

## Farmaci e sostenibilità del sistema: i 30 principi attivi a maggior prezzo e costo per il SSN in Italia

Il prezzo di un farmaco è l'aspetto che assume una connotazione negativa nell'immaginario collettivo. In effetti determinare un corrispettivo economico per remunerare il valore terapeutico di un medicinale è materia estremamente complessa sia sul piano tecnico, che su piano dell'etico e dell'equità sociale, ponendosi sul delicato confine tra scienza e morale.

Qual è il prezzo "giusto" di una terapia farmacologica? Se un nuovo trattamento, a maggior ragione se sviluppato nell'ambito della cosiddetta "medicina personalizzata", ha un prezzo talmente alto da risultare insostenibile per qualsiasi servizio sanitario, è giusto rimborsarlo? Questi e altri interrogativi accompagnano quotidianamente l'attività di alcune Agenzie regolatorie e sono emersi anche all'attenzione dell'opinione pubblica negli Stati Uniti a fronte dell'autorizzazione di Ivacaftor, il primo farmaco in grado di correggere un sottotipo di difetto genetico alla base della fibrosi cistica, il cui costo atteso per paziente si aggira intorno ad almeno [300.000\\$](#) all'anno. Tale scelta di prezzo da parte dell'azienda farmaceutica che detiene il brevetto per questo medicinale ha dato il via ad un dibattito molto acceso tra medici, pazienti e soggetti pagatori, che recentemente si è esteso anche all'Europa.

Nel 2012, in un editoriale pubblicato sul New York Times poi divenuto celebre, tre medici del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center [spiegarono le ragioni](#) che li hanno portati a non avvalersi di un nuovo farmaco oncologico che, secondo la loro analisi, non offriva miglioramenti sufficienti a giustificare il prezzo astronomico, pari a più del doppio rispetto alla terapia standard allora in uso.

Il tema del prezzo e del costo dei farmaci ha a maggior ragione rilevanza nel nostro Paese, in cui, a differenza degli Stati Uniti, esiste e "resiste" un sistema sanitario universalistico e solidale. Basti pensare che, secondo i dati del Rapporto "L'uso dei farmaci in Italia (gennaio-settembre 2013)", per una spesa farmaceutica complessiva che supera i 25 miliardi di euro, i medicinali rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale sono più dei 75% del totale.

"Le tendenze in atto nella farmaceutica sono note" commenta il Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del farmaco Luca Pani "siamo nell'era della medicina di precisione e il compito di un'agenzia regolatoria è di saper valorizzare l'innovazione per offrire ai cittadini farmaci innovativi ed efficaci valutandone in un contesto *real life* l'efficacia terapeutica e il rapporto rischio/beneficio e beneficio/costo, attraverso strumenti come i registri di monitoraggio e algoritmi di valutazione dell'innovatività".

"Nei prossimi mesi sul mercato italiano si affacceranno molecole innovative come gli anticorpi monoclonali per l'Alzheimer o, più a breve termine, le nuove terapie per l'epatite C" prosegue Pani "che hanno costi altissimi. Penso a Sofosbuvir, per il quale stimiamo un impatto economico, nell'ipotesi più conservativa, pari a circa 300 milioni di euro all'anno".

Ma quali sono i farmaci che costano di più? Esaminando i dati provenienti dall'Osservatorio sull'impiego dei medicinali è possibile stilare una "classifica" dei principi attivi in ordine decrescente di prezzo medio delle diverse confezioni commercializzate in Italia (tab. 1).

Il prezzo di un farmaco come un bene di consumo ha un *range* di variabilità enorme, che probabilmente non è riscontrabile in nessun altro ambito delle attività produttive. Basti pensare che passiamo da medicinali il cui prezzo per una confezione è inferiore ad 1€, a quello dei medicinali inseriti in questa classifica che arrivano ad essere superiori a 20.000€ (il prezzo più basso è di poco superiore ai 3.000€).

In questa top-30 trovate farmaci importanti sul piano terapeutico, innovativi e per il trattamento di malattie rare, oncologiche ed infettive.

In maggiore dettaglio, all'apice della classifica troviamo il Dexrazoxano è un farmaco utilizzato nel trattamento delle complicanze delle terapie antitumorali, ovvero negli "stravasi" che si verificano quando un farmaco oncologico viene somministrato fuori vena o fuoriesce dalla stessa. Il secondo posto è occupato da Treprostinil indicato nel trattamento di diverse condizioni patologiche, tra le quali l'ipertensione arteriosa polmonare (IAP), una malattia rara. In terza posizione il Canakinumab indicato nel trattamento delle sindromi periodiche associate alla Criopirina (CAPS), anche queste un gruppo di malattie genetiche piuttosto rare, l'Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica (SJIA) e l'artrite gottosa.

Scorrendo le altre posizioni troviamo l'Ibritumomab, un anticorpo monoclonale usato nella terapia dei linfomi, la Carmustina, usata per trattare diversi tipi di neoplasie, la Clofarabina indicato per i pazienti pediatrici affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA). Segue quindi un altro farmaco orfano, il Miglustat, indicato nel trattamento della malattia di Gaucher di tipo 1 e della sindrome di Niemann-Pick di tipo C. A seguire, indicato nel trattamento di un'altra malattia rara, neurodegenerativa e fortemente invalidante, il Tafamidis, per il trattamento dell'amiloidosi da transtiretina nei pazienti adulti affetti da polineuropatia sintomatica di stadio 1. Infine il Plerixafor che è un fattore di stimolazione delle colonie di granulociti (G-CSF) per la preparazione al trapianto autologo di cellule staminali.

Tuttavia è evidente che nella prospettiva di un SSN il prezzo di per sé non è sufficiente a comprendere la rilevanza in termini economici di un medicinale. Semplificando notevolmente il ragionamento, quale servizio sanitario potrebbe rifiutare di rimborsare un medicinale che ha un prezzo anche superiore a 20.000€ per il trattamento di una malattia rara che coinvolge per esempio al massimo 5 pazienti in tutta Italia? D'altronde nessun servizio sanitario sarebbe disponibile a sostenere un tale prezzo, anche per soli 5 pazienti, se il suo valore terapeutico è del tutto insufficiente.

<b>Tab. 1</b>	<b>Prezzo medio a carico del SSN</b>
1	DEXRAZOXANO
2	TREPROSTINIL
3	CANAKINUMAB
4	IBRITUMOMAB TIUXETANO
5	CARMUSTINA
6	TECNEZIO 99 MTC
7	CLOFARABINA
8	MIGLUSTAT
9	TAFAMIDIS
10	PLERIXAFOR
11	TELAPREVIR
12	IPILIMUMAB
13	TEMOPORFIN
14	LENALIDOMIDE
15	ACIDO ARSENIOSO
16	ECULIZUMAB
17	PROTEINA OSTEOGENICA
18	PALIFERMINA
19	VANDETANIB
20	DASATINIB
21	BIVALIRUDINA

22	NILOTINIB
23	EVEROLIMUS
24	SORAFENIB
25	CABAZITAXEL
26	ACIDO CARGLUMICO
27	AGALSIDASI BETA
28	PERTUZUMAB
29	SUNITINIB
30	USTEKINUMAB

Pertanto, più del prezzo unitario, la top-30 dei principi attivi a maggiore impatto sulla spesa del SSN è più significativa la classifica dei cicli di terapia farmacologica più costosa (tab. 2). Ai primi due posti in classifica si collocano il trastuzumab e l'adalimumab, due anticorpi monoclonali, il primo indicato nel trattamento del carcinoma mammario, il secondo nell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare e nella malattia di Chron nei pazienti pediatrici. Al terzo posto si colloca l'Etanercept, una proteina di fusione utilizzata nel trattamento di diverse patologie tra cui psoriasi e artrite reumatoide. Al quarto posto un altro anticorpo monoclonale, Rituximab, medicinale indicato in diverse condizioni patologiche tra le quali il trattamento del linfoma non-Hodgkin. Segue quindi l'Imatinib, il Glivec®, antesignano insieme ad altri medicinali delle cosiddette "target therapy", indicato nella terapia di alcuni tumori rari e in alcune forme di leucemia, che precede l'anticorpo monoclonale Bevacizumab, che agisce sulla crescita dei tumori bloccando i fattori che regolano lo sviluppo dei vasi sanguigni.

E' evidente che in questa seconda speciale classifica la parte più importante è svolta dai medicinali oncologici, degnamente affiancati da medicinali indicati nel trattamento delle infezioni da HIV, dell'anemia nell'insufficienza renale cronica, diabete, ipertensione polmonare, sclerosi multipla, vaccini, etc.

In questa classifica dei primi 30 principi attivi, si oscilla tra un massimo di spesa del SSN di oltre 240 milioni di euro all'anno ed un minimo di circa 60 milioni di euro all'anno. Si tratta di importi molto impegnativi sul piano della sostenibilità.

"AIFA ha accolto pienamente la sfida dell'innovazione" conclude Pani "basti pensare al lavoro compiuto rispetto ai 31 medicinali approvati dall'Agenzia Europea dei Medicinali nel 2012. [Ad oggi](#) 19 sono stati già valutati dall'AIFA (12 rimborsati e 7 non ammessi al rimborso per mancanza di documentazione sufficiente non a giustificare l'immissione sul mercato – che è quello che fanno EMA ed FDA – ma a consentirne la presa in carico economica dal nostro SSN), 5 sono in fase di valutazione, mentre per i restanti 7 le aziende non hanno ancora presentato la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e/o rimborsabilità a carico del SSN. Continueremo a lavorare per offrire ai pazienti italiani le terapie innovative in maniera tempestiva, ma il problema della sostenibilità delle cure esiste e richiede una risposta condivisa da parte di tutti gli *stakeholder* nella consapevolezza che questi sono i numeri e gli scenari che si prospettano davanti a noi."

<b>Tab. 2</b>	<b>Spesa SSN per principio attivo</b>
1	TRASTUZUMAB
2	ADALIMUMAB
3	ETANERCEPT
4	RITUXIMAB

5	IMATINIB MESILATO
6	BEVACIZUMAB
7	EMTRICITABINA/TENOFOVIR DISOPROXIL
8	LENALIDOMIDE
9	EPOETINA ALFA
10	EMTRICITABINA/EFAVIRENZ/TENOFOVIR DISOPROXIL
11	INFLIXIMAB
12	INSULINA GLARGINE
13	VACCINO PNEUMOCOCCICO SACCARIDICO CONIUGATO ADSORBITO
14	RANIBIZUMAB
15	INTERFERONE BETA 1A
16	BORTEZOMIB
17	BOSENTAN
18	RISPERIDONE
19	FATTORE VIII DI COAGULAZIONE DEL SANGUE UMANO DA INGEGNERIA GENETICA
20	DEFERASIROX
21	ACTIVATED EPTACOG ALFA
22	PEMETREXED DISODICO
23	INTERFERONE BETA 1A
24	VACCINO DIFTERICO/EPATITICO B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSICO ACELLULARE/POLIOMELITICO INATTIVATO/TETANICO
25	FINGOLIMOD
26	NATALIZUMAB
27	ATAZANAVIR
28	ENOXAPARINA
29	ECULIZUMAB
30	GLATIRAMER ACETATO