Il numero totale di sedute dipende dalla risposta del tumore alla terapia. I chemioterapici agiscono anche sui normali tessuti ad elevata capacità proliferativa quali il bulbo pilifero, l'epitelio intestinale e il midollo osseo. Il periodo di pausa è dunque necessario affinché le cellule e i tessuti normali si riprendano dai danni causati dai farmaci.

Tra i principali farmaci chemioterapici troviamo:

- Agenti alchilanti: sostanze a struttura chimica diversa, altamente reattive, che agiscono legandosi alle molecole di acido nucleico impedendo l'intervento nella sintesi delle proteine cellulari;
- Antimetaboliti: sostanze che per analogia di struttura sostituiscono e bloccano il metabolismo della cellula neoplastica rendendo inattive le molecole che ne derivano, inibendo la reazione di sintesi;
- Antibiotici antitumorali: sostanze dotate di azione antiproliferativa. Bloccano la mitosi o la sintesi proteica, con morte cellulare;
- Alcaloidi della Vinca: antimitotici, cioè bloccano la moltiplicazione cellulare nel momento della formazione del fuso mitotico;
- Enzimi: agiscono limitatamente ad alcuni tipi di cellule neoplastiche, inibendo la sintesi proteica;
- Ormoni: provocano atrofia dei tessuti linfatici, inibendo la mitosi dei linfociti;
- Small molecule inhibitors: molecole organiche di piccolo peso molecolare con attività biologica. Impediscono la crescita cellulare legandosi al sito attivo di una proteina responsabile della malattia. Ad esempio l'imatinib si utilizza attualmente per il trattamento dei pazienti adulti con leucemia

mieloide cronica e leucemia linfoblastica acuta con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+).

La chemioterapia può avere una funzione adiuvante quando viene eseguita dopo il trattamento chirurgico, con lo scopo di eliminare eventuali cellule tumorali non visibili. In questo modo si riduce il rischio di recidiva della malattia. Se eseguita prima di un'operazione per diminuire le dimensioni del tumore e facilitarne l'asportazione, si parla di chemioterapia neoadiuvante. La decisione su quale terapia utilizzare deve tenere conto di diversi fattori tra cui tipo e stadio del tumore, condizioni biologiche, età, sesso, stato e condizioni generali del malato, ecc.

Gli effetti collaterali della chemioterapia variano da trattamento a trattamento e da individuo a individuo. Rispetto ad alcuni anni fa, inoltre, il loro impatto sul benessere del paziente e la sua qualità della vita è stato molto ridotto grazie a una maggiore sensibilità da parte dei medici a questi aspetti unita allo sviluppo di molecole più efficienti e con minori effetti collaterali.

E' tuttavia indubbio che i chemioterapici possono provocare stanchezza, disturbi digestivi, infezioni, anemia, sanguinamenti, caduta dei capelli, disturbi alla pelle e alle unghie, alterazioni nervose danni ad altri organi e conseguenze su sessualità e fertilità.

Radioterapia

La radioterapia è un particolare tipo di terapia fisica che utilizza radiazioni ionizzanti per colpire e distruggere le cellule tumorali cercando di risparmiare quelle sane. Questa terapia utilizza radiazioni ad alta energia emesse da sostanze radioattive (per esempio iodio o cobalto) oppure prodotte da apposite apparecchiature chiamate acceleratori lineari. Le radiazioni vengono dirette contro la massa tumorale e danneggiano in particolare le cellule cancerose che in questo modo non riescono più a proliferare. Inoltre la radioterapia, inducendo mutazioni nelle cellule tumorali, ne aumenta l'immunogenicità rendendole più "visibili" da parte del sistema immunitario del paziente. Sebbene la radioterapia sia effettuata con sempre maggiore precisione, può accadere che alcune cellule sane, vicine alla zona malata, siano colpite dalle radiazioni. Tuttavia queste cellule riparano meglio i danni da radiazioni rispetto a quelle tumorali e per questo gli effetti collaterali risultano in genere contenuti.

L'impiego della radioterapia può avere scopi diversi:

- curativo: eliminazione delle cellule tumorali con conseguente cura della malattia;
- profilattico: impedimento della proliferazione dei nuclei di cellule tumorali microscopiche nel tessuto sano;
- palliativo: alleviamento dei sintomi in caso di patologia incurabile.

Tra gli effetti collaterali più frequenti della radioterapia troviamo la stanchezza, le reazioni cutanee, la caduta dei peli e dei capelli e gli effetti sullo stato emotivo.

Immunoterapia

L'immunoterapia stimola le cellule del sistema immunitario a combattere la malattia perseguendo una strategia opposta a quella delle terapie "classiche". Questo trattamento infatti, non colpisce direttamente le cellule tumorali, ma attiva i linfociti T del paziente che diventano in grado di distruggere il tumore. L'effetto clinico dell'immunoterapia è ritardato rispetto a quello delle altre terapie convenzionali, perché le risposte immunologiche possono richiedere un po' di tempo prima di tradursi in una evidenza clinica effettiva (16-20 settimane). Lo stesso vale per gli effetti collaterali per cui esiste una latenza di 6-7 settimane dall'inizio della terapia.

Con l'immunoterapia si possono riscontrare effetti collaterali dovuti al potenziamento del sistema immunitario che può portare ad un aumento dei naturali meccanismi di difesa in altre parti del corpo in cui lo stimolo non è necessario. Ciò può causare un temporaneo effetto infiammatorio su intestino e cute.

Terapie biologiche

Le terapie biologiche, facenti parte delle *target therapy*, sono rivolte contro quei meccanismi che controllano la crescita e la diffusione del cancro (bersagli molecolari) agendo selettivamente su recettori cellulari specifici.

Questa azione selettiva influenza il risultato terapeutico e risparmia le cellule sane dall'azione degli altri agenti terapeutici, con un miglioramento quindi della tollerabilità del trattamento. Questo costituisce un vantaggio per il paziente e la sua qualità di vita. Altro punto a favore delle *target therapy* è la possibile sinergia con chemio e radioterapia. La restrizione maggiore al loro impiego è lo spettro d'azione limitato a quelle particolari neoplasie che dipendono da alterazioni molecolari specifiche. Ricordiamo inoltre i costi molto elevati dei trattamenti che implicano una selezione accurata dei pazienti.

I farmaci biologici possono includere:

-anticorpi monoclonali: sono molecole in grado di riconoscere una molecola over-espressa sulle cellule tumorali, ma non su quelle sane. Il loro utilizzo permette quindi di indirizzare la cura soltanto contro il tumore, risparmiando il più possibile i tessuti sani;

-attori di crescita (detti anche *colony stimulating factors*, CSF): sostanze che stimolano la emopoiesi da parte del midollo osseo. Si usano spesso dopo la chemioterapia per ristabilire il numero adeguato di cellule nel sangue;

-vaccini: stimolano il sistema immunitario a riconoscere il tumore come estraneo per poi distruggerlo;

-interleuchine e interferoni: sono sostanze normalmente prodotte dall'organismo umano e coinvolte nel processo di infiammazione.

Comprendono numerosi varianti e alcune di queste sono in grado di contrastare diverse forme di cancro.

Le terapie mirate possono agire su diversi fronti. Una di questi è la terapia anti-angiogenica. In questa terapia si ostacola lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni, fondamentali per nutrire le cellule tumorali tramite la neutralizzazione del *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF).

Questo tipo di approccio ha rappresentato una svolta nel trattamento antitumorale, non più diretto a distruggere le cellule cancerose, ma a colpirle indirettamente e tenerle sotto controllo.¹¹

1.4 I FARMACI BIOLOGICI

1.4.1 Caratteristiche dei farmaci biologici

I farmaci vengono suddivisi, in base alla tipologia del processo di produzione, in chimici e biologici. I primi vengono sintetizzati tramite metodiche di chimica farmaceutica tradizionale, sono in genere a basso peso molecolare, ben definiti strutturalmente, completamente caratterizzabili e sintetizzati mediante procedure standardizzate. Vengono invece definiti biologici i farmaci il cui principio attivo è rappresentato da una o più sostanze derivanti da sistemi biologici, genericamente caratterizzate da un elevato peso molecolare (Tab. 6). A questa classe appartengono due categorie, la prima, definita come farmaci biologici in senso stretto, è quella delle proteine estratte e purificate da sangue, tessuti o colture cellulari sia animali che umane. La seconda è quella delle molecole proteiche ottenute dalle stesse fonti in seguito all'applicazione dell'ingegneria genetica o della tecnologia del DNA ricombinante e che per questo vengono anche definite farmaci biotecnologici.

Questi differiscono dai classici farmaci chimici per molti aspetti, tra i quali la loro maggiore dimensione molecolare e complessità strutturale (basti pensare alle modifiche post-traduzionali delle proteine) che solo gli organismi viventi sono in grado di realizzare. Inoltre richiedono una particolare attenzione relativa al processo di produzione. Essendo prodotti tramite tecnologie che operano su sistemi viventi, sono caratterizzati da un'elevata eterogeneità legata al tipo di cellula ospite utilizzata, ai plasmidi impiegati per trasformarla, nonché alle condizioni di crescita e fermentazione e alle differenti metodiche di purificazione.

¹¹ <http://www.airc.it/cancro/>

Alcuni esempi		Peso molecolare (in Dalton)
Farmaci "chimici"	Acido Acetilsalicilico	180
	Paracetamolo	151
	Simvastatina	419
Farmaci biotecnologici	Interferone-alfa	19.000
	Eritropoietina alfa	30.400
	Rituximab	145.000
	Trastuzumab	150.000

Tabella 6: Esempi di farmaci biologici e chimici e differenze nei loro pesi molecolari.

Proprio per questa complessità, la stessa molecola, se prodotta da aziende diverse (o con processi produttivi diversi), può presentare modificazioni strutturali significative e quindi potenziali differenze in termini di sicurezza ed efficacia.

Le tecniche produttive di un farmaco biologico sono particolarmente difficili da standardizzare e riprodurre, ogni processo determina l'unicità e le caratteristiche del farmaco. La complessità di produzione cresce in maniera proporzionale alla complessità della molecola: ad esempio, l'eritropoietina alfa, dal peso molecolare di circa 30.000 Dalton, è molto più "semplice" per dimensioni, peso, caratteristiche di produzione, rispetto ad un anticorpo monoclonale di oltre 145.000 Dalton. Il processo produttivo determina dunque l'unicità e le caratteristiche del farmaco biologico ed è a tal proposito che in questo settore si affer

produzione".¹²

immunitaria nell'organismo ricevente. Poiché si tratta di molecole biologicamente attive derivate da cellule, i farmaci biologici possono essere riconosciuti come "*non-self*", attivarne la risposta immunitaria e indurre lo sviluppo di anticorpi diretti contro il principio attivo del farmaco stesso. Ciò può ridurre o neutralizzare l'effetto terapeutico, ma anche provocare una reazione incrociata di neutralizzazione delle proteine endogene, con il conseguente rischio di eventi avversi. Il potenziale immunogenico dei farmaci biologici non può essere totalmente determinato attraverso metodi analitici, tuttavia esiste una serie di fattori predittivi. Tra questi vi sono la presenza d'impurità nel prodotto finale, le modifiche strutturali della molecola attiva, le vie di somministrazione, la dose e la durata del trattamento, la patologia e lo stato immunitario del paziente.

¹² Karson KL., Nature Biotechnol, 2005

Data la complessità di questi farmaci, le autorità regolatorie nazionali ed internazionali responsabili di autorizzarne la commercializzazione richiedono, oltre ad esami fisico-chimici e biologici, anche informazioni specifiche sul processo di produzione e sul potenziale immunogenico. Inoltre è necessario che ogni processo della filiera di produzione e di distribuzione avvenga in ottemperanza a specifiche e rigorose linee guida.¹³

Con i farmaci biologici ci si trova dunque di fronte a 3 fattori, ovvero la complessità della molecola, del processo di produzione e del metodo d'analisi, che insieme contribuiscono all'aumento del costo.

1.4.2 Tipologie di farmaci biologici

E' possibile distinguere i farmaci biologici in due categorie: quelli di "prima generazione", come le eritropoietine, cioè sostanze simili a quelle presenti dell'organismo e quelli di "seconda generazione", ovvero molecole più complesse e con modifiche più estese (come ad esempio gli anticorpi monoclonali) introdotte al fine di generare prodotti innovativi con funzioni diverse da quelle originarie o prodotti più stabili.

Alla prima categoria appartengono i farmaci biotecnologici immessi nel mercato agli inizi degli anni '80. Si tratta di *proteine ad azione enzimatica e regolatoria*, come l'insulina ricombinante, i fattori di coagulazione, l'eritropoietina (EPO) e l'ormone della crescita che furono pensate e vengono tuttora utilizzate per:

- rimpiazzare una proteina carente o non funzionale in alcune malattie genetiche o metaboliche (è il caso dell'insulina nel diabete e dei fattori di coagulazione nell'emofilia);
- stimolare un particolare meccanismo, come l'EPO che, somministrata a pazienti in seguito a chemioterapia, aumenta la produzione di eritrociti da parte del midollo osseo.

La comprensione sempre più profonda dei meccanismi che sono alla base di molte patologie ha portato più di recente alla produzione di farmaci biologici costituiti da *proteine che hanno un'attività di targeting specifico*.

In particolare sono stati prodotti medicinali biotecnologici, come gli anticorpi monoclonali, che hanno la capacità di riconoscere e legarsi a specifiche molecole o cellule ed interferire quindi con determinati meccanismi molecolari o cellulari. Inoltre sono stati prodotti anche anticorpi coniugati che effettuano il "*delivery*" di farmaci e sostanze medicinali, in siti specifici. Questa categoria di farmaci ha segnato una svolta nel trattamento di diverse malattie autoimmuni e infiammatorie e molti tumori (come vedremo in seguito).

¹³ EMA/837505/2011
<http://www.agenziafarmaco.gov.it>

Altra grande classe di farmaci biologici è rappresentata dai vaccini. In questo caso si sfrutta la capacità immunogenica delle proteine come profilassi nella protezione dell'organismo contro agenti esterni patogeni. Un esempio è il vaccino per Epatite B, costituito dagli antigeni di superficie del virus prodotti con la tecnica del DNA ricombinante che sono in grado di scatenare la reazione immunitaria nell'organismo proteggendolo da future infezioni. Sono in fase avanzata di sperimentazione anche molti vaccini per curare il cancro, ideati per stimolare il sistema immunitario a riconoscere il tumore stesso come estraneo e quindi distruggerlo.

Fino ad oggi sono stati registrati e commercializzati a livello internazionale più di 250 farmaci biologici, mentre oltre 400 sono in fase di sviluppo. Si stima che questi numeri siano destinati ad aumentare e che il loro uso supererà ampiamente quella dei farmaci chimici. Dato il loro elevato costo, la sfida è capire come tutto questo potrà accadere in maniera compatibile alle risorse economiche del nostro SSN. Una valida alternativa può essere rappresentata dai farmaci biosimilari, cioè medicinali simili ad altri farmaci biologici il cui brevetto è scaduto, prodotti però da un'azienda differente, con linee cellulari, processi e metodi analitici diversi e caratterizzati, soprattutto, da costi assai inferiori. Per quanto già detto circa la complessità dei processi di produzione dei farmaci biotecnologici però, un biosimilare non è, e non può essere, un'esatta copia del prodotto di riferimento, problematica motivo di diversi dibattiti.

1.4.3 Anticorpi monoclonali in oncologia

L'oncologia e l'ematologia sono i settori della medicina in cui i farmaci biotecnologici hanno svolto un ruolo di primaria importanza.

Le terapie antitumorali classiche con farmaci chimici sfruttano la capacità delle cellule tumorali di moltiplicarsi in maniera indefinita e incontrollata e hanno come effetto ultimo il blocco del ciclo cellulare. Questi sono caratterizzati da bassa specificità, cioè agiscono prevalentemente su tessuti ad alta proliferazione, come appunto i tumori, ma anche su quelli sani caratterizzati da elevato ricambio cellulare come quello ematopoietico, le mucose delle vie gastrointestinali ed i follicoli piliferi, causando quindi effetti collaterali come nausea, vomito, diarrea, perdita di capelli e immunodepressione. I tessuti sani colpiti sono solitamente in grado di ritornare alla normalità al termine della terapia anche se in alcuni casi il recupero è molto più difficile e lento.

L'utilizzo dei farmaci biologici ad azione mirata, più efficaci e meno tossici, contro alcuni bersagli biologici definiti ha segnato un cambiamento sostanziale nel trattamento dei tumori solidi e del sangue anche se per il momento vengono impiegati prevalentemente in associazione alla chemioterapia tradizionale. Tra questi gli anticorpi monoclonali, sempre più comunemente utilizzati nelle terapie anti tumorali.

La tecnologia degli anticorpi monoclonali si è sviluppata negli anni '70, quando alcuni ricercatori riuscirono a produrre, grazie alla fusione di cellule mielomatose e linfociti B di origine murina, ibridomi cellulari stabili in grado di produrre grandi quantità di anticorpi monospecifici. Uno dei principali limiti per l'impiego clinico di questi primi monoclonali era rappresentato dalla loro intrinseca immunogenicità, in quanto, essendo murini, venivano riconosciuti come estranei dal sistema immunitario. Da quel momento però grazie all'impegno di biotecnologie sempre più avanzate sono stati prodotti anticorpi man mano sempre più "umanizzati", fino ad arrivare ad oggi, alla produzione di anticorpi completamente umani con l'utilizzo di topi transgenici (Fig. 2).

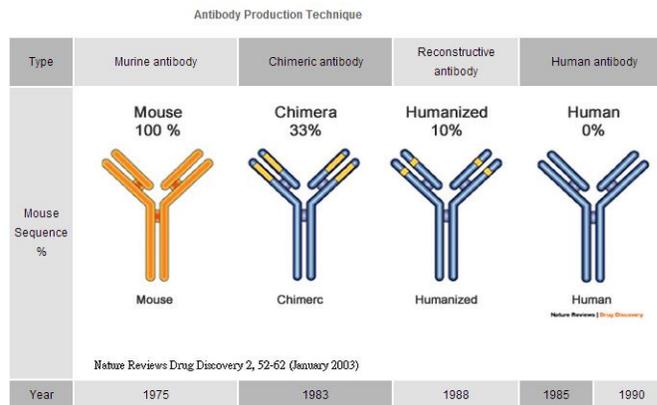


Figura 2. Diverse tipologie di anticorpi monoclonali prodotti nel tempo.

I monoclonali utilizzati in oncologia possono agire in maniera diversa e si suddividono in: *conjugated*, ovvero uniti ad un altro farmaco chemioterapico, ad una tossina citotossica o marcati con isotopi radioattivi, e *naked* ossia privi di coniugazione. All'interno di queste due categorie è possibile suddividere ulteriormente gli anticorpi monoclonali in base al meccanismo d'azione.

Tra i gli anticorpi coniugati vi sono quelli utilizzati nella cosiddetta radioimmunoterapia. Essa vede l'utilizzo di anticorpi monoclonali radiomarcati, cioè marcati con radiometalli citotossici, e diretti in maniera specifica contro le cellule tumorali. La loro somministrazione e successiva interazione col tumore permette di concentrare le radiazioni direttamente sulle cellule malate non intaccando quelle sane. Un esempio di questa tipologia di farmaci è l'*Ibritumomab*, approvato per il linfoma non Hodgkin.

Il *Gemtuzumab* è invece un esempio di anticorpo associato ad un agente citotossico. In particolare esso lega le proteine CD33 delle cellule tumorali rilasciando ozogamicina, una tossina batterica che viene successivamente internalizzata dalle cellule tumorali. Questo anticorpo monoclonale è utilizzato nel trattamento della Leucemia Mieloide Acuta (LMA).

Diversi sono i meccanismi di azione degli anticorpi *naked*.

Tra questi vi sono quelli che agiscono rendendo la cellula neoplastica più visibile al sistema immunitario, in quanto in molte tipologie di cancro, le cellule tumorali riescono a proliferare in modo incontrollato perché risultano invisibili ad esso. Ad esempio l'anticorpo monoclonale *Rituximab*, utilizzato per il trattamento di alcuni linfomi, lega una proteina specifica (CD20) presente solo sui linfociti B, rendendoli più visibili al sistema immunitario che li attacca. Tuttavia ciò comporta anche la deplezione dei linfociti B sani, che successivamente l'organismo provvederà a rigenerare.

Altri anticorpi agiscono bloccando i fattori di crescita prodotti dal nostro organismo. Alcune cellule tumorali over esprimono recettori per tali fattori, crescendo così più velocemente di quelle sane. Anticorpi monoclonali come il *Cetuximab* (approvato per il trattamento del cancro del colon-retto) interagiscono e bloccano questi recettori, impedendo ai segnali di crescita (come il fattore di crescita dell'epidermide, EGF) di raggiungere le cellule tumorali e rallentandone in tal modo la crescita.

Una sottocategoria di questi ultimi è rappresentata da anticorpi monoclonali che agiscono bloccando l'angiogenesi, ovvero la formazione di nuovi vasi sanguigni per ridurre e bloccare il rifornimento di ossigeno e sostanze nutritive al tumore stesso. In particolare un farmaco che sfrutta questo meccanismo di azione è il *Bevacizumab*, un anticorpo monoclonale approvato per la terapia di diversi tipi di tumore che impedisce la crescita tumorale legandosi al fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF-A) prodotto dalle stesse cellule cancerose.

Una nuova classe in espansione è quella degli anticorpi immunomodulanti, cioè farmaci che agiscono direttamente a livello delle cellule del sistema immunitario stimolandolo. Quelli attualmente utilizzati ed approvati agiscono mediante un meccanismo mirato a rimuovere i "blocchi" esercitati dal tumore sui linfociti T. Quando attivati dai ligandi, espressi dalle cellule tumorali, PD-1 e CTLA-4 agiscono come recettori inibitori e attenuano l'attivazione delle cellule T, in modo da 'frenare' la risposta immunitaria. Le terapie che bloccano l'interazione tra questi recettori e i loro ligandi consentono alle cellule T tumore-specifiche di attivare e di esercitare la loro azione citotossica. Tra i farmaci che agiscono in questo modo vi sono l'Ipilimumab, il Pembrolizumab, il Nivolumab.

Attualmente, gli anticorpi monoclonali sono impiegati nel trattamento di molte leucemie, nel tumore del colon-retto, del polmone, dell'ovaio e della mammella. In queste patologie l'impiego dei farmaci biotecnologici ha prodotto un significativo miglioramento in termini di sopravvivenza o qualità della vita. Grazie all'avanzamento della biologia molecolare e all'individuazione di nuovi target, negli ultimi anni sono stati introdotti un numero elevato di anticorpi monoclonali sul mercato e parallelamente troviamo sempre più nuovi anticorpi monoclonali in fase di sviluppo.

2. METODI

Per valutare la sostenibilità etica ed economica dei farmaci in oncologia abbiamo usato due tipi di approccio: *desk* e *field*.

Per aggiornare il lettore riguardo lo stato dell'arte sulla patologia con le relative terapie ad oggi utilizzate e il panorama dei costi a livello nazionale, abbiamo condotto ricerche bibliografiche su fonti ufficiali.

Abbiamo inoltre effettuato diverse interviste a medici per integrare le informazioni ottenute attraverso le ricerche bibliografiche.

Allo scopo di valutare la percezione che i pazienti oncologici e i medici hanno in merito ai farmaci biologici in oncologia, abbiamo sviluppato due sondaggi online anonimi a risposta multipla e a domande aperte, *ad hoc* per le rispettive categorie di intervistati. Per lo svolgimento dell'indagine rivolta ai malati oncologici, sono state contattate associazioni di pazienti e varie organizzazioni no-profit allo scopo di permettere la divulgazione del questionario. Per quanto concerne la valutazione dell'opinione dei clinici in merito ai farmaci biologici, sono stati contattati medici, specialisti e non, tramite aziende/presidi ospedalieri o attraverso richieste dirette.

3. PERCEZIONE DEI FARMACI BIOLOGICI IN ONCOLOGIA

Mentre i chemioterapici classici sono ad oggi conosciuti dalla quasi totalità della popolazione, a prescindere dal livello di istruzione, i trattamenti oncologici che prevedono l'utilizzo di farmaci biologici restano ancora sconosciuti ai più, fatta eccezione per gli specialisti nel settore. Abbiamo dunque voluto sondare il livello di conoscenza dei farmaci biologici attraverso due questionari online anonimi, uno rivolto ai medici e l'altro rivolto ai pazienti.

Ad entrambi gli intervistati è stata valutata la percezione che hanno in merito a sicurezza, efficacia e qualità dei farmaci biologici, dove s'intende:

- "sicurezza" come effetti collaterali e tossicità;
- "efficacia" come il potere che ha la molecola/farmaco di raggiungere l'effetto massimo;
- "qualità" come la tossicità a lungo termine, beneficio terapeutico e sopravvivenza.

3.1 La percezione da parte dei pazienti

Il sondaggio è stato condotto esclusivamente su pazienti oncologici in collaborazione con le associazioni ANVOLT (Associazione Nazionale Volontari Lotta Contro i Tumori) e AIL (Associazione Italiana contro le Leucemie-Linfomi e Mieloma).

L'indagine è stata realizzata nel novembre del 2015 e ha coinvolto 56 pazienti oncologici. Questo sondaggio ha permesso di valutare quanto i pazienti siano informati sui farmaci biologici, sulle proprietà terapeutiche e sul loro uso in oncologia.

Dei 56 pazienti, il 63% sa cos'è un farmaco biologico. Di questi il 32,4% afferma di esserne venuto a conoscenza attraverso siti internet, il 17,6% grazie al passaparola, l'11,8% tramite il medico, il 26,5% mediante altri mezzi di comunicazione, mentre l'11,8% non ne ricorda la modalità (Fig. 3).

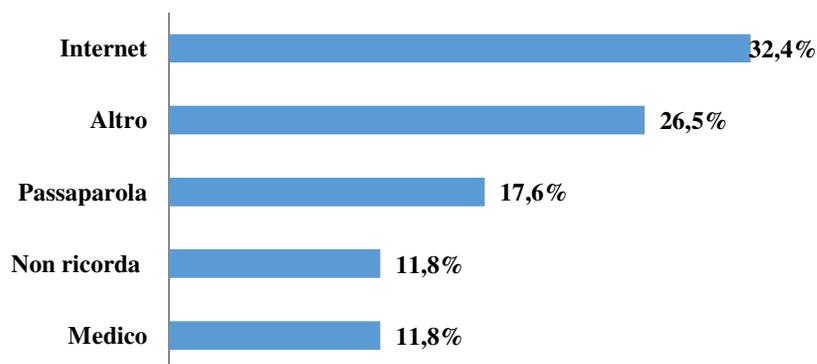


Figura 3. Vie d'informazione dei pazienti sui farmaci biologici.

Del totale degli intervistati, più della metà (54%) è a conoscenza che i farmaci biologici sono utilizzati in terapie oncologiche e il 48% è al corrente della differenza tra un chemioterapico tradizionale e un farmaco biologico.

Di seguito, sono riportati i risultati della percezione che i pazienti hanno in merito a sicurezza, efficacia e qualità del farmaco biologico rispetto al trattamento col chemioterapico tradizionale.

Come si può osservare in figura ,4 il 61% degli intervistati ritiene che il farmaco biologico sia più sicuro del chemioterapico tradizionale, il 28% ugualmente sicuro, mentre l'11% lo considera meno sicuro.

Il farmaco biologico rispetto al chemioterapico tradizionale è ritenuto:

■ Più sicuro ■ Ugualmente sicuro ■ Meno sicuro

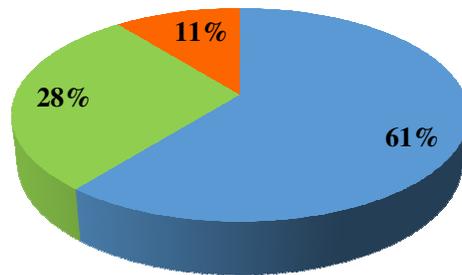


Figura 4. Percezione della sicurezza tra il farmaco biologico e il chemioterapico tradizionale.

Alla domanda inerente all'efficacia del farmaco biologico rispetto ad un chemioterapico, il 38% lo ritiene più efficace, il 46% ugualmente efficace, mentre il 16% lo considera di minor efficacia (Fig.5).

Il farmaco biologico rispetto al chemioterapico tradizionale è ritenuto:

■ Più efficace ■ Ugualmente efficace ■ Meno efficace

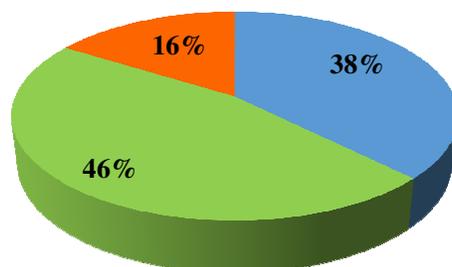


Figura 5. Percezione dell'efficacia tra il farmaco biologico e il chemioterapico tradizionale.

Per quanto concerne la percezione che i pazienti oncologici hanno in merito alla sicurezza di un farmaco biologico, il 73% ritiene che il farmaco biologico sia di qualità superiore rispetto al chemioterapico tradizionale, il 20% lo considera di uguale qualità, mentre il 7% lo percepisce di minor qualità (Fig. 6).

Il farmaco biologico rispetto al chemioterapico tradizionale è ritenuto:

■ Di qualità superiore ■ Stessa qualità ■ Di qualità inferiore

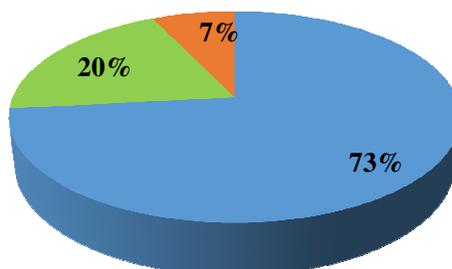


Figura 6. Percezione della qualità tra il farmaco biologico e il chemioterapico tradizionale.

Nel momento in cui i pazienti vengono messi nella condizione di poter scegliere un trattamento terapeutico con un farmaco biologico, il 95% afferma che lo utilizzerebbe.

Si può quindi affermare che i pazienti, dopo essere stati adeguatamente informati al riguardo,

ritengano che il farmaco biologico sia più sicuro e di miglior qualità rispetto ai trattamenti chemioterapici tradizionali, ma di uguale efficacia. In conclusione la quasi totalità del campione preso in analisi si dichiara favorevole all'uso del farmaco biologico.

3.2 La percezione da parte dei medici

Lo studio è rivolto a medici generici e specialisti contattati direttamente e in collaborazione con le associazioni ANVOLT (Associazione Nazionale Volontari Lotta Contro i Tumori), AIL (Associazione Italiana contro le Leucemie-Linfomi e Mieloma) e alcune aziende/presidi ospedalieri. Il sondaggio è stato condotto nel novembre del 2015 e ha coinvolto 55 medici, di cui l'83% lavora in strutture pubbliche, il 9% nel privato e l'8% in entrambi i settori. Il 91% dei clinici intervistati è specializzato/specializzando negli ambiti riportati in figura 7, mentre il 9% è costituito da medici di medicina generale.

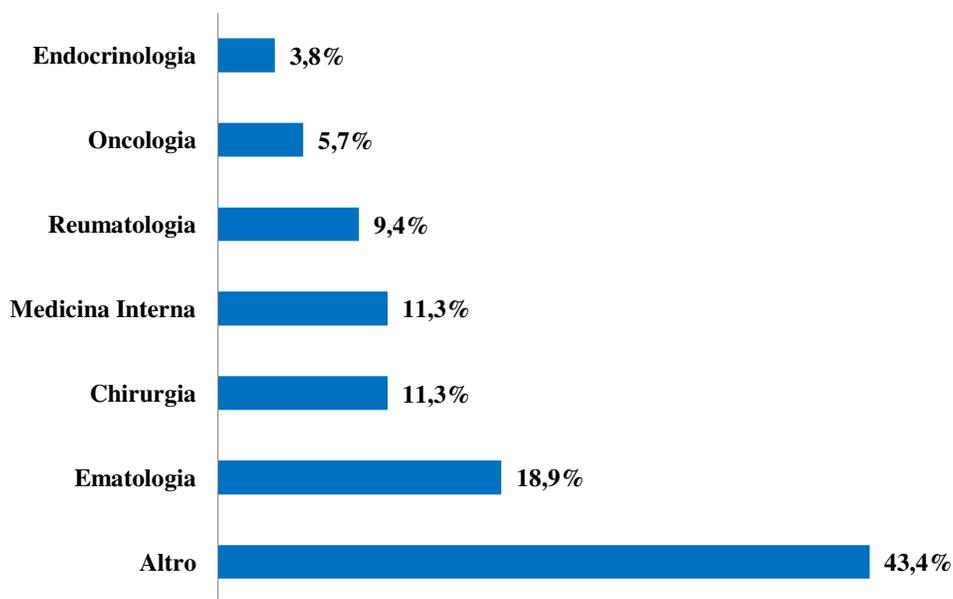


Figura 7. Principali specializzazioni dei clinici intervistati. Nella categoria “Altro” sono presenti: Neuropsichiatria Infantile, Nefrologia, Gastroenterologia, Pediatria, Oculistica, Radiologia, Medicina Generale, Anestesiologia e Rianimazione.

Dei medici intervistati, il 93% sa cos'è un farmaco biologico e afferma di esserne venuto a conoscenza attraverso le fonti d'informazione riportate nel grafico sottostante (Fig. 8).

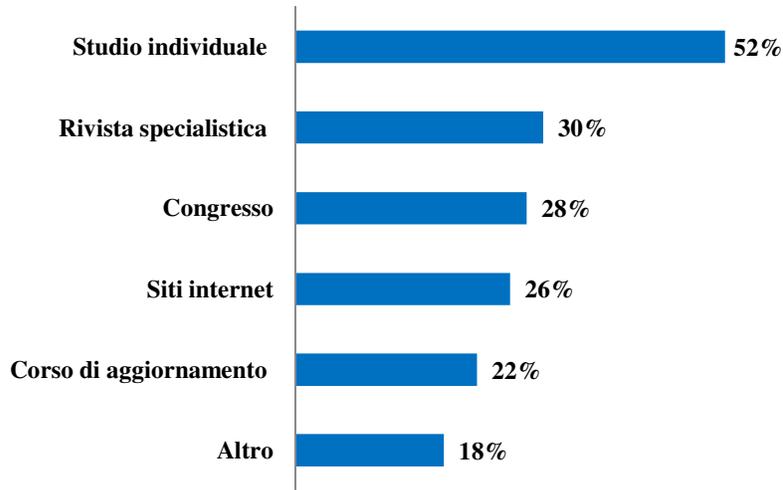


Figura 8. Vie d'informazione dei medici sui farmaci biologici.

Inoltre, la maggior parte degli intervistati (83%) vorrebbe essere maggiormente informato sull'argomento, attraverso i canali in figura 9.

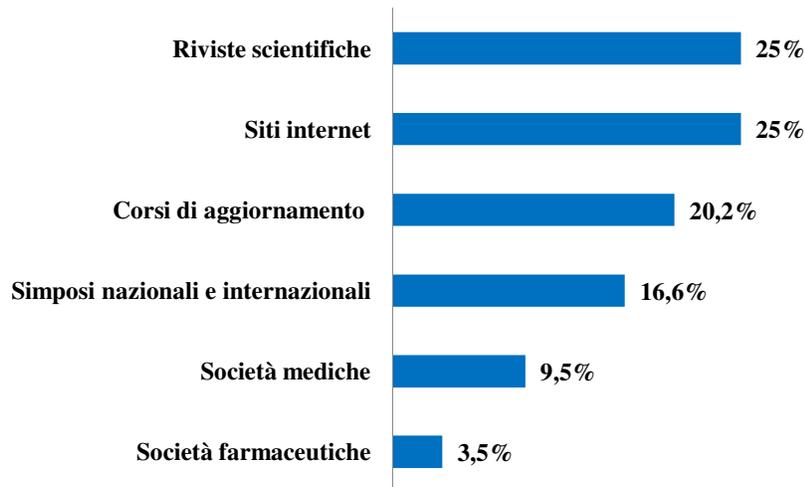


Figura 9. Canali attraverso i quali i clinici vorrebbero essere maggiormente informati sui farmaci biologici.

Di seguito, sono riportati i risultati della percezione che i clinici hanno in merito a sicurezza, efficacia e qualità del farmaco biologico rispetto al trattamento col chemioterapico.

Come si può osservare in figura 10, più della metà degli intervistati (64%) ritiene che il farmaco biologico sia più sicuro del chemioterapico tradizionale, il 25% ugualmente sicuro, il 4% lo considera meno sicuro, mentre il 7% non esprime un giudizio in merito.

Il farmaco biologico rispetto al chemioterapico tradizionale è ritenuto:

■ Più sicuro ■ Ugualmente sicuro ■ Meno sicuro ■ Altro

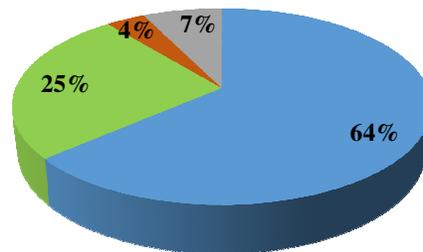


Figura 10. Percezione della sicurezza tra il farmaco biologico e il chemioterapico tradizionale nei medici.

Per quanto riguarda la percezione che i clinici hanno sull'efficacia di un farmaco biologico, il 55% lo considera più efficace di un chemioterapico tradizionale, il 34% ugualmente efficace, il 2% meno efficace, mentre il 9% non esprime alcun giudizio (Fig. 11).

Il farmaco biologico rispetto al chemioterapico tradizionale è ritenuto

■ Più efficace ■ Ugualmente efficace ■ Meno efficace ■ Altro

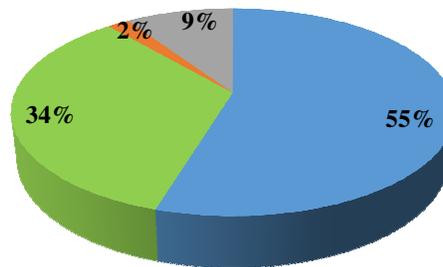


Figura 11. Percezione dell'efficacia tra il farmaco biologico e il chemioterapico tradizionale nei medici.

Alla domanda inerente la qualità del farmaco biologico rispetto ad un chemioterapico tradizionale, il 67% ritiene che sia di qualità superiore, il 20% lo considera di uguale qualità, il 6% lo percepisce di minor qualità, mentre il 7% non esprime nessun giudizio in merito (Fig. 12).

Il farmaco biologico rispetto al chemioterapico tradizionale è ritenuto

■ Di qualità superiore ■ Stessa qualità ■ Di qualità inferiore ■ Altro

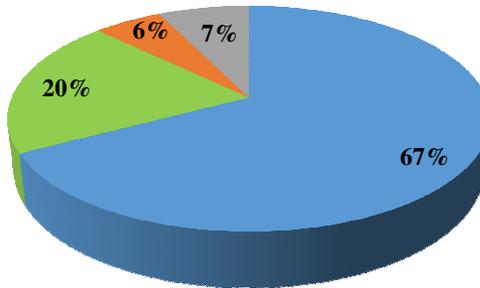


Figura 12. Percezione della qualità tra il farmaco biologico e il chemioterapico tradizionale nei medici.

Sulla base della loro percezione, la gran parte dei clinici intervistati (69%) ritiene che l'uso del farmaco biologico sia in aumento. Inoltre, la maggioranza (95%) afferma che prescriverebbe un trattamento con il farmaco biologico, qualora vi fosse la necessità.

Dovendo scegliere tra un chemioterapico tradizionale e un farmaco biologico, per una patologia che presenta più possibilità di trattamento, il 93% degli intervistati userebbe come criterio discriminativo per la scelta tra i due farmaci la tipologia o la patologia del paziente. In particolare, il 53% sceglierebbe in base alla tipologia del paziente (età, grado/stadiazione, prognosi), mentre il 40% secondo la patologia del paziente. Il restante 7% non ha espresso un giudizio in merito.

Il miglioramento della qualità della vita, i minor danni a lungo termine e la condizione clinica del paziente sono tra i principali criteri di scelta presi in considerazione nella prescrizione del farmaco biologico (Fig.13).

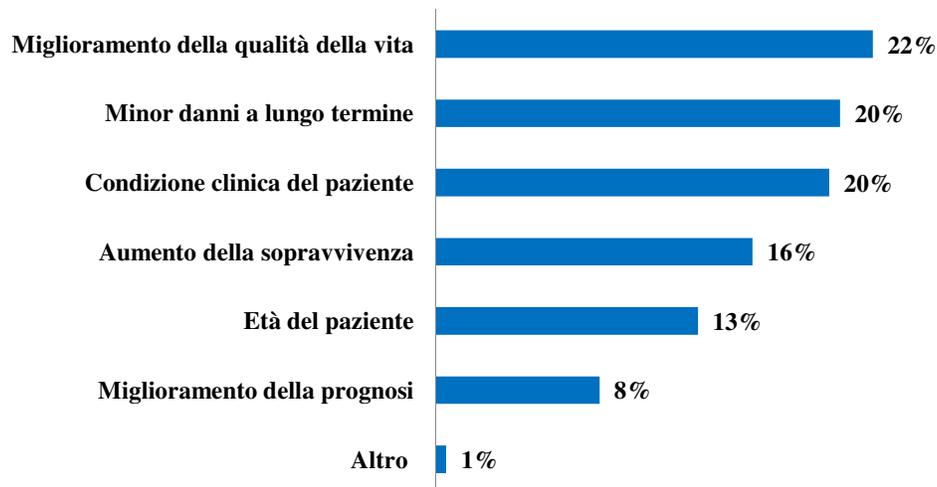


Figura 13. Criteri di scelta per la prescrizione di un trattamento farmacologico a base di farmaco biologico.

Infine, posti nella condizione di poter scegliere tra un chemioterapico e un farmaco biologico per il trattamento di una patologia, sono stati chiesti quali possano essere i fattori che giustificerebbero il maggiore costo sostenuto nell'utilizzo del farmaco biologico.

A tale quesito, la possibilità di ottenere una risposta terapeutica ottimale in pazienti *non responder* a farmaci convenzionali sembra essere tra le maggiori motivazioni che ne determinerebbero l'uso nonostante il costo elevato. In termini generali, i clinici affermano che ogni farmaco biologico, avendo target più specifici, ha un potenziale campo di applicabilità più ristretto (a differenza delle chemioterapie convenzionali che sono utilizzabili per più indicazioni) e pertanto un mercato meno ampio da cui attingere per coprire i costi di ricerca. Altri fattori determinanti sono: il miglioramento della qualità della vita, la migliore *Progression Free Survival* (PFS) e *Overall Survival* (OS), la riduzione o scomparsa degli effetti collaterali tipici di un chemioterapico, la riduzione degli effetti a lungo termine (soprattutto nei soggetti giovani) e la maggior efficacia a fronte di minor tossicità.

È possibile affermare che i medici ritengano il farmaco biologico più sicuro, di miglior qualità rispetto ai trattamenti chemioterapici convenzionali, ma ugualmente efficace. La quasi totalità del campione preso in analisi si dichiara favorevole alla prescrizione del farmaco biologico, qualora vi siano le condizioni cliniche e terapeutiche che ne giustificano l'impiego, indipendentemente dal fattore economico. In termini generali, il peso della scelta del trattamento è influenzato dalla capacità del farmaco biologico di migliorare la qualità della vita del paziente e di ridurre i danni a lungo termine.

4. COSTO DEI FARMACI BIOLOGICI IN ONCOLOGIA PER IL SSN

La rivista “*Genetic engineering and biotechnology*” ha stilato una classifica dei farmaci più venduti nel 2014. Nella *top ten* di questa classifica, sei farmaci sono biologici mentre solamente quattro sono farmaci di sintesi chimica. Questi sei farmaci biologici sono equamente distribuiti su due aree terapeutiche: oncologia e reumatologia, con rispettivamente 22,428 e 30,321 miliardi di dollari di *revenues*.

Questa è la fotografia di ciò che accade a livello mondiale, ma cosa succede a livello Italiano? I farmaci cardiovascolari si confermano al primo posto sia in termini di consumo (536 DDD/1.000 ab die) sia in termini di spesa farmaceutica totale pubblica e privata (4.087 milioni di euro) seguiti dai farmaci del sangue e organi emopoietici (269,7 DDD/1.000 ab die) (DDD=*Daily Determined Dose*). I farmaci dell'apparato gastrointestinale e implicati nel metabolismo si collocano al terzo posto sia in termini di consumo (255,5 DDD/1.000 ab die) che di spesa (3.771 milioni di euro), seguiti dai farmaci del Sistema Nervoso Centrale (165,1 DDD/1.000 ab die) e da quelli dell'apparato respiratorio (95,4 DDD /1.000 ab die). Per la prima volta, i farmaci antineoplastici e immunomodulatori si collocano al secondo posto in graduatoria tra le categorie terapeutiche a maggiore impatto di spesa farmaceutica complessiva (3.934 milioni di euro) e al primo posto per spesa pubblica (3.899 milioni di euro) (Fig.14).¹⁴

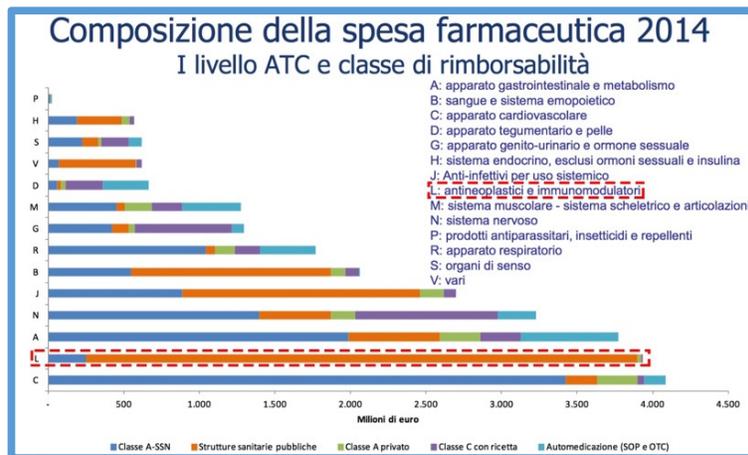


Figura 14: Distribuzione della spesa farmaceutica 2014 secondo ATC e classe di rimborsabilità

I dati del rapporto OsMED 2014 confermano ciò che macroscopicamente si osserva a livello globale, ossia che i farmaci oncologici rappresentano ormai la categoria a maggiore impatto sulla

¹⁴ <http://www.camera.it/temiap/t/news/post-OCD15-11669>

spesa farmaceutica a carico del SSN con un incremento del +9,6% rispetto al 2013.¹⁵

I farmaci antineoplastici e immunomodulatori rappresentano il 93% della spesa farmaceutica sanitaria. Rispetto al 2013, i dati evidenziano oltre alla crescita della spesa anche una crescita nei consumi del +2,3%. Da un'analisi più approfondita possiamo notare come, all'interno dei farmaci antineoplastici e immunomodulatori, le categorie di maggior spesa siano rappresentate dagli anticorpi monoclonali, dagli inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa e dagli inibitori della proteina chinasi. Per tutte e tre le categorie descritte si registrano aumenti sia in termini di spesa, sia in termini di consumi rispetto all'anno precedente (Tab.7). Focalizzandoci sugli anticorpi monoclonali notiamo un sostanziale incremento del'11,5% (Δ %) dal 2013 al 2014 nella spesa pro capite nonché un aumento delle DDD del 2,4%.

Analizzando nello specifico la spesa lorda pro capite per i farmaci oncologici appare chiaro come la voce di spesa maggiore sia rappresentata dai farmaci biologici. In particolare il 33,8% del totale della spesa per farmaci oncologici è occupato dagli anticorpi monoclonali. Questo dato risulta particolarmente rilevante se comparato alla quota occupata da alcuni dei chemioterapici "classici" come gli antimetaboliti (8,5%) o l'insieme di texani-antracicline-platino derivati (3,14%). Oltre al costo per il SSN è interessante notare come anche il numero delle dosi somministrate sia maggiore per gli anticorpi monoclonali rispetto agli altri chemioterapici. Vengono somministrate di fatto 0,7 DDD (ogni 1.000 ab die) di anticorpi monoclonali, 0,6 DDD di antimetaboliti e 0,5 DDD di texani-antracicline-platino derivati (Tab.1).¹⁶ Infine è interessante notare come la spesa totale per tutti gli "antineoplastici citostatici" sia nettamente inferiore a quella per gli anticorpi monoclonali, 470,3 contro 753,3 milioni di euro (Tab.8).

Sottogruppi e sostanze	Spesa	Δ %	DDD/1000	Δ %	% spesa
	lorda pro capite	14-13	ab die	14-13	privata
Anticorpi monoclonali (uso prevalentemente onco-ematologico)	12,39	11,5	0,7	2,4	0,0
Inibitori della tirosin chinasi (esclusivo uso onco-ematologico)	9,76	14,7	0,3	8,1	0,0
Antimetaboliti	3,13	-6,5	0,6	-0,6	1,0
Altri citostatici	2,10	8,7	0,4	3,4	0,4
Sostanze alchilanti	0,75	20,8	0,2	5,8	1,4
Taxani	0,53	4,8	0,2	-1,0	0,0
Antracicline e sostanze correlate	0,52	-3,3	0,1	-6,8	0,0
Altri Prodotti di derivazione naturale	0,50	5,4	0,1	-1,5	0,2
Composti del platino	0,10	-33,9	0,2	1,0	0,0
Altri antibiotici citotossici	0,10	-0,3	0,1	0,1	0,0
Ormoni	1,96	-2,0	2,1	-2,5	5,9
Inibitori dell'aromatasi	1,51	2,2	2,4	4,3	7,9
Altri antagonisti ormonali	1,03	97,4	0,1	47,6	0,1
Antiestrogeni	0,54	1,4	1,2	0,1	2,1
Antiandrogeni	0,26	-4,3	1,2	7,4	11,0
Fattori della crescita (G-CSF)	1,39	-12,6	0,1	-3,1	1,5
Antineoplastici ad azione immunologica	0,08	-14,1	<0,1	-13,1	4,6
Farmaci oncologici	36,65	8,5	9,7	2,0	1,0

Tabella 7: Spesa e consumi 2014 per i farmaci erogati dalle strutture pubbliche. Categoria "L" secondo ATC.

¹⁵ L'uso dei Farmaci in Italia: Rapporto Nazionale 2014-Aifa 2015

¹⁶ Rapporto OsMed 2014: tabella 7.2.17c. Farmaci oncologici, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2014

Gruppo	Sottogruppo	Spesa Totale (in milioni)	% su spesa classe SSN	DDD totali (milioni)
Farmaci oncologici				
	<i>Anticorpi monoclonali (uso prevalentemente onco-ematologico)</i>	753,3	3,8	14,5
	<i>Inibitori della tirosin chinasi (esclusivo uso onco-ematologico)</i>	593,3	3,0	5,7
	<i>Fattori della crescita (G-CSF)</i>	84,5	0,4	2,2
	<i>Antineoplastici ad azione immunologica</i>	5,1	0,0	0,5
	<i>Antineoplastici citostatici</i>	470,3	2,4	39,3

Tabella 8: Gruppi di farmaci a maggior prescrizione nel 2014

Quali sono dunque i principi attivi che incidono di più sulla spesa sanitaria regionale per assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale? Come si evince dalla tabella 3, i farmaci che incidono maggiormente sono gli anticorpi monoclonali ad uso oncologico. Troviamo difatti, in ordine di incidenza sulla spesa: il Trastuzumab (6,8%), il Rituximab (5,2%) e il Bevacizumab (5,0%). La spesa totale per questi tre farmaci si attesta a 495.325.798 € mentre l'incidenza complessiva è del 17%. Soltanto al quarto posto troviamo invece il primo farmaco di sintesi, il Bortezomib con un'incidenza del 2,5% ed un costo di 71.211.558 €. Segue poi un altro anticorpo monoclonale l'Infliximab che è però utilizzato in patologie autoimmuni (Tab.9).

Principio attivo	ATC I	Classe	Spesa	Inc.* %
1 Trastuzumab	L	H	197.168.593	6,8%
2 Rituximab	L	H	152.283.605	5,2%
3 Bevacizumab	L	H	145.873.600	5,0%
4 Bortezomib	L	H	71.211.558	2,5%
5 Infliximab	L	H	59.663.855	2,1%
6 Ranibizumab	S	C/H	54.953.117	1,9%
7 Pemetrexed	L	H	52.375.390	1,8%
8 Immunoglobulina Umana	J	C/H	48.902.177	1,7%
9 Cetuximab	L	H	44.687.445	1,5%
10 Caspofungin	J	H	43.655.429	1,5%
11 Natalizumab	L	H	42.434.354	1,5%
12 Eculizumab	L	H	41.537.023	1,4%
13 Sodio Cloruro	B	A/C	41.112.967	1,4%
14 Vaccino Difterite/Epatite/Haemofilus/Pertosse/Poliomielite/Tetano	J	C	34.325.443	1,2%
15 Teicoplanina	J	A/H	34.087.045	1,2%

Tabella 9: Primi 30 principi attivi in ordine decrescente di spesa regionale per assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale.

La presenza di questi farmaci al vertice di questa lista non è causale, ma rispecchia l'incidenza dei tumori all'interno della popolazione italiana. Nel 2014 in Italia l'incidenza di carcinoma colon-rettale è stata del 14%, quella del carcinoma alla mammella del 13% mentre i tumori polmonari si attestano al 11%.¹⁷ Le indicazioni di prima o seconda linea per queste patologie sono per l'appunto¹⁸⁻¹⁹:

- Trastuzumab (anti HER2/neu) nel carcinoma mammario HER2+ in combinazione con chemioterapia,
- Bevacizumab (anti VEGF-A) nel carcinoma colon-rettale come prima linea di trattamento in combinazione con chemioterapia o singolarmente in seconda linea. Per il carcinoma mammario HER2- in combinazione con Paclitaxel. Nel carcinoma polmonare non microcitico in associazione a Carboplatino o Paclitaxel in prima linea.
- Rituximab (anti CD20) in associazione a chemioterapia, indicato per il trattamento di pazienti con leucemia linfatica cronica precedentemente non trattata e recidiva/refrattaria. Nel linfoma follicolare in III-IV stadio, precedentemente non trattati, in associazione a chemioterapia.

Questi anticorpi monoclonali hanno un costo estremamente elevato se comparato al regime di trattamento con chemioterapia classica. Esemplicativo è il caso del Rituximab per pazienti con linfoma follicolare ricaduto/refrattario. Il costo per un ciclo di trattamento viene stimato, secondo HTA della regione veneto²⁰, a 1.846 € contro i 101 € della terapia con CHOP (ciclofosfamide + vincristina + doxorubicina + prednisone os).

Altro caso è quello del Trastuzumab per il trattamento dell' adenocarcinoma metastatico dello stomaco e della giunzione gastro esofagea HER2+. Il trattamento con Trastuzumab+Capecitabina+Cisplatino ha un costo anno/paziente di 17.066 € contro i 3.070 € della chemioterapia classica (Docetaxel + Cisplatino + 5-Fluorouracile).²¹

Questi tre farmaci biologici sono già/o prossimi alla scadenza brevettuale europea-mondiale e numerose aziende sono in fase di ricerca per la produzione e la sperimentazione dei relativi biosimilari.²²

¹⁷ <http://www.airc.it/cancro/cos-e/statistiche-tumori-italia/>

¹⁸ <http://www.aiom.it/area+pubblica/area+medica/prodotti+scientifici/linee+guida/1%2C333%2C1%2C>

¹⁹ <http://www.ema.europa.eu/>

²⁰ http://www.cruf.veneto.it/sites/5382dfcf574c0fe81c000001/content_entry53f5f0ab574c0fd4bc000064/54466180574c0f641d00007e/files/RITUXIMAB_Linfoma_non_Hodgkin.pdf

²¹ http://www.cruf.veneto.it/sites/5382dfcf574c0fe81c000001/content_entry53f5f0ab574c0fd4bc000064/5447b7fe574c0fc50e000004/files/Trastuzumab_nel_carcinomagastrico.pdf

²² Biosimilars: 11 Drugs to Watch. <http://www.genengnews.com/>

Principio attivo	Scadenza brevetto EU	Scadenza brevetto USA	# Biosimilar developer
Rituximab	11/2013	2018	18
Trastuzumab	07/2014	2019	11
Bevacizumab	2018	2019	5

Tabella 10: Scadenza brevettuale europea e americana dei tre farmaci più costosi per il SSN

La scadenza brevettuale di tali farmaci ha reso possibile l'accesso al mercato dei farmaci definiti biosimilari. I farmaci biosimilari sono pronti a recitare un ruolo da protagonisti nel mercato farmaceutico europeo. L'European Medicines Agency (EMA) ha approvato i primi due farmaci biosimilari in Europa all'inizio del 2007; più tardi questi farmaci sono stati autorizzati anche dall'AIFA per il mercato Italiano. Da qui al 2020 i prodotti biotecnologici ad alto costo rappresenteranno più del 25% del mercato farmaceutico e il 50% delle nuove registrazioni. I biosimilari rappresentano quindi un'autentica "innovazione economica" alla luce della politica di efficienza e di contenimento dei costi. In alcuni paesi europei i biosimilari si sono affermati in maniera decisa. Al contrario l'Italia non ha colto tempestivamente l'occasione offerta dall'immissione in commercio dei biosimilari. Analizzando i dati emersi dal rapporto "Assessing biosimilar uptake and competition in European markets" (Fig. 15) appare chiaro come l'Italia fosse nettamente indietro nel 2011 nell'utilizzo di tre biosimilari di riferimento (*Human Growth Hormone HGH*, *Erythropoietin EPO*, e *Granulocyte colony-stimulating factor G-CSF*) rispetto agli altri paesi europei.²³

Tuttavia nel giro di tre anni la presenza dei biosimilari sul mercato Italiano ha visto un'impennata (+20%) e ora guida il mercato nell'Europa dei 5 (Eu5: Francia, Spagna, UK, Germania).²⁴ Per quanto riguarda i farmaci biologici in oncologia, la copertura brevettuale del primo anticorpo monoclonale è scaduta a novembre 2013 (Rituximab). Le case farmaceutiche produttrici sono corse preventivamente ai ripari per contrastare l'ingresso sul mercato di potenziali competitor biosimilari. Caso emblematico è quello della Roche che per ovviare alla perdita di esclusività di Rituximab e Trastuzumab ha chiesto e da poco ricevuto l'approvazione per la somministrazione sottocute invece che endovena dei due farmaci. Roche ha sviluppato dunque una differente e migliore modalità di somministrazione al fine di contrastare l'arrivo dei biosimilari.

²³ <http://www.assogenerici.org/2011/biosimilari.asp?s=2&p=1&modulo=biosimilari>

²⁴ <http://www.aboutpharma.com/blog/2014/04/08/italia-primi-mercato-per-i-biosimilari-nell-europa-dei-5/>

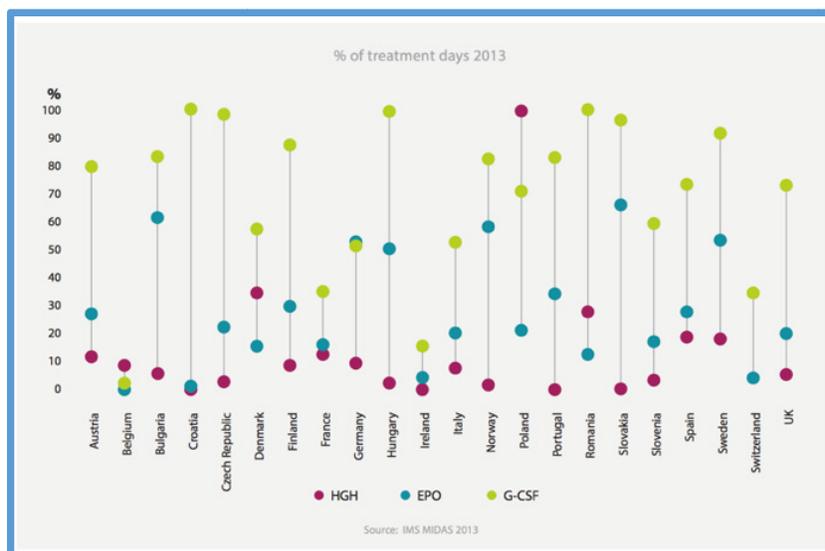


Figura 15: Penetrazione di biosimilari di HGH, EPO e G-CSF nei mercati europei.

Di conseguenza alcuni analisti di mercato si domandano se varrà la pena di sviluppare biosimilari di Rituximab e Trastuzumab.²⁵ Questi dubbi però non riguardano l’India che ha già approvato il biosimilare di Trastuzumab (Biocon-Mylan) e la coreana Celltrion che è in fase III di sviluppo per il biosimilare di Rituximab.²⁶

I biosimilari di anticorpi monoclonali a differenza dei farmaci generici, avranno bisogno di estesi esercizi comparativi chimici, tossicologici e clinici prima di poter essere immessi in commercio. Per questa ragione, i processi di verifica e validazione di questi farmaci dovranno essere particolarmente approfonditi sotto l’aspetto di confronto con la molecola di riferimento, sia per quanto riguarda l’efficacia nelle diverse indicazioni, sia riguardo l’immunogenicità, sia in rapporto al profilo di tollerabilità.²⁷

Categorie	Spesa lorda pro capite	%	Δ % 14-13	DDD/1000 ab die	%	Δ % 14-13	Costo medio DDD
Equivalenti	2,22	6,1	6,8	4,7	48,3	4,7	1,3
Unbranded	0,68	1,8	16,0	2,2	22,8	30,2	0,8
Branded	1,54	4,2	3,2	2,5	25,5	-10,9	1,7
Coperti da brevetto	34,45	94,0	8,6	5,0	51,7	-0,4	18,9
Farmaci oncologici	36,65	100,0	8,5	9,7	100,0	2,0	10,4

Tabella 11: Prescrizione di farmaci oncologici a brevetto scaduto nel 2014.

²⁵ <http://www.aboutpharma.com/blog/2014/03/31/in-ue-rituximab-sottocute-roche-migliora-compliance-e-si-difende-dai-biosimilari/>

²⁶ <http://www.aboutpharma.com/blog/2013/11/28/india-approva-primo-biosimilare-di-herceptin-e-trastuzumab-di-biocon-mylan/>

²⁷ <http://www.aimac.it/libretti-tumore/biologici-biosimilari/farmaci-biologici-generazioni-a-confronto>

In Italia nel contesto dei farmaci oncologici, possiamo osservare che la predisposizione all'utilizzo di farmaci equivalenti in oncologia è alto (Tab.5). Infatti le dosi somministrate di farmaci equivalenti e le dosi di farmaci coperti da brevetto sono equiparabili (48,3% vs. 51,7%). Tuttavia la spesa pro capite è prettamente dovuta al costo dei farmaci ancora coperti da brevetto (94%).

4.1 Anticorpi monoclonali per check-point immunologici

Differenze ancora più evidenti in termini di costo delle terapie si osservano se si compara la nuova classe di anticorpi monoclonali immuno-modulanti con le terapie classiche o con gli stessi anticorpi monoclonali neutralizzanti (i.e. anti VEGF-A). Nel caso di melanoma inoperabile o metastatico, il costo della terapia con Dacarbazina, si attesta secondo la regione Toscana a 104 € per paziente²⁸, mentre il trattamento con Ipilimumab (anti CTLA-4) è di 42.958 € (prezzo *ex-factory*)²⁹. La domanda che sorge spontanea è: la differenza di costo tra le due terapie è giustificabile? La risposta è sì, e i dati lapalissiani che lo confermano provengono dallo studio di fase III CA184-024, pubblicato da poco sul Journal of Clinical Oncology. La sopravvivenza a 5 anni è stata, difatti, del 18,2% tra i pazienti trattati con combinazione dei due farmaci contro l'8,8% di quelli trattati con la sola Dacarbazina. I pazienti che hanno ricevuto l'Ipilimumab hanno quindi una probabilità di sopravvivenza doppia rispetto a quelli trattati con la sola Dacarbazina.³⁰ Un altro esempio nell'ambito della stessa patologia è rappresentato dal Pembrolizumab (anti PD-1). I dati dello studio "KEYNOTE-002" presentati al Congresso Internazionale "Melanoma Bridge 2014" hanno dimostrato che il trattamento con Pembrolizumab, ha migliorato in maniera statisticamente significativa ($P < 0,0001$) l'endpoint primario della sopravvivenza libera da progressione rispetto alla chemioterapia nei pazienti con melanoma avanzato refrattario a Ipilimumab (n=540). Lo studio è risultato quindi molto positivo documentando una riduzione del rischio di progressione o morte del 43-50%.³¹ Questo farmaco da settembre 2014 è disponibile per il commercio negli Stati Uniti; in Europa è stato avviato un ampio programma di "expanded access" (uso compassionevole) al quale stanno partecipando anche molti centri italiani.³² Il costo della terapia con Pembrolizumab in America si attesta a 150.000 \$ (circa 140.000 €).

²⁸ <http://docplayer.it/1307154-Scheda-farmaco-a-cura-di-uos-farmacoeconomia-e-hta-area-centro.html>

²⁹ http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr/elaborati/177_ipilimumab_vemurafenib.pdf/at_download/file/Agg%20Doc%20PTR%20177%20Melanoma%20Marzo%202015.pdf

³⁰ <http://www.pharmastar.it/index.html?cat=22&id=17895>

³¹ <http://www.pharmastar.it/index.html?cat=22&id=16842>

³² <http://www.melanomaitalia.org/news/la-commissione-europea-approva-keytruda-pembrolizumab/>

5. PREVISIONI DI SPESA A 5 ANNI

Un'analisi effettuata del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* sul numero e relativo costo dei farmaci oncologici dal 1965 al 2015, ci fa comprendere come sia il numero che il costo dei farmaci in oncologia sia in crescente aumento (Fig.3).

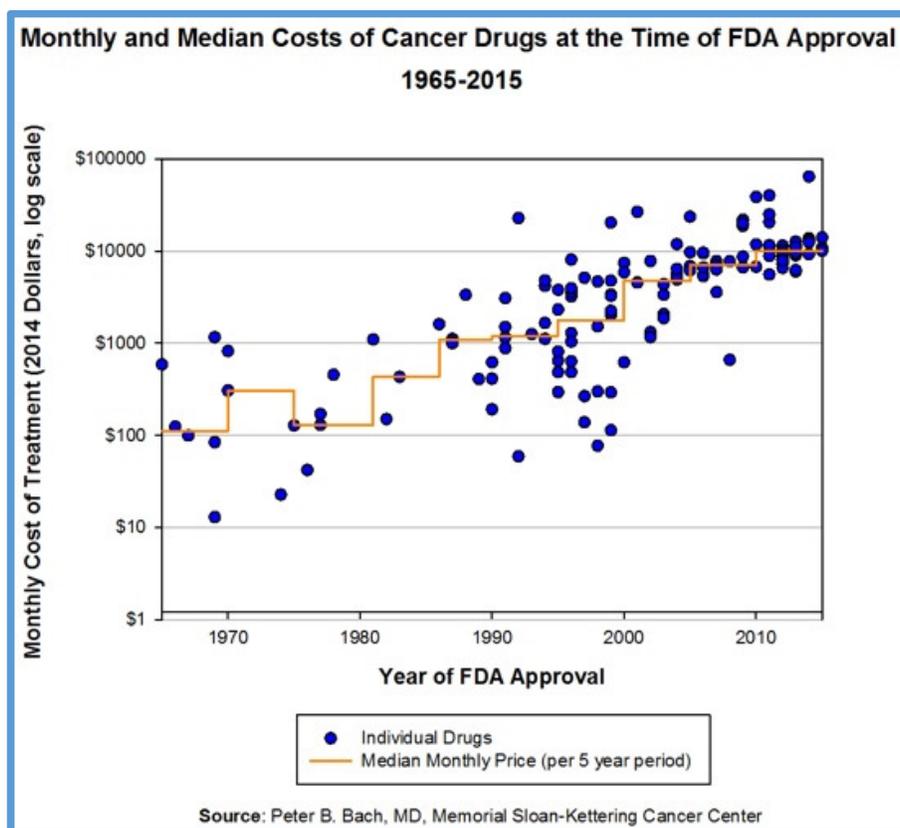


Figura 17: Mediana e costo individuale di farmaci oncologici approvati dalla FDA tra il 1965 al 2015.

Inoltre si è osservato negli anni un cambio di tendenza nel *drug discovery*, ossia da “un farmaco per più patologie” a “un farmaco per una patologia”³³ (Fig.17). L’apice di questo mutamento è rappresentato dall’immissione in commercio di alcune SMI, piccole molecole di sintesi chimica capaci di inibire selettivamente specifici *pathway* cellulari. Per avere un’idea della loro iperspecialità basti pensare che alcune di esse sono state sviluppate esclusivamente per inibire recettori che presentavano una determinata mutazione. Tipici esempi sono l’Imatinib, ideato razionalmente e diretto specificatamente contro la proteina anomala (Bcr/Abl) nelle leucemie linfatiche croniche e il Cobimetinib che viene utilizzato nel melanoma esclusivamente in presenza di mutazioni BRAF

³³ I farmaci oncologici in Italia: innovazione e sostenibilità economica

V600E o V600K. Tuttavia con l'avvento nei nuovi anticorpi monoclonali immunologici si sta osservando un'inversione di questa tendenza. Infatti tali anticorpi sono diretti non verso uno specifico tumore ma bensì mirati alla de-soppressione che diversi tipi di tumori operano sul sistema immunitario dei pazienti.

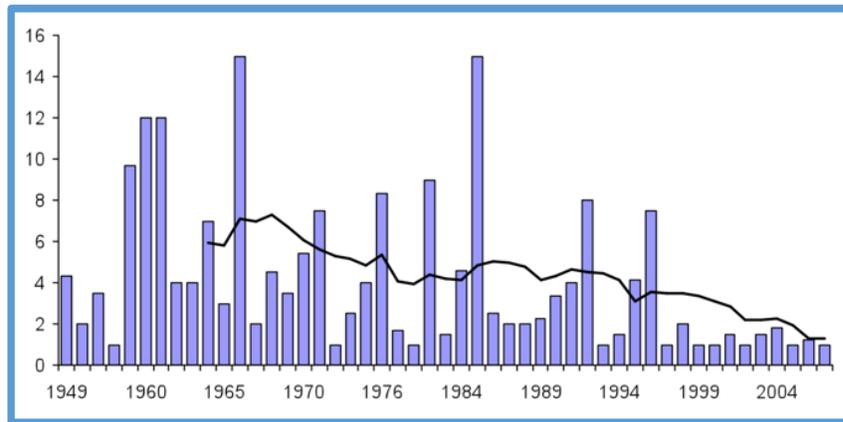


Figura 18: Numero medio di indicazioni terapeutiche per farmaco oncologico (barre) e trend decennale (linea)

Ad oggi gli anticorpi monoclonali disponibili per uso oncologico sono 24 di cui solo 3 immunomodulanti³⁴:

Ado-trastuzumab emtansine	Dinutuximab	<u>Pembrolizumab (Anti PD-1)</u>
Alemtuzumab	Ibritumomab tiuxetan	Pertuzumab
Bevacizumab	<u>Ipilimumab (Anti CTLA-4)</u>	Ramucirumab
Blinatumomab	Necitumumab	Rituximab
Brentuximab	<u>Nivolumab (Anti PD-1)</u>	Siltuximab
Cetuximab	Obinutuzumab	Tocilizumab
Daratumumab	Ofatumumab	Tositumomab
Denosumab	Panitumumab	Trastuzumab

Al congresso dell' *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* per il terzo anno consecutivo, gli anticorpi immunomodulanti hanno rappresentato l'argomento di maggiore interesse. Gli analisti sostengono che questi prodotti avranno un ruolo predominante nell'evoluzione del mercato fino alla fine di questo decennio. Previsioni condivise sostengono che il Nivolumab genererà vendite per 6,2 bilioni di dollari, il Pembrolizumab per 3,6 bilioni di dollari entro il 2020. Si stima anche che i prodotti non ancora sul mercato MPDL3280A di Roche e MEDI4736 di AstraZeneca (entrambi anti

³⁴ <http://www.mycancergenome.org/content/molecular-medicine/overview-of-targeted-therapies-for-cancer/>

PD-L1) venderanno per 2 e 1,5 bilioni di dollari rispettivamente. Il Rituximab, il Bevacizumab si stima che apporteranno ancora 2,1 bilioni dollari di vendite.³⁵ Oltre a nuovi prodotti che verranno lanciati nei prossimi anni, diverse aziende farmaceutiche sono orientate al lancio di combinazioni di farmaci per una determinata patologia, come ad esempio la combinazione Nivolumab-Ipilimumab nel melanoma metastatico.³⁶ Inoltre molte aziende stanno chiedendo l'autorizzazione all'immissione in commercio per indicazioni diverse da quelle originali, come ad esempio l'Atezolizumab, che risulta in sperimentazione per 7 indicazioni diverse e 4 combinazioni (Fase III).³⁷

Dal 2000, il prezzo medio di un nuovo farmaco oncologico è aumentato dai 5-10.000 \$ ai 120.000 \$ all'anno e su 12 farmaci approvati nel 2012, 11 avevano un costo superiore ai 100.000 \$. Il prezzo delle terapie oncologiche è destinato a aumentare ulteriormente anche nei prossimi anni. Attualmente sono presenti 300 anticorpi monoclonali in sviluppo. Con questo tasso di crescita si stima che il mercato degli anticorpi monoclonali crescerà fino a toccare i 97 bilioni di dollari nel 2017 e 125 bilioni di dollari nel 2020³⁸ mentre quello dei farmaci biologici passerà dai 234 bilioni di dollari del 2014 ai 386 stimati per il 2017³⁹. Queste previsioni di spesa per i nuovi farmaci fanno sì che la percezione di accessibilità sia bassissima e che il costo di tali farmaci non sia sostenibile dai cittadini. In contesti in cui i cittadini sono chiamati a pagare direttamente le cure (i.e. U.S.A.) queste previsioni suscitano forti preoccupazioni al punto che è stata lanciata da parte del Dott. Kantarjian Hagop (Anderson Cancer Center) una petizione su Internet per protestare contro il costo elevato di farmaci oncologici salvavita.⁴⁰ Inoltre, il professor Leonard Salz Memorial Sloan Kettering Cancer Center propone che ci debba essere un limite o tetto massimo per le terapie.⁴¹

In Italia, la situazione appare preoccupante allo stesso modo dati i diversi problemi che affliggono la sanità italiana.

Come afferma il Prof. Stefano Cascinu (ex-presidente AIOM):

“L'accesso alle terapie innovative è un grande problema, che non riguarda solo l'agenzia regolatoria italiana, ma anche l'EMA. Non disponiamo di risorse illimitate: quindi l'innovazione

³⁵ <http://www.firstwordpharma.com/node/1287604?tsid=17#axzz3bj8h6100>

³⁶ <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm465274.htm>

³⁷ http://www.roche.com/research_and_development/who_we_are_how_we_work/pipeline.htm

³⁸ The therapeutic monoclonal antibody market-BioProcess Technology Consultants, Inc.; Woburn, MA USA

³⁹ <http://www.bccresearch.com/market-research/biotechnology/biologic-therapeutic-drugs-markets-bio079b.html>

⁴⁰ https://www.change.org/p/secretary-of-health-and-human-services-protest-high-cancer-drug-prices-so-all-patients-with-cancer-have-access-to-affordable-drugs-to-save-their-lives?recruiter=239495071&utm_source=share_petition&utm_medium=email&utm_campaign=share_email_responsive

⁴¹ <http://www.curetoday.com/publications/cure/2015/immunotherapy/considering-cost-whats-an-immunotherapy-worth>

deve essere veramente tale, altrimenti non sarà più possibile per il sistema affrontare il costo delle nuove terapie”.

In questo scenario già difficile si inserisce la modifica del Titolo V della Costituzione, che puntava ad un federalismo solidale, ma ha finito invece per generare una deriva regionalista, con 21 differenti sistemi sanitari dove l'accesso a servizi e prestazioni sanitarie è profondamente diversificato e iniquo. Inoltre, una complicazione soprattutto nostrana è la lungaggine burocratica che concerne le tempistiche di inserimento di nuovi farmaci in prontuario. La media europea di inserimento è di qualche mese (tre o quattro circa), mentre l'Italia è stata in varie occasioni ai limiti del richiamo ufficiale da parte delle autorità europee proprio a causa di queste tempistiche dilatate. A questo punto, interviene il decreto Balduzzi (DL 158/2012), che contiene un indubbio vantaggio per i malati, perché stabilisce che i farmaci innovativi anticancro debbano essere resi immediatamente e automaticamente disponibili su tutto il territorio nazionale dopo la registrazione AIFA (senza che si dovesse attendere il loro inserimento nei prontuari terapeutici regionali e dunque abbreviando i tempi). D'altro canto l'articolo 12 comma 5 del Decreto lasciava prevedere l'odierno pasticcio, introducendo la nuova classe C(nn), dedicata appunto ai farmaci non ancora valutati da AIFA ai fini della rimborsabilità che possono però (su richiesta diretta alle case produttrici) essere acquistati e pagati direttamente dalle aziende ospedaliere.

Il Prof. Stefano Cascinu aggiunge:

“L'introduzione della classe C(nn) ha determinato diversi problemi, di fronte ai quali è necessario proporre soluzioni concrete. AIFA ha un ruolo rilevante, ma il legislatore dovrebbe modificare almeno una parte del decreto, perché i farmaci in classe C(nn) rappresentano un potenziale squilibrio e un'alterazione dei corretti rapporti tra i cittadini che abitano in Regioni diverse o che, all'interno della stessa Regione, accedono a strutture differenti. Non è tollerabile che permangano queste disuguaglianze.”

Inoltre aggiunge il Prof. Federico Spandonaro (C.R.E.A Sanità):

“La classe C(nn) doveva essere (in larga misura) uno strumento per fissare un limite ai tempi dell'AIFA: ma sarebbe stato forse meglio armarci di coraggio e affermare che dobbiamo dire “sì o no” ai farmaci innovativi entro 100 giorni”.

E continua:

“Il vero problema, a mio parere, in Italia è rappresentato dall'assenza di budget [...] Alla definizione del budget nazionale per l'oncologia si deve accompagnare un nuovo modello di assistenza, meno centrato sull'ospedale e più orientato a forme alternative. Il 30% dei pazienti con cancro muore in strutture ospedaliere destinate invece al contrasto di patologie acute”.

Infine solleva una questione chiave in questo scenario:

“La vera domanda di politica sanitaria che dobbiamo porci è: cosa va rimborsato?”

Quindi in altri termini, essendo impossibile soddisfare ogni richiesta, siamo di fronte a un esercizio di prioritizzazione. Per i farmaci innovativi, soprattutto quelli oncologici, la sostenibilità è davvero una questione centrale. Appare quindi di fondamentale importanza il ruolo dell'*Health Technology Assessment* (HTA) nella scelta di quali farmaci siano effettivamente validi e sostenibili all'interno di un sistema sanitario.⁴² Questo meccanismo infatti rappresenta la naturale evoluzione e certamente il miglior compromesso tra il rigido approccio costo-efficacia e il meno rigido “*pay by results*”. L' HTA rappresenta infatti uno strumento multidimensionale e multidisciplinare per l'analisi delle implicazioni medico-cliniche, sociali, organizzative, economiche, etiche e legali di una tecnologia attraverso la valutazione di più dimensioni quali l'efficacia, la sicurezza, i costi, l'impatto sociale e organizzativo.

⁴² Atti del congresso “Farmaco e sostenibilità nella cura del paziente oncologico. Sistema sanitario, medici e pazienti a confronto” Roma, 30 gennaio 2014

6. INNOVAZIONE E SOSTENIBILITA'

Oggi l'oncologia può contare sull'apporto delle più importanti evoluzioni della *target therapy*, ed è riuscita meglio di altre discipline a inglobare i risultati delle ricerche sulla genomica, sulla proteomica, sulle mutazioni geniche, traslando i risultati dai *clinical trial* alla pratica clinica corrente. All'incremento delle conoscenze si è accompagnato un aumento dei costi di trattamento tale da metterne addirittura in discussione la sostenibilità economica. La criticità della sostenibilità economica in oncologia non è avvertita solamente dagli organi di governo (Agenzie del farmaco e *payers*), ma anche dagli esperti del settore; ad esempio in un recente articolo pubblicato su *Blood* nel 2013, oltre 100 dei maggiori esperti a livello internazionale nel trattamento della leucemia mieloide cronica, dichiarano di essere fortemente preoccupati dai costi di trattamento annuo superiori a 100.000 dollari degli ultimi tre farmaci immessi sul mercato statunitense.⁴³ Nel 2012, in un editoriale pubblicato sul *New York Times*, tre medici del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* spiegano la loro scelta di non avvalersi di un nuovo farmaco oncologico poiché, sulla base delle loro analisi, non offriva miglioramenti sufficienti a giustificare il prezzo astronomico, più del doppio rispetto alla terapia di riferimento già in uso per quella determinata patologia.

Qual è il “giusto” prezzo quindi di una terapia farmacologica? È giusto rimborsare un nuovo trattamento, a maggior ragione se sviluppato nell'ambito della cosiddetta “medicina personalizzata”, anche se ha un prezzo talmente alto da minare la sostenibilità per qualsiasi sistema sanitario?

Il governo dell'innovazione tecnologica e della sostenibilità economico-finanziaria è presente nell'agenda di tutti i sistemi sanitari. Se nel passato esistevano modelli molto diversi di regolazione di rimborsabilità e prezzo, la tendenza attuale è di focalizzare l'attenzione sulla coerenza tra impegno economico richiesto dai nuovi farmaci e valore (beneficio) aggiunto.

Prezzo e costo dei farmaci hanno a maggior ragione rilevanza nel nostro Paese, in cui il sistema sanitario è universalistico e solidale. Basti pensare che, secondo i dati del rapporto “L'uso dei farmaci in Italia (gennaio-settembre 2013)”⁴⁴, i medicinali rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale sono più dei 75% del totale.

⁴³ Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood* 2013; 121: 4439–4442.

⁴⁴ L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed (gennaio-settembre 2013).

Normalmente, la rimborsabilità in Italia si basa sul concetto del *value for money*, il quale prevede che il rimborso dell'innovazione viene concesso sulla base delle evidenze dei trial (efficacia attesa). Esistono dei criteri utilizzati per rapportare i costi e l'efficacia dei nuovi trattamenti con quelli di un farmaco già in uso per una specifica malattia. Ne è un esempio il RICE (rapporto incrementale costo efficacia) che viene calcolato per mezzo della seguente equazione:

$$\text{RICE} = \frac{(\text{costo per pz. trattato con A innovativo} - \text{costo per pz. trattato con B in uso})}{(\text{sopravvivenza per pz. trattato con A innovativo} - \text{sopravvivenza per pz. trattato con B in uso})}$$

in cui la sopravvivenza è espressa in anni e il RICE è espresso con le unità di costo per anno di vita guadagnato. Nelle analisi costo-utilità (ACU), gli anni di vita vengono sostituiti dai QALY (*quality-adjusted life year*, che corrisponde ad un "anno di vita aggiustato per la qualità della vita")⁴⁵ per cui l'equazione diventa:

$$\text{ACU} = \frac{(\text{costo per pz. trattato con A innovativo} - \text{costo per pz. trattato con B in uso})}{(\text{QALYs per pz. trattato con A innovativo} - \text{QALYs per pz. trattato con B in uso})}$$

in cui l'ACU è espresso con le unità di costo per QALY. Il QALY è l'indicatore che quantifica il beneficio nelle analisi costo/utilità.

La costo-efficacia rappresenta un utile parametro di riferimento per la valutazione del *value for money*, a fini decisionali per raccomandazioni generali, negoziazione di rimborsabilità e prezzo del singolo farmaco. Si tratta infatti dell'unico strumento di valutazione di impatto economico che integra la componente di costo e di beneficio in termini comparativi. L'uso della costo-efficacia e/o costo-utilità a fini decisionali viene associata in alcuni Paesi europei (ma non in Italia) alla definizione di valori-soglia di accettabilità del RICE, che se rispettati possono portare alla rimborsabilità del farmaco A (nuovo). Ad esempio, l'Inghilterra ha fissato il suo valore-soglia per singolo QALY compreso fra £ 20.000 e £ 30.000, pertanto un farmaco con un valore di QALY all'interno o al di sotto di questo *range* potrebbe essere sostenibile per il sistema sanitario e quindi ottenere la rimborsabilità.

È noto come i dati di *real life* possano però differire da quelli di studi sperimentali sia in termini di efficacia e rischio, sia di costi. L'effettivo dosaggio per ciclo e il numero di cicli possono infatti sensibilmente differire tra trial e *real life* e, nell'ambito della *real life*, tra paziente e paziente. Uno studio sulla costo-efficacia di epoetina alfa in pazienti nefropatici effettuato sulla base dei dati del

⁴⁵ Testa MA, Simonson DC (1996) Assessment of quality –of-life outcomes N. Engl J Med 15:335(7):521-2.

registro inglese per tali pazienti ha evidenziato, a partire dallo stesso modello utilizzato in una prima analisi basata su dati sperimentali, una costo-efficacia di circa £ 17.000 per QALY a fronte di più di £ 100.000 per QALY stimati a partire dai dati di trial.⁴⁶ La differenza è motivata da un sensibile abbattimento dei costi di trattamento per paziente e da un aumento della qualità di vita dei pazienti.

In campo oncologico, una delle caratteristiche purtroppo comuni ai nuovi farmaci biologici, insieme agli elevatissimi costi per trattamento, è la scarsa predittività della risposta clinica in termini di efficacia e di tollerabilità in condizioni di *real life*. È evidente quindi come un sistema di rimborsabilità basato sul concetto di costo/efficacia estrapolato da dati che non siano di *real life* rischia di minare seriamente la sostenibilità per il SSN che non può permettersi di farsi carico di fallimenti terapeutici a fronte di costi così elevati.

Per uscire da tale situazione l'AIFA ha ritenuto necessario individuare soluzioni e strategie basate sul concetto che un nuovo farmaco oncologico (o un'estensione delle indicazioni) va rimborsato solo se efficace nel singolo paziente, quindi sul criterio del pagamento condizionato al risultato (*performance linked reimbursement*), in modo tale da giustificare gli elevati costi di trattamento con un risultato clinico reale e rendere così sostenibile il sistema.

6.1 Registro dei Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio (RFOM)

Dalla necessità di individuare e garantire un *trade-off* tra innovazione e sostenibilità economica nasce in Italia il 27 marzo 2006 il Registro dei Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio (RFOM) e ad esso associato le procedure di *share scheme* (quali *risk sharing*, *cost sharing* e *pay by-results*). Adottando questo tipo di approccio, il SSN permette/garantisce l'uso del farmaco sulla base delle evidenze scientifiche ottenute dai trial clinici prima ancora che ne vengano approvati rimborsabilità e prezzo. Questi ultimi verranno definiti a livello nazionale sulla base delle evidenze scientifiche *real-life* e paziente per paziente. In prima istanza quindi la decisione sull'acquisto del farmaco viene presa a livello locale, non essendovi, a differenza di altri paesi, un fondo specifico nazionale per la copertura di tali acquisti (i.e. *Cancer Fund* inglese), con il rischio di una frammentazione del sistema e di una differenziazione nell'accesso. Inoltre, non essendo definite le condizioni di prezzo e rimborso a livello nazionale, l'eventuale accesso avviene sulla base di prezzi di acquisto negoziati sempre a livello locale, con possibili differenziazioni basate sulle disponibilità di budget e un maggiore potere contrattuale da parte delle aziende farmaceutiche: per questo motivo

⁴⁶ Remák E, Hutton J, Jones M, et al. Changes in cost-effectiveness over time. The case of Epoetin Alfa for renal replacement therapy patients in the UK. *Eur J Health Econ* 2003; 4: 115–121.

in alcuni casi (ad esempio per Pertuzumab) sono stati raggiunti accordi che prevedono la copertura da parte delle imprese dell'eventuale differenza tra prezzo negoziato a livello locale e prezzo successivamente negoziato in AIFA.

Nella figura 1 viene sinteticamente riassunta la metodologia e la procedura di attivazione del Registro di monitoraggio e dell'adozione della procedura di *share scheme*. Per prima cosa, si cerca di assicurare l'appropriatezza terapeutica facendo in modo che la prescrizione si riferisca esattamente all'indicazione autorizzata e eventualmente da rimborsare. Per far ciò, sono state introdotte procedure cliniche ben definite che prevedono l'utilizzo di specifiche schede di arruolamento dei pazienti per i diversi tipi di patologia. Una volta arruolato il paziente e iniziata la cura, segue una fase di *follow-up* del trattamento e infine una scheda di fine trattamento per individuare i pazienti *responders*, le cui cure saranno rimborsate all'azienda dal SSN, e i *non responders* i cui costi di trattamento saranno totalmente o in parte a carico dell'azienda farmaceutica sulla base degli accordi di *share scheme* presi. Si crea così una effettiva correlazione fra efficacia reale del farmaco e rimborso dello stesso da parte del SSN, pertanto l'adozione dei Registri e delle procedure di *share scheme* non hanno costituito un atteggiamento riduttivo o di razionamento ma un metodo per rendere l'innovazione più sostenibile.

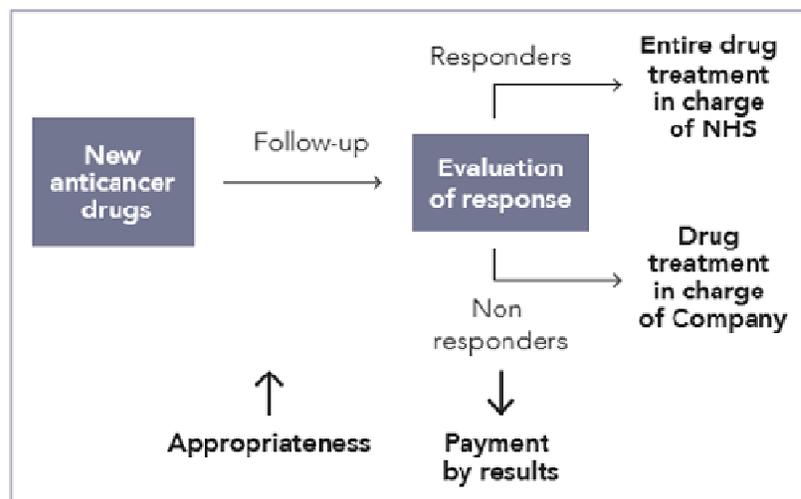


Figura 19: Metodologia e procedura del Registro di Monitoraggio e *share scheme*.

I dati dei Registri e delle procedure di *share scheme* da marzo 2006 a febbraio 2014, indicano che su 76 farmaci con Registro di monitoraggio AIFA, 40 sono farmaci oncologici, di cui 29 con procedura di *share scheme*.

Il farmaco in questo nuovo modello va rimborsato solo se efficace nel singolo paziente. Il rimborso avviene sulla base di determinati accordi previsti nello *share scheme* che possono essere divisi in tre tipi: il *risk sharing* (RS), il *cost sharing* (CS) e il *payment by results* (PbR).

6.2 Share scheme di rimborsabilità

Il *risk sharing* è una vera e propria condivisione del rischio in cui l'azienda si fa carico del 50% dei costi di trattamento dei pazienti *non responders* al *follow-up*. Questo tipo di procedura risulta essere la meno incidente dal punto di vista del contenimento costi per il SSN e la meno legata al concetto di pagamento condizionato dal risultato.

Il *cost sharing* prevede invece che l'azienda si faccia carico del 50% dei costi di tutti i pazienti (*responder* e non) fino al *follow-up*. In pratica, è una procedura che non prevede una condivisione del rischio ma prevalentemente dei costi indipendentemente dal risultato clinico. Il CS si applica nei casi in cui la predittività clinica di risposta al farmaco è estremamente bassa.

Il *payment by results* è la procedura che meglio rappresenta la condivisione del rischio e che meglio si applica alle terapie oncologiche a bersaglio molecolare, ovvero nei casi di disponibilità di *biomarkers* o comunque di indicazioni per sottogruppi di pazienti che devono/possono essere ben individuabili dal punto di vista clinico/molecolare al momento dell'arruolamento. Tale procedura prevede che l'intero costo del trattamento sia a carico dell'azienda nel caso di pazienti *non responders* al *follow-up*. In questo tipo di accordo, gli scambi di denaro tra produttore e SSN vengono in genere ricondotti alla modalità del *payback*; in altre parole, a scadenze regolari l'industria produttrice viene chiamata a restituire l'importo per tutti quei pazienti trattati che non abbiano mostrato risposta alla predeterminata valutazione di esito e per i quali il SSN ha, comunque, reso disponibile il farmaco.

I dati relativi ai Registri di Monitoraggio e agli *share scheme* mostrano come siano 30 i Registri con PbR, 17 con CS e 2 con RS per 49 indicazioni relative a 29 farmaci in oncologia.

Il *payment by results* è chiaramente indirizzato alla gestione dell'innovazione terapeutica di avanguardia, come nel caso dei farmaci oncologici biologici. In molti di questi casi l'intervento terapeutico innovativo è sostenuto da evidenze di efficacia ancora premature e sulla base dei dati provenienti dai trial clinici. Utilizzando quindi il *value for money* tradizionale, in cui il rimborso dell'innovazione viene concesso sulla base delle evidenze di efficacia attesa (trial), ci potrebbe essere il rischio che il farmaco venga approvato con troppa celerità e ciò potrebbe avere conseguenze negative estremamente rilevanti poiché il SSN sarebbe chiamato a pagare subito, senza che vi sia certezza dell'efficacia reale. Il *payment by results* introduce di fatto una importante

distinzione tra efficacia attesa ed efficacia reale, proponendo invece di verificare caso per caso che il beneficio si realizzi nei singoli pazienti via via trattati (efficacia reale, appunto).

In Italia, il *payment by results* è stato introdotto nella gestione di alcuni farmaci oncologici raggruppati nella categoria AIFA-ONCO (i.e. trastuzumab, bevacizumab, cetuximab). Per alcuni di questi farmaci è stato concordato di pagare i primi cicli terapeutici nella misura del 50% del costo pieno (*cost sharing*) e di eseguire una valutazione della risposta alla fine dei primi cicli terapeutici per definire, caso per caso, i pazienti *responders* e quelli *non responders*. Nel caso dei *responders* il SSN si fa carico dell'intero costo dei cicli terapeutici successivi; viceversa, nei casi dei *non responders*, la terapia successiva alla valutazione è interamente a carico del produttore (PbR).

6.3 Criticità nei Registri di Monitoraggio e share scheme

Uno degli elementi più critici nell'ambito delle procedure di *share scheme* è la determinazione del tempo di *follow-up* in cui va valutata da parte dell'oncologo nel singolo paziente la condizione di *responder* o *non responder*. Qualora il tempo di *follow-up* sia troppo breve viene incrementata la quota dei pazienti *responders*, se invece il tempo di *follow-up* è troppo prolungato diventa preponderante la quota dei pazienti *non responders*. Il *timing* dei controlli di *follow-up* può rispecchiare quello applicato nel trial sperimentale o essere rapportabile alle procedure comunemente applicate nella pratica clinica ospedaliera. In linea di massima, la pratica clinica prevede controlli più rilassati nel tempo (ad esempio trimestrali) rispetto alle sperimentazioni, poiché in quest'ultimo caso effettuare ristadiazioni molto frequenti (ad esempio ogni 6–8 settimane) è essenziale per cogliere differenze piccole. L'utilizzo di un *timing* di *follow-up* simile a quello della comune pratica clinica risulta essere di più facile applicazione, poiché i medici non devono cambiare il proprio modo di agire ed è rispettoso dei principi generali di terapia oncologica, che è opportuno salvaguardare a meno che fondate ragioni scientifiche suggeriscano di modificarli. Oltretutto, poiché la pratica clinica prevede prevalentemente meno ristadiazioni rispetto agli studi sperimentali, far prevalere le sue regole serve anche a evitare un sovraccarico di esami con costi umani ed economici che non sarebbero giustificati.

L'AIFA, per definire il tempo di follow-up di ogni singolo farmaco, utilizza la curva di Kaplan-Meier, assumendo come tempo di *follow-up* il tempo della mPFS (*median Progression-Free Survival*) della terapia di riferimento (controllo), andando così ad esprimere l'effetto incrementale di PFS del nuovo farmaco rispetto al controllo. Tale valore viene ponderato per la durata del trattamento, sulla base della curva di curva TTOT (*time to off-treatment*) della Kaplan-Meier.

Altro aspetto estremamente critico nell'adozione degli *share scheme* è l'individuazione di quali sono gli *endpoint* da utilizzare al momento del *follow-up* per discernere fra farmaco efficace e non e quindi fra paziente *responder* e non al fine di valutarne o meno la rimborsabilità.

Il significato e il valore degli *endpoint* rappresentano quindi materia di notevole interesse, declinabile da punti di vista diversi, come ad esempio quello del paziente o del medico o del ricercatore o delle agenzie regolatorie, per queste ultime con la duplice articolazione della registrazione e della rimborsabilità. Nel 1996, l'Associazione Americana di Oncologia Clinica (*American Society of Clinical Oncology* - ASCO) ha chiaramente distinto gli *endpoint* primari in due categorie: i *cancer-endpoints* che comprendono l'attività del trattamento contro la malattia, vale a dire la risposta obiettiva, la durata della risposta, il tempo alla progressione, la sopravvivenza libera da progressione, la sopravvivenza libera da malattia; i *patient-endpoints* che misurano un beneficio per il paziente vale a dire la sopravvivenza, la qualità della vita e la tossicità.

Per quanto concerne i *cancer-endpoint*, vi sono varie opzioni per definire se un farmaco è efficace e quindi rimborsabile tra cui valutare come esito positivo il caso di un paziente che a seguito di un trattamento ottenga una riduzione delle dimensioni delle masse tumorali che, in linea di principio, viene considerata come misura diretta e obiettiva dell'attività del farmaco contro la malattia. In linea di massima comunque, l'*endpoint* considerato rilevante è la sopravvivenza. Il prolungamento minimo di sopravvivenza considerato utile ai fini della rimborsabilità è però spesso maggiore rispetto ai risultati ottenuti con i nuovi farmaci negli ultimi anni.

La difficoltà nella rilevazione e raggiungimento degli *endpoint* primari ha portato alla ricerca di *endpoint* sostitutivi, definiti *endpoint* "surrogati" dei dati di efficacia. La metodologia necessaria per validare in maniera affidabile un *endpoint* surrogato è molto complessa e si basa prima di tutto sui criteri puntualizzati nel 1989 da Ross Prentice.⁴⁷ Secondo questi criteri è necessario avere a disposizione diversi studi in cui siano noti sia i dati di sopravvivenza sia quelli dell'*endpoint* surrogato e in cui si possa verificare che: il trattamento produce una differenza di sopravvivenza, il trattamento produce una differenza nell'*endpoint* surrogato, non vi è ulteriore effetto del trattamento sulla sopravvivenza dopo aver corretto per il suo effetto sull'*endpoint* surrogato. Quali *endpoint* surrogati della sopravvivenza (*cancer-endpoint*) sono stati proposti la risposta clinica, la durata della risposta e principalmente la PFS. La PFS viene sempre più spesso accettata dalla FDA e da EMA per l'approvazione di farmaci iscritti al registro dei Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio perché l'interruzione della progressione tumorale interviene piuttosto presto ed è comprensibilmente ipotizzato che nel tempo possa tradursi in una riduzione delle dimensioni di una massa tumorale, riduzione che è considerata un *endpoint* primario che dimostra l'effettiva efficacia

⁴⁷ Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: Definition and operational criteria. *Stat Med* 1989; 8: 431-440.

del farmaco sul tumore. Inoltre, in molti casi una stabilizzazione di malattia si può accompagnare a una riduzione dei sintomi e configurare quindi un effetto globalmente positivo per il paziente; infine si tende ad accontentarsi di una stabilizzazione di malattia nei casi in cui vi è la mancanza di alternative terapeutiche più efficaci. Per questi motivi, sembra più ragionevole utilizzare l'assenza di progressione come indicatore utile ai fini della rimborsabilità.

Quali *endpoint* surrogati nella qualità della vita (*patient-endpoint*) sono state proposte la risposta clinica e il sempre più utilizzato *clinical benefit*. Esso è costituito dalla combinazione di più parametri: soggettivo del paziente (valutazione del dolore su scala VAS), obiettivo (consumo di analgesici in dosi equivalenti di morfina e peso corporeo), misto soggettivo-oggettivo del medico (*performance status*). L'uso su larga scala del *clinical benefit* può essere visto, in senso positivo, come segno di iniziale attenzione degli oncologi ai problemi soggettivi dei pazienti; un'interpretazione più pessimistica lo identifica come "scorciatoia" di *by pass* della valutazione della qualità di vita per la giustificazione di interventi sanitari altrimenti non sufficientemente validati.

La validazione degli *endpoint* surrogati è specifica per la fase della malattia, farmaco o classe farmacologica e tipologia di pazienti in cui viene utilizzata e ciò ne limita sensibilmente l'utilità nel definire la correlazione tra efficacia terapeutica e farmaco, tanto più quanto maggiore è il grado di innovatività del trattamento stesso.

É indubbio che un farmaco in grado di prolungare la sopravvivenza ha un sicuro valore e richiede di essere preso in considerazione dal medico e dal SSN, però è anche vero che allo stato attuale la maggior parte dei nuovi trattamenti (anche nelle categorie più innovative) non produce rilevanti vantaggi in termini di sopravvivenza se rapportati ai precedenti e meno costosi trattamenti standard. Ad esempio uno studio condotto dai dottori Sobrero e Bruzzi ha messo in luce come in pazienti oncologici il beneficio mediano ottenuto in seguito a trattamenti terapeutici innovativi (compresi i farmaci biologici) corrisponda in valori assoluti a 2,7 mesi di prolungamento della PFS e a 2 mesi di prolungamento della sopravvivenza, quindi di dimensioni estremamente modeste.⁴⁸

In questi casi la qualità della vita, misurata attraverso strumenti autocompilati dai pazienti (cosiddetti *patient reported outcomes* - PRO), può o deve assumere un valore rilevante ai fini delle decisioni terapeutiche e regolatorie. Tuttavia, è un dato di fatto che la qualità di vita non è quasi mai considerata tra i motivi che conducono a decisioni regolatorie in oncologia.⁴⁹

⁴⁸ Sobrero A, Bruzzi P. Incremental advance or seismic shift? The need to raise the bar of efficacy for drug approval. J Clin Oncol 2009; 27: 5868–5873.

⁴⁹ Owens J. Determining drugability. Nat Rev Drug Disc 2007; 6: 187.

Questo è dovuto al fatto che, se da una parte sembra che i pazienti accettino un trattamento contro il cancro anche in cambio di benefici minimi⁵⁰, è purtroppo altrettanto vero che a causa del costo crescente e all'alta incidenza dei tumori, i farmaci innovativi che producono benefici di modesta entità rappresentano un rischio per la sostenibilità economica e quindi per la comunità.

Inoltre, è del tutto chiaro che se si vuole far sottendere la rimborsabilità di un farmaco al suo effetto reale, purtroppo bisogna necessariamente affidarsi alle misure di attività del farmaco contro la malattia. Si tende quindi ad utilizzare valutazioni come esami radiologici e clinici dell'effetto di un trattamento sulle dimensioni di un tumore o sul quadro clinico a breve termine.

⁵⁰ Simes RJ, Coates AS. Patient preferences for adjuvant chemotherapy of early breast cancer: How much benefit is needed? J Natl Cancer Inst Monogr 2001; 30: 146–152.

7. CONCLUSIONI

Preso atto che la terapia con farmaci biologici richiede cospicuità di risorse economiche e tenuto conto dell'alta incidenza delle patologie tumorali in Italia, viene da sé come i costi per tali cure applicate a tutti i pazienti oncologici siano insostenibili dal SSN. Ma come discriminare sull'impiego di farmaci innovativi tra persona e persona? È eticamente corretto applicare criteri di scelta selettivi per la prescrizione di una terapia 'più efficace' ma 'troppo costosa'?

Nel decidere l'efficacia di una terapia, a parità di effetti sulla salute, prima dell'avvento dei farmaci biologici si sceglieva spesso il farmaco che consentiva una vita migliore. La grande attenzione dedicata alla qualità della vita dalla metà degli anni Novanta derivava in parte dalla sensazione di aver raggiunto una specie di limite nei risultati che potevano essere ottenuti in termini di riduzione della mortalità o di prolungamento della sopravvivenza con le cure che si avevano a disposizione.

La qualità della vita risulta essere un parametro alquanto soggettivo se si considera che ognuno vive la malattia in modo diverso, in base alla propria storia, alla propria condizione, al tipo di malattia, e per questo le conseguenze della perdita della salute possono essere estremamente variabili. Di qui la necessità di una definizione tecnica dell'idea di 'miglioramento della qualità della vita' (*Quality of Life*, QoL), emersa con evidenza quando, nel 1996, l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) l'ha inserita, insieme alla sopravvivenza e alla tossicità, nella lista dei cosiddetti *hard endpoint*, cioè di quegli elementi che si devono assolutamente considerare nel giudicare l'efficacia di un farmaco, e che possono essere di per sé motivo per una sperimentazione clinica.

In linea di massima gli strumenti che misurano la QoL sono questionari, generalmente imposti dalla stessa azienda farmaceutica, che pongono domande su come il paziente percepisce la propria condizione rispetto ad aspetti fisici della vita (per esempio la capacità di camminare, di salire le scale, di svolgere lavori), o ad aspetti psicologici, sociali ed economici.⁵¹ Nella maggior parte dei casi, però, è il medico in prima persona che pone la stessa tipologia di quesiti al paziente nel corso delle visite di routine, al fine di valutare eventuali progressi correlabili al trattamento terapeutico.

Con l'avvento dei farmaci biologici, universalmente ritenuti meno tossici rispetto alla chemioterapia tradizionale (e quindi più positivi per la QoL) e responsabili del progressivo allungamento della sopravvivenza dei malati, l'attenzione viene rivolta nuovamente alle guarigioni o comunque alla possibilità di guadagno in anni di vita. Per questo è più difficile che in questi ultimi anni la QoL sia un obiettivo primario degli studi: il più delle volte è un obiettivo secondario, il cui risultato può comunque assumere importanza notevole laddove, per esempio, non si identifichino differenze in

⁵¹ Più qualità della vita, 2013, Fonte AIRC.

termini di sopravvivenza tra un tipo di cura e l'altra.

Tuttavia, al giorno d'oggi, la maggior parte dei nuovi trattamenti non produce rilevanti vantaggi in termini di sopravvivenza se rapportati ai precedenti e meno costosi trattamenti standard. Si parla, infatti, di una mediana pari a 2,7 mesi di prolungamento della PFS e 2 mesi di prolungamento della sopravvivenza.

Ciò potrebbe in parte giustificare l'esito del nostro sondaggio secondo cui il miglioramento della qualità della vita è al primo posto tra i criteri di scelta che un medico prenderebbe in considerazione al momento della prescrizione di un trattamento a base di farmaci biologici. Seguono la minimizzazione dei danni a lungo termine, soprattutto se comparati con gli effetti indotti dalla chemioterapia, e la condizione clinica del paziente, in termini di appropriatezza della terapia. Secondo la maggioranza dei medici intervistati uno dei principali fattori che giustificerebbe il costo sostenuto nell'utilizzo dei farmaci biologici è proprio la riduzione della comparsa degli effetti collaterali a lungo termine, al pari dell'aumento della sopravvivenza e del miglioramento della qualità della vita.

È importante sottolineare però che un mese di vita o tre non hanno lo stesso significato per ogni patologia e per ogni situazione. Un farmaco biologico innovativo che aumenta di un mese o tre mesi la sopravvivenza per il carcinoma della mammella (per il quale i dati di sopravvivenza sono già molto buoni) non dà un vantaggio significativo e quindi gli elevati costi di questo trattamento non sarebbero giustificabili. Al contrario, è diverso se un farmaco innovativo aumenta di due mesi la sopravvivenza in un sarcoma per il quale l'aspettativa di vita è molto breve. Ad esempio, per il carcinoma metastatico del colon si è avuto per molti anni solo un medicinale, che portava la sopravvivenza da 6-8 mesi fino a 11. Alla fine degli anni '90 sono stati introdotti due medicinali che aggiungevano 3 mesi ciascuno. Se si considerano singolarmente è una cosa, ma se i 2 farmaci vengono somministrati in successione è un'altra, perché la sopravvivenza aumenta di molto. Un malato di carcinoma del colon metastatico alla fine degli anni '90 viveva in media i 12 mesi, oggi ne può vivere 30. In questo caso, quindi gli elevati costi dei trattamenti innovativi sarebbero giustificati da un aumento del periodo di sopravvivenza di quasi 3 volte.

Pertanto, le caratteristiche della patologia dovrebbero costituire un criterio importante al momento della prescrizione di una terapia a base di chemioterapici tradizionali o farmaci biologici, come emerge anche dal nostro sondaggio rivolto ai medici. Davanti alla possibilità di più approcci terapeutici, infatti, ben il 40% degli intervistati userebbe come criterio discriminativo per la scelta del farmaco da utilizzare il tipo di patologia in esame, mentre il 53% prenderebbe in considerazione la tipologia di paziente. In particolare, un dato rilevante che si evince dai risultati del sondaggio è relativo all'importanza che l'età del soggetto sottoposto al trattamento riveste nella scelta della

prescrizione di una terapia biologica; a tal proposito ci si aspetta che, a parità di patologia e di stadiazione della malattia, si tratti di un criterio legato esclusivamente alle peculiarità del quadro clinico in età senile (*compliance* del paziente, comorbidità, eventuali politerapie,...) piuttosto che alle aspettative di vita che un paziente anziano potrebbe avere rispetto ad un soggetto più giovane. La scelta del trattamento farmacologico nel paziente anziano è un intervento di estrema responsabilità umana e sociale e di elevata complessità tecnica: il medico che la compie deve saper modulare le proprie conoscenze in ragione dei differenti obiettivi di cura. Questi possono essere il rallentamento della storia naturale della malattia e quindi il prolungamento della vita (agendo sui meccanismi biologici che determinano l'evoluzione strutturale di organi e tessuti), un effetto sull'autonomia, o ancora il controllo dei sintomi (che permette una miglior qualità di vita). Probabilmente la definizione dell'*outcome* deve dipendere anche dalle scelte del paziente, compiute sulla base delle indicazioni di un medico capace di dialogare in scienza e coscienza con chi spesso è privo delle necessarie informazioni tecniche e della serenità psicologica per arrivare ad interpretarne le opzioni di fondo, a valutare le conseguenze sulla qualità della vita delle possibili scelte e da qui, prendere una decisione. "Optare senza speranza di successo per l'aumento della durata della vita potrebbe sottrarre al paziente un trattamento che riduce la sofferenza, così come al contrario, optare per il controllo dei sintomi potrebbe impedire un trattamento importante *quoad vitam*. L'atto della cura è dunque un processo complesso che richiede "emozione e compassione, passione e pazienza, scienza e cultura".⁵²

In chiave di sostenibilità farmaco-economica, un dato interessante potrebbe essere quello emerso dal nostro sondaggio in relazione alla formazione medica. L'83% dei medici intervistati, infatti, vorrebbe essere maggiormente informato sull'argomento farmaci biologici. Da questo punto di vista, occorrerebbe una maggiore lungimiranza da parte del SSN il quale, investendo in formazione, avrebbe medici più aggiornati in grado di scegliere al meglio la cura farmacologica da somministrare nei diversi pazienti. In questo modo, si potrebbe ridurre sensibilmente la prescrizione inappropriata di farmaci estremamente costosi, con conseguente diminuzione di spesa superflua per il SSN.

Uno dei maggiori progressi negli ultimi anni è stata l'individuazione per i nuovi farmaci di marcatori (*biomarker*) per selezionare i malati a cui servono davvero, al fine di indurre un risparmio in termini economici e soprattutto una riduzione degli effetti collaterali per i pazienti che non ne beneficerebbero. Un esempio potrebbe rendere tutto più chiaro. Un paziente con adenocarcinoma

⁵² LA TERAPIA FARMACOLOGICA NELL'ANZIANO: LA QUALITÀ DELLA VITA Drugs and quality of life in the elderly 2014, Serchisu L. & Bellelli G., Giornale Italiano di Farmaco-economia e Farmacoutilizzazione, 6: 53-61.

del polmone trattato con la sola chemioterapia ha 12-13 mesi di sopravvivenza. Se però si trova la mutazione di un gene codificante per un fattore di crescita (EGFR), presente nel 15% dei casi, si può dare un farmaco per bocca che costa circa 2-3 mila euro al mese e si porta la sopravvivenza oltre i 20 mesi. Altro caso paradigmatico è quello del carcinoma della mammella avanzato. In questo caso gioca un ruolo importante un gene (Her2), espresso in circa il 20% dei casi. Per queste pazienti aggiungere al primo farmaco specifico per l'Her2 un secondo farmaco, migliora la sopravvivenza di ben 15 mesi. Anche in questo caso il costo aggiuntivo è di 2-3 mila euro al mese. Naturalmente anche questi test per la rilevazione di *biomarker* hanno un costo importante ma trascurabile a fronte del vantaggio che si avrebbe dall'appropriatezza nell'utilizzo dei farmaci biologici.

Tutte queste strategie potrebbero limitare la spesa per i farmaci biologici innovativi, congiuntamente agli strumenti già in uso da parte di AIFA. Il primo, come già detto, è l'istituzione di appositi registri che monitorano l'efficacia reale del farmaco nel tempo. Il secondo, legato al primo, è l'adozione di meccanismi di rimborso da parte dell'azienda farmaceutica al Servizio Sanitario in caso di fallimento parziale o totale delle terapie. In aggiunta, le Istituzioni potrebbero stabilire un limite sostenibile di costi per anno per ogni nuova terapia oncologica da introdurre nel sistema e, tenendo quella cifra come riferimento, fare le negoziazioni per il rimborso, come già avviene in altri Paesi europei, tra cui l'Inghilterra. Andrebbe stabilito in base a parametri che tengano conto del rapporto fra costo-beneficio di un nuovo farmaco in relazione a quello di altri farmaci esistenti con analoga indicazione, e che considerino la reale qualità di vita oltre che il tempo guadagnato (RICE). C'è però un rischio: l'introduzione di tetti specifici per aree terapeutiche rischia di creare competizioni fra pazienti (per esempio fra i malati di epatite C e quelli di tumore). Inoltre, per ottimizzare le risorse un indice che tenga conto di tempo e qualità della vita è utile, ma non sufficiente, perché per cogliere i benefici anche economici generati da una nuova terapia bisognerebbe verificare quanto risparmio effettivo si genera nel sistema. Per esempio: se una medicina fa risparmiare perché riduce la necessità di trapianti, si dovrebbe poi andare a rivedere l'organizzazione del sistema trapianti e la spesa correlata. Non si tratta di imprese facili, ma mettendo davvero bene in rete dati e risorse di un Sistema Sanitario come il nostro sarebbe possibile ottenere ottimi risultati. In ogni caso la nostra proposta di introdurre un limite preciso di riferimento garantirebbe risorse certe per i farmaci innovativi e consentirebbe una revisione del prontuario per sospendere dal rimborso quelli senza i requisiti minimi per restarvi.