



FONDAZIONE  
FARMAFACTURING

05.2018

I Quaderni della Fondazione Farmafactoring

---

## I costi delle nuove tecnologie sanitarie

**Autori**

Vincenzo Atella e Joanna Kopinska

**Direttore Scientifico Fondazione Farmafactoring**

Vincenzo Atella

## Introduzione

*La salute è una componente fondamentale del benessere fisico e mentale di ogni individuo e della società. Tuttavia, almeno fino alla metà degli anni '50 la salute non era un argomento all'attenzione degli economisti, nonostante in quel periodo lo stato di salute medio dei Paesi ad alto reddito fosse ben al di sotto degli standard odierni, ma migliore rispetto all'inizio del secolo. Secondo Topel (2017), nel 1900 circa il 18% dei maschi nati negli Stati Uniti moriva prima del compimento del loro primo compleanno, mentre 100 anni dopo quella stessa mortalità era raggiunta da adulti di 63 anni. Allo stesso modo, i tassi di mortalità neonatale nel 1900 variavano da un massimo del 20% in Germania, al 15% in Francia, Italia, Spagna e Regno Unito, fino a un minimo dell'8% in Svezia. Nel 2000, negli stessi paesi, quelle prevalenze sono scese a meno dello 0,5% (Atella et al., 2017). Questi miglioramenti nello stato di salute si sono tradotti in aumenti nell'aspettativa di vita alla nascita, soprattutto all'inizio del XX secolo, quando la riduzione della mortalità era concentrata tra le coorti più giovani, che morivano principalmente a causa di malattie infettive.*

*Miglioramenti resi possibili grazie a progressi che hanno costantemente rivoluzionato il settore sanitario, risolvendo problemi clinici e di salute attraverso prodotti, procedure e pratiche, interagendo non solo con le terapie, ma anche con la prevenzione, la diagnosi e la gestione delle malattie. Miglioramenti che hanno permesso di scoprire nuove cure trasformando malattie mortali in condizioni curabili o prevenibili, estendendo le cure esistenti a più pazienti e malattie e migliorando e semplificando tante procedure applicate a pratiche mediche e organizzative. Oggi la medicina dipende quasi completamente dalle nuove tecnologie e questa interconnessione sta diventando sempre più comune. Negli anni '50 si poteva fare ben poco per salvare i neonati pre-termine. Grazie all'introduzione dei moderni ventilatori, del polmone artificiale surfattante per favorire lo sviluppo dei polmoni infantili, della terapia intensiva neonatale e degli steroidi per madre e/o neonato è stato possibile ridurre la mortalità infantile a un terzo del livello del 1950, con un aumento complessivo dell'aspettativa di vita di un bambino con basso peso alla nascita di circa 12 anni. Un altro esempio chiave è quello delle cure cardiologiche, che si sono evolute dall'applicazione della lidocaina per problemi legati al battito cardiaco irregolare, ai beta-bloccanti per abbassare la pressione sanguigna, all'aspirina per fluidificare il sangue, alla chirurgia con bypass coronarico, all'angioplastica, agli stent, alla riabilitazione cardiaca e ai defibrillatori cardiaci, permettendo di dimezzare negli USA la mortalità per infarto da 345,2 morti per 100.000 persone nel 1980 a 186,0 nel 2000 (Skinner, 2013). In generale, le nuove generazioni di strumenti a batteria offrono una gamma completamente nuova di procedure chirurgiche minimamente invasive. I farmaci antitumorali personalizzati promettono di rendere le malattie oncologiche curabili.*

Tutte queste nuove tecnologie hanno avuto risvolti positivi e negativi. Sul lato positivo, la proliferazione tecnologica continua a generare miglioramenti sorprendenti nell'aspettativa di vita della popolazione.<sup>1</sup> Secondo il Global Health Observatory (GHO) dell'OMS, l'aspettativa di vita media globale è aumentata di 5 anni tra il 2000 e il 2015, l'aumento più rapido dagli anni '60.<sup>2</sup> La maggior parte di questo aumento proviene da miglioramenti ottenuti nei paesi appartenenti alla regione africana dell'OMS, dove l'aspettativa di vita è aumentata da 9,4 anni a 60 anni, guidata principalmente dai miglioramenti nella sopravvivenza infantile e dall'ampliamento dell'accesso agli antiretrovirali per il trattamento dell'HIV. Nei paesi ad alto reddito, diversi studi hanno dimostrato che l'aspettativa di vita alla nascita è costantemente aumentata di 3 mesi all'anno dagli anni '70 e non ci sono segnali che la tendenza stia rallentando (Robine and Paccaud, 2005). In prospettiva, EUROSTAT prevede che l'aspettativa di vita continuerà a crescere nell'Unione Europea nei prossimi decenni, raggiungendo 89,1 anni per le donne e 84,6 per i maschi nel 2060.

Sul lato negativo, la tecnologia e i relativi miglioramenti nei risultati di salute hanno imposto un prezzo in termini di spesa per l'assistenza sanitaria che è aumentata enormemente in tutti i paesi. Secondo l'OCSE (2017), "la tecnologia ha contribuito in modo significativo alla salute e al benessere degli esseri umani, ma la sua diffusione è stata un importante motore della crescita della spesa. Ciò è dovuto al crescente costo della tecnologia (in termini reali), ma anche perché le nuove tecnologie hanno ampliato il volume dei servizi forniti, invece di sostituire processi e procedure esistenti." Per quasi 50 anni, in tutti i paesi dell'OCSE la spesa sanitaria è cresciuta di 2 punti percentuali in più della crescita del PIL. Ciò ha contribuito a rendere l'assistenza sanitaria una quota rilevante del valore complessivo della produzione in tutte le economie più avanzate, con una quota media del 9% del PIL nel 2015 e con una previsione del 20% del PIL qualora le tendenze attuali dovessero persistere fino al 2050.

Come ampiamente dimostrato da un punto di vista economico, i benefici sociali del progresso tecnologico hanno ampiamente superato l'aumento dei costi, (Topel (2017)). Tuttavia, come sostenuto da Chandra e Skinner (2012), l'uso talvolta eccessivo di un gran numero di tecnologie è inefficace, inutile e inappropriato, essendo anche una potenziale fonte di problemi di salute secondari per i pazienti (effetti iatrogeni). Sulla stessa linea, l'OCSE (2017) sottolinea che "il rapporto costo-efficacia e il valore delle nuove tecnologie mediche è progressivamente diminuito nel corso dell'ultimo secolo (fatto riconosciuto anche da chi riconosce l'esistenza di un notevole valore legato a queste spese), attraverso una combinazione di aumento dei prezzi e di riduzione dei benefici incrementali - cioè, i sistemi stanno pagando progressivamente di più per le nuove tecnologie e al margine stanno ottenendo meno salute in cambio." Inoltre, Chen e Goldman (2016) sostengono che la tecnologia da sola non è in grado di

<sup>1</sup> Diamo per scontato che oltre ai progressi nel campo dell'assistenza sanitaria e della medicina, l'aumento dell'aspettativa di vita nel corso dell'ultimo secolo è dovuto a una serie di fattori, tra cui l'aumento del tenore di vita, il miglioramento degli stili di vita e una migliore istruzione, e migliori programmi di sanità pubblica.

<sup>2</sup> Vedere il sito web [http://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/life\\_tables/situation\\_trends\\_text/en/](http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/life_tables/situation_trends_text/en/)

*guidare l'aumento nei costi sanitari, ma piuttosto è il suo grado di diffusione all'interno del sistema, attraverso i reparti ospedalieri e le pratiche mediche.*

*Guardando alla letteratura corrente, un altro aspetto ancora più interessante è chiedersi se sarebbe stato meglio assegnare alcuni dei fondi dedicati alle nuove tecnologie sanitarie ad altri settori (ad esempio all'istruzione), che potrebbero potenzialmente contribuire a prevenire molte delle malattie curate dalle nuove tecnologie. Questa domanda ha implicazioni politiche importanti e la risposta dovrebbe essere basata su un'adeguata valutazione delle variazioni della mortalità e della morbilità dovute alla ricerca e allo sviluppo nel settore medico. La domanda di ricerca dovrebbe quindi spostarsi da "La crescita della spesa è stata utile?" a "Potremmo produrre più valore allocando risorse in modi alternativi?", tema che acquista ancora più importanza nel contesto attuale dei vincoli fiscali, dei cambiamenti demografici e delle crescenti aspettative da parte della comunità.*

*Partendo da queste premesse, il presente Quaderno analizza l'impatto che le tecnologie sanitarie hanno avuto fino ad oggi e in che modo sarà possibile gestirle in futuro e come saranno integrate le tecnologie emergenti quali la medicina di precisione, i prodotti combinati (medicinali, dispositivi e diagnostica), la tele medicina e la bio-stampa in 3D. Inoltre, analizza la necessità e l'utilità di effettuare una serie di sforzi per fare horizon scanning e analisi di scenario per aiutare i sistemi sanitari a prepararsi per l'arrivo di tecnologie sanitarie che sono ancora lontane, ma che hanno il potenziale di distruggere e/o rivoluzionare l'erogazione dell'assistenza sanitaria, almeno nei termini in cui oggi la pensiamo.*



## Le nuove tecnologie nel settore sanitario: l'impatto sugli *outcome* e sui costi

Secondo l'OCSE (2017), il progresso tecnologico nel settore sanitario è definito come "l'applicazione delle conoscenze per risolvere problemi clinici e di salute, inclusi prodotti, procedure e modalità di pratica clinica che alterano il modo in cui viene erogata l'assistenza sanitaria. Tale definizione include la tecnologia biomedica - come farmaci, dispositivi medici e diagnostica - oltre a tecnologie legate alla *Mobile Health* (mHealth) e ai *Big Data*. La definizione include anche innovazioni nei processi e nell'erogazione delle cure."

Il momento della nascita della medicina moderna è considerato il diciannovesimo secolo, con lo sviluppo di un numero importante di scoperte e nuove teorie che vanno dalla fisiologia moderna (Bernard) all'anestesia (Morton), antisepsi (Lister e Semmelweis), raggi X (Roentgen), teoria dei germi (Pasteur e Koch) e teoria psichiatrica (Freud). Il ventesimo secolo è iniziato con lo sviluppo di farmaci moderni (Erlich), la scoperta dei farmaci sulfamidici (Domagk) e antibiotici (Fleming). Capitalizzando queste scoperte, la seconda parte del ventesimo secolo ha visto l'esplosione della tecnologia medica. Il periodo del secondo dopoguerra ha sperimentato un prospero processo di innovazione che ha dato origine ai moderni agenti chemioterapici per il trattamento di malattie potenzialmente letali come il diabete (insulina di Banting, Best e McLeod), il cancro e l'ipertensione. Come mostrato da Chen e Goldman (2015), nel periodo 1960-1980, sono state introdotte nuove tecnologie come i diuretici (1958), i beta-bloccanti (1962) e le vaccinazioni per il morbillo (1963), la parotite (1967) e la meningite (1978). In seguito, il crescente settore della biotecnologia ha iniziato a produrre innovazioni come l'*imaging* mammografico (1974), la tomografia computerizzata (1975) e gli ultrasuoni (1978). Nel campo della chirurgia medica, tra i traguardi più importanti, ci sono i primi trapianti di fegato (1962), polmone (1963) e cuore (1967), ed esperimenti con tecniche come *splicing* genetico (1973), e fecondazione in vitro (1978). Gli ultimi anni hanno visto un'evoluzione ancora più rapida della tecnologia, con le prime protesi cardiache artificiali permanenti, il defibrillatore impiantabile cardioverter (ICD), il sistema di stimolazione elettrica cerebrale profonda, la prima chirurgia laser su una cornea umana, l'angioplastica utilizzata per il trattamento e rivascularizzazione con *stent* per mantenere aperti i vasi sanguigni e il progetto del genoma umano.

Contrariamente ad altri settori economici, in cui il progresso tecnologico aumenta spesso le prestazioni a un prezzo inferiore, il settore sanitario è stato solitamente caratterizzato da nuove tecnologie che hanno aumentato le prestazioni a prezzi più elevati. Di conseguenza, negli ultimi decenni la spesa sanitaria è aumentata più rapidamente rispetto alla spesa di qualsiasi altro settore.

**L'innovazione in  
medicina nasce nel  
XIX secolo**

In effetti, il modo in cui la tecnologia sanitaria influisce sulla spesa è strettamente correlato alla natura della sua capacità innovativa. Prima di tutto, in caso di un nuovo trattamento, è importante capire se lo stesso si aggiunge ad un trattamento esistente o se rappresenta un trattamento sostitutivo; se è usato come un singolo trattamento o se comporta altri trattamenti complementari, e se la sua introduzione abbassa o aumenta i costi preesistenti. In secondo luogo, dipende dal grado di diffusione e dalla portata del suo raggio d'azione sulla popolazione. In generale, i progressi nelle tecnologie mediche ampliano il più possibile l'applicazione, con un conseguente aumento della spesa totale anche quando le nuove tecnologie sono associate a costi unitari inferiori (Cutler & Huckman 2003, Weisbrod 1991). Infine, la spesa sanitaria è funzione della realizzazione temporale dei relativi 'esiti' sanitari ed economici, con alcune innovazioni che portano al risparmio solo nel lungo periodo.

Il vero problema è che spesso una nuova tecnologia incorpora tutte le caratteristiche di cui sopra, rendendo difficile la valutazione del suo impatto complessivo. All'interno della letteratura economica, negli ultimi decenni i costi delle nuove tecnologie sono accusati di essere il driver più importante della spesa sanitaria e, dal lavoro fondamentale di Newhouse (1992), sono molti gli studiosi che hanno analizzato la natura e la portata di questa relazione. Come affermato da Bech et al. (2009), l'adozione e la rapida diffusione della tecnologia medica è considerata la principale determinante dell'aumento della spesa sanitaria nei sistemi sanitari, rappresentando il 30 - 70% della crescita della spesa sanitaria. Diversi autori hanno anche dimostrato che la crescita della spesa sanitaria è attribuibile a nuove tecnologie costose piuttosto che ai costi crescenti di quelle esistenti (Cutler, McClellan e Newhouse 1998). Secondo Cutler (2004) e Cutler et al. (1998), una serie di costose tecnologie mediche hanno permesso di migliorare in modo significativo i tassi di sopravvivenza e lo stato di salute in generale. Successivamente, Cutler et al. (2006) hanno sostenuto che gli aumenti delle spese mediche fino al 1980 hanno fornito un valore ragionevole, mentre dal 1980 la spesa sanitaria per gli anziani è stata associata a un altissimo costo per anno di vita guadagnato. Skinner e Staiger (2015) mostrano che piccole differenze nell'adozione della tecnologia portano ad ampie differenze di produttività in termini di guadagni di sopravvivenza e risultati per i pazienti, specialmente se le innovazioni sono economicamente efficaci.

Infatti, l'entità dell'impatto delle nuove tecnologie sugli *outcomes* sanitari è strettamente correlata all'efficacia delle tecnologie, in cui i guadagni più importanti in termini di salute si trovano nelle nuove tecnologie ad alto costo. In altre parole, mentre i sistemi sanitari adottano e canalizzano le nuove tecnologie sanitarie, gli effetti dell'adozione non sono sempre positivi in termini di produttività,

**L'innovazione in sanità può essere additiva o sostitutiva**



risultati e costo-efficacia. A tal proposito, Chandra e Skinner (2012) presentano la seguente categorizzazione delle innovazioni tecnologiche:

- a) *innovazioni universalmente efficaci*, che forniscono un valore medico molto alto per il denaro speso, generando guadagni importanti nella longevità, spesso con un consistente eccesso di efficacia rispetto ai costi: in questo gruppo sono spesso compresi trattamenti come antibiotici, aspirina, beta-bloccanti, HIV antiretrovirali, formule o gessi antisettici;
- b) *innovazioni efficaci solo per un gruppo ristretto di pazienti*, che offrono un alto valore medico ad alto costo: questo gruppo è rappresentato da innovazioni come l'angioplastica, che è molto efficace se applicata nel giusto protocollo per i pazienti con problemi cardiaci, ma essendo frequentemente somministrata in modo inappropriato (a causa di incentivi distorsivi dei sistemi di rimborso), la loro efficacia in termini di costo è meno chiara;
- c) *innovazioni che sono solo marginalmente efficaci*, fornendo valore medico incerto a costi molto elevati, la cui giustificazione trova scarso supporto nella letteratura scientifica, generando il massimo degli incrementi dei costi sanitari: queste innovazioni sono spesso legate a procedure chirurgiche complesse e costose, le cui alternative meno costose forniscono non meno valore medico, come gli acceleratori a fascio di protoni nei trattamenti per il cancro alla prostata, o trattamenti cardiaci aggressivi nei pazienti molto anziani.

La complessità della valutazione costo-efficacia e la generosità di molti sistemi sanitari privati e pubblici si traducono in un eccessivo tasso di diffusione e utilizzo delle nuove tecnologie, spesso solo sulla base della loro novità e non in termini di reale vantaggio che apportano. Poiché la tecnologia guida contemporaneamente l'offerta, con nuove soluzioni ai problemi sanitari, e la domanda, soprattutto nei sistemi in cui il consumo è sovvenzionato, guiderà anche i costi, spesso in un modo non strettamente correlato al miglioramento dei risultati che dovrebbe fornire. L'uso efficiente nei confronti delle prestazioni e della sostenibilità è affrontato con la richiesta di informazioni sul valore clinico dei trattamenti. Analizzare l'impatto sul costo totale delle cure e sui risultati a lungo termine per la salute dei pazienti è fondamentale, specialmente in un contesto di aumento dei costi sanitari dovuto all'invecchiamento della popolazione.

**A volte è possibile avere un uso eccessivo e inappropriato di nuove tecnologie**

## I domini delle tecnologie sanitarie

Al fine di comprendere la varietà di tecnologie disponibili nel settore sanitario, come si stanno evolvendo e come possono influenzare i costi e i risultati, in questo paragrafo forniamo una panoramica dei principali settori in cui il progresso tecnologico ha il maggiore impatto sul settore sanitario. Per comodità di esposizione, saranno raggruppati in *i)* trattamenti farmacologici, *ii)* procedure mediche e chirurgiche, *iii)* dispositivi medici, *iv)* sistemi di supporto e *v)* medicina di precisione.

### 2.1 Trattamenti farmacologici

Una parte importante del progresso della tecnologia sanitaria si è materializzata come nuovi trattamenti farmacologici. Già nel XVII secolo il succo di limone si rivelò efficace nella prevenzione dello scorbuto (Berwick, 2003). Da allora, uno dei punti di svolta nella professione farmaceutica è stato lo sviluppo della penicillina e dei successivi agenti antimicrobici. Di conseguenza, la mortalità, ad esempio, di alcuni tipi di meningite batterica si è ridotta dal 100% al 20% durante il XX secolo (Swartz, 2004). Alsan et al. (2018) scoprono che, dopo la sua introduzione in Italia, la penicillina ha ridotto i tassi medi di mortalità delle malattie infettive di circa il 67% e, soprattutto, ha prodotto una sostanziale convergenza nei tassi di mortalità in tutte le regioni italiane, diminuendo la deviazione standard della mortalità per malattia sensibile alla penicillina di 68%.

Nel corso degli anni i vaccini sono emersi come un altro importante esempio di innovazione tecnologica, che ha portato importanti riduzioni nell'incidenza delle malattie trasmissibili in molte parti del mondo. Sono cruciali per il funzionamento della salute pubblica, essendo mirate alle popolazioni complessive, con guadagni senza precedenti nell'aspettativa di vita. Un altro esempio è rappresentato dalla terapia antiretrovirale per l'HIV. In quest'ultimo caso l'efficacia è molto alta a causa del basso rischio di utilizzo inappropriato: i soggetti che ricevono il farmaco sono ben identificati e i margini di somministrazione errata sono molto stretti, mentre i guadagni per la popolazione che ne ha bisogno sono molto elevati (Chandra e Skinner, 2012).

È interessante notare che diversi trattamenti farmacologici si sono rivelati più efficaci per le malattie a cui non erano originariamente destinati. Ad esempio, alla fine degli anni '80 l'aspirina venne introdotta ufficialmente nelle linee guida per la cura dell'infarto miocardico acuto, facilitando il flusso sanguigno e limitando la coagulazione. Anche i beta-bloccanti, notoriamente una delle tecnologie farmaceutiche più economiche, se prescritti dopo un infarto si sono rivelati utili per ridurre la mortalità per le malattie cardiovascolari fino al 25% (Yusuf et al., 1985).

**Esistono diversi domini entro cui ricondurre le nuove tecnologie sanitarie**

Nel corso degli anni, il settore farmaceutico ha subito importanti modifiche. Storicamente, è stato basato su farmaci ottenuti dalla sintesi "chimica", combinando specifici ingredienti chimici in un processo ordinato. Più di recente, le nuove tecnologie hanno permesso di produrre tipi di farmaci completamente diversi conosciuti come "biologici". Questa classe di farmaci non viene sintetizzata chimicamente, ma viene raccolta direttamente dalla biologia esistente. La maggior parte dei prodotti biologici moderni (compresi i vaccini) sono fabbricati in un sistema vivente (cioè un microorganismo, una pianta o cellule animali) all'interno di bioreattori che ospitano microbi geneticamente modificati o colture di cellule di mammifero. La maggior parte dei prodotti biologici sono molecole molto grandi e complesse, o miscele di molecole, e sono spesso più difficili da caratterizzare rispetto ai farmaci "chimici" costituiti da piccole molecole. I farmaci biologici assumono forme diverse, possono essere costituiti da cellule intere, vive o morte, possono essere prodotti dalle cellule, come gli anticorpi secreti dalle cellule B del nostro sistema immunitario, oppure possono rappresentare parti interne delle cellule, come gli enzimi. Molti prodotti biologici sono ottenuti utilizzando la tecnologia del DNA ricombinante. Oggi rappresentano l'avanguardia dell'innovazione nel settore farmaceutico.

Un altro gruppo di prodotti è rappresentato dai cosiddetti *Advanced Therapy Medicinal Products* - ATMPs, ovvero medicinali per terapie avanzate, che si avvalgono di approcci basati sulle cellule e sui geni per trattare le malattie. Gli ATMP sono distinti dai tradizionali biofarmaci in quanto contengono cellule attive o costrutti genetici che esercitano un meccanismo d'azione metabolico, immunologico, genetico o altri meccanismi di azione non farmaceutici. Gli ATMP sono tecnicamente molto complicati da progettare e produrre e fino ad oggi hanno incontrato un successo commerciale molto limitato, sebbene l'industria si stia evolvendo rapidamente in questa direzione.

Fino al primo decennio di questo secolo, le aziende di successo si affidavano a terapie di tipo *blockbuster*, in cui venivano introdotti farmaci rivoluzionari molto efficaci per condizioni comuni, destinati a mercati estremamente vasti con vendite di grandi volumi.<sup>3</sup> Oggi questo paradigma sta scomparendo con il crescente ruolo svolto dallo sviluppo e dalla distribuzione di farmaci che si adattano alla biologia e alla fisiopatologia del singolo paziente. Questo processo sta cambiando il processo di produzione industriale dal "farmaco di successo" alla "medicina personalizzata", influenzando così il modo in cui i farmaci verranno sviluppati, commercializzati e prescritti in futuro. Di conseguenza, è probabile che il futuro processo di prescrizione si baserà maggiormente sui risultati dei test di farmacologia.<sup>4</sup>

## Il settore farmaceutico ha vissuto negli anni diversi paradigmi tecnologici

<sup>3</sup> Una definizione comunemente accettata di un farmaco *'blockbuster'* (di successo) è un farmaco che genera vendite annuali di almeno 1 miliardo di dollari per la società che lo realizza. I farmaci *'blockbuster'* sono usati per trattare problemi medici "comuni" come il colesterolo, il diabete, l'ipertensione, l'asma e il cancro.

<sup>4</sup> All'interno della categoria dei trattamenti oncologici, questa è già una pratica comune e si prevede che tra 10-15 anni solo pochissimi pochi farmaci verranno prescritti senza prima condurre un test (Jørgensen, 2008).

Un effetto positivo di farmaci generici e biosimilari sempre più introdotti è che la concorrenza sui prezzi in termini di farmaci per le malattie comuni dovrebbe impedire alle aziende di sviluppare nuovi farmaci, che rappresenterebbero solo raffinamenti marginali rispetto alle terapie già esistenti. Lo sviluppo di nuovi farmaci è diventato sempre più difficile con la caduta dei brevetti che diventa particolarmente ripida e la produttività della ricerca e dello sviluppo in declino. Il nuovo sviluppo dei trattamenti farmacologici si concentra sui processi genetici e molecolari nell'evoluzione della malattia, che per definizione presentano un'alta eterogeneità tra i pazienti e sono molto più complessi. Secondo Garnier (2008), nonostante gli importanti aumenti nella spesa per la ricerca e lo sviluppo farmaceutico, nel corso degli anni il numero di farmaci commercializzati rimane pressoché costante. I recenti requisiti nello sviluppo di nuove terapie prevedono studi clinici più ampi. Di conseguenza, secondo Rasmussen (2007), il costo medio per farmaco approvato è cresciuto da 318 milioni di dollari nel 1987 a 1.200 milioni di dollari nel 2007, per salire a 2,87 miliardi di dollari nel 2016 (DiMasi et al., 2016).

Una tendenza diversa è registrata per i farmaci *biotech*, spesso originariamente scoperti in società più piccole e poi sviluppati e lanciati dalle grandi società farmaceutiche. Secondo Ling et al. (2007), le prestazioni in termini di profitti e numero di farmaci sviluppati nell'industria *biotech* sono molto più alti rispetto a quelli sperimentati dalle grandi aziende farmaceutiche. Le tecnologie biotecnologiche sviluppate si concentrano in larga misura sul cancro, sull'epatite C e sui disturbi immunologici come l'artrite reumatoide, la psoriasi, la malattia di Cronh e i vaccini. I prodotti *biotech* sono in *pole position* in termini di vendite, superando le più comuni terapie di successo come i regolatori lipidici. Risultati migliori, maggiore sopravvivenza, maggiore tollerabilità e più ampia applicabilità sono i criteri ai quali puntano i produttori di oggi. La battaglia contro il cancro ha anche alimentato molte scoperte importanti per lo sviluppo di terapie per i disturbi autoimmuni, identificando le origini del funzionamento scorretto e consentendo successivamente di indirizzare queste aree prevenendo o curando i relativi stati infiammatori.

I prodotti *biotech* sono estremamente precisi e fatti su misura per le caratteristiche specifiche dei pazienti, quindi il loro prezzo è relativamente alto. La complessità delle condizioni che i farmaci *biotech* devono affrontare rappresenta un serio dibattito etico. Poiché sono frequentemente sviluppati per malattie letali, come nel caso del cancro o dell'epatite C, da un lato la loro complessità giustifica l'alto costo per trattamento, ma dall'altro l'alto costo crea problemi alla reputazione dei loro produttori che traggono benefici da pazienti spesso in condizioni molto gravi. I recenti farmaci per l'epatite C o il trattamento per i pazienti con melanoma avanzato (T-VEC) sono tra

gli esempi più eclatanti di prodotti che mostrano come la potenziale efficacia di un farmaco possa guidare la volontà di pagare per questo, finendo allo stesso tempo per compromettere budget già molto limitati.

Infine, ciò che le aziende farmaceutiche hanno iniziato a sviluppare si riferisce all'ampio concetto di innovare "oltre la pillola". Nei paesi sviluppati il limite dell'intervento *big-pharma* rimane il problema dell'aderenza alle terapie farmacologiche per condizioni croniche comuni. La questione dell'aderenza è cruciale nelle terapie legate a condizioni croniche, che sono spesso asintomatiche, di natura puramente preventiva, generano effetti collaterali, ma richiedono al tempo stesso una conformità medica molto attenta (Jackevicius et al., 2002). Sebbene dal punto di vista dei produttori la gestione della malattia finalizzata al miglioramento dell'aderenza sia difficile da progettare e realizzare, si stima che i potenziali guadagni derivanti dall'incoraggiare i pazienti a essere *compliant* con i trattamenti prescritti siano enormi e abbiano il potenziale di generare importanti risparmi anche in termini di riduzione dell'insorgenza di comorbidità (Sabate, 2003). Una serie di soluzioni pratiche, quali i blister di segnalazione giornaliera o i microchip contenuti nei pacchetti di farmaci o all'interno delle pillole stesse, dovrebbero rappresentare la direzione futura della ricerca.

## 2.2 Procedure mediche e chirurgiche

La medicina di oggi ha fatto molta strada nella diffusione di alcune procedure mediche e chirurgiche rendendole meno rischiose, meno invasive, meno dispendiose in termini di tempo e più accessibili. Una pietra miliare in termini di tecnologia sanitaria è stata raggiunta in termini di malattie infettive. L'introduzione della disinfezione delle mani prima di eseguire le procedure ostetriche ha causato una drastica diminuzione della mortalità materna (Lane et al., 2010), mentre l'adozione delle condizioni asettiche di Lister e la disinfezione delle ferite hanno provocato una riduzione senza precedenti della mortalità post-chirurgica (Chandra e Skinner, 2012).

Alla fine del XX secolo, la transizione epidemiologica dalle malattie infettive a quelle non trasmissibili ha dato origine a importanti sviluppi di interventistica medica come l'angiografia, l'angioplastica o il bypass coronarico. Queste procedure cardiache effettuate in ospedale sono diminuite negli ultimi anni a causa dell'introduzione di numerose procedure ambulatoriali che permettono di risparmiare enormemente sui costi (Lavine e Buntin, 2013). Le più recenti tecnologie cardiovascolari all'avanguardia, tra cui dispositivi di assistenza ventricolare sinistra, sostituzione della valvola transaortica, chiusura dell'appendice atriale sinistra e stent bio-assorbibili hanno riformulato il potenziale mercato per le procedure cardiache (Chandra et al., 2013).

**Procedure mediche e chirurgiche hanno fatto passi da giganti negli anni**

In generale, il passaggio dalle procedure ospedaliere a quelle ambulatoriali (fenomeno noto come de-ospedalizzazione) ha consentito agli ospedali di concentrarsi su casi più complessi e di comprimere le liste di attesa. Oggi procedure di *routine* come la rimozione della cataratta, l'ernia inguinale, la tonsillectomia o la colecistectomia, hanno permesso di recente muoversi da situazioni in cui erano presenti ricoveri ospedalieri di più giorni a situazioni in cui una visita clinica si conclude in pochi minuti, riducendo anche i trattamenti post-operatori necessari. Secondo una recente statistica, nel 2014 oltre il 90% dei casi di chirurgia della cataratta sono stati completati in un solo giorno in regime di *day-hospital* in 20 dei 28 paesi OCSE analizzati (OCSE, 2017). I progressi nella realizzazione di procedure chirurgiche sono anche legati al miglioramento degli anestetici. Inoltre, i trattamenti oncologici o la dialisi sono frequentemente spostati in ambito ambulatoriale, con risultati clinici superiori e una migliore soddisfazione del paziente. Infine, la riduzione del numero di casi trattati con ospedalizzazione a causa del progresso tecnologico ha effetti anche sul processo di *follow-up*.

Nel complesso, la parte del leone del progresso tecnologico di questo dominio si basa sullo sviluppo di attrezzature mediche, che consente l'accesso agli organi del corpo umano in una modalità non invasiva. Il laser, la radiofrequenza, l'energia luminosa, la miniaturizzazione dell'elettronica e gli sviluppi ultrasonici hanno dato luogo a miglioramenti significativi nelle procedure chirurgiche odierne e il futuro probabilmente trarrà vantaggio ancora più dalle innovazioni *high-tech*.

### 2.3 Dispositivi medici

Come affermato dall'OCSE (2017) e dal Consiglio dell'Unione Europea (2016), l'ampia categoria di dispositivi medici si riferisce a qualsiasi tipo di strumento rilevante per la diagnosi, la prevenzione, il monitoraggio, il trattamento o l'esame di malattie o stati. Secondo Kiristis e Redekop (2013), il numero totale di tali prodotti registrati negli Stati Uniti e in Europa è superiore a 200.000.

I dispositivi medici sono strettamente correlati ai progressi tecnologici compiuti nelle procedure chirurgiche e mediche. Strumenti diagnostici meno invasivi hanno aperto l'accesso a un ampio numero di trattamenti, sostituendo le procedure ospedaliere complesse e prolungate con trattamenti meno invasivi. Non solo ha cambiato il modo in cui sono state eseguite le procedure, ma ha anche ampliato l'accesso a esse per i pazienti con condizioni meno serie e/o gravi. Un esempio è rappresentato dalla biopsia, che in passato era una procedura invasiva e dispendiosa in termini di tempo, mentre con i nuovi dispositivi (come i visori flessibili e le visualizzazioni avanzate),

è spesso preceduta da un test diagnostico che verifica l'effettiva necessità di una biopsia e a volte permette di eseguirla in condizioni non invasive.

A causa dell'aumento dei costi unitari e del numero di pazienti serviti, i costi ambulatoriali stanno esplodendo e anche le degenze ospedaliere sono diventate più costose. Mentre i costi iniziali dei dispositivi sono molto alti, il valore attuale netto dell'investimento è probabilmente positivo, soprattutto in termini di risultati sanitari complessivi e di produttività. Tuttavia, per molti dispositivi questo tipo di valutazione non è semplice. Un semplice esempio di come i dispositivi medici si sono evoluti nel corso degli anni è la radiografia sviluppata da Roentgen, che originariamente ha introdotto benefici indiscutibili alla popolazione esaminata. Al contrario, nel mondo di oggi i raggi X si sono evoluti con la risonanza magnetica (MRI), la tomografia computerizzata (TAC) e la tomografia a emissione di positroni (PET). Nonostante l'efficacia di tali dispositivi nella diagnosi precoce di alcune patologie, in particolare il cancro, la loro applicazione non è esente da rischi e inadeguatezza. Infatti, l'esposizione alle radiazioni che accompagna le scansioni da sola dovrebbe indurre a selezionare accuratamente i pazienti nella fase di diagnosi. Pertanto, la sovra-prescrizione delle scansioni è probabile che rappresenti una fonte importante di inefficienza, che potrebbe essere amplificata se si considera la possibilità di diagnosi imprecise e, in particolare, di diagnosi di falsi positivi, che porterebbero a ulteriori indagini inutili e costose (Eklund et al., 2016).

La valutazione del rapporto costo-efficacia dei dispositivi medici comporta complicazioni specifiche. Secondo Drummond et al. (2009), la natura diagnostica di molti dispositivi introduce importanti difficoltà nel compensare l'impatto quantitativo del dispositivo, rispetto al trattamento successivo o all'esito del paziente correlato alla diagnosi. I dispositivi hanno anche frequentemente molteplici applicazioni, rendendo difficile valutare separatamente il valore di ciascuna azione. Inoltre, l'evoluzione dei dispositivi, e in particolare degli strumenti diagnostici, veniva spesso in coppia con l'evoluzione delle abilità dei tecnici e del personale medico. Come riportato da Drummond et al. (2009), la cosiddetta "curva di apprendimento" nell'uso di dispositivi per gli interventi di chirurgia laparoscopica assistita in pazienti con cancro colo-rettale descritti in Guillou et al. (2005), mostra come l'efficacia di un nuovo dispositivo rispetto alle tecniche precedenti possa cambiare durante l'evoluzione della nuova soluzione. È anche collegato all'esperienza e alle capacità del personale operativo, che influenzano pesantemente le valutazioni dei dispositivi in termini di costo-efficacia. È anche probabile che usi diversi dei dispositivi determinino le differenze nei costi della procedura affrontata dai pazienti, che variano in modo sostanziale non solo a livello internazionale, ma anche a livello nazionale.

**I dispositivi medici possono aiutare a risparmiare grazie alla de-ospedalizzazione**

## 2.4 Sistemi di supporto e tecnologia dell'informazione sanitaria

Il problema di un'assistenza sanitaria sempre più costosa e limitata per i pazienti è stato recentemente posto in discussione grazie all'avvento delle tecnologie elettroniche e dell'*information technology* (IT), che sembrerebbero essere in grado di rendere l'assistenza sanitaria più economica e accessibile. Secondo Kvedar et al. (2014), i nuovi modelli organizzativi che sfruttano le possibilità di avere un'assistenza "connessa" hanno il potenziale di rivoluzionare una parte significativa della fornitura di assistenza sanitaria, ampliando l'accesso a servizi sanitari di alta qualità a costi contenuti. In alternativa all'assistenza *face-to-face*, in molti ospedali i professionisti e i medici hanno iniziato a fornire assistenza sanitaria a distanza, cosa che si è rivelata capace di migliorare gli outcome sanitari (Antonicelli et al., 2008; Lilly et al., 2011; Bartolini and McNeill, 2012; Kvedar et al., 2014). La fornitura di una serie di servizi sanitari "connessi" richiede indubbiamente sostanziali cambiamenti organizzativi, ma i potenziali benefici sanitari ed economico-finanziari sono rilevanti, sebbene i benefici tendono a materializzarsi solo nel lungo periodo in quanto questo tipo di sviluppo tecnologico è più facilmente applicabile alla prevenzione e alla diagnosi.

Gli sviluppi dell'IT nel settore sanitario sono strettamente correlati all'evoluzione della tecnologia informatica, della connettività wireless a banda larga e delle soluzioni di archiviazione dei dati. In presenza di una potenza informatica sempre più economica e di sofisticate analisi dati, l'utilizzo delle cartelle cliniche elettroniche (Electronic Clinical Records - ECRs) potrebbe costituire l'interconnessione tra visite *face-to-face* e tele-medicina. Buntin et al. (2011) mostrano come un'ampia maggioranza di recenti studi evidenzia l'importanza e gli effetti positivi dell'introduzione dell'*IT-Health* nel sistema di assistenza sanitaria. I casi in cui ciò non avviene sono spesso da attribuire alla mancanza di soddisfazione degli operatori sanitari, che non sono adeguatamente formati per rispondere al nuovo modello di funzionamento. Di conseguenza, gli autori concludono che se la telemedicina e l'IT correlata ai servizi sanitari sono sviluppate per rendere la prestazione sanitaria più efficiente riducendo le visite *face-to-face* e il contatto fisico, comunque richiedono "l'elemento umano". Le cartelle cliniche elettroniche e altri aspetti delle tecnologie informatiche che i medici trovano difficili da usare fanno luce sulla necessità di attuare una formazione e un supporto adeguati tra i professionisti sanitari, al fine di massimizzare il potenziale delle tecnologie introdotte.

Le tecnologie dell'informazione in sanità ruotano intorno al monitoraggio e al rilevamento a distanza, al *mobile health* e alla tele-salute, ai *social media* e alla diagnosi remota (IMS, 2014).

**L'IT presenta le maggiori opportunità di sviluppo per una sanità più efficace e efficiente**



Con l'evoluzione del monitoraggio e del rilevamento a distanza, i dispositivi periferici, i dispositivi "indossabili" (*wearable devices*) e una vasta gamma di altre innovazioni di monitoraggio sono in grado di misurare, archiviare e trasmettere le informazioni sanitarie sui pazienti agli operatori sanitari. Un'importante questione affrontata dai dispositivi "indossabili" riguarda l'aderenza al trattamento, in cui specifici sistemi di acquisizione, monitoraggio e trasmissione di dati consentono ai medici di rispondere prontamente a un livello improprio di aderenza alle cure. Biosensori collocati in orologi, cerotti o all'interno del corpo umano (come *chip-on-a-pill* ingoiati), sono in grado di monitorare movimento, pressione, temperatura, sostanze chimiche e bio-marcatori. La tecnologia dei sensori può essere incorporata nelle *t-shirt* che monitorano la temperatura e i segnali ECG con microcontrollori a bassissima potenza e con elettronica *wireless*. Gli sviluppi di frontiera nella tecnologia di rilevamento della salute sono sistemi di monitoraggio a circuito chiuso, in cui i *drug devices* fungono da supporto decisionale. Ad esempio, i sistemi di monitoraggio che garantiscono livelli di glucosio costante fungono anche da pompa per insulina, somministrando dosaggi ottimali di insulina al momento giusto.

La salute mobile e la tele-salute sono responsabili della trasmissione di informazioni e comunicazioni tra pazienti e operatori sanitari. Questionari autogestiti, indicazioni visive, consulenze telefoniche e consulenza in tempo reale sono sempre più popolari in tutto il mondo. L'istituzione di centri di salute virtuali consente alle aree rurali remote di ottenere l'accesso a consulenze mediche, compresi i professionisti dell'emergenza, infermieri di terapia intensiva, farmacisti e altri specialisti. L'IT consente lo scambio di immagini diagnostiche, risultati e consultazioni video in tempo reale.

Con l'aiuto dei social media (i.e., siti *web*, piattaforme e applicazioni dedicate), i pazienti sono in grado di ottenere informazioni, farsi coinvolgere in azioni di promozione della salute, partecipare alle discussioni e ottenere supporto e *coaching*. Le *app* dei pazienti e i *social media* possono essere molto utili nel diffondere conoscenza e promuovere l'educazione sanitaria, comprese azioni preventive, informazioni sulla salute, dieta ed esercizio fisico. I pazienti possono sfruttare *app* e pagine *web* per trovare centri specializzati più vicini ed eventi che li coinvolgano in attività salutari. Inoltre, possono monitorare la loro attività fisica quotidiana e la dieta, incentivando comportamenti virtuosi come smettere di fumare o, più in generale, possono fornire supporto e informazioni.<sup>5</sup> Un attento monitoraggio dell'aderenza può comportare sostanziali riduzioni dei costi legati alla patologia in questione e concomitanti comorbidità, oltre a offrire l'opportunità di rivedere o garantire gli schemi di rimborso esistenti.

<sup>5</sup> È anche vero che l'utilizzo dei *social media* negli ultimi anni si è connotato più per la diffusione di *fake news* e di comportamenti poco salutari, creando non poca apprensione sulla possibilità di garantire un utilizzo corretto di una tale tecnologia. Ciò, però, non toglie che la tecnologia se utilizzata in modo corretto possa avere notevoli effetti positivi.

La diagnostica remota gestisce le informazioni elettroniche sotto forma di *imaging*, test di laboratorio e altri esami, trasmettendoli agli operatori sanitari e consentendo ai pazienti di ricevere *feedback* sullo stato delle loro condizioni da remoto. Lo scambio di risultati diagnostici tra i medici favorisce diagnosi accurate e tempestive, in cui è facilitata la collaborazione su casi complessi. Le consultazioni a distanza ottenute dai medici di base, invece di invitare i pazienti a intraprendere visite specialistiche aggiuntive *face-to-face*, sono pratiche sicure, poco costose e che fanno risparmiare tempo. Inoltre, un gran numero di innovazioni includono componenti aggiuntivi, che trasformano i dispositivi mobile in diagnostica di *point of care*. Di conseguenza, le immagini radiologiche, retiniche o cutanee potrebbero essere archiviate e inoltrate ai professionisti interessati con la storia del paziente sottostante. Lo scambio avviene attraverso il medico o direttamente tra il paziente e lo specialista, generando raccomandazioni terapeutiche immediate (Kvedar et al., 2014). Lilly et al. (2011) mostrano consultazioni professionali fornite in remoto ai pazienti delle unità di terapia intensiva comportano una riduzione del 20% dei tassi di mortalità e del 30% di degenze ospedaliere più brevi, anche se solo il 13% dei letti di terapia intensiva negli Stati Uniti sono dotati di tecnologie sanitarie "connesse".

## 2.5 Medicina di precisione

Quando si parla di nuove direzioni per lo sviluppo delle tecnologie in ambito sanitario, uno degli aspetti cruciali è l'assistenza personalizzata. Chiudendo l'era dei farmaci di successo e delle soluzioni ad ampia applicazione, i modelli di business del settore sanitario ruotano attorno a soluzioni mirate su misura per pazienti particolari. Le cure personalizzate o di precisione si basano sulla genetica e sfruttano la storia clinica individuale insieme alle familiarità al fine di migliorare i risultati del trattamento.

Poiché le differenze genetiche determinano la risposta al tipo e al dosaggio di un trattamento e l'entità dei relativi effetti collaterali, l'utilizzo di test dei bio-marcatori può consentire di identificare specifiche sottopopolazioni al fine di evitare le classiche procedure di *trial and error* nell'assegnazione della terapia. Le ultime tecnologie di sequenziamento del DNA offrono la possibilità di identificare terapie specifiche che si adattano meglio al genotipo del paziente, aumentando la sua efficacia e riducendo lo spreco di farmaci e i costi sanitari in generale.

Il sequenziamento del genoma ha subito importanti rivoluzioni sia in termini di tecnologia che di costi. Il costo del sequenziamento dell'intero genoma è passato da 100-300 milioni di dollari nel 2001 a circa 10 milioni di dollari nel 2007 (Wolinsky, 2007, NIH, 2009; Wade, 2009; Worthey, 2009). Negli ultimi dieci anni il prezzo, ha

**La medicina di precisione può rivoluzionare la modalità di fornitura dei servizi sanitari**

limitato il sequenziamento a laboratori altamente qualificati e ben finanziati, o a iniziative pubbliche. Nel 2008, lo sviluppo tecnologico degli strumenti di sequenziamento del DNA di seconda generazione ha accelerato le possibilità di sequenziamento, riducendo il costo a 50.000 US\$ (Metzker, 2010, Stein, 2010). I successivi sviluppi tecnologici hanno portato al recente prezzo di circa 1.000 US\$ nel 2014 (Bio-IT World Staff, 2011, Goh et al., 2011; Christensen et al., 2015). Questa cifra rappresenta una soglia, che è paragonabile ad altre indagini diagnostiche avanzate (Hayden, 2014; Mardis, 2006, 2011). Il futuro porterà sicuramente ulteriori riduzioni dei costi e guadagni di efficienza, accompagnati da dati di migliore qualità nel sequenziamento del genoma umano.

Il futuro della medicina di precisione dipenderà in gran parte non dal sequenziamento, ma dal modo in cui i risultati del sequenziamento saranno implementati nella pratica clinica. Ciò è strettamente correlato all'interpretazione delle sequenze genomiche, che comporterà un'importante richiesta di professionisti altamente qualificati che saranno in grado di interpretare e valutare le nuove varianti del genoma scoperte, non presenti nei database disponibili (Beckman, 2015). Allo stato attuale, la capacità di raccogliere i dati di sequenziamento supera di gran lunga la capacità dei professionisti medici di interpretarli, comprenderli e integrarli nella pratica clinica. I programmi di formazione dovranno essere indirizzati agli operatori sanitari che lavorano in ogni fase della cura del percorso dei pazienti (Demmer, 2014). Tuttavia, la formazione, il reclutamento e la manutenzione del personale clinico e analitico sono visti come una sfida, a causa della carenza di professionisti con una corretta comprensione della genetica e delle interrelazioni genetiche con le malattie. Le attuali tendenze nelle tecniche di analisi dei *big data* e il progresso degli algoritmi di intelligenza artificiale possono portare allo sviluppo di strumenti di supporto decisionale per aiutare gli operatori sanitari a identificare e gestire i pazienti con caratteristiche genetiche specifiche. In tal caso, l'IT in campo medico trasformerà la pratica della medicina.

Anche i costi delle infrastrutture che consentiranno ai medici di utilizzare il sequenziamento rimarranno elevati. Infatti, secondo Christensen et al. (2015), mentre la letteratura discute i costi del sequenziamento genomico, trascura l'importanza dei requisiti infrastrutturali per il sequenziamento genomico, che sono molto alti. L'interpretazione delle varianti richiede uno sforzo considerevole in termini di strutture, professionisti e software, da realizzare *ad hoc* per esigenze di analisi immediate, per la ri-analisi e per integrare le informazioni genomiche con altri tipi di informazioni tipicamente da record clinici. Inoltre, l'archiviazione, la manutenzione, il trasferimento e l'analisi dei dati sono tutte attività che richiedono risorse significative

**Il vero problema non è il sequenziamento ma le modalità di utilizzo nella pratica clinica**

e si prevede rappresentino una percentuale crescente dei costi complessivi di sequenziamento futuri. Se si considera che il corpo umano è costituito da almeno 20 trilioni di cellule viventi, ciascuna contenente da 20.000 a 22.000 geni che codificano solo per proteine, la quantità di dati che è stata e sarà prodotta mediante sequenziamento, mappatura e analisi genomica spingerà facilmente questo ramo della medicina nel regno dei *big data*. È anche probabile che il costo del ri-sequenziamento dei genomi dei pazienti sarà inferiore rispetto alla memorizzazione del file contenente informazioni genetiche per la sua ri-analisi (Hedge et al., 2015).

La medicina basata sul genoma offre incredibili promesse e poteri per rivoluzionare la cura clinica e l'analisi delle informazioni sulla salute. È noto che la genomica ha effetti clinici, etici, sociali ed economici che vanno ben oltre il settore sanitario, coinvolgendo ampie parti dell'economia nei settori industriale e della ricerca.

Dal punto di vista clinico, la rivoluzione genomica darà vita a una medicina personalizzata in cui attraverso i test genomici verranno identificate anomalie clinicamente rilevanti nelle prime fasi della malattia, consentendo agli operatori di indirizzare un'azione tempestiva. La medicina personalizzata sposterà quindi il focus della medicina dall'assistenza alla prevenzione e permetterà ai medici di scegliere le terapie ottimali per il paziente, evitando reazioni avverse ai farmaci e aumentando l'aderenza del paziente al trattamento.

In questo modo, ciò che cambia non è solo il modo in cui vengono sviluppati i farmaci, ma anche la pratica della medicina. Con la diffusione del sequenziamento del genoma ultraveloce, un numero crescente di pazienti potrebbe trarre beneficio dagli esami di routine genomici, compresi i pazienti con malattie croniche e condizioni più comuni. Pertanto, l'assistenza personalizzata porrà importanti novità per la fornitura di assistenza sanitaria in generale. Da un lato, i suoi sostenitori ipotizzano risparmi sostanziali per i sistemi sanitari, riducendo l'offerta di procedure diagnostiche costose e inutili, la riduzione di trattamenti farmacologici inefficaci e potenzialmente pericolosi, a favore di test più sensibili e più rapidi con maggiori benefici sociali ed economici risultanti da un significativo miglioramento dell'aspettativa di vita in buona salute. D'altra parte, gli scettici mettono in dubbio la reale capacità di riuscire a identificare varianti genomiche clinicamente rilevanti, evidenziando l'esistenza di potenziali errori nell'analisi sia tecnica che computazionale, la produzione di enormi quantità di informazioni derivate dalla genomica e la successiva disponibilità di interventi clinici efficaci che possano avvantaggiarsi da tale analisi (Crawford e Aspinall, 2012). In entrambi i casi, è plausibile che la riduzione degli errori nella diagnosi e l'eliminazione di trattamenti inefficaci siano certamente in grado di

migliorare la qualità della vita dei pazienti, con effetti in termini di costi sanitari che sono difficili da proiettare. La vasta gamma di test e delle loro applicazioni richiederanno sicuramente valutazioni basate sul criterio del rapporto di costo-efficacia al fine di valutare i benefici clinici ed economici della medicina di precisione. Tuttavia, ciò che è probabile che sia universalmente vero è che la medicina di precisione potrebbe determinare una riduzione dei costi per anno di vita salvata e passata in buona salute (QALY). Questa conclusione è supportata in particolare dalla storia delle scoperte mediche e da come le stesse hanno inciso in termini di costi sui sistemi sanitari.

## Regolamentazione e innovazione tecnologica nel settore sanitario

Secondo Carlin e Soskice (2006), la regolamentazione può avere due effetti principali: un aumento dei costi di conformità delle normative e un impatto incentivante. Come in presenza di una nuova tassa, il costo di conformità della normativa assorbe risorse comunemente disponibili per gli investimenti in ricerca e sviluppo, che dovrebbero ridurre l'intensità del capitale e quindi ridurre il livello del progresso tecnico e dell'innovazione (Crafts, 2006). In termini di effetto incentivante, cambiando le regole del gioco, la regolamentazione modifica gli incentivi per gli investimenti in nuove tecnologie. Per esempio la protezione dei brevetti è probabile che crei incentivi per investire in ricerca e sviluppo, mentre i controlli sui prezzi e la regolamentazione del mercato dei prodotti tendono a ridurre gli incentivi per gli innovatori (Crafts 2006). In quanto tale, il vero impatto della regolamentazione sull'innovazione dipende dal peso relativo che la conformità agli standard e gli incentivi hanno.

La regolamentazione è una parte essenziale del settore dell'assistenza sanitaria e la sua natura pervasiva deriva dalle preoccupazioni fondamentali che sono in gioco quando sono coinvolti fattori importanti come la vita e la salute. Secondo la teoria economica standard, ci sono diversi motivi per i quali i mercati sanitari lasciati a se stessi non offrirebbero necessariamente esiti socialmente desiderabili. L'argomento economico più potente si riferisce ai fallimenti del mercato, che forniscono la motivazione per un certo grado di coinvolgimento dello stato. Pertanto, la regolamentazione rappresenta un modo razionale per far fronte alla perdita di benessere associata al fallimento del mercato, con l'obiettivo di proteggere i consumatori da venditori che possono abusare della loro posizione di mercato, o perseguire obiettivi come l'equità, o il desiderio di contrastare forti interessi professionali. In quanto tale, la regolamentazione interferisce con le regole del mercato e con l'efficiente allocazione delle risorse e genera un equilibrio di *second best*. Questo aspetto è particolarmente importante se si considera che la serie di normative che regolano l'assistenza sanitaria è schiacciante poiché quasi ogni aspetto del campo è supervisionato da qualche ente normativo, e talvolta da molti di essi.

L'adozione di nuove tecnologie nel settore sanitario non è un'eccezione, in quanto sono necessarie norme e regolamenti per garantire la sicurezza, la protezione e l'idoneità dei prodotti. Tuttavia, l'evoluzione dell'innovazione nel settore dell'assistenza sanitaria è determinata da un'interazione globale tra le forze di domanda e offerta, e la regolamentazione svolge un ruolo importante attraverso l'introduzione di una serie di incentivi impliciti o espliciti. Il sistema sanitario, qualunque sia la fonte di finanziamento, inquadra un contesto in cui la

**La regolamentazione incide sui costi e sugli incentivi**

domanda di prodotti e servizi sanitari è espressa da una serie di parti interessate, inclusi cittadini, datori di lavoro, assicuratori e autorità sanitarie. In quanto tale, la domanda complessiva tiene conto sia delle esigenze sanitarie derivanti dai tassi di mortalità e morbilità della popolazione sottostante, sia dalle priorità pubbliche dello Stato, che possono implicare obiettivi a lungo termine della politica sanitaria. A tal proposito, i *policy maker* diventano responsabili della realizzazione dell'insieme di tecnologie che potrebbero potenzialmente migliorare i futuri risultati sulla salute, ad esempio quelli che possono riguardare le malattie rare (orfane) o mercati ristretti (per specifiche tecnologie di medicina di precisione), che in base a una domanda puramente di mercato non troverebbero l'interesse di chi deve investire in ricerca e sviluppo. Quindi, in questo contesto una politica sanitaria di successo è quella che colma il divario tra il consumatore finale (il paziente) e il produttore di tecnologia (l'industria pubblica e privata). In tal modo, la politica sanitaria dovrebbe fornire un quadro di innovazione che riesca a incentivare lo sviluppo costoso della tecnologia sanitaria incanalando la domanda individuale e le priorità pubbliche verso i produttori di beni e servizi sanitari.

Da questo punto di vista, i responsabili politici stanno sempre più riconoscendo che la tecnologia sanitaria e la sua regolamentazione sono parti integranti di un sistema sanitario ben funzionante. A partire dai primi anni '90, quando l'autorizzazione del mercato costituiva l'unico ostacolo all'accesso al mercato per le tecnologie sanitarie, questa visione ha ricevuto ancora più credito in un contesto in cui, sebbene le innovazioni offrano significativi benefici potenziali ai pazienti e al sistema sanitario, la loro diffusione è problematica a causa dei limiti nelle risorse disponibili. Pertanto, il ruolo della regolamentazione si è ampliato oltre le consuete esigenze di garantire la sicurezza e garantire che i prodotti siano adatti allo scopo, aprendo le basi a nuove politiche che proteggono gli incentivi a sviluppare nuove tecnologie e che premiano pratiche mediche economicamente convenienti che utilizzano solo tecnologie maggiormente costo-efficaci, con l'obiettivo di realizzare tutti i benefici di queste innovazioni. Di conseguenza, negli ultimi due decenni, i governi nazionali hanno organizzato unità di *Health Technology Assessment* (HTA) per valutare le conseguenze in termini di salute e di costi associate all'adozione di nuove tecnologie.

L'obiettivo principale di queste entità è ottimizzare i risultati di salute per una popolazione di pazienti considerando tutte le opzioni di trattamento disponibili e tenendo conto dei vincoli di bilancio. In effetti, uno degli aspetti chiave di questo tipo di regolamentazione è l'elaborazione di sistemi di pagamento e rimborso, che da un lato dovrebbero essere basati sui risultati e sull'efficacia delle tecnologie, ma dall'altro sono soggetti a sforzi pubblici e privati per controllare i costi. In diversi paesi i controlli dei prezzi sono gestiti attraverso

**I policy maker  
devono comprendere  
meglio il ruolo della  
regolamentazione**

l'adozione di prezzi di riferimento, formule, *co-payment*, quantificazione del valore o anni di vita corretti per la qualità (QALYs). Di conseguenza, la riduzione dei costi ottenuta attraverso tali strumenti porta in alcuni casi a considerare in modo inadeguato le esigenze specifiche della tecnologia (vedi il caso delle malattie rare). Questo è il motivo per cui negli ultimi anni è cresciuta la preoccupazione e l'interesse nello sviluppo di nuovi schemi di *pricing* (cioè approcci di condivisione del rischio o rimborso basato sui risultati) volti a evitare situazioni che potrebbero impedire lo sviluppo e la commercializzazione di alcune tecnologie efficaci, sebbene costose.

Il processo di innovazione sanitaria richiede il giusto mix di incentivi, salvaguardie e una regolamentazione efficace per garantire che le persone possano trarre il massimo beneficio da nuove tecnologie mediche sicure ed efficaci (Sorenson et al, 2008). L'intero continuum normativo per le tecnologie sanitarie (ovvero il ciclo di vita regolamentare) dovrebbe riunire i processi di autorizzazione di mercato, di copertura e di rimborso, che prima erano considerati separati. Diversi paesi dell'UE hanno investito in modo significativo in questo senso, finanziando agenzie di regolamentazione e comitati consultivi per sviluppare attività di HTA e informare i responsabili politici su questioni chiave relative alla regolamentazione delle tecnologie sanitarie. Il Parlamento europeo coordina questi sforzi nell'ambito della direttiva sui diritti dei pazienti e l'assistenza sanitaria transfrontaliera, raccomandando di aumentare la cooperazione tra gli organismi nazionali di HTA attraverso la rete europea di valutazione delle tecnologie sanitarie (EUnetHTA).

Da una prospettiva empirica, c'è una letteratura sostanziale che evidenzia il ruolo negativo dei costi di conformità nel determinare l'innovazione tecnologica. Bassanini e Ernst (2002) e Barbosa e Faria (2011) trovano una correlazione negativa tra l'intensità delle normative sul mercato del prodotto e l'intensità della spesa per ricerca e sviluppo nei paesi dell'OCSE. Swann (2005) e Aschhoff e Sofka (2009) trovano risultati simili su un certo numero di aziende britanniche e tedesche, rispettivamente, dimostrando che il regolamento può essere un'importante fonte di innovazione e un grave ostacolo al successo delle attività di innovazione. Oltre a questi studi, vi è un importante filone di ricerca sull'influenza della concorrenza e la regolamentazione antitrust sull'innovazione, in particolare per l'industria farmaceutica. Blind (2012) riporta una revisione completa di questa letteratura. A partire dai primi lavori di Grabowski e Vernon (1977) e Grabowski et al. (1978), i risultati sono a favore di una relazione negativa tra il rigore delle normative e l'incertezza della conformità dovuta al ritardo regolamentare e all'introduzione sul mercato di nuovi farmaci. Ciò si verifica perché le attività di innovazione sono concentrate in imprese più grandi, meno gravate dai costi di conformità della regolamentazione e questo processo di concentrazione riduce la



concorrenza e di conseguenza l'innovazione. Vernon et al. (2009) supportano questa tesi fornendo ulteriori risultati che mostrano che una riduzione del 10% dei tempi di approvazione dei nuovi farmaci da parte della FDA ha aumentato la spesa per la ricerca e lo sviluppo delle aziende farmaceutiche dall'1% al 2%.

Oltre alla regolamentazione dell'accesso al mercato, il settore farmaceutico è soggetto anche alla regolamentazione dei prezzi dei farmaci, che di solito riduce l'intensità della ricerca e dello sviluppo e l'introduzione sul mercato di nuovi farmaci da parte delle aziende farmaceutiche (Golec and Vernon, 2010). Inoltre, Golec et al. (2005) mostrano che un impatto più negativo sulla ricerca e lo sviluppo può derivare dall'incertezza politica intorno al controllo dei prezzi, che può cambiare la natura dell'innovazione dallo sviluppo di farmaci *breakthrough* a innovazioni più economiche che non richiedono forti investimenti. Nel complesso, l'incertezza del processo di valutazione e il lungo periodo di approvazione incidono significativamente sugli incentivi per le imprese private a innovare. Stern et al. (2017) affermano che la riduzione del costo e della durata dei *trial* clinici consente a più farmaci di superare l'ostacolo dell'autorizzazione. Di conseguenza, questo può portare a una maggiore innovazione, che può, a sua volta, creare più concorrenza. Come effetto collaterale, la sicurezza del paziente può essere a rischio e, pertanto, le autorità che concedono l'approvazione per la commercializzazione devono essere preparate, lavorando all'avanguardia della scienza regolatoria.

A questo proposito, i ricercatori hanno iniziato a raccogliere prove sugli effetti dell'introduzione da parte della FDA della *Therapy Breakthrough Designation* (BTD) negli Stati Uniti. La BTD crea un percorso per la commercializzazione di nuovi farmaci che è destinato a rendere il processo più veloce e più trasparente per le aziende innovatrici. Stern et al. (2018) analizzano i benefici (*time-to-market* più rapido) e i costi (rischi per la sicurezza per i pazienti) del programma BTD utilizzando un gruppo di controllo sintetico e scoprono che il tempo di approvazione del farmaco è diminuito in media di quasi quattro mesi, offrendo grandi opportunità rendimento per i progetti di investimento e un accesso più rapido alle terapie per i pazienti. Gli autori osservano anche un tasso leggermente più alto di eventi avversi tra i farmaci BTD. Nel complesso, la conclusione è che ogni volta che la normativa garantisce costi minimi di conformità, di entrata sul mercato e riduzione del rischio, l'attività di innovazione aumenta.

Un altro aspetto importante da considerare quando si parla di regolamentazione, soprattutto in termini di spesa sanitaria, è il modo in cui essa influenza l'adozione della tecnologia. Nonostante l'importanza di tale problema, poco lavoro è stato dedicato a esplorare come e perché l'adozione delle tecnologie mediche varia nel tempo

**Un ruolo fondamentale è rappresentato dai criteri di determinazione dei prezzi dei prodotti farmaceutici che incidono sugli incentivi alla ricerca**

e tra i sistemi sanitari (Moïse 2003; Nystedt & Lyttkens 2003; Bech et al., 2006) e come la regolamentazione può influenzare le differenze nell'adozione della tecnologia. Un'eccezione è rappresentata dagli studi pionieristici della rete di ricerca sul cambiamento tecnologico in sanità (TECH) che analizza la variabilità nella diffusione di procedure ad alta tecnologia (come CABG e PTCA) in associazione con la remunerazione dei fornitori (rete di ricerca TECH, 2001 e Bech et al., 2006). Sulla base dei dati a livello di paziente su tre procedure per il trattamento di pazienti con infarto (cateterismo, innesti di bypass dell'arteria coronaria (CABG) e angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA)) per 17 paesi in un periodo di 15 anni, i ricercatori hanno esaminato l'impatto di fattori economici e istituzionali sull'adozione della tecnologia. In particolare, i risultati mostrano che esistono specifici fattori istituzionali e caratteristiche del sistema sanitario (come i sistemi di appalti pubblici e i sistemi di rimborso) che influenzano l'adozione di queste tecnologie. Al contrario, si vede che il controllo centralizzato dei fondi di investimento è associato negativamente con i tassi di adozione di nuove tecnologie.

Gli aspetti regolatori delle tecnologie sanitarie rivestono pertanto un'importanza fondamentale per la gamma complessiva di soggetti interessati all'innovazione sanitaria e l'impatto relativo sui costi dell'assistenza sanitaria. Pur controllando l'accesso al mercato delle tecnologie, la regolamentazione dovrebbe essere trasparente, efficiente in termini di costi e garantire la sicurezza delle nuove tecnologie e, evitando ritardi, dovrebbe operare in modo proattivo tra le parti interessate. Tuttavia, in molti paesi e in diversi settori tecnologici, il fronte regolatorio rimane complesso e costoso, con importanti ostacoli imposti ai produttori, soprattutto se si tratta di imprese più piccole. Questo è particolarmente vero nel mercato dei dispositivi o delle biotecnologie, dove le piccole e medie imprese hanno capacità finanziarie molto più ridotte per condurre *trial* costosi.

## Il futuro della tecnologia sanitaria e dei costi

Tra i vari campi in cui la tecnologia sanitaria può stimolare l'innovazione, il settore farmaceutico è di gran lunga il più prolifico con una tendenza al rialzo (Pharmaprojects, 2017). Dal 2000, la FDA ha approvato più di 500 nuovi farmaci, aiutando i pazienti ad aumentare l'aspettativa di vita e a condurre una vita più sana. Nuove terapie hanno trasformato molti tumori in condizioni croniche curabili, ridotto l'impatto delle malattie cardiovascolari, offerto nuove opzioni a pazienti con malattie difficili da curare come l'Alzheimer e il Parkinson, e sconfitto diverse condizioni rare. Le prospettive future sono molto ottimistiche dato l'enorme numero di prodotti esistenti in fase di sviluppo in tutto il mondo nelle *pipeline* biofarmaceutiche. Sebbene rappresentare l'orizzonte futuro per nuove tecnologie promettenti sia fondamentale per pianificare la corretta allocazione di risorse scarse, è piuttosto difficile predire il futuro di una nuova tecnologia in una fase iniziale del suo sviluppo. Per avere un quadro chiaro delle future speranze e preoccupazioni nei mercati farmaceutici, diversi paesi hanno deciso di cooperare allo sviluppo di attività di *horizon scanning* (OCSE, 2017). Da un lato, le speranze derivano dallo sviluppo di nuove terapie, basate su nuovi meccanismi di azione, che potenzialmente portano a importanti progressi. Dall'altro, le preoccupazioni sono legate ai prezzi esorbitanti, spesso separati dai benefici associati in termini di salute.

Secondo la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA), le società di ricerca biofarmaceutiche stanno attualmente sviluppando una quantità enorme di nuove molecole. Alla fine del 2016, c'erano oltre 70 nuove terapie per il morbo di Alzheimer, quasi 200 per malattie cardiache, ictus e altre malattie cardiovascolari, circa 130 farmaci per malattie mentali, oltre 400 farmaci per una vasta gamma di disturbi neurologici e più di 800 medicine e vaccini per il cancro.<sup>6</sup> Relativamente ai farmaci biologici, nel 2017 secondo Pharmaprojects (2017) ci sono stati 14.872 progetti in varie fasi del loro sviluppo, mostrando un aumento dell'8,4% rispetto al 2016.<sup>7</sup> L'oncologia è di gran lunga l'area terapeutica più affollata, con quasi un terzo dei farmaci in via di sviluppo nel 2017, seguito da vaccini profilattici, dagli anti-infettivi e dagli anti-diabetici.

Questa quantità di innovazione rappresenta un enorme potenziale per i pazienti e un altrettanto enorme stress per il processo regolatorio, che di solito richiede diversi mesi per valutare ogni nuovo composto. Di conseguenza, da un punto di vista del benessere sociale, la valutazione di diverse terapie poco efficaci può ritardare l'approvazione e l'accesso a medicinali veramente promettenti.

**Il settore farmaceutico è il più prolifico nello sviluppare nuove tecnologie**

<sup>6</sup> Queste informazioni sono fornite da PhRMA e sono disponibili al seguente link: <https://www.phrma.org/science/in-the-pipeline/medicines-in-development>.

<sup>7</sup> Le varie fasi di sviluppo vanno da quelle in fase preclinica, attraverso le varie fasi del test clinico e dell'approvazione normativa, fino al lancio sul mercato.

Il costo futuro dei farmaci "convenzionali" e delle terapie biologiche, almeno in parte, sarà alleviato dalla crescente quota di farmaci generici e bio-similari nel mercato farmaceutico.<sup>8</sup> Importanti farmaci di marca vengono sostituiti con generici economici a causa della scadenza del brevetto (Hunt et al., 2011). Questo fenomeno non è distribuito uniformemente in tutto il mondo. Secondo RAND (2010), dal momento che la contraffazione dei farmaci è molto diffusa nei paesi in via di sviluppo - che stanno pericolosamente recuperando con i paesi più ricchi in termini di diffusione di malattie croniche quali diabete, ipertensione e dislipidemia - il mercato per i più noti farmaci *ex-branded* ha un grande potenziale, e dove i sostituti generici "senza nome" sono meno affidabili. In quest'ottica, un certo numero di grandi aziende farmaceutiche continuerà a commercializzare prodotti generici di marca, per i quali mantenere una qualità elevata è più semplice e, quindi, minore sarà il *premium* che sarà richiesto in termini di prezzo che probabilmente sarà pagato. Tuttavia, i generici vedranno senza dubbio un aumento delle quote di mercato, che in considerazione di tagli e contenimento di budget in favore della sostenibilità dei sistemi sanitari, richiedono incrementi di produttività e riduzione dei costi. Ciò sarà anche rilevante per i farmaci biologici, che vedranno sempre più l'introduzione di bio-similari, in seguito alla scadenza negli anni successivi del brevetto di importanti farmaci per il trattamento di malattie autoimmuni. Secondo le stime di Goldman e Sachs, nel 2011 il mercato statunitense era il più grande mercato per i farmaci generici, con una quota del 78% delle vendite e con un trend in crescita. Stime più recenti mostrano che il mercato globale dei farmaci generici crescerà a un tasso di annuale di oltre il 10% nel periodo 2016-2020 (Technavio, 2016). Dato che molti farmaci sono destinati a perdere i loro brevetti durante questo periodo, la concorrenza nel mercato dei generici dovrebbe aumentare nei prossimi anni.

Stime recenti mostrano che entro la fine del 2015 erano scaduti i brevetti di farmaci che hanno totalizzato fino a 135 miliardi di dollari di vendite, offrendo a molte aziende farmaceutiche l'opportunità di capitalizzare su questo mercato. Inoltre, l'imminente scadenza dei farmaci brevettuali fino al 2020 aggiungerà un mercato valutato in circa 150 miliardi di dollari, alimentando così le prospettive di crescita del mercato. Il segmento dei bio-similari è uno dei segmenti in più rapida crescita e raggiungerà probabilmente più di 25 miliardi di dollari entro il 2020. Nonostante gli elevati costi di sviluppo, è probabile che i bio-similari realizzino una rapida crescita a causa del numero crescente di farmaci biologici che andranno fuori brevetto. La crescita di questo settore è attribuita agli esiti positivi delle sperimentazioni cliniche in corso e alla crescente domanda di bio-similari in diverse applicazioni terapeutiche. L'applicazione di tecnologie avanzate come la tecnologia del DNA ricombinante, l'ingegneria genetica e la chimica combinatoria ha aumentato l'ingresso di nuovi prodotti biofarmaceutici nel mercato

## I farmaci generici e bio-similari sono un modo per garantire in futuro farmaci innovativi

<sup>8</sup> Secondo la FDA, i bio-similari e i farmaci generici sono versioni di farmaci di marca e possono offrire opzioni di trattamento più accessibili ai pazienti. I farmaci generici hanno la stessa formula chimica, il dosaggio, la potenza, la somministrazione, la qualità e l'uso di quello dei farmaci "chimici" di marca brevettati. Possono costare fino all'80% -85% in meno rispetto ai loro omologhi di marca e sono disponibili immediatamente dopo la scadenza originale del brevetto. Un bio-similare è un prodotto biologico che è molto simile e non presenta differenze clinicamente significative rispetto a un prodotto di riferimento approvato esistente. Tuttavia, a differenza dei generici, i produttori di bio-similari devono solo dimostrare di essere altamente simili al prodotto di riferimento in termini di natura, sicurezza ed efficacia, con piccole differenze nelle componenti clinicamente inattive ammesse.

che contribuiranno alla crescita di questo segmento nei prossimi quattro anni.

In termini di terapia cellulare e genica, l'OECD (2017) riporta che sono stati sviluppati circa 700 studi di terapia genica da oltre 60 aziende in oltre 1000 studi clinici (con circa 70 studi in Fase III). Secondo la stessa fonte, le terapie riguarderanno le malattie rare, che avranno una popolazione target molto ristretta e, inversamente, costi di sviluppo e di produzione molto elevati.<sup>9</sup> Phacilitate (2017) prevede che il valore di mercato della terapia genica aumenterà, raggiungendo nel 2025 un fatturato che può variare da 4,3 a 10 miliardi di dollari, principalmente a causa dei progressi nella comprensione genetica delle malattie e dell'innovazione negli strumenti di ingegneria genetica come TALEN, RNAi e CRISPR / Cas9. Secondo Lu and Cohen (2015), la medicina genomica non sarà uno strumento per risparmiare sui costi in sé, ma piuttosto una rivoluzione con il potenziale per abbassare il costo dell'assistenza sanitaria: il concetto di "costo-efficacia" non implica necessariamente una riduzione dei costi (Neumann et al., 2014 e Veenstra and Brooks, 2015). In una recente rassegna di Phillips et al. (2015), molti test di medicina personalizzata hanno dimostrato di essere "convenienti", anche se pochi hanno permesso di risparmiare sui costi. In termini di medicina pediatrica, Valencia et al. (2015) mostrano come il test "singleton WES" per bambini con un sospetto disordine monogenico si riveli estremamente conveniente rispetto agli infiniti test diagnostici standard intrapresi dai pazienti nella ricerca della diagnosi clinica. Stark et al. (2016) mostrano come il test WES implichi una riduzione di circa un terzo del costo delle indagini standard (da 25.000 US\$ a 9.000 US\$). Nell'UE e negli Stati Uniti, Glybera di UniQure e Strimvelis di GSK sono le uniche due terapie geniche approvate fino ad oggi (rispettivamente nel 2012 e nel 2016). Oggi ci sono oltre 60 aziende che sviluppano tecnologie genetiche terapeutiche in tutto il mondo e oltre 1.000 studi clinici, la stragrande maggioranza nel mondo accademico.

Anche l'immuno-oncologia è un'altra area dominante nell'impegno dell'industria, con numerosi prodotti concorrenti prevalentemente nelle indicazioni dei tumori del sangue. L'iniziale offerta pubblica di sei società che stavano sviluppando recettori chimerici di antigene di cellule T (CAR-T) ammontava a quasi 1 miliardo di US\$. Le terapie avanzate saranno applicabili a un'enorme varietà di indicazioni e varie parti interessate continueranno a generare dati clinici attraverso una serie di indicazioni, in particolare nelle indicazioni immunologiche e autoimmuni, nella riparazione tissutale e nelle terapie geniche per i disordini della coagulazione e dell'emofilia (Phacilitate, 2017). La promessa di livelli insolitamente elevati di efficacia ha attirato una grande quantità di investimenti e questa nuova generazione di prodotti farmaceutici dovrebbe raggiungere il mercato nei prossimi anni.

## Le terapie cellulari e geniche sono in forte espansione

<sup>9</sup> La prima terapia genica che ha ottenuto l'approvazione dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) (Glybera®, usata per trattare una malattia ultrarara) ha avuto molte difficoltà ad essere impiegata sui pazienti a causa della rarità della condizione e delle difficoltà per i sistemi sanitari a finanziarla a causa del suo prezzo (circa 1 milione di euro per trattamento). Un nuovo trattamento di terapia genica per la malattia del "ragazzo-bolla" (grave immunodeficienza combinata) ha come obiettivo solo 14 casi all'anno in Europa e 12 negli Stati Uniti.

## Conclusioni

Le tecnologie sanitarie sono state a lungo accusate per avere avuto un importante impatto sull'aumento dei costi dell'assistenza sanitaria. Con la crescente complessità delle nuove tecnologie cui siamo stati abituati negli ultimi decenni, in concomitanza con un sempre maggiore rigore nelle finanze pubbliche senza precedenti, il problema continuerà a catalizzare molta attenzione da parte di tanti studiosi. Mentre la sostenibilità dei sistemi sanitari è sempre più minacciata, le tecnologie sanitarie possono rappresentare sia la fonte che la soluzione al problema dell'aumento dei costi. Un numero rilevante di innovazioni sanitarie si è dimostrato redditizio e importante per vaste porzioni di popolazioni del mondo. Tuttavia, per una gran parte è meno chiaro in quale misura la loro introduzione abbia effettivamente fornito un valore adeguato ai pazienti e alla società.

Le sfide per i responsabili delle politiche si svilupperanno intorno alla loro capacità di identificare in modo corretto tecnologie con benefici adeguati rispetto ai costi, a parità di sicurezza per i pazienti. Da un lato, l'identificazione potrebbe essere più efficace se venisse intrapresa la scansione delle possibili tecnologie in fase di sviluppo (*horizon scanning*). Dall'altro, i *policy maker* dovranno impegnarsi a garantire incentivi per investire in tecnologie rilevanti dal punto di vista del benessere sociale. Ciò può anche comportare processi regolatori meno rigorosi per la maggior parte delle malattie gravi, senza altre alternative terapeutiche. Relativamente ai settori più innovativi del settore sanitario - come la *health information technology* e la medicina di precisione - ancora non è chiaro in che modo la loro evoluzione modellerà il futuro dell'assistenza sanitaria. Ciononostante, le evidenze già raccolte in termini di *digital health* fanno pensare che potrebbero esserci importanti riduzioni di costo nei meccanismi di fornitura di molti servizi sanitari.

## Bibliografia

- Acemoglu, D. and Finkelstein, A. (2008) "Input and Technology Choices in Regulated Industries: Evidence from the Health Care Sector". *Journal of Political Economy*, 116:5, 837-880.
- Alsan M., Atella V., Bhattacharya J., Conti V., Mejía-Guevara I., and G. Miller (2018). Technological progress and health convergence: the case of penicillin in post-war Italy, Mimeo.
- Antonicelli, R., Testarmata, P., Spazzafumo, L., Gagliardi, C., Bilo, G. and Valentini, M., et al. (2008) "Impact of tele-monitoring at home on the management of elderly patients with congestive heart failure". *Journal of Telemedicine and Telecare*. 14(6):300-5.
- Aschhoff, B. and Sofka, W. (2009) "Innovation on demand—Can public procurement drive market success of innovations?" *Research Policy*. 38(8): 1235-1247.
- Atella, V., Francisci, S. and Vecchi G. (2017). Health in Measuring Wellbeing. A History of Italian Living Standards Since 1861. In G. Vecchi (Ed.), *Measuring Wellbeing. A history of Italian living standards* (pp. 88-142). New York, NJ: *Oxford University Press*.
- Barbosa, N. and Faria, A.P. (2011) "Innovation across Europe: How important are institutional differences?" *Research Policy* 40(9): 1157-1169.
- Bartolini, E. and McNeill, N. (2012) "Getting to value: eleven chronic disease technologies to watch". King N, editor. *Boston* (MA): NEHI.
- Bassanini, A. and Ernst, E. (2002) "Labour Market Institutions, Product Market Regulation, and Innovation: Cross Country Evidence". *Economics Department Working Papers* No. 316, ECO/WKP(2002)2. OECD, Paris.
- Bech, M., Christiansen, T., Dunham, K., Lauridsen, J., Lyttkens, C.H., McDonald, K. and McGuire, A. (2006) "How do economic incentives and regulatory factors influence adoption of cardiac technologies? Result from the TECH project". *Working Papers n.15, Department of Economics, Lund University*.
- Beckmann, J.S. (2015) "Can we afford to sequence every newborn baby's genome?" *Human Mutation*, 36, 283-286.
- Berwick, D. M. (2003) "Disseminating Innovations in Health Care," *JAMA* 289, 1969-1975.
- Bio-IT World Staff. (2011) "Illumina announces \$5,000 genome pricing". *Bio IT News* May 9.
- Blind, K. (2012). "The Impact of Regulation on Innovation". *Nesta Working Paper 12/02*. Rotterdam School of Management, Erasmus University Rotterdam, [www.nesta.org.uk/wp12-02](http://www.nesta.org.uk/wp12-02).

- Buntin, M., Haviland, A., McDevitt, R. and Sood, N. (2011) "Health care spending and preventive care in high-deductible and consumer-directed health plans". *American Journal of Managed Care* 17:222–230.
- Carlin, W. and Soskice, D. (2006) "Macroeconomics: Imperfections, Institutions & Policies". *Oxford University Press: Oxford*.
- Chandra, A., Finkelstein, A., Sacarny, A. and Syverson, C. (2013) "Healthcare Exceptionalism? Productivity and Allocation in the U.S. Healthcare Sector," *NBER working paper* n.19200.
- Chandra, A. and Skinner, J. (2012). "Technology growth and expenditure growth in health care". *Journal of Economic Literature* 50:645–680.
- Christensen, K. D., Vassy, J. L., Jamal, L., Lehmann, L. S., Slashinski, M. J., Perry, D. L. and McGuire, A. L. (2016). "Are Physicians Prepared for Whole Genome Sequencing? A Qualitative Analysis". *Clinical Genetics*, 89(2), 228–234.
- Crafts, N. (2006) "Regulation and productivity performance". *Oxford Review of Economic Policy*, 22(2): 186–202.
- Crawford, J.M. and Aspinall, M.G. (2012) "The business value and cost-effectiveness of genomic medicine". *Personalized Medicine* 9(3), 265–286.
- Cutler, D. M. (1998) "Cost shifting or cost cutting? The incidence of reductions in medicare payments". *Tax Policy and the Economy*, ed. J Poterba, vol. 12. MIT Press, 1–28
- Cutler, D. M. (2004) "Your Money or Your Life: Strong Medicine for America's Health Care System" *New York: Oxford University Press*.
- Cutler, D.M. and Huckman, R.S. (2003) "Technological development and medical productivity: the diffusion of angioplasty in New York state". *Journal of Health Economics* 22(2):187–217.
- Cutler, D.M. and McClellan, M.B. (1996) "The Determinants of Technological Change in Heart Attack Treatment". *NBER Working Paper* No w5751.
- Cutler, D.M. and McClellan, M (1998). What is Technological Change? In D.A. Wise (Ed.), *Inquires in the Economics of Aging*. (pp. 51–81). Chicago: University of Chicago Press.
- Cutler, D.M., McClellan, M. and Newhouse, J.P. (1998) "What Has Increased Medical-Care Spending Bought?" *American Economic Review* 88(2):132–136.
- Cutler, D. M., Rosen, A.B. and Vijan, S. (2006) "The value of medical spending in the United States, 1960–2000". *The New England Journal of Medicine* 355:920–927.
- Demmer, L.A.; Waggoner, D.J. (2014) "Professional medical education and genomics". *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 15, 507–516.



DiMasi, J.A., Grabowski, H. G. and Hansen, R. W., (2016) "Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs". *Journal of Health Economics*, Volume 47, Pages 20-33.

Drummond, M., Griffin, A. and Tarricone R. (2009) "Economic Evaluation for Devices and Drugs- Same or Different?" *Value in Health*, Volume 12(4).

Eklund, A., Nichols, T. and Knutsson, H. (2016), "Cluster Failure: Why fMRI Inferences for Spatial Extent Have Inflated False-positive Rates", *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*.

Escarce, J. (1996). "Externalities in hospitals and physician adoption of a new surgical technology: An exploratory analysis". *Journal of Health Economics*. 15(6):715-734. [PubMed]

European Commission (2016), "Guidelines on the Qualification and Classification of Standalone Software Used in Healthcare within the Regulatory Framework of Medical Devices". Directorate Consumer, Environmental and Health Technologies - Unit Health technology and Cosmetics.

Field, R. I. (2008). "Why Is Health Care Regulation So Complex?" *Pharmacy and Therapeutics*, 33(10), 607-608.

Goh, V., Helbling, D., Biank, V., et al. (2011) "Next generation sequencing facilitates the diagnosis in a child with twinkle mutations causing cholestatic liver failure". *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*.

Golec, J., Hegde, S. and Vernon, J. (2005). "Pharmaceutical R&D Spending and Threats of Price Regulation". *Working Paper. National Bureau of Economic Research*, Cambridge MA: <http://ssrn.com/abstract=1106963>.

Golec, J. and Vernon, J. A., (2010). "Financial Effects of Pharmaceutical Price Regulation on R&D Spending by EU versus US Firms". *Pharmacoeconomics*, 28 (8): 615-628.

Guillou, P.J., Quirke, P., Thorpe, H., et al. (2005) "Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial". *Lancet* 365:1718-26.

Grabowski, H. G., Vernon, J. M. and Thomas, L. G. (1978). "Estimating the Effects of Regulation on Innovation: An International Comparative Analysis". *Journal of Law and Economics*, 21(1): 133-163.

Grabowski, H. G. and Vernon, J.M., (1977). "Consumer Protection Regulation in Ethical Drugs". *American Economic Review*, 67(1): 359-364.

Hayden, E.C. (2014) "Technology: The \$1000 genome". *Nature*, 507, 294-295.

Halioua-Haubold, C.L., Peyer, J.G., Smith, J.A., Arshad, Z., Scholz, M., Brindley, D.A. and MacLareng, R.E. (2017). Regulatory Considerations for Gene Therapy Products in the US, EU, and Japan. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 2017 Dec; 90(4): 683–693.

Hegde, M.; Bale, S.; Bayrak-Toydemir, P.; Gibson, J.; Bone Jeng, L.J.; Joseph, L.; Laser, J.; Lubin, I.M.; Miller, C.E.; Ross, L.F.; et al. (2015). "Reporting incidental findings in genomic scale clinical sequencing - A clinical laboratory perspective: A report of the Association for Molecular Pathology". *Journal of Molecular Diagnostics*, 17, 107–117.

Hunt, V., Nigel M., and Morgan P. (2011) "A Wake-Up Call for Big Pharma". *McKinsey Quarterly* December.

IMS Institute for Healthcare Informatics. (2014). Innovation in Cancer Care and Implications for Health Systems: Global Oncology Trend Report. Available at: [http://1yh21u3cjptv3xjder1dco9mx5s.wengine.netdna-cdn.com/wp-content/uploads/2014/06/IMSH\\_Oncology\\_Trend\\_Report.pdf](http://1yh21u3cjptv3xjder1dco9mx5s.wengine.netdna-cdn.com/wp-content/uploads/2014/06/IMSH_Oncology_Trend_Report.pdf)

Jackevicius, C.A., Mamdani, M., and Tu, J.V. (2002) "Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndrome". *Annals of Pharmacotherapy*, 39(11):1792–1797.

Jørgensen, J.T. (2008). "From Blockbuster Medicine to Personalized Medicine". *Personalized Medicine*. 5(1):55–63.

Kirisits, A. and Redekop K. (2013). "The Economic Evaluation of Medical Devices", *Applied Health Economics and Health Policy*, Vol. 11, pp. 15–26.

Kvedar, J., Coye, M.J. and Everett, W. (2014). "Connected Health: a Review of Technologies and Strategies to Improve Patient Care with Telemedicine and Telehealth". *Health Affairs* 33(2):194–199

Lane H., Blum, N. and Fee, E. (2010). "Oliver Wendell Holmes (1809–1894) and Ignaz Philipp Semmelweis (1818–1865): Preventing the Transmission of Puerperal Fever", *American Journal of Public Health*, Vol. 100, No. 6, pp. 1008–1009.

Levine, M. and Buntin M. (2013) "Why Has Growth in Spending for Fee-for-Service Medicare Slowed?" Working Paper no. 16. Washington: Congressional Budget Office.

Lilly, C.M., Cody, S., Zhao, H., Landry, K., Baker, S.P., McIlwaine, J. et al. (2010) "Hospital mortality, length of stay, and preventable complications among critically ill patients before and after tele-ICU reengineering of critical care processes". *JAMA* 305(21):2175–83.

Ling, A., Forrest, S., Fox, M., and Feilhauer, S. (2007). "Introducing GS SUSTAIN," *Goldman Sachs Group*, June 22, 2007.

Lu, C.Y. and Cohen, J.P. (2015). "Can Genomic Medicine Improve Financial Sustainability of Health Systems?" *Molecular Diagnosis & Therapy*. 19(2): 71–77

Mardis, E. (2011) "A decade's perspective on DNA sequencing technology". *Nature*, 470: 198-203.

McGuire, A., Serra-Sastre, V. and Raikou M. (2012). "How are Rising Health Care Expenditures Explained?" in A. McGuire and J. Costa-Font (Eds.), *The LSE Companion to Health Policy*. Elgar original reference. Edward Elgar, Cheltenham, UK, 177-194. ISBN 9781781004234

Metzker, M. (2010) "Sequencing technologies - the next generation". *Nature Genetics*, 11: 31-46.

Moïse, P. A. (2003) *The Technology-Health Expenditure Link: A Perspective from the Ageing-Related Diseases Study*. In *A Disease-based Comparison of Health Systems: What is Best and at What Cost?* (pp. 195–218). *OECD Paris*.

Neumann, P. J., Cohen, J. T. and Weinstein, M. C. (2014). "Updating cost-effectiveness: The curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold". *New England Journal of Medicine* 371(9):796–797

Nystedt, P. and Lyttkens, C.H. (2003) "Age diffusion never stops? Carotid endarterectomy among the elderly". *Applied Health Economics and Health Policy*. 2(1):3–7.

OECD (2017), *New Health Technologies: Managing Access, Value and Sustainability*, OECD Publishing, Paris. Available at: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264266438-en>.

Oh, E.H., Imanaka, Y. and Evans, E. (2005) "Determinants of the diffusion of computed tomography and magnetic resonance imaging". *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 21(1):73–80.

Phacilitate (2017) "Advanced therapies investment report 2017 - The challenges and opportunities of the advanced therapy sector". Downloadable at: [https://ccrm.ca/sites/default/files/pdfs/Investment\\_for\\_Advanced\\_Therapies\\_Report.pdf](https://ccrm.ca/sites/default/files/pdfs/Investment_for_Advanced_Therapies_Report.pdf)

Pharmaprojects (2017), "Pharma R&D. Annual review 2017", Pharmaprojects, London.

PhRMA – Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) and AACR – American Association for Cancer Research (2015), "Medicines in Development", <http://www.phrma.org/science/in-the-pipeline/medicines-in-development>

Phillips, K.A., Sakowski, J.A., Trosman, J., Douglas, M.P., Liang, S.Y. and Neumann, P., (2014) "The economic value of personalized medicine tests: what we know and what we need to know". *Genetics in Medicine*, March 2014; 16(3): 251–257.

Rasmussen, B. (2007) "Response of Pharmaceutical Companies to Biotechnology: Structure and Business Models" *Victoria University of Technology, Centre for Strategic Economic Studies Working Paper 33*, August 2007.

Robine, J.M. and Paccaud, F. (2005) "Nonagenarians and centenarians in Switzerland, 1860-2001: a demographic analysis". *Journal of Epidemiology and Community Health* 59:31-37.

Sabate, E. (2003) "Adherence to long-term therapies: evidence for action". *Geneva: World Health Organization*.

Skinner, J.S. (2013). "The Costly Paradox of Health-Care Technology". *MIT Technology Review*, September 5, 2013. Available at: <https://www.technologyreview.com/s/518876/the-costly-paradox-of-health-care-technology/?set=518866>

Skinner, J.S. and Staiger, D. (2015) "Technology diffusion and productivity growth in health care". *The Review of Economics and Statistics*, December 2015, 97(5): 951-964.

Sorenson, C., Drummond, M. and Kanavos, P. (2008). "Ensuring Value for Money in Health Care: The Role of HTA in the European Union". *Copenhagen: European Observatory on Health Systems and Policies*.

Stark, Z., Tan, T.Y., Chong, B. et al. (2016). "A prospective evaluation of whole-exome sequencing as a first-tier molecular test in infants with suspected monogenic disorders", *Genetics in Medicine* 18, 1090-1096.

Stein, L. (2010) "The case for cloud computing in genome informatics". *Genome Biology*, 11: 207-213.

Stern, A. D., Alexander, B. M. and Chandra, A. (2017). "How economics can shape precision medicines". *Science* 17 Mar 2017 : 1131-1133.

Swann, P. (2005). "Do standards enable or constrain innovation? The Empirical Economics of Standards", *DTI Economic Paper n.12 June*. UK Department of Trade and Industry: London, pp. 76-120.

Swartz, M. (2004). "Bacterial Meningitis: A View of the Past 90 Years", *New England Journal of Medicine*, Vol. 351, No. 18, pp. 1826-1828.

Technavio (2016) "Global Generic Drugs Market 2016-2020". Pages: 111. <https://www.technavio.com/report/global-cardiovascular-and-metabolic-disorders-generic-drugs-market>

Tech Research Network. (2001) "Technological Change Around The World: Evidence From Heart Attack Care". *Health Affairs*. 20(3): 25-42.

Topel, R. H. (2017). "Health Economics: A Selective Historical Review for the 125th Anniversary" *Journal of Political Economy*, vol. 125, no. 6, pp. 1868-78.

Valencia, A.C., Husami, A., Holle, J. et al. (2015). "Clinical impact and cost-effectiveness of whole exome sequencing as a diagnostic tool: a pediatric center's experience". *Frontiers in Pediatrics*, 3(67):1-15.

Veenstra, D. L. and Brooks, P. J.. (2015). "The cost-effectiveness of clinical sequencing". *Discussion Paper, Institute of Medicine*, Washington, DC.

Vernon, J. A., Golec, J. H. and Hughen, W.K. (2006). "The Economics of Pharmaceutical Price Regulation and Importation: Refocusing the Debate". *American Journal of Law and Medicine*, 32 (2-3): 175-192.

Vincent, C. J., Niezen, G., O'Kane, A. A. and Stawarz, K. (2015). "Can Standards and Regulations Keep Up With Health Technology?" *JMIR mHealth and uHealth*, 3(2), e64. <http://doi.org/10.2196/mhealth.3918>

Wade, N. (2009) "Cost of decoding a genome is lowered". *New York Times*. August 10, 2009.

Weisbrod, B.A. (1991) "The Health Care Quadrilemma: An Essay on Technological Change, Insurance, Quality of Care, and Cost Containment". *Journal of Economic Literature*. 29(2):523-552.

Wolinsky, H. (2007) "The thousand-dollar genome: Genetic brinksmanship or personalized medicine?" *EMBO Reports* 8(10):900-3.

Worthey, E.A. (2011) "Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease". *Genetics in Medicine* 13(3):255-62.

Yusuf S., Peto R., Lewis J., Collins R. and Sleight P. (1985) "Beta Blockade during and after Myocardial Infarction: An Overview of the Randomized Trials" *Progress in Cardiovascular Diseases* 27 335-371.



## Numeri precedenti

- 01.2012 Il futuro del SSN tra sfide da vincere e inefficienze da eliminare
- 01.2013 La Spesa Sanitaria in tempi di *Spending Review*: il quadro di sintesi dei prossimi anni
- 02.2013 Sanità e salute: la variabile generazionale
- 03.2013 Compartecipazione alla Spesa Sanitaria e salute dei pazienti
- 01.2014 La prevenzione come elemento per la sostenibilità del SSN
- 02.2014 I conti della sanità: consuntivi e prospettive future
- 03.2014 I trend di spesa in sanità: il ruolo dei prezzi
- 04.2014 Le sfide del welfare nell'Italia che invecchia: welfare state e welfare society
- 01.2015 Crisi economica, diseguaglianze nell'accesso ai servizi sanitari ed effetti sulla salute delle persone in Italia
- 02.2015 Efficacia dei meccanismi di compartecipazione sulla spesa sanitaria: le differenze regionali e gli effetti in termini di salute e spesa sanitaria
- 03.2015 I conti della sanità in Italia: consuntivi e prospettive future
- 04.2015 Healthy and active aging e le politiche di LTC in Italia
- 01.2016 La struttura dei costi della sanità in Italia: analisi dei trend e dei differenziali regionali (2004-11)
- 02.2016 La gestione del rischio in sanità: il ruolo dell'organizzazione
- 03.2016 Alla difficile caccia della inappropriata
- 04.2016 I conti della sanità: consuntivi del 2015 e prospettive future
- 01.2017 La salute nel ciclo di vita della popolazione: come sta cambiando e come si può intervenire
- 02.2017 Il Servizio Sanitario Nazionale: un sistema voluto dagli Italiani, ma bisognoso di profonde modifiche
- 03.2017 I conti della sanità: consuntivi del 2016 e prospettive future
- 04.2017 La salute dei migranti in Italia: alcune riflessioni ed evidenze
- 01.2018 La salute nel ciclo di vita della popolazione: la salute dei giovani italiani
- 02.2018 L'allocazione delle risorse in sanità: la situazione in Italia
- 03.2018 Le criticità finanziarie dei comuni italiani: un'analisi ricostruttiva
- 04.2018 I conti della sanità: consuntivi del 2017 e prospettive future

Progetto grafico:  
[ideogramma.it](http://ideogramma.it)

Stampa:  
Italgraf

*Le conclusioni riportate nei Quaderni sono quelle espresse dagli autori e non coinvolgono in nessun modo la responsabilità della Fondazione.*

**Fondazione Farmafactoring**

Via Domenichino 5 - 20149 Milano

Tel. 02.49905204

Via Bertoloni, 1/E int. F - 00197 Roma

Tel. 06.8091391 - fax 06.80913941

[info@fondazionefarmafactoring.it](mailto:info@fondazionefarmafactoring.it)

[fondazionefarmafactoring.it](http://fondazionefarmafactoring.it)