

Sostenibilità e nuovi farmaci antitumorali

Francesco Perrone¹

Looking for sustainability of new anticancer drugs.

Summary. Economic problems have been reported ever more frequently to affect the chance of cancer treatment, and financial toxicity has become a relevant issue in many countries, including the United States. Data are lacking for Europe, but the impressive cost of all new anticancer drugs is challenging European countries like Italy, where public health systems are based on solidarity and equity of access. The increasing cost of the new drugs cannot be justified by their efficacy, because the size of their benefit is frequently marginal and may have little clinical impact. In Europe, new strategies in the management of regulatory matters are required that take into consideration economic issues as one of the main aspect to establish the value of the new anticancer drugs.

Non la conosco, Nandita Khera. Ma credo che sia un buon medico. A Phoenix, in Arizona, ha in cura Ms R, una donna di 59 anni che da tre anni lotta contro un tumore della mammella. Ms R ha già speso di tasca sua 40.000 dollari, ha perso il lavoro e per far fronte alle spese ha dovuto prendere i soldi dal suo fondo pensione. Ms R è angosciata. Come farà quando il fondo pensione sarà esaurito? Dovrà vendere la casa? Dichiarare bancarotta? Ridurre le spese per il cibo per pagare i farmaci? Andare in un hospice? E quanto costa l'hospice? Nandita è in difficoltà. È probabilmente un buon medico, ma non sa rispondere a queste domande. In realtà, non avrebbe neanche immaginato che domande di questo genere le sarebbero state poste.

Nandita aveva in cura anche Mr M, un uomo di 38 anni, con una moglie, due figli ovviamente piccoli e una leucemia mieloide acuta. Per ricevere un trapianto allogenico, Mr M aveva speso tutti i soldi che aveva. Aveva anche perso il lavoro e l'assicurazione che gli veniva pagata dal suo datore di lavoro. Anche sua moglie ha perso il lavoro, purtroppo proprio quando c'è stata una recidiva della leucemia. Mr M ha scelto di non curarsi. Non voleva lasciare la moglie e i due figli sul lastrico.

Nandita è una provocatrice. Ha scritto sulla più importante rivista di oncologia degli Stati Uniti che non possiamo far finta di niente. E che, come siamo abituati a misurare e codificare la tossicità dei farmaci contro il cancro, dovremmo anche iniziare a codificare la tossicità finanziaria. Grado 1, cambio stile di vita e non vado più in vacanza. Grado 2, perdo momentaneamente il lavoro, metto mano ai risparmi o al fondo pensione. Grado 3, il

lavoro è definitivamente andato, faccio un mutuo sulla casa, le uscite causate dalla mia malattia superano ampiamente le entrate complessive della mia famiglia. Grado 4, vendo la casa, dichiaro bancarotta, penso di smettere di curarmi, penso di suicidarmi¹.

Natasha Leighl, invece, la conosco. Abbiamo fatto qualche studio e scritto qualche pubblicazione insieme. A Toronto, in Ontario, guida un gruppo di ricercatori che si interroga sul rapporto tra costo ed efficacia dei nuovi farmaci. Per esempio, il crizotinib, che funziona molto bene in una piccola percentuale (meno del 5%) di pazienti con tumore del polmone, quelli portatori di una particolare traslocazione genica; anche se, a pensarci bene, non ne guarisce nessuno. Bisogna cercarli questi pazienti rari il cui tumore ha la traslocazione giusta, e il test registrato dall'FDA costa circa 250 dollari. E quando di questi pazienti se ne trova uno, il farmaco costa quasi 10.000 dollari al mese. Facendo un po' di conti, Natasha e i suoi collaboratori hanno dimostrato che il rapporto tra incremento del costo e incremento del beneficio con crizotinib porta a una stima di 150.000 dollari per anno di vita guadagnato, e se si vuole che quell'anno guadagnato sia di "buona qualità" (senza tossicità) la stima cresce fino a 250.000 dollari.

Anche Natasha Leighl è una provocatrice. E non ha avuto paura di concludere che crizotinib non è "cost-effective" secondo la prospettiva del sistema sanitario canadese².

La reazione della comunità scientifica è stata forte. Due letteracce, una da Boston e una dalla Francia. La prima dice sostanzialmente che crizotinib e la sua traslocazione rappresentano il prototipo della nostra massima aspettativa: identificare un sottogruppo di pazienti grazie a un biomarcatore preciso e avere il farmaco che colpisce quel biomarcatore e funziona molto meglio dei farmaci precedenti e con poca tossicità. La vera medicina di precisione. E poi l'efficacia di crizotinib è stata sottostimata perché uno studio recente randomizzato ha dimostrato un beneficio maggiore di quello trovato nel primo studio di fase 1. E non stiamo a discutere del costo della diagnostica molecolare: come tutte le tecnologie il prezzo tenderà a scendere e poi ormai facciamo lo screening delle alterazioni genetiche con i test di sequenziamento genico massivo (next generation sequencing - NGS) che ci consentono a un prezzo contenuto di tracciare la mappa delle alterazioni genetiche del tumore, ben oltre la traslocazione che serve per crizotinib. E questi test rappresentano un investimento nella ricerca, non un mero costo assistenziale. E anche il costo di crizotinib: che conta rispetto al fatto che pazienti che prima vivevano mesi ora vivranno anni³? La seconda letteraccia dice che l'analisi condotta da Natasha è bella, ma è sbagliata. La sua pietra di paragone è il più economico dei trat-

¹Unità Sperimentazioni Cliniche, Istituto Nazionale dei Tumori, Napoli.
Pervenuto su invito l'11 novembre 2014.

“ Si può chiedere alla politica di fare di più per garantire la sostenibilità? ”

tamenti disponibili per i tumori del polmone. Ma se ci si confrontasse con gli schemi più moderni, quelli con i chemioterapici di ultima generazione o con l'associazione dei farmaci antiangiogenetici (nota dell'autore: che al massimo prolungano la sopravvivenza mediana di un paio di mesi), il risultato sicuramente cambierebbe. E poi, a pensarci bene, i valori di incremento del costo che Natasha interpreta come non “cost-effective” con crizotinib non sono particolarmente più alti che con gli altri meno nuovi, ma ancora nuovi farmaci. E cosa ne dovremmo dedurre? Che nessuno dei trattamenti che oggi costituiscono la pratica clinica prevalente e che sono consigliati dalle linee-guida internazionali sui tumori del polmone si può considerare “cost-effective”⁴?

Natasha è brava e coriacea. Con grande savoir-faire ringrazia tutti dei commenti e precisa che almeno per ora il costo del NGS è ancora proibitivo (tra i 1700 e i 5800 dollari, e cita tra le fonti proprio il sito dell'ospedale di Boston da cui parte la lettera). Poi rifà le analisi con le stime più ottimistiche di efficacia di crizotinib e il risultato non cambia granché. Poi riconosce che, sì, molte nuove o seminouve terapie (non solo contro il cancro) eccedono le soglie di costo-efficacia. Ma ricorda a tutti che la società americana di oncologia clinica (American Society of Clinical Oncology - ASCO) ci sta richiamando da un paio d'anni sulla necessità di vigilare affinché ci sia una decente connessione (troppo spesso mancante) tra quantità di beneficio aggiuntivo e incremento dei costi dei nuovi farmaci. Dovremmo riconoscere che i prezzi altissimi limitano l'accesso ai nuovi farmaci. E dice: «Non vogliamo assolutamente frenare il progresso o gli investimenti; semplicemente ci piacerebbe che i nostri pazienti fossero in grado di trarre vantaggio dai più rilevanti passi in avanti della ricerca nella cura dei tumori del polmone»⁵.

Che donne! Ci vogliono fegato e cuore per dire le cose con tanta chiarezza e forza. E incomincio a pensare che neanche fegato e cuore siano del tutto uguali tra genere maschile e femminile.

Io, virilmente propenso alla rimozione e all'autoassoluzione, ho subito pensato: questo è il continente nordamericano. Il Canada dei boscaioli, e gli Stati Uniti dove in questi giorni Barack Obama paga sulla propria pelle con la sconfitta elettorale e i capelli rapidamente imbiancati il prezzo per aver ridotto dal 21% al 16% (sembra poco ma non lo è) la percentuale di cittadini statunitensi senza copertura sanitaria, quelli, per capirci, che dopo la diagnosi di cancro vanno a morire sotto i ponti⁶.

Poi rifletto. In Europa, crizotinib è stato registrato circa un anno dopo che negli Stati Uniti, perché EMA ha preteso uno studio randomizzato di fase 3 (che oggi i bostoniani Azzoli e collaboratori invocano per dimostrare che il farmaco produce

un grande beneficio) che a dire dell'FDA non era necessario visti i grandi risultati della fase 1. E nonostante i lusinghieri risultati dello studio di fase 3, le analisi di costo-efficacia fatte dal National Institute for health and Care Excellence (NICE) hanno portato alla conclusione che crizotinib non è “cost-effective” (<http://www.nice.org.uk/guidance/ta296>) con stime molto simili a quelle pubblicate da Natasha Leighl. In Italia, il farmaco ancora non è rimborsato per l'uso come prima linea di trattamento, ma solo dopo il fallimento della chemioterapia. E mi rendo conto che forse il problema non è solo nordamericano. E che forse il perbenismo europeo tende (virilmente) a rimuovere, caso mai rimandando la spesa (e quindi il problema) grazie alle estenuanti guerriglie tra le aziende farmaceutiche e gli enti deputati negli stati membri a definire la rimborsabilità di quello che la European Medicines Agency (EMA) ha registrato in base a efficacia e sicurezza, pilatescamente ignorando il problema del costo⁷.

E tocca, poi, al NICE assumersi la responsabilità delle decisioni impopolari nel Regno Unito. O alle agenzie regolatorie degli Stati membri inventare strumenti di rimborsabilità creativa, come il sottoscritto ha contribuito a fare nell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), qualche anno fa con le procedure di rimborso condizionato al risultato⁸. E ai medici tocca gestire il ritardo tra registrazione europea e rimborsabilità locale; con una estrema eterogeneità addirittura anche nella pur sempre piccola Italia⁹. E non oso pensare alla disparità prevedibile tra i vari Paesi europei, già drammaticamente diversi per quanto riguarda la spesa sanitaria pro capite e per l'impatto che questa variabilità ha sulla mortalità per cancro¹⁰.

Poi rifletto ancora. E mi ricordo di quando, non poche volte negli ultimi anni, sono uscito da una delle grandi aule dell'ASCO emozionato per aver visto dei brillanti risultati con un nuovo farmaco e poi ho commentato con qualche altro italiano: come faremo a pagarlo? E mi chiedo se sia giusto, di fronte a una evidenza scientifica che dovrebbe generare solo entusiasmo per il mestiere che facciamo, che io e altri siamo invece automaticamente portati a domandarci se saremo in grado di garantire quel progresso ai nostri pazienti, tutti, non solo quelli ricchi.

Si può chiedere alle aziende farmaceutiche di interrompere la folle corsa all'incremento dei prezzi dei nuovi farmaci che mette del tutto a repentaglio la sostenibilità del sistema, addirittura nei Paesi ricchi (di quelli poveri non ne parliamo proprio)¹¹? Sì, certo, si può. Ma molto probabilmente non funziona. Ci sono molte dimostrazioni che dietro al prezzo di un farmaco non vi è granché buon senso sociale, ma solo la stima (forse cinica?) di quanto i mercati possono reggere. Non si spiega

altrimenti come possa accadere che il costo di imatinib sia cresciuto – da circa 25.000 dollari/anno nel 2001 a circa 92.000 dollari/anno nel 2014 – pur allontanandosi sempre di più dal momento in cui si dovevano recuperare gli investimenti e in presenza di un sempre crescente consumo, entrambi fattori che renderebbero ragionevole una riduzione del prezzo nel tempo, non il suo incremento.

Si può chiedere alla politica di fare di più per garantire la sostenibilità? Anche questo si può, con la coscienza che il vento che cambia direzione negli Stati Uniti non aiuterà. Ma forse è l'unica strada che si deve in ogni caso perseguire.

E allora provo a fare una proposta, partendo dal presupposto che in Europa si debba proseguire nel processo di unificazione che ha definitivamente identificato nella registrazione centralizzata il metodo che ha valore per tutti gli Stati membri.

Il prossimo passo, secondo me necessario, è che si riconduca a una responsabilità centrale la contrattazione del prezzo di riferimento europeo per ogni nuovo farmaco e che tale contrattazione sia svolta contemporaneamente alla valutazione di efficacia e sicurezza; di modo che la decisione centralizzata includa, allo stesso tempo, la definizione dell'indicazione e del prezzo di riferimento. Parallelamente, la politica dovrebbe generare un regolamento attuativo che definisca le modalità di declinazione del prezzo di riferimento nei singoli Stati membri, alla luce delle condizioni economiche e della struttura organizzativa dei vari servizi sanitari. In un sistema di questo tipo, il nuovo farmaco sarebbe automaticamente rimborsato (secondo quanto previsto a priori nel regolamento) in tutti i Paesi europei in uno con la registrazione.

E ci sarebbero benefici per tutti.

La contrattazione sul prezzo, coeva alla valutazione dell'efficacia e della sicurezza, porterebbe più facilmente all'individuazione di un giusto prezzo, rapportato alla quantità di beneficio incrementale che il nuovo farmaco produce. Anche perché chi (EMA o altri) portasse avanti questa trattativa avrebbe molto più potere contrattuale di quanto ne abbiano oggi le agenzie nazionali, e potrebbe affermare sia la necessità di legare il prezzo alla dimensione del beneficio sia il principio che un farmaco efficace nella sperimentazione, ma non sostenibile dai sistemi sanitari degli Stati membri, nella pratica clinica non avrebbe alcun positivo impatto sulla salute dei cittadini europei. Allo stesso tempo, le aziende farmaceutiche potrebbero facilmente accettare prezzi più bassi, di fronte alla garanzia dell'apertura in tempi molto rapidi dell'intero mercato europeo, contrariamente a quanto avviene oggi, con i molti mesi che passano dal momento della registrazione alla reale disponibilità del nuovo farmaco in tutta l'Unione.

Infine, quello che mi sembra più importante, la disponibilità automatica del nuovo farmaco in tutti i Paesi europei senza ulteriori trattative nazionali garantirebbe equità di accesso per i cittadini dell'Unione. Non è ragionevole, e quindi non è accettabile, che l'essere nati in un luogo piuttosto

che in un altro porti a differenze temporali nella disponibilità di un nuovo farmaco anticancro nell'ordine di molti mesi o addirittura a un diritto differenziato a seconda dei sistemi sanitari. Non ultimo, iniziare una politica europea di equità nell'accesso ai farmaci sarebbe il primo passo verso un'armonizzazione dei modelli organizzativi dei servizi sanitari che pure in prospettiva dovrebbe rappresentare un obiettivo di un'Europa che sia veramente unita.

Utopia? Bersaglio troppo ambizioso? Forse sì. Ma Nandita e Natasha ci dimostrano che si deve avere il coraggio di alzare il tiro, se si vuole essere a posto con la propria coscienza e cercare di fare il bene dei nostri pazienti.

Bibliografia

1. Khera N. Reporting and grading financial toxicity. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3337-8.
2. Djalalov S, Beca J, Hoch JS, et al. Cost effectiveness of EML4-ALK fusion testing and first-line crizotinib treatment for patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1012-9.
3. Azzoli CG, Engelman J, Fidias P, et al. Genotyping lung cancer is an investment in the future. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3576-7.
4. Chouaid C, Borget I, Vergnenegre A. Targeted therapies in non-small-cell lung cancer management: no cost-effective strategies? *J Clin Oncol* 2014; 32: 3577.
5. Leighl NB, Beca JM, Tsao MS, Hoch JS. Reply to C.g. Azzoli et al. and C. Chouaid et al. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3578-9.
6. Sommers BD, Musco T, Finegold K, et al. Health reform and changes in health insurance coverage in 2014. *N Engl J Med* 2014; 371: 867-74.
7. Pignatti F, Luria X, Abadie E, Eichler HG. Regulators, payers, and prescribers: can we fill the gaps? *Lancet Oncol* 2011; 12: 930-1.
8. Addis A, Martini N. Dalle note limitative ai registri AIFA. *Recenti Prog Med* 2013; 104: 229-35.
9. Gori S, Di Maio M, Pinto C, et al. Disparity in the "time to patient access" to new anti-cancer drugs in Italian regions. Results of a survey conducted by the Italian Society of Medical Oncology (AIOM). *Tumori* 2011; 97: 442-8.
10. Ades F, Senterre C, de Azambuja E, et al. Discrepancies in cancer incidence and mortality and its relationship to health expenditure in the 27 European Union member states. *Ann Oncol* 2013; 24: 2897-902.
11. Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K, et al. Delivering affordable cancer care in high-income countries. *Lancet Oncol* 2011; 12: 933-80.

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Francesco Perrone
 SC Sperimentazioni Cliniche
 Istituto Nazionale dei Tumori
 IRCCS Fondazione Pascale
 Via Mariano Semmola
 80131 Napoli
 E-mail: f.perrone@istitutotumori.na.it