



Andrea Lopes Pegna

Per la natura sempre più speculativa e finanziaria dell'industria farmaceutica non sorprende che pesanti ombre accompagnino tutte le fasi di sviluppo dei farmaci antitumorali, dalla ricerca all'applicazione clinica. Irregolarità e abusi nel reclutamento dei pazienti, nella rappresentatività del campione, nella scelta degli "endpoints", nella tempistica per ottenere la registrazione del farmaco, nell'uso del consenso informato al momento della cura. Decine di migliaia di euro all'anno per paziente per terapie che possono prolungare la vita del malato di tumore solo di poche settimane o di pochi mesi.

In Italia si riscontrano circa 177.000 decessi l'anno per tumore (secondo gli ultimi dati disponibili dell'ISTAT del 2012)[[1](#)]. La sopravvivenza a 5 anni per i tumori solidi è passata dal 39% del triennio 1990-1992 al 57% del triennio 2005-2007 (nel 2015 in USA è stata del 68%, mentre in Cina è ancora al 30%).

Una meta-analisi pubblicata nel 2004 esplorò il contributo della chemioterapia citotossica nella sopravvivenza a 5 anni in 250 mila pazienti adulti con tumori solidi (Australia e USA). Un importante effetto fu dimostrato nella sopravvivenza a 5 anni solo nel cancro del testicolo (40%), malattia di Hodgkin (37%), cancro della cervice (12%), linfoma (10,5%) e cancro ovarico (8,8%). Messi insieme questi tumori rappresentano meno del 10% di tutti i casi. **Nel rimanente 90% dei pazienti** - inclusi quelli con i tumori più comuni: polmone, prostata, colon-retto e mammella - **la terapia farmacologica aumenta la sopravvivenza a 5 anni di meno del 2,5%**, pari a un beneficio di sopravvivenza di circa

3 mesi[2].

I chemioterapici più nuovi non hanno fatto di meglio; 48 nuovi regimi terapeutici approvati dalla Food and Drug Administration statunitense dal 2002 al 2014 hanno attribuito un beneficio complessivo di sopravvivenza di soli 2,1 mesi mediani[3].

Il tumore del polmone, che è gravato dal maggior numero di decessi, è associato a una sopravvivenza a 5 anni che è scarsamente migliorata nel primo decennio del 2000 rispetto a quella dei primi anni '90[1]. Più del 50% delle neoplasie polmonari si presenta già alla diagnosi come malattia metastatica, che trova nel trattamento oncologico medico l'unica indicazione terapeutica. Questa è rappresentata dai farmaci chemioterapici e, da alcuni anni, dagli anticorpi monoclonali che agiscono solo però su selezionate neoplasie individuate a seguito del loro esame genetico. Negli ultimi anni, poi, alla terapia biologica si è aggiunta anche l'immunoterapia con gli anticorpi anti PD-1/PD-L1 che bloccano l'inibizione dell'immunità causata dalla stessa neoplasia, riattivando così l'immunità originaria che per motivi non chiari si era spenta. Al recente convegno dell'European Society for Medical Oncology (ESMO) hanno destato clamore i risultati di uno studio che ha messo a confronto la sopravvivenza globale per il Carcinoma Polmonare Non Microcitoma (*Non-small-cell lung carcinoma* - NSCLC) ottenuta con la chemioterapia rispetto all'immunoterapia con l'anticorpo Pembrolizumab; è stata riscontrata una sopravvivenza a 6 mesi dell'80,2% nei 154 soggetti trattati con Pembrolizumab mentre del 75.4% nei 151 soggetti trattati con chemioterapia.

I commentatori hanno sottolineato che questo studio dimostrava che si era già giunti al momento in cui l'immunoterapia dovesse prendere il posto della chemioterapia nel trattamento di prima linea nel NSCLC/PD-L1+ (Figura 1)[4]. Gli effetti di questo studio sono stati paragonati a quello di un "terremoto" che si veniva a creare all'interno dell'intero mondo dell'oncologia[5]. Anche se l'immunoterapia rappresenta al momento solo una importante prospettiva di cura, non essendo ancora stati individuati con precisione i marker dei tumori che possono risentirne beneficio, non meraviglia che questi nuovi farmaci siano già oggetto di interesse da parte dei media. "Nei protocolli di ricerca delle case farmaceutiche, oggi ci sono molti altri anticorpi che stanno mostrando di agire ancora più rapidamente e su più pazienti. E non solo quando il nemico è il melanoma. Un anticorpo anti PD-1 si è rivelato efficace nel carcinoma polmonare a cellule squamose, tipico dei fumatori. Anche per il polmone, come per il melanoma, le armi erano

spuntate: l'immunoterapia ha triplicato la sopravvivenza a un anno e duplicato quella a cinque-dieci anni." Questo è quello che scrive la giornalista Daniela Condorelli su D Donna di Repubblica del dicembre 2016, cogliendo così l'opportunità offerta da questa nuova categoria di farmaci anche per la terapia del tumore polmonare, accendendo in questo modo la speranza di tanti ammalati[6]. I nuovi farmaci biologici anche se mostrano maggiore efficacia e minor effetti collaterali rispetto alla chemioterapia, hanno però alcuni aspetti che devono far riflettere:

il loro beneficio è riscontrato, almeno per il polmone, solo in una piccola percentuale di neoplasie (4-10%);

sono gravati da un costo molto più elevato rispetto alla chemioterapia. Nella **Tabella 1** e **Figura 2** sono riportati i costi in continua crescita di questi farmaci calcolati per un anno di trattamento;

i laboratori riescono oggi ad esaminare un panel di numerosi geni tumorali con un unico prelievo cito/istologico della neoplasia e l'industria farmaceutica è impegnatissima a produrre nuovi farmaci che siano efficaci ogni volta venga identificata una nuova alterazione genetica; è quindi da prevedere in tempi brevi l'esplosione del mercato di questi farmaci[8].

Figura 1. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive NSCLC[4].

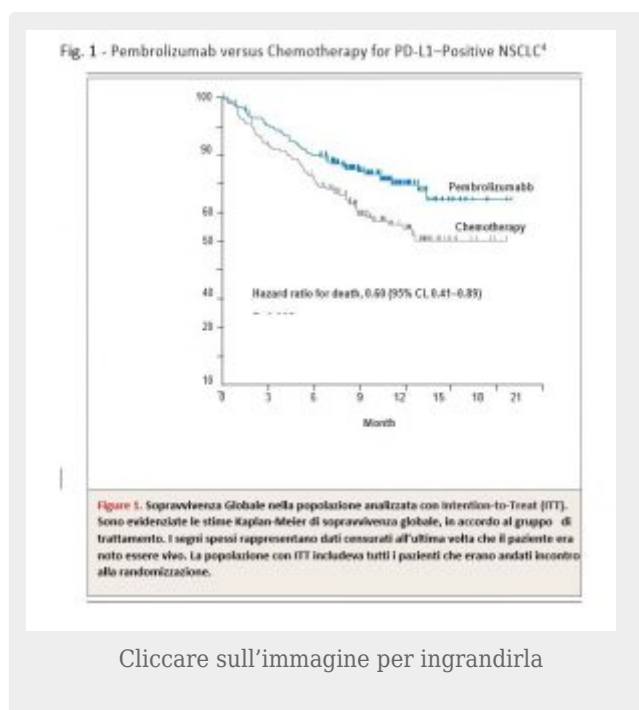


Figura 2. Costo annuo di un singolo trattamento con i farmaci biologici impiegati per il NSCLC[7].

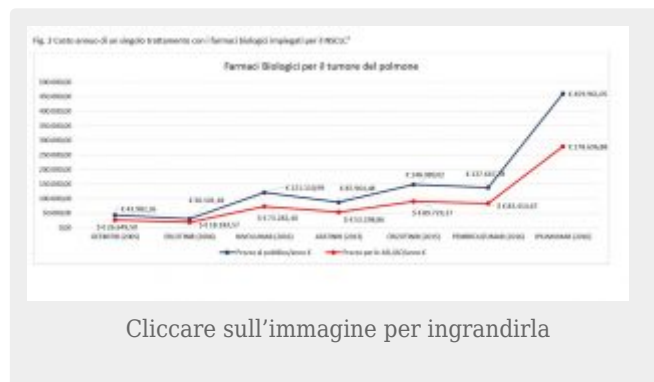


Tabella 1. Confronto tra i principali farmaci biologici per la terapia del NSCLC[7]

Tab. 1 – Confronto tra i principali farmaci biologici per la terapia del NSCLC⁷

Principio attivo	Denominazione	Categoria farmaco	Prezzo al pubblico/anno€*§	Prezzo per le ASL/AO/anno€	Ditta
Gefitinib (2005)	IRESSA	Inibitore TK - I generazione	43.982,26	€ 26.649,50	ASTRAZENECA SpA
Erlotinib (2006)	TARCEVA	Inibitore TK - I generazione	30.101,18	€ 18.183,57	ROCHE SpA
Nivolumab (2016)	OPDIVO	Immunoterapia	121.110,99	€ 73.282,40	BRISTOL-MYERS SQUIBB Srl
Aafatinib (2013)	GIOTRIF	Inibitore TK - II generazione	87.964,48	€ 53.298,86	BOEHRINGER INGELHEIM IT.SpA
Crizotinib (2015)	XALKORI	MET - Inibitore TK	148.089,02	€ 89.729,17	PFIZER ITALIA Srl
Pembrolizumab (2016)	KEYTRUDA	Immunoterapia	137.667,78	€ 83.414,67	MSD ITALIA Srl
Ipilimumab (2016)	YERVOI	Immunoterapia	459.961,05	€ 278.696,88	BRISTOL-MYERS SQUIBB Srl

* E' stato valutato il prezzo al pubblico in Euro in Italia basandosi sul prezzo del farmaco, comprensivo di I.V.A., del valore ex factory e le quote di spettanza al grossista e al farmacista

§ Prezzi in Euro ricavati dalle ultime Tabelle AIFA per farmaci di Classe A e H del 19/10/2016

*Il costo annuo è stato valutato considerando il dosaggio medio del farmaco per una persona del peso di 70Kg

Le pesanti ombre sullo sviluppo dei farmaci antitumorali

Con interessi in gioco così imponenti e per la natura dell'industria farmaceutica sempre più speculativa e finanziaria non sorprende che pesanti ombre accompagnino tutte le fasi di sviluppo dei farmaci antitumorali, dalla ricerca all'uso clinico, come ampiamente descritto nell'articolo di Peter H. Wise, "Cancer drugs, survival, and ethics", pubblicato su *BMJ* nel novembre 2016[9].

Le ombre sono rappresentate da irregolarità e abusi presenti nel reclutamento dei pazienti, nella rappresentatività del campione, nella scelta degli *endpoints* (gli indicatori di efficacia), nella tempistica per ottenere la registrazione del farmaco,

nell'uso del consenso informato al momento della cura.

Uno degli aspetti più critici è la pressione dell'industria per accelerare l'approvazione del farmaco da parte delle autorità, con il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti e dei media che non risparmiano aggettivi altisonanti riferiti a quel farmaco, come "miracoloso" o "rivoluzionario". E quando – come è avvenuto in Inghilterra – l'approvazione non viene concessa è lo stesso governo che viene in soccorso dell'industria finanziando il consumo (ad uso compassionevole) del farmaco non autorizzato (vedi post [Conflitti di interesse: business as usual](#)).

Wise conclude con le scelte necessarie da applicare in campo bioetico in relazione ai costi emergenti delle terapie oncologiche: a) maggiore coinvolgimento dei pazienti, correttamente informati, in merito alla terapia, b) non possibile la spesa di una somma a cinque zeri per terapie che possono prolungare la vita del malato di tumore solo di poche settimane o di pochi mesi, c) la prevenzione, la diagnosi precoce, le terapie per malattie localizzate e regionali e le cure di supporto precoci rappresentano priorità finanziarie, d) registrazione dei nuovi farmaci solo se rispondono a parametri più significativi, e) impedire comportamenti non etici nelle relazioni tra medico e industria farmaceutica.

Conclusioni

Il contributo di Peter Wise ci introduce nel mondo dei farmaci oncologici che raramente è affrontato così chiaramente e in modo così completo. L'impressione che si ha dopo le informazioni ricevute è che esistono, in analogia ai "Signori del Cibo" che regolano la produzione e il mercato in campo alimentare, anche i "Signori del Farmaco" che regolano il mercato non solo del farmaco, ma della stessa salute dei cittadini, con tutte le conseguenze in campo etico che ne possono derivare[10].

Wise esaminando il tema dei nuovi farmaci oncologici, ripropone la scelta quotidiana che deve essere fatta tra le esigenze di un Servizio Sanitario del Paese, da un lato, che ha l'obbligo di fare scelte eque per la salute di tutti i cittadini e le esigenze del singolo, dall'altro, che si trova a combattere la propria battaglia contro la propria malattia. Per ottenere la cura di una malattia tumorale che diviene progressiva, l'ammalato, nella condizione di vulnerabilità nella quale si trova, se non correttamente informato, non ha problemi ad eseguire trattamenti anche al di fuori di indicazioni oncologiche e aderisce anche a terapie dallo sfavorevole rapporto costo-beneficio. Il problema della scelta si

ingigantisce di fronte ai farmaci costosi come i nuovi farmaci oncologici. **Basti pensare a questo riguardo che mentre il costo annuo di un singolo trattamento con un nuovo farmaco biologico si aggira, come abbiamo visto, intorno a decine di migliaia di Euro per paziente, le risorse destinate ai Comuni per le politiche di welfare territoriale, consentono di erogare, ad esempio, solo circa 1.000 Euro a testa per la disabilità** (nel 2013 per la disabilità - 1.500.000 persone disabili sopra i 6 anni pari al 2,6% della popolazione - sono stati erogati 1,63 miliardi di Euro, che rappresentano il 2,7% in meno rispetto a quanto erogato l'anno precedente e il 4% in meno rispetto al 2010)[11].

I nuovi farmaci oncologici dei quali i malati tumorali hanno e avranno sempre più necessità, ma anche diritto, dovranno quindi essere rimborsati dal Servizio Sanitario solo quando esisterà una precisa e documentata indicazione. Considerando irrealistico che questi farmaci possano essere immessi nel mercato solo se esenti da brevetto e quindi con i costi contenuti dei farmaci generici (ispirandosi, magari, a Jonas Salk -1914/1995-, scopritore del vaccino antipolio, che è stato calcolato che avrebbe guadagnato ben 7 bilioni di US\$, se non avesse scelto nel 1955 di non brevettare il suo vaccino[12]), quando il prezzo li rende inaccessibili alla maggioranza dei pazienti deve intervenire lo Stato con la licenza obbligatoria[13].

Eseguire una adeguata politica dei costi dei nuovi farmaci oncologici non solo consentirà di impedire che la stessa ricerca scientifica si blocchi per la non sostenibilità economica all'immissione in mercato di nuovi farmaci, ma potrà anche evitare di rivolgersi per il loro acquisto, in un futuro non lontano, alle farmacie online, che immettono in mercato farmaci generici non approvati di provenienza asiatica, ma dal costo nettamente inferiore (<1/10), come già sta avvenendo in alcune realtà, col rischio quindi di assumere quanto meno farmaci contraffatti e inefficaci[14].

Andrea Lopes Pegna, pneumologo e bioeticista. a.lopespegna@gmail.com

Bibliografia

AIOM, AIRTUM. [I Numeri del cancro in Italia - 2015](#) [PDF: 1,95 Mb].

Morgan G, Ward R, Barton M. The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies. Clin Oncol (R Coll

Radiol)2004;16:549-60. doi:10.1016/j.clon.2004.06.007 pmid:15630849.

Fojo T, Mailankody S, Lo A. Unintended consequences of expensive cancer

therapeutics—the pursuit of marginal indications and a me-too mentality that stifles innovation and creativity: the John Conley Lecture. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2014;140:1225-36. doi:10.1001/jamaoto.2014.1570 pmid:25068501

Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. [Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer](#). N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833.

Chustecka Z. [Earthquake in Lung Cancer: Immunotherapy First-Line](#).

Condorelli D. Immuno Potere. D la Repubblica 3 dicembre 2016; D223-D226

Agenziafarmaco.gov.it. [Tabelle farmaci di classe A e H al 19/10/2016](#)

QuintilesIMS. [Over Twenty Tumor Types Are Being Treated With New Medicines That Have Been Launched in The Past Five Years](#).

Wise PH. [Cancer drugs, survival, and ethics](#) [PDF: 537 Kb]. BMJ. 2016;355:i5792

Liberati S. I Signori del Cibo. Viaggio nell'industria alimentare che sta distruggendo il pianeta. Ed. Minimum Fax. 2016

Alleva G. Disposizioni in materia di assistenza in favore delle persone affette da disabilità grave prive del sostegno familiare [PDF: 504 Kb]. Roma, 5 aprile 2016.

[How Much Money Did Jonas Salk Potentially Forfeit By Not Patenting The Polio Vaccine?](#)

Forbes, 30.12.2016.

[Report of the United Nations Secretary-General's High Level Panel On Access To Medicines. Promoting of innovation and access to health technologies](#) [PDF: 2,84 Mb]. 2016.

Jourdan A. [Beijing Buyers Club? China's Cancer Patients Gamble on Gray Market](#). Medscape 26.12.2016.

Facebook

Twitter

LinkedIn