

Costi elevati dosi gonfiate effetti dubbi

GLORIA RIVA e LEO SISTI

Lo scorso anno l'Oms, Organizzazione mondiale per la Sanità, ha pubblicato un dossier per valutare quanto l'innovativo anticorpo monoclonale Keytruda, che si basa sul principio attivo pembrolizumab, allunghi l'aspettativa di vita dei malati di cancro al polmone. A cinque anni dall'inizio delle cure, solo il 10 per cento delle persone trattate con cure standard sopravviveva. Mentre restava in vita il 22 per cento di chi era stato curato con le fiale di pembrolizumab. Dunque la probabilità di sopravvivenza usando Keytruda è più che raddoppiata. Si tratta dunque di un farmaco – forse non miracoloso – ma comunque fondamentale per la sopravvivenza al carcinoma. Sempre la ricerca dell'Oms indica che la media di sopravvivenza, con un

farmaco convenzionale, ovvero la chemioterapia, è di dodici mesi, mentre con il pembrolizumab è di 18,5 mesi. La cinica domanda è: quanto costano questi 6,5 mesi di allungamento dell'aspettativa di vita ai contribuenti italiani? Parecchio. Ma è indiscusso che farmaci come questo, da un punto di vista della qualità della vita e della cura, devono essere premiati. Un premio economico, che va oltre oceano, perché Keytruda è di proprietà dell'azienda americana Merck.

Dall'Italia all'Austria, passando per Belgio, Svezia, Germania, Portogallo, Francia, Spagna, Gran Bretagna ed Europa in generale, tutti i sistemi sanitari registrano che il pembrolizumab è il primo principio attivo per grado di spesa ospedaliera. Lo conferma il rapporto OsMed 2025 pubblicato a novembre da Aifa: in Italia la spesa è di 531 milioni di euro, con un aumento sul 2023 del 16,3 per cento e un'incidenza del 3,9 per cento sul totale della spesa farmaceutica a

carico dello Stato. Il costo di una flacone, del dosaggio di circa 100 milligrammi, è di circa 6.200 euro, ma per il Ssn, attraverso le negoziazioni riservate, il prezzo stimabile è di circa 3.500 euro. Dunque il costo di una terapia – il dosaggio standard è spesso di 200 milligrammi ogni tre settimane – può raggiungere i 90mila euro a paziente.

Come nel 2023, anche nel 2024 il pembrolizumab risulta essere il primo principio attivo per spesa, a cui si associa un elevato incremento dei consumi, più 22,7 per cento, per via dell'aumento dell'utilizzo in molti tipi di tumore, tanto che oggi viene prescritto in Italia per 23 tipologie diverse, dal melanoma al polmone, dal tumore al colon e allo stomaco al carcinoma alle cellule renali, dal tumore alla mammella a quello testa-collo e molto altro. La rivoluzione portata da Keytruda consiste nell'agire come un inibitore dei check point immunitari, essendo specificamente diretto contro il recettore PD-1. In parole semplici, il tumore spesso usa una sorta di "mantello dell'invisibilità" per non farsi attaccare dal sistema immunitario e il pembrolizumab toglie questo mantello, permettendo ai linfociti T di riconoscere e distruggere le cellule cancerose.

L'inchiesta internazionale *Cancer calculus* di Icij, *International consortium of investigative journalism*, a cui *L'Espresso* ha partecipato in esclusiva per l'Italia rivela che gli elevati costi a carico del servizio sanitario non sono effettivamente giustificati e giustificabili. Già nel 2019 il profes-



son **Francesco Trotta**, all'epoca dirigente Aifa, pubblicava su *British medical journal* un paper scientifico dal titolo *Anticancer drug prices and clinical outcomes: a cross sectional study in Italy*. La ricerca afferma che in Italia il prezzo dei nuovi farmaci oncologici, fra cui Keytruda, ma anche Nivolumab e altri, non è effettivamente correlato al beneficio clinico reale offerto ai pazienti: «La ricerca si ispira a un precedente paper realizzato negli Stati Uniti, dove si evidenziava un costo elevatissimo e sproporzionato rispetto ai risultati dei trail clinici. Pensavamo che in Italia, dove il costo del farmaco è più contenuto (negli Stati Uniti la spesa è di circa 12.500 euro a fiala totalmente a carico del paziente) perché soggetto a una contrattazione nazionale tramite l'Aifa, ci fosse una maggiore correlazione fra il prezzo e l'efficacia. Invece abbiamo scoperto che così non era». Lo studio, infatti, conclude che il costo delle fiale non dipende dal suo reale beneficio clinico, misurato in termini di sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da progressione o tasso di risposta. I ricercatori hanno evidenziato come i prezzi elevati non sempre riflettevano un'innovazione proporzionale e sollevavano dubbi sulla sostenibilità a lungo termine del sistema sanitario se le negoziazioni del prezzo non tengono conto in modo più rigoroso del valore aggiunto del farmaco rispetto alle terapie già esistenti. Alla ricerca di Trotta sono seguiti altri aggiornamenti e numerosi altri paper scientifici sullo stesso tema: tutti confermano le evidenze già rilevate.

Ed è anche l'Oms, nel 2025, a fare un ulteriore passo avanti in questa direzione, esprimendo perplessità rispetto al dosaggio del pembrolizumab. Se fino a qualche anno fa, infatti, l'applicazione veniva calibrata in base al peso del paziente, successivamente Merck ha cambiato l'indicazione, invitando a somministrare un dosaggio molto più elevato, ovvero il quantitativo che sarebbe indicato a una persona di cento chili. La buona notizia è che questo farmaco non dà effetti collaterali devastanti se assunto in quantità superiori allo stretto necessario. La cattiva è che quella stessa fiala, che potrebbe essere divisa fra più pazienti, viene – per così dire – sprecata e pagata a caro prezzo dal Ssn. Il 5 settembre l'Oms ha pubblicato un comunicato dal titolo *The selection and use of essential medicines, 2025: report of the 25th Who expert committee on selection and use of the essential medicines* nel quale si dice

chiaramente che l'assunzione del Keytruda va ottimizzata. Il comunicato afferma esplicitamente che il comitato dell'Oms ha approvato e raccomandato strategie cliniche e di sistema basate sull'evidenza, tra cui proprio l'ottimizzazione della dose. Questa strategia è indicata come uno strumento fondamentale per migliorare l'accesso ai farmaci e ridurre i costi, rendendo trattamenti molto costosi come il pembrolizumab più sostenibili per i sistemi sanitari globali. Sebbene il comunicato non fornisca i milligrammi esatti, l'ottimizzazione della dose in oncologia si riferisce spesso alla ricerca del dosaggio minimo efficace o all'estensione degli intervalli fra una somministrazione e l'altra: secondo numerosi studi, l'efficacia rimane invariata passando da somministrazioni ogni tre settimane a intervalli più lunghi, o utilizzando dosi fisse più basse.

Dario Trapani, oncologo dello Ieo, ha recentemente pubblicato sull'*Esmo daily reporter*, un dossier per dimostrare come l'attuale dosaggio dei farmaci immunoterapici, come Keytruda, sia eccessivo rispetto a quanto biologicamente necessario, creando barriere economiche insostenibili per garantirne l'accesso. «Nel mondo dell'oncologia è stato normalizzato un uso eccessivo di questi farmaci. A differenza della chemioterapia tradizionale, dove "più farmaco" spesso significa "più efficacia", l'immunoterapia funziona saturando dei recettori (PD-1). I recettori vengono saturati a dosi molto più basse rispetto a quelle approvate dal commercio», e cita lo studio PlaNet del 2025, dove sul tumore al seno triplo negativo, è stato usato pembrolizumab a soli 50 mg ogni 6 settimane (una frazione della dose standard). I risultati in termini di risposta patologica completa sono stati numericamente simili a quelli dei grandi studi registrativi, ma a un costo immensamente inferiore. In un altro studio effettuato in India, l'aggiunta di una dose bassissima di Nivolumab, un immunoterapico non troppo dissimile dal pembrolizumab, ha migliorato significativamente la sopravvivenza rispetto alla sola chemio, dimostrando che «poca immunoterapia è infinitamente meglio di nessuna immunoterapia nei Paesi dove i costi sono proibitivi», spiega Trapani. Dunque, il



dosaggio non è solo un dettaglio tecnico, ma una scelta etica: «Mentre i Paesi ricchi assorbono i costi elevati (pur con fatica), per il resto del mondo i prezzi attuali rendono il farmaco inaccessibile. L'adozione di strategie "dose-optimized" potrebbe ridurre la spesa farmaceutica di oltre l'80 per cento, permettendo di curare molti più pazienti con le stesse risorse».

L'invito dell'Oms e quello del documento di Trapani – che si sommano a quelli simili di decine di altre ricerche scientifiche – è rivolto ai medici che (correttamente) accettano le indicazioni della casa farmaceutica. Infatti il mercato farmaceutico è molto regolato e, in questo caso, sovra regolato da indicazioni "on-label", che sono quelle approvate dal sistema. Esistono poi le indicazioni "off-label", ovvero non approvate e che – in questo caso – la casa farmaceutica produttrice non ha richiesto. Pertanto, se un oncologo volesse ridurre il dosaggio rispetto all'indicazione "on-label" dovrebbe chiedere il consenso al paziente e rischiare in proprio, avendo perso le garanzie di assicurazione e tutela delle prescrizioni on-label. Nel caso di specie, a ridurre il dosaggio hanno paura in tanti.

La comunicazione dell'Oms non è tanto rivolta ai governi o alle agenzie del farmaco, bensì alle comunità scientifica di ricerca. Detto altrimenti, quella comunicazione non è sufficiente per consentire agli oncologi di ridurre il dosaggio, nonostante per molti sia evidente che il pembrolizumab potrebbe funzionare a un decimo della dose. Questo perché la raccomandazione dell'Oms non sta scritta nel foglietto illustrativo, non sta scritta nelle approvazioni regolatorie o nelle indicazioni delle aziende. Servirebbe che la comunità scientifica promuovesse studi per garantire la riduzione

del dosaggio, altrimenti il singolo oncologo non si farà mai carico di ridurlo, preoccupato di incorrere in eventuali denunce da parte di pazienti.

C'è un però. La lobby di Merck si muove molto bene, ad esempio finanziando i maggiori oncologi italiani e internazionali. Nell'ultimo documento fornito dalla società italiana sul finanziamento ai medici, si scopre che nel 2024 (ultimo dato disponibile), l'azienda ha investito 1,5 milioni di euro per finanziare eventi e ricerche a medici, enti, istituti di ricerca del settore, ai quali sono state assegnate prestazioni professionali o consulenze a peso d'oro. Sono state finanziate anche associazioni dei pazienti, nonché associazioni no profit che, di norma, garantiscono un modello etico. Difficile quindi che proprio gli oncologi ingaggino una battaglia contro il dosaggio di Keytruda.

E ora che **Donald Trump** ha intenzione di ridurre il costo dei farmaci negli Stati Uniti, è anche possibile che le case farmaceutiche alzino la posta in Europa. **Lorenzo Moja** dell'Oms spiega a *L'Espresso*: «Il prezzo di molti farmaci è un artificio: non riflette i costi, ma un giudizio sull'innovazione. Finora il Nord America ha finanziato gran parte della ricerca difendendo un modello che paga allo stesso modo innovazioni nulle, piccole o grandi. Ora si chiede al resto del mondo di partecipare al conto, ma non è scontato che Europa e altri Paesi vogliano trasferire una quota crescente delle proprie risorse per sostenere un concetto sfuggente come "innovazione". Se il rifiuto sarà netto, il rischio è chiaro: l'innovazione davvero rilevante arriverà in Europa più tardi, mentre quella marginale non mancherà a nessuno».

**La spesa è in crescita e i profitti vanno negli Usa
L'allungamento di vita è certificato ma sul Keytruda pesano le indicazioni ufficiali sulle quantità da somministrare**

L'adozione di strategie per ottimizzare le cure potrebbe ridurre i costi farmaceutici di oltre l'80 per cento, permettendo di assistere molti più pazienti con le stesse risorse





IN BORSA

L'andamento del titolo della Merck in Borsa risente delle politiche sanitarie dei Paesi che trattano Keytruda

CENTRO DI RICERCA

Il modello computerizzato dell'anticorpo pembrolizumab. A sinistra, il laboratorio del gruppo farmaceutico Merck KGaA, a Darmstadt, in Germania

