

Innovazione e benessere sociale nella sanità

Come misurare il benessere sociale per comprendere realmente i vantaggi degli incentivi nel campo delle terapie innovative

Estratto

L'innovazione in campo sanitario pone da sempre all'attenzione un problema di analisi costi-benefici. Se da una parte i trattamenti innovativi migliorano le condizioni di salute, d'altra parte gli stessi hanno un costo maggiore – spesso a carico dei sistemi sanitari nazionali – rispetto ai trattamenti tradizionali. In una corretta analisi costi-benefici, capire se l'aumento di costi diretti è compensato da una riduzione dei costi indiretti è di primaria importanza. Il presente lavoro si propone di analizzare la letteratura esistente sul tema dell'efficienza economica dei farmaci innovativi, combinando sia la letteratura medica che la letteratura economica, per individuare una corretta metodologia di analisi costi-benefici e proporre possibili indicazioni di *policy*.

Indice

1. Introduzione.....	4
2. La spesa farmaceutica in Italia e in Europa.....	5
3. L'innovazione del settore farmaceutico.....	9
4. Il costo dell'innovazione: come viene misurato e quali benefici apporta.....	13
5. L'impatto sul <i>welfare</i>	19
6. Conclusioni.....	22

1. Introduzione

Negli ultimi anni, la crisi economico-finanziaria, i cambiamenti demografici e la crescente attenzione alla qualità della vita hanno reso centrale nel dibattito della sostenibilità sanitaria e farmaceutica la questione dei farmaci innovativi. Il problema di quanto investire nell'innovazione pone quasi come poli antitetici la scarsità di risorse pubbliche e l'impatto positivo dei farmaci innovativi sulla salute. Detta in altri termini, la domanda sul tavolo dei ministri della salute dei Paesi sviluppati è: i farmaci innovativi, oltre ad un vantaggio sanitario, permettono un ritorno economico? Nonostante il crescente costo delle terapie innovative, i canali per i quali tale ritorno economico può passare sono in particolare due. Il primo è un fattore temporale, per cui si può presupporre in alcuni casi che i farmaci innovativi possono avere una ricaduta positiva nel lungo periodo tale da ammortizzare una spesa nel breve periodo. Il secondo canale può essere sotto forma di altre voci di costo, nella misura in cui un paziente trattato con farmaci innovativi permette un ritorno economico sotto forma di aumento di produttività lavorativa o aumento di consumi di altro genere.

Il presente studio si pone l'obiettivo di analizzare il dibattito sul costo delle terapie innovative, al fine di individuare quali sono oggi le tecniche più efficaci per la misurazione del costo dell'innovazione nel settore farmaceutico e il reale vantaggio clinico ed economico registrato nel caso di malattie particolarmente rilevanti al giorno d'oggi, come le malattie psichiche, le malattie reumatiche e soprattutto le malattie oncologiche.

Questo studio si pone alla frontiera della presente ricerca in ambito di costi e benefici delle terapie innovative per due principali ragioni. La prima risiede nel fatto che combina due tipi di letterature esistenti ma spesso scollegate fra loro, la letteratura medica (molto incentrata sui benefici clinici delle terapie innovative) e la letteratura economica (più spesso incentrata sui costi per l'economia pubblica). La seconda ragione risiede nel fare chiarezza sulla letteratura esistente e proporre un paradigma nuovo, capace di leggere i costi e i benefici

delle terapie innovative sotto la lente d'ingrandimento di tutti gli attori (decisore politico, settore farmaceutico e paziente) e non solo secondo un preciso scopo di sola economia pubblica, di sola economia industriale o di sola analisi clinica.

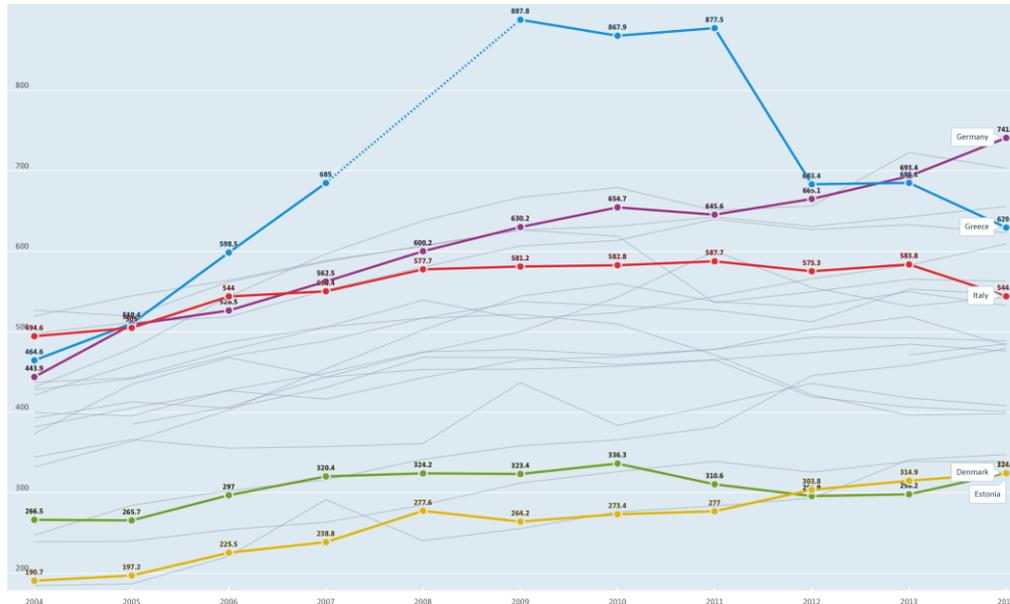
2. La spesa farmaceutica in Italia e in Europa

In un periodo di revisione della spesa pubblica e di scarsità di risorse, un'analisi dei costi e degli effetti dei trattamenti innovativi non può prescindere da una fotografia dello stato attuale della spesa farmaceutica. Questa sezione intende quindi presentare i costi farmaceutici in Italia e in Europa nell'ultimo decennio.

La spesa farmaceutica al dettaglio

Un primo dato interessante da analizzare come quadro complessivo della spesa farmaceutica attuale ci è fornito dalla spesa farmaceutica pro capite al dettaglio.¹Nel 2014, la spesa farmaceutica pro capite al dettaglio in Italia è stata di 544,2 USD, inferiore del 7,2 per cento rispetto all'anno passato e comunque inferiore anche alla media degli ultimi 10 anni (563,2 USD, -3,2 per cento) (Figura 1, OECDHealthStatistics 2015). Questa riduzione è confermata anche quando si considera la spesa farmaceutica come percentuale in rapporto alla spesa sanitaria totale (il 16,9 per cento nel 2014, il 18,5 per cento l'anno precedente e una media del 18,9 per cento negli ultimi 10 anni) (OECDHealthStatistics 2015). Come si può vedere dalla Figura 1, negli ultimi 10 anni l'Italia è passata dal quarto all'ottavo posto come spesa farmaceutica pro capite al dettaglio. Viceversa, dal 2004 al 2014 altri paesi come la Grecia hanno aumentato di molto la loro spesa farmaceutica ed in particolare la loro posizione in classifica.

¹Secondo l'OECD, "la spesa farmaceutica copre la spesa sui farmaci da prescrizione e da banco, spesso riferita a prodotti senza necessità di ricetta medica. [...] I farmaci consumati in ospedale e altre voci di sistema sanitario sono escluse" (OECD HealthStatistics 2015).

Figura1. Spesa farmaceutica al dettaglio pro capite in USD, 2014.

Fonte: OECD HealthStatistics 2015.

Spesa farmaceutica e innovazione

Nell'interpretare questo dato, ci si chiede quanto questa diminuzione sia preoccupante oppure quanto sia collegata ad una minore efficienza del sistema imputabile ad innovazione e sviluppo. Tuttavia, come si può vedere dal grafico, la spesa farmaceutica non è necessariamente indice di sviluppo tecnologico del settore farmaceutico. La Figura 1 mostra ai primi posti Germania e Grecia, mentre agli ultimi posti Danimarca e Estonia. Sembrerebbe quindi non chiara la relazione tra spesa farmaceutica e sviluppo del Paese (considerando il Pil pro capite come un buon indicatore che approssima lo sviluppo di un Paese, e quindi anche lo sviluppo farmaceutico). In particolare, la Tabella1 mostra come non c'è una relazione univocamente determinata tra PIL e spesa farmaceutica, se consideriamo che la Danimarca e la Germania hanno PIL pro capite simili ma spese farmaceutiche molto diverse, e simili considerazioni si possono fare per Estonia e Grecia.

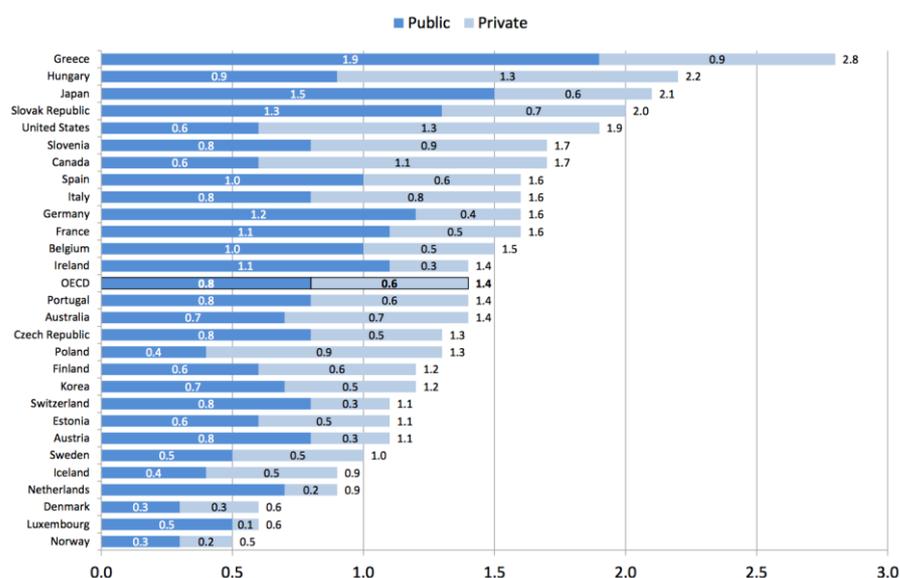
Tabella 1. PIL pro capite e spesa farmaceutica pro capite al dettaglio.

		Posizione (PIL pc)	PIL (USD)	pc Spesa farmaceutica (USD pc)	Posizione spesa farmaceutica
Grecia	2004	14	25426	465	5
	2014	20	26852	630	4
Italia	2004	12	28692	495	4
	2014	12	35606	544	9
Estonia	2004	20	14624	191	20
	2014	18	27825	324	23
Germania	2004	9	31094	444	6
	2014	5	46525	741	1
Danimarca	2004	7	33153	266	17
	2014	6	46000	325	22

Fonte: OECD (2016a) e OECD (2016b)

Un altro dato interessante ci è fornito dalla spesa farmaceutica al dettaglio in percentuale sul Pil, distinta per tipo di finanziamento (pubblico o privato). Per finanziamento pubblico si intendono i sussidi fiscali ai farmaci, mentre per finanziamento privato si intende la spesa “out-of-pocket”. Guardando al dato totale, notiamo che in Italia, la spesa farmaceutica al dettaglio eguaglia quella ospedaliera, per un totale di 1,6 per cento sul Pil (Figura 2). Anche in questo caso non c'è una chiara relazione né tra percentuale sul Pil e sviluppo del Paese (molti Paesi nord europei hanno una percentuale bassa di spesa farmaceutica sul Pil, mentre Giappone, Stati Uniti e Canada sono tra i primi insieme ai Paesi dell'est e del sud Europa), e altrettanto si può dire del rapporto tra spesa al dettaglio e spesa ospedaliera.

Figura 2. Spesa farmaceutica al dettaglio in percentuale sul PIL, per tipo di finanziamento, 2013.



Fonte: OECD HealthStatistics 2015.

Questi due dati mostrano come sia guardando ai livelli di spesa farmaceutica al dettaglio (Figura 1) sia guardando alla percentuale sul Pil (Figura 2), non si trovano chiare relazioni tra innovazione del Paese (approssimata dal Pil) e spesa farmaceutica. Questo suggerisce una forte eterogeneità nei sistemi sanitari e nell'efficienza dei Paesi e una cauta analisi di eventuali politiche che mirano a modificare la spesa farmaceutica.

In Italia, nel 2015, la spesa farmaceutica dei farmaci al dettaglio a carico del SSN è stata di euro 8477 milioni, inferiore di 1,4 punti percentuali rispetto all'anno precedente. Accanto a questo dato, abbiamo però, troviamo la spesa farmaceutica ospedaliera, che rimane in passivo con 5353 milioni di euro rispetto al tetto di spesa programmata di 3804 milioni di euro.²

²Dati Federfarma, disponibili su <https://www.federfarma.it/Spesa-e-consumi-farmaceutici-SSN/I-dati-della-spesa-farmaceutica-dal-1990.aspx>.

Previsioni per la spesa futura

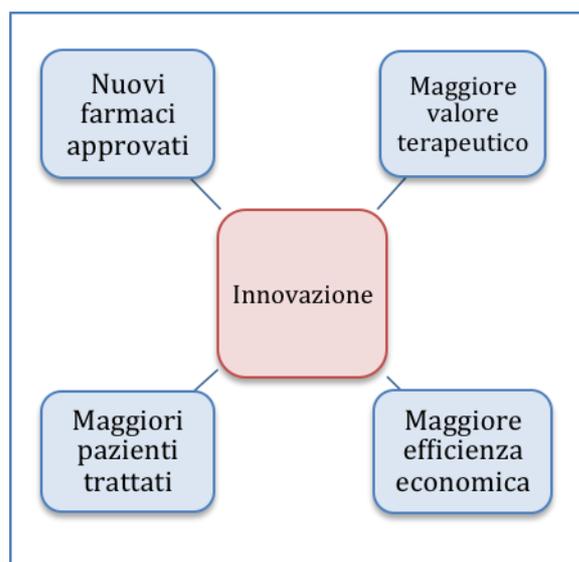
Secondo l'IMS Institute for Healthcare Informatics, i 5 maggiori mercati farmaceutici europei (Germania, Francia, Regno Unito, Italia e Spagna) vedranno una crescita della spesa farmaceutica tra l'1 e il 4 per cento annuo nel periodo 2014—2018 (Belloni et al, 2016). Tuttavia non è chiaro quanto questa crescita sia spinta dai farmaci e dalle terapie innovative. In aggiunta a questo, negli ultimi anni in Italia non si sta avverando la crescita attesa, bisogna aggiungere che questa stima è comunque inferiore alla crescita della spesa nei restanti mercati europei. Questo scenario, combinato con il crescente aumento del numero di farmaci ad alto costo (principalmente farmaci innovativi), accentua in Italia il *trade-off* tra innovazione, salute pubblica e costi sanitari.

3. L'innovazione nel settore farmaceutico

Cosa si intende per innovazione

Per farmaci o trattamenti innovativi si intendono tutti quei medicinali o quelle pratiche mediche di recente scoperta che apportano un miglioramento dello stato di salute dei pazienti trattati. Più precisamente, secondo la tassonomia stilata da Kesselheim et al. (2013), si possono distinguere quattro categorie di *innovazione*: 1) il numero di nuovi medicinali approvati; 2) la valutazione del

Figura 3. Le quattro categorie di innovazione.



Fonte: rielaborazione di Kesselheim et al., 2013.

valore terapeutico del farmaco o del trattamento in questione; 3) i risultati economici che l'introduzione del farmaco innovativo apporta alla corrente spesa

sanitaria; 4) il numero pazienti trattati con il farmaco o trattamento innovativo in questione.

La prima categoria fa riferimento alle approvazioni da parte dei sistemi sanitari nazionali di farmaci ritenuti innovativi in un determinato periodo. In Italia è l'Agenzia Italiana del farmaco a pubblicare periodicamente una lista dei farmaci innovativi (Tabella2). Come si può vedere dalla tabella, in Italia il sistema segue la categoria 1, stilando periodicamente una lista di farmaci considerati innovativi e di conseguenza la cui spesa è a carico dello spesa farmaceutica pubblica.

Tabella 2. Elenco dei farmaci innovativi in Italia, aggiornato al 23 giugno 2016.

Farmaco	Principio attivo	Classe	Data requisito
ADCETRIS	Brentuximabvedotin	H	07/07/17
PERJETA	Pertuzumab	H	07/07/17
REVLIMID	Lenalidomide	H	29/09/17
TIVICAY	Dolutegravir	H	01/11/17
SIRTURO	Bedaquilina	H	30/09/17
KADCYLA	Trastuzumabemtansine	H	10/10/17
ABRAXANE	Nabpaclitaxel	H	20/02/18
XOFIGO	Radio ra 223 dicloruro	H	10/06/18
SOVALDI	Sofosbuvir	A	19/12/17
XALKORI	Crizotinib	H	10/04/18
OLYSIO	Simeprevir	A	23/02/18
VIEKIRAX	Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir	A	23/05/18
EXVIERA	Dasabuvir	A	23/05/18
DAKLINZA	Daclatasvir	A	04/05/18
KALYDECO	Ivacaftor	A	04/05/18
HARVONI	Ledipasvir + sofosbuvir	A	13/05/18
ZYDELIG	Idelalisib	H	10/09/18
IMNOVID	Pomalidomide	H	19/08/18
IMBRUVICA	Ibrutinib	H	04/01/19
OPDIVO	Nivolumab	H	24/03/19
KEYTRUDA	Pembrolizumab	H	10/05/19

Fonte: Aifa, tabella consultabile su www.agenziafarmaco.gov.it

Tuttavia, questa metodologia adottata in Italia per definire i farmaci innovativi può avere due limiti: non chiarisce nel dettaglio i criteri di innovazione dei farmaci e non tiene conto di livelli diversi di innovazione. A tal proposito, una lista che tenesse conto dei diversi gradi di innovazione, e quindi proponesse

diversi rimborsi a seconda del grado di innovazione, permetterebbe di allocare le risorse in maniera più efficiente e di avere un quadro d'insieme dei farmaci innovativi più chiaro e completo. Un esempio è la classificazione di innovazione dei farmaci in Francia, che tiene conto di cinque gradi (1=beneficio rilevante, 5 = nessun beneficio), stabiliti ogni quattro anni da una Commissione di Trasparenza in base a benefici clinici (Garattini et al., 2008). La seconda categoria pone l'accento sul risultato terapeutico del farmaco o del trattamento innovativo. È quindi una misurazione clinica e oggettiva, di conseguenza preferibile e quindi oggetto d'interesse di questo studio. La terza categoria associa l'innovazione all'efficienza economica ed è per questo motivo anch'essa importante per l'oggetto della presente analisi. Secondo questa classificazione, un farmaco può essere considerato innovativo se, nonostante sia in grado di curare lo stesso numero di pazienti con la stessa efficacia clinica, permette un beneficio economico al sistema sanitario nazionale. L'ultima categoria fa riferimento all'efficienza in termini di numero di pazienti trattati. Un esempio può essere l'introduzione di macchinari innovativi che permettono lo stesso esame clinico ma in minor tempo. Non essendo il numero di pazienti trattati necessariamente vincolato né all'aspetto clinico né a quello economico, il presente studio non approfondirà l'innovazione secondo quest'ultima categoria.

Il costo dell'innovazione: costi diretti e costi indiretti

Dopo avere chiarito cosa si intende per innovazione, analizziamo ora il problema del costo dell'innovazione farmaceutica. Cosa si intende per costo dell'innovazione? È un dibattito sulla spesa farmaceutica? O solamente sulla spesa pubblica? Oppure dovremmo parlare di altri settori? È chiaro che i farmaci e i trattamenti innovativi, infatti, hanno quasi sempre un costo economico maggiore dei rispettivi trattamenti non innovativi precedentemente utilizzati, ed in molti casi questo costo è sostenuto dal sistema sanitario nazionale. Da questi aumenti dei costi nasce la questione del decisore politico, che in situazione di scarsità di risorse deve decidere l'allocazione migliore dei finanziamenti, in questo caso relativi alla spesa pubblica farmaceutica.

Capire quindi se l'introduzione di farmaci e terapie innovative è sostenibile – sia dal punto di vista economico che dal punto di vista sociale – richiede una corretta analisi di costi-benefici. In letteratura, molti studi analizzano l'impatto dell'innovazione farmaceutica (e dei suoi costi diretti) sulla salute dei pazienti. Fra i molti studi, soprattutto in letteratura medica (ma non solo), citiamo Kobelt *et al.* (2006), Mengato e Messori (2016), e Lichtenberg (2016). D'altra parte, quando si analizza l'impatto di una terapia innovativa sembra più difficile essere l'analisi dei restanti costi (indiretti, sia sociale che economici) e i benefici dovuti alle esternalità prodotte dall'introduzione degli stessi trattamenti innovativi. Per *costi diretti* si intendono tutti i costi relativi alle cure gestiti dal sistema sanitario (personale medico, paramedico e istituzioni), come per esempio i costi associati alle cure dei pazienti ricoverati, alla prescrizione di medicinali o agli esami clinici. I costi diretti non coprono, per esempio, i costi amministrativi o i costi legati a cure palliative. I *costi indiretti* riguardano invece i costi individuali del paziente, sia economiche che sociali, dovuti alla malattia ma non inerenti alle cure, come per esempio le perdite di guadagno dovute all'interruzione del lavoro o al decesso del paziente (Khayat, 2011).

Tabella 3. Costi diretti e costi indiretti

Costi diretti	Costi indiretti
Costi del sistema sanitario dovuti alla spesa del farmaco (ospedaliera e al dettaglio) ed alla spesa ospedaliera (medici, personale paramedico, degenza, analisi diagnostiche e terapie)	Costi individuali del paziente dovuti alla malattia ma non inerenti alle cure (perdite di guadagno dovute all'interruzione del lavoro o al decesso del paziente, mancati consumi in altri settori)

Fonte: Khayat, 2011.

La distinzione tra costi diretti e costi indiretti mette in risalto un altro aspetto che una corretta analisi di costi-benefici deve tenere in considerazione: l'impatto sulla società. Molto spesso, quando si analizzano i costi, si tiene conto solamente dei costi uno specifico settore, senza considerare le possibili esternalità (positive o negative) che impattano su altri settori. In particolare, l'introduzione di farmaci e terapie innovative è spesso associato, oltre ad un aumento dei costi diretti, ad un prolungamento della cura del paziente, considerata quindi sia come

esternalità positiva sulla salute della popolazione sia come negativa sul costo del sistema sanitario. Tuttavia, altre possibili esternalità, come eventuali impatti sulla vita lavorativa dei pazienti o la produttività del sistema sanitario stesso, devono essere tenuti in considerazione.

Un approccio incentrato sui costi del paziente

Quel che emerge dal quadro generale del dibattito sulle terapie innovative, soprattutto quando l'attenzione si concentra sui costi dei trattamenti, è un'attenzione particolare alla spesa pubblica e alla gestione dei costi del sistema sanitario. Avere il pubblico come oggetto di attenzione è sicuramente necessario per suggerire *policy* adeguate, ma non può essere certamente sufficiente. Quel che manca nel quadro generale è un punto di vista micro, incentrato quindi sul paziente, non solo per quanto riguarda l'efficacia clinica, ma anche per quanto riguarda il costo della terapia. Se è vero che c'è una relazione diretta, soprattutto in Italia, tra i costi del sistema sanitario nazionale e i costi del paziente, non è sempre detto che ciò che è interesse del sistema sanitario nazionale sia interesse del singolo paziente.

Questo lavoro si propone quindi di portare un contributo alla discussione sul costo dei farmaci innovativi, ed in particolare sulla misurazione e sui benefici di welfare relativi alle terapie innovative, considerando sia gli effetti diretti che indiretti dei trattamenti, al fine di individuare *policy* efficaci ed efficienti sia sul fronte clinico che economico.

4. Il costo dell'innovazione

Gli studi sul costo dell'innovazione in campo farmaceutico, volti ad analizzare se e di quanto una terapia innovativa fosse sostenibile sul piano economico e clinico, sono numerosi sia in letteratura medica che in letteratura economica. Possiamo classificare questi tipi di lavori in due tipi: alcuni lavori che studiano

l'impatto economico di una terapia innovativa e altri lavori che studiano le politiche per incentivare o meno l'innovazione in campo farmaceutico.

Gli studi sull'impatto delle terapie innovative

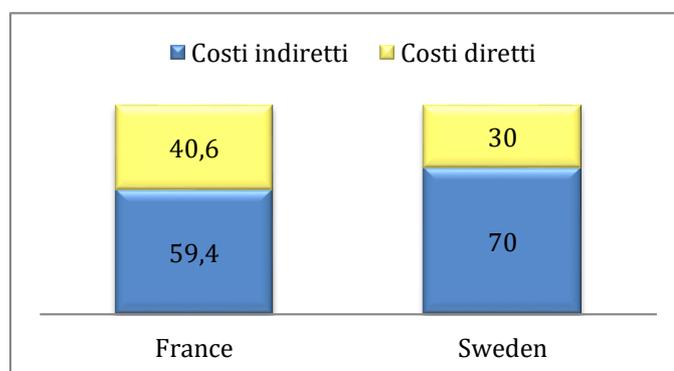
Molti lavori, soprattutto nel campo dell'economia pubblica ed dell'economia sanitaria, hanno cercato di stimare il costo legato all'introduzione di farmaci o terapie innovative e delle sue ricadute sulla spesa farmaceutica e sanitaria. Tra i più rilevanti riportiamo uno studio del 2007 condotto da Shang e Goldman negli Stati Uniti che stima l'impatto del programma di prescrizioni di farmaci Medigap (il programma di assicurazione che, fra le altre cose, sussidia la spesa dei pazienti dei farmaci da prescrizione) e la spesa privata dei farmaci da prescrizione. Gli autori trovano che il programma di copertura dei farmaci da prescrizione (quindi il finanziamento per i farmaci da prescrizione delle spesa dei pazienti) ha aumentato, nel periodo 1992—2000, la spesa privata farmaceutica (cioè quanto i cittadini hanno speso per i farmaci da prescrizione) del 22 per cento (corrispondente a circa 340,000USD). Tuttavia, a questo aumento è corrisposta una diminuzione della spesa sanitaria ospedaliera indiretta del 13 per cento (corrispondente a circa 700,000USD). Più precisamente, un aumento di 1 dollaro nella spesa di farmaci prescritti è associata ad una riduzione di 2,06 dollari nella spesa sanitaria (Shang e Goldman, 2007).³ Questo, concludono gli autori, fa pensare come i beneficiari del programma di sussidi sono stati assicurati in maniera inefficiente se si considerano le due coperture farmaceutiche, quelle che si riferiscono ai farmaci da prescrizione e alle spese ospedaliere, ed in particolare avrebbe incentivato i pazienti senza sussidi sui farmaci da prescrizione ad utilizzare maggiori servizi ospedalieri. In particolare, questo effetto di sostituzione, osservano gli autori, diminuisce con l'aumento del reddito, suggerendo ancora argomenti in favore di politiche di sussidio basate sul reddito. Al netto delle caratteristiche specifiche del sistema sanitario statunitense nel periodo considerato, questo studio mostra

³Più precisamente, in questo contesto la spesa sanitaria si riferisce alla spesa di Medicare, il programma statunitense di assicurazione sanitaria nazionale.

come incentivi alla spesa farmaceutica al dettaglio possano essere associati a risparmi economici sotto altre voci di spesa sanitaria.

Anche la letteratura medica si è interessata allo studio dei costi-benefici riguardo all'introduzione di nuovi farmaci e terapie. In Europa, un'interessante analisi è stata condotta da Khayat (2011), il quale dimostra che, nel caso dei pazienti di cancro che adottano trattamenti innovativi, la potenziale riduzione dei costi indiretti può superare i costi diretti. Più precisamente, l'autore riporta due studi condotti rispettivamente in Francia e in Svezia. In Francia, nel 2004 i costi indiretti del cancro – dovuti quasi esclusivamente alla perdita di produttività causata dal decesso dei pazienti – erano circa il 60 per cento dei costi totali (circa 17.5 milioni di euro, contro i circa 11.9 milioni di euro dei costi diretti). Analogamente, nel 2002 in Svezia i costi indiretti hanno inciso per il 70 per cento circa. Questi dati fanno intuire che morire di cancro è significativamente più costoso che non trattare la malattia (Khayat, 2011).⁴ Lo studio di Khayat è particolarmente rilevante mostra come in una corretta analisi d'impatto delle terapie innovative è necessario includere la voce dei costi indiretti, poiché questi, seppur più complicati da stimare, sono più consistenti di quelli diretti. Inoltre, è possibile che un aumento dei primi (costi diretti) possa corrispondere ad una diminuzione dei secondi (costi indiretti), facendo risultare l'impatto totale della terapia innovativa sostenibile se considerati tutti i suoi potenziali ed effettivi costi.

Figura 4. I costi diretti e indiretti del cancro.



Fonte: rielaborazione di Khayat, 2011

⁴Lo studio si concentra sul cancro al seno.

Gli studi sulle politiche per incentivare l'adozione di terapie innovative

Altri lavori sono stati invece orientati all'analisi di politiche esistenti, per proporre nuove politiche volte a ridurre i costi dell'innovazione. In questa direzione, Chun e Park (2013) analizzano l'impatto di politiche sanitarie mirate a coprire i costi sanitari di routine per i pazienti sottoposti a sperimentazioni cliniche sui pazienti malati di cancro. Gli autori hanno trovato che queste politiche hanno aumentato la probabilità dei pazienti di terminare la sperimentazione. Questo risultato mostra come queste politiche possano incoraggiare l'innovazione farmaceutica e terapeutica a costi relativamente bassi.

Finanziamenti statali e settore assicurativo

Un altro insieme di studi che affrontano il problema dei costi dell'innovazione nel settore farmaceutico è quello riguardante il sistema fiscale di tasse e sussidi dei farmaci e il sistema assicurativo degli stessi. Questo tema è di forte interesse anche per il decisore politico che ha come obiettivo l'efficienza del sistema generale, che comprende vari attori fra i quali il settore assicurativo.

In particolare, per ovviare al problema di ottimizzazione dell'allocazione delle risorse scarse del decisore politico (e quindi per ridurre il costo diretto dei farmaci che incide sulla spesa sanitaria) sono state studiate anche formule di tassazione e sussidi diverse. Dal punto di vista teorico, Kleinke e McGee (2015) propongono tre metodi per finanziare i farmaci innovativi riducendo il loro costo diretto sui contribuenti e sul sistema sanitario. Il primo consiste nell'ammortizzare le spese dei medicinali nel tempo; il secondo consiste nel far decrescere la spesa diretta all'aumentare dell'aderenza alla terapia; il terzo è un modello assicurativo da applicare ai farmaci ad alto costo.

Alcuni studi su malattie specifiche

Il caso dell'artrite reumatoide

Alcuni studi che focalizzano la loro attenzione su malattie specifiche sono di particolare rilievo per la loro applicabilità in alcuni settori specifici e in crescente aumento, come ad esempio il caso dei farmaci antitumorali. In particolare, molti di questi studi sottolineano la relativa poca incidenza dei farmaci innovativi sui costi diretti della spesa sanitaria, concludendo la necessità di un supporto alle nuove terapie.

Tra questi studi, citiamo lo studio di Kobelt et al. (2009) condotto nel 2009 in Europa sui pazienti affetti da artrite reumatoide. Gli autori stimano che del costo medio per paziente legato alla malattia (3800 euro annui), solo il 6% sia dovuto ai farmaci innovativi (in questo caso, farmaci biologici di nuova generazione). Questo fa presupporre che i farmaci innovativi non sono sempre e necessariamente la voce più gravosa del bilancio sanitario, che spesso potrebbe essere rivisto in altre voci anziché nell'innovazione delle terapie.

Il caso dei farmaci anti-tumorali

Negli ultimi decenni particolare attenzione è stata dedicata alle terapie anti-tumorali, sia per l'importanza del loro potenziale impatto sulla salute pubblica sia per l'alto costo che queste terapie comportano. Negli Stati Uniti, il costo mensile mediano dei trattamenti per i malati di cancro è cresciuto in 40 anni (dal periodo 1965—1969 al periodo 2005—2009) da 97 USD a 7112 USD (Bach, 2009). Questi aumenti, che continuano negli anni più recenti, mostrano come l'oncologia è l'area terapeutica con i più alti costi attesi nei prossimi anni (Belloni et al. 2016).

Nonostante l'importanza mediatica e clinica dei farmaci antitumorali, in Italia l'utilizzo di farmaci innovativi tumorali è sì cresciuto negli ultimi anni ma non omogeneamente su tutto il territorio nazionale. Un ruolo importante nel caso italiano lo gioca il sistema sanitario nazionale, che storicamente copre la maggior

parte delle voci. Infatti il consumo di alcuni farmaci innovativi, classificati come Cnn (in attesa di negoziazione per il rimborso), può essere scoraggiato dall'incertezza del rimborso, sebbene i farmaci siano relativamente più accessibili di altri in termini di tempi delle terapie (Tartarone et al., 2014). Questo studio mostra come la molta eterogenità delle regioni in Italia, dovuta alle diverse caratteristiche regionali e all'autonomia regionale del sistema sanitario, possa essere causa di divario e disuguaglianze in termini di accesso e consumo dei trattamenti innovativi, proprio per sfiducia del settore farmaceutico nei confronti di rimborsi incerti.

Il costo dei farmaci innovativi antitumorali in Italia è stato ben sintetizzato dell'8° *Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici*, Favo—Censis (2016). Al suo interno, un recente studio condotto di Gallegatiet al., realizzato dall'IRCCS Istituto Romagnolo per lo studio e la cura dei Tumori (IRST) e condotto in Emilia Romagna, ha stimato il costo oncologico in almeno il 16% del costo sanitario complessivo, vale a dire più di 300 euro pro capite su circa 1.900 di costo sanitario pubblico per cittadino residente (Gallegatiet al., 2016). Gli stessi autori documentano una grande eterogeneità regionale per quanto riguarda i percorsi diagnostico-terapeutici e la spesa oncologica. In particolare, alcune differenze rilevanti sembrano apparentemente ingiustificate: il costo pro capite per farmaci oncologici, calcolato in distretti limitrofi, può variare da un massimo di 55 euro ad un minimo di 25 euro; oppure i pazienti trattati con radioterapia per 1.000 abitanti, in due province limitrofe, possono variare da 3,8 a 5,83 in due province limitrofe (Gallegatiet al., 2016).

Sempre all'interno del Rapporto Favo—Censis, Collicelliet al. (2014) sottolineano come la media dei costi di trattamento per malattie tumorali è in aumento esponenziale dal 1995, così come il costo giornaliero medio di un farmaco antineoplastico (da circa 42 euro nel periodo 1995-1999 a più di 200 euro nel periodo 2010-2014). Andando ad analizzare il costo medio di una terapia farmacologica complessiva, anche questa mostra un simile aumento ma con tassi di crescita maggiori: (da 3 853 euro nel periodo 1995-1999a 44900 euro per il

periodo 2010-2014). Una delle ragioni di questo aumento spiegate da Collicelli *et al.* risiede nel fatto che molti di questi farmaci innovativi vengono somministrati non più a numero finito di cicli ma fino a progressione della malattia.

5. L'importanza dell'impatto sul Welfare

Come possibile soluzione ad una visione più ampia dell'analisi costi/benefici dei trattamenti innovativi proponiamo in questo paragrafo un'analisi dell'impatto sul welfare. Tale analisi ha l'obiettivo di guardare sia ai costi diretti sia ai costi indiretti, così come dovrebbe tenere conto dei tre attori coinvolti: settore farmaceutico, decisore politico e paziente.

Il vantaggio in termini di benessere dovuto a nuovi farmaci è stato studiato da Lichtenberg (2001). L'autore mostra come i farmaci innovativi, seppure più costosi di quelli esistenti, portano una riduzione netta sostanziale dei costi totali del trattamento di una malattia. In media, si stima che un nuovo farmaco riduca di circa 65 euro per paziente le spese non legate al farmaco e 18 euro per paziente le spese di prescrizione (Lichtenberg, 2001). Inoltre, lo stesso autore ha anche analizzato l'andamento della spesa farmaceutica comparata con la spesa ospedaliera negli Stati Uniti nel periodo 1997—2003. L'autore conclude che anche stimando al rialzo l'aumento della spesa farmaceutica, questa è minore delle più basse stime delle spese di ospedalizzazione e infermieristica attribuite agli stessi farmaci dello stesso periodo (Lichtenberg, 2006).

Un esempio molto interessante di come l'analisi complessiva di welfare aiuta a comprendere il vero impatto delle terapie innovative è quello dei farmaci antidepressivi. Nel 2000, Berndt *et al.* hanno mostrato in uno studio condotto negli Stati Uniti come nel periodo 1991—1996 il passaggio dai trattamenti terapeutici ai trattamenti farmaceutici nei pazienti affetti da depressione ha ridotto i costi del 20 per cento. Questa riduzione si spiega principalmente con il

fatto che i nuovi trattamenti farmaceutici antidepressivi hanno richiesto nel tempo meno personale medico e paramedico. (Berndtet *al.*, 2000).

Altri casi rilevanti, soprattutto dal punto di vista metodologico, sono i lavori di Tsiachristaset *al.* (2008) e Pavicet *al.* (2014), condotti rispettivamente nei Paesi Bassi e in Svizzera. La metodologia per l'analisi di impatto sul benessere dei farmaci innovativi proposta da Tsiachristas et al. (2008) prevede l'analisi dell'indice di Quality Adjusted Life Year (QALY) e un'orizzonte temporale di cui tenere conto.

$$\text{Welfare gain} = [QALY_{value} - (cost/QALY)] * (QALY_{effect}/years) * (no. Users)$$

Da questa formula si deduce che per una corretta analisi di impatto sul benessere bisogna includere 4 ingredienti: un indicatore di salute (QALY), che tenga conto dello stato di salute del paziente; un indicatore economico (cost), che consideri i costi diretti e indiretti; un indicatore temporale (years, gli anni in cui i benefici di welfare sono attesi), che consideri l'ammortamento delle spese nel medio e lungo periodo; un indicatore di domanda (no. Users), che tenga conto nel numero di persone interessate.

Il risultato principale di questi lavori mostra che seppure il costo dei farmaci innovativi supera quello dei farmaci esistenti o precedentemente utilizzati, l'introduzione di farmaci innovativi ha portato vantaggi in termini di benessere. In particolare, in Svizzera nel 2010 questi vantaggi sono stati stimati essere di CHF 781.39 milioni, equivalenti al 13 per cento della spesa farmaceutica totale (Pavicet *al.*, 2014). Come abbiamo già avuto modo di vedere nella Tabella 2, la Svizzera ha una spesa farmaceutica in percentuale sul Pil inferiore all'Italia (1,1 per cento contro 1,6 per cento), con uno sbilanciamento a favore della spesa ospedaliera (0,8 per cento).

Già nel 2008 si erano conclusi simili risultati con il lavoro di Tsiachristaset *al.* Gli autori hanno analizzato 52 farmaci innovativi prevedendo 3 scenari di possibili

valori di Quality-Adjusted Life Years (QALY)⁵: uno scenario pessimista (20,000 euro), uno medio (50,000 euro), considerato come riferimento, ed uno ottimista (80,000 euro). Gli autori mostrano come solo nel caso dello scenario pessimista si hanno perdite in termini di benessere (-0.2 miliardi di euro), mentre negli altri due scenari si ottengono vantaggi (tra lo 0,3 percento e lo 0,7 percento del PIL olandese, corrispondente a rispettivamente 1,7 miliardi di euro e 3,6 miliardi di euro). In particolare, se considerati solamente gli studi condotti con dati e metodologia olandese, si ottengono guadagni di benessere in tutti e tre gli scenari.

Tabella 2
Farmaci che includono un'analisi di welfare (Fonte:)

Number	Drug	Brand	Company
1	Bosentanmonohydrate (34)	Tracleer®	Actelion
2	Peginterferon alfa 2a (35)	Pegasys®	Roche
3	Conjugated vaccine (36)	Prevenar®	Wyeth
4	Ezetimibe (37)	Ezetrol®	Merck Sharp &Dohme
5	Sirolimus (38)	Rapamune®	Wyeth
6	Interferon beta-1a (39)	Avonex®	Biogen
7	Ibandronate (40)	Bonviva®	Roche
8	Rizatriptan (41)	Maxalt®	Merck Sharp &Dohme
9	Linezolid (42)	Zyvoxid®	Pfizer
10	Rivastigmine (43)	Exelon®	Novartis
11	Rosiglitazone (44)	Avandia®	GlaxoSmithKline
12	Oseltamivir (45)	Tamiflu®	Roche
13	Clopidogrel (46)	Plavix®	Bristol-Myers Squibb
14	Memantine (47)	Ebixa®	H. Lundbeck
15	Risperidone (48)	Risperdal®	Janssen-Cilag
16	Atomoxetine (49)	Strattera®	Eli Lilly
17	Atorvastatin (50)	Lipitor®	Pfizer
18	Orlistat (51)	Xenical®	Roche
19	Natalizumab (52)	Tysabri®	ElanPharma
20	Oxaliplatin (53)	Eloxatin®	Sanofi-Aventis
21	Rosuvastatin (54)	Crestor®	AstraZeneca
22	Trastuzumab (55)	Herceptin®	Roche
23	Cinacalcet (56)	Mimpara®	Amgen Europe
24	Sitagliptin (57)	Januvia®	Merck Sharp &Dohme
25	Rimonabant (58)	Acomplia®	Sanofi-Aventis
26	Pimecrolimus (59)	Elidel®	Novartis
27	Human papillomavirus vaccine (28)	Gardasil®	Merck Sharp &Dohme
28	Fulvestrant (60)	Faslodex®	AstraZeneca
29	Erlotinib (61)	Tarceva®	Roche
30	Eplerenone (62)	Inspra®	Pfizer
31	Raltegravir (29)	Isentress®	Merck Sharp &Dohme

⁵Il Quality-Adjusted Life Years è una misura che combina gli anni di vita con la qualità della vita, spesso utilizzata nelle analisi di costi-benefici. In particolare nei Paesi sviluppati, è ritenuta una misura più affidabile della speranza di vita (REFERENCE).

In questo quadro, risulta molto difficile assimilare l'Italia ad un altro Paese, sia per differenze dei sistemi sanitari e dei sistemi di rimborsi farmaceutici, sia per differenze dei settori farmaceutici e finanziamenti all'innovazione. Tuttavia, come già rimarcato, la differenza tra i Paesi in termini di outcome innovativi e sanitari non permetterebbe molte analisi comparative. Al contrario, lascia immaginare come altri fattori regionali o nazionali possono influire su tali outcome.

6. Conclusioni

Il recente studio italiano “La grande scommessa dell'innovazione farmaceutica”, condotto nel 2015 dall'Istituto per la Competitività, pone al centro dell'attenzione sul dibattito dei farmaci innovativi sia la spesa sanitari pubblica italiana – ancora sotto la media europea – che la spesa a carico dei cittadini (*out-of-pocket*) – tra le più alte in Europa. Il rapporto suggerisce come la crescita della spesa farmaceutica in Italia dovrà essere in grado di sostenere la crescita dei costi se vuole accettare la sfida dell'innovazione nel settore farmaceutico (Istituto per la Competitività, 2015).

In questo lavoro abbiamo ripercorso due letterature spesso poco comunicanti fra loro, quella medica e quella economica, con lo scopo di analizzare l'impatto economico e sociale delle terapie innovative.

Un primo problema che gli studi d'impatto devono porsi è quello della misurazione. Non si può continuare a misurare solamente i costi diretti di una nuova terapia e non si può continuare a misurare solamente l'impatto di un farmaco rispetto alla spesa farmaceutica. Questo pone per la ricerca futura due sfide. La prima è quella di includere i costi indiretti di un farmaco, con i relativi problemi di misurazione. La seconda è quella di includere un'analisi di welfare che tenga conto anche di sostenibilità del settore farmaceutico e del portafogli dei cittadini.

Come abbiamo visto in questo lavoro, è infatti dimostrato che i farmaci innovativi non riducono i costi *tout court*, ma in molti casi permettono di ridurre il costo totale della spesa (per effetto di una riduzione dei costi indiretti). E su questa direzione si ritiene prioritario un investimento nei farmaci innovativi tumorali, sia per gli impatti positivi che altre terapie innovative hanno avuto sul welfare, sia per la recente e crescente attenzione sulle malattie tumorali.

6. Bibliografia

Bäumler M, Stargardt T, Schreyögg J, Busse R (2012), “Cost Effectiveness of Drug-Eluting Stents in Acute Myocardial Infarction Patients in Germany”, *Applied Health Economics and Health Policy* 10, 235—248.

Berndt, ER, Bir A, Busch SH, Frank RG (2000), “Normand, Sharon-Lise T., The Medical Treatment of Depression, 1991-1996: Productive Inefficiency, Expected Outcome Variations, and Price Indexes”, NBER Working Paper No. 7816

Capri S, Levaggi R (2011), “Shifting the risk in pricing and reimbursement schemes? A model of risk-sharing agreements for innovative drugs”, DEP - series of economic working papers 2/2011, University of Genoa

Chun N, Park M (2013), “The impact of health insurance mandates on drug innovation: evidence from the United States”, *The European Journal of Health Economics* 14, 323—344.

Gallegati D, Solinas L, Gentili N, Massa I, Amadori D, Altini M “Costi, attività e risultati in oncologia in ottica di popolazione: misurare il “valore” per governare la tempesta perfetta.

Garattini L, Cornago D, De Compadri P, Gritti S (2008), “Politica Sanitaria. Confronto di prezzi e margini alla distribuzione di farmaci coperti da brevetto in sette Paesi Europei”, *Quaderni di Farmacoeconomia*, 5.

Istituto per la Competitività (2015), “La Grande Scommessa dell’Innovazione Farmaceutica”.

Khayat D (2012), “Innovative cancer therapies: putting costs into context”. *Cancer* 118, 2367—2371.

Kesselheim AS, Wang B, Avorn J (2013), “Defining ‘innovativeness’ in drug development: a systematic review”, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 94(3), 336—348.

Kleinke JD, McGee N (2015) Breaking the Bank: Three Financing Models for Addressing the Drug Innovation Cost Crisis, *Am Health Drug Benefits* 8, 118—126.

Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönsson B (2006), “Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe”, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 77(8), 918—926.

Kobelt G, Kasteng F (2009) “Access to innovative treatments in rheumatoid arthritis in Europe”, *European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA)*.

Lichtenberg, F. (2001). Are the benefits of newer drugs worth their costs? Evidence from the 1996 MEPS. *Health Affairs*, 20(5), 241-251.

Mengato D, Messori A (2016), “Pricing of innovative drugs: correlation between incremental cost and survival gain in four countries”, *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 8(4), 309—311.

OECD (2016a), Gross domestic product (GDP) (indicator). doi: 10.1787/dc2f7aec-en (Accessed on 14 November 2016)

OECD (2016b), Pharmaceuticals spending (indicator). doi: 10.1787/998febf6-en
(Accessed on 14 November 2016)

Shang B, Goldman DP (2007), "Prescription Drug Coverage and Elderly Medicare Spending", NBER Working Paper No. 13358