

## Monopolio e prezzo dei farmaci: il caso del sofosbuvir

Paolo Piergentili<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Medico, Azienda Ulss 3 Serenissima

### ABSTRACT

**Background.** L'industria farmaceutica attribuisce gli alti prezzi dei farmaci alla necessità di recuperare alti costi di ricerca e sviluppo (R&S). La politica dei prezzi di Gilead Sciences Inc. ha sollevato infinite polemiche sia negli USA che nel resto del mondo: il sofosbuvir ha assicurato per molti mesi a Gilead il monopolio sul trattamento delle infezioni da virus dell'epatite C (HCV) senza interferone.

**Obiettivi.** Questo studio mira a valutare se il prezzo di commercializzazione del sofosbuvir trovi davvero giustificazione nei costi di R&S e di produzione industriale.

**Metodi.** Una serie di informazioni industriali sono state ricavate dal Report di una commissione di inchiesta del Senato degli Stati Uniti sul prezzo del sofosbuvir. Altre fonti di informazioni sono state il sito di Gilead e altre pagine web. Dati finanziari sono forniti dal report di Gilead all'autorità della Borsa americana. I costi di R&S sono stati ricavati sia dalle fonti citate che da dati di letteratura. Per rendita si intende un eccesso di ricavi (oltre il ragionevole) rispetto ai costi industriali.

**Risultati.** Gilead è apparsa piuttosto efficiente sia in termini di percentuale di successi che di resa finanziaria del processo di R&S, con risultati migliori di quelli riportati

in letteratura. I ricavi sono stati di diversi ordini di grandezza più elevati rispetto ai costi industriali puri, tali da poter essere definiti una rendita di posizione e non un profitto. Viene presentato un ipotetico piano industriale, che avrebbe potuto coniugare sia un più che adeguato ritorno dell'investimento che una politica di sanità pubblica sostenibile.

**Limiti.** Questa analisi si basa in parte su stime, e non su dati reali, benché suffragate da adeguata documentazione. Inoltre alcuni assunti di farmacoeconomia adottati nel lavoro non sono di generale condivisione.

**Conclusioni.** Il caso del sofosbuvir, nella sua peculiarità, ha ben evidenziato i fattori determinanti degli enormi profitti dell'industria farmaceutica, specialmente nelle nuove molecole antivirali e antitumorali. Tali fattori sono individuati da una parte nelle pratiche di monopolio, che si avvantaggiano anche dell'altro fattore, ovvero la pressione che comprensibilmente i pazienti sono in grado di esercitare sulle organizzazioni sanitarie. Si suggerisce una diversa politica nei confronti dei brevetti dei farmaci, almeno nei casi in cui le condizioni di monopolio siano particolarmente evidenti.

**Citazione.** Piergentili P. Monopolio e prezzo dei farmaci: il caso del sofosbuvir. Evidence 2017;9(7):e1000169.

**Ricevuto** 13 aprile 2017 | **Accettato** 9 maggio 2017 | **Pubblicato** 21 settembre 2017

**Copyright.** © 2017 Piergentili. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

**Fonti di finanziamento.** Nessuna.

**Conflitti d'interesse.** Nessuno dichiarato.

**Provenienza.** Non commissionato; sottoposto a peer-review.

\* E-mail: piergentili@casemix.org

### Background

Nel corso degli ultimi anni il prezzo dei farmaci sta sperimentando crescite percentuali a doppia cifra<sup>1,2</sup>. Un esempio eclatante è stata la commercializzazione del sofosbuvir<sup>3</sup> da parte di Gilead Science Inc., che ha addirittura meritato una inchiesta della Commissione Finanza del Senato degli Stati Uniti, il cui Rapporto<sup>4,5</sup> ci offre un'opportunità unica non solo di scoprire il processo attraverso cui viene fissato il prezzo di un farmaco in una azienda farmaceutica, ma anche di avere accesso a dati industriali che raramente vengono resi noti dai produttori.

Gilead ha commercializzato il sofosbuvir nel 2013, dopo l'acquisizione di Pharmasset Inc., una start-up che possedeva la molecola. Nel primo anno e mezzo di commercializzazione, Gilead ha avuto il monopolio della cura dell'epatite C, dato che il sofosbuvir era l'unico Direct Acting Antiviral (DAA) disponibile sul mercato per il trattamento senza interferone delle infezioni da genotipo (GT) 2 e 3, e in seguito, in combinazione con il ledispavir, da GT 1.

### Obiettivi

Questo studio mira a stimare quanto Gilead abbia guadagnato grazie alla sua posizione di monopolista, ovvero la differenza tra il costo di ricerca e sviluppo (R&S), produzione e commercializzazione e gli incassi lordi oltre quello che può essere definito un ragionevole profitto. Considerato l'ordine di grandezza della differenza tra costi e incassi e trattandosi di una stima non saranno necessari dati precisi al decimale.

### Metodi

Diverse informazioni industriali, raramente di rese pubbliche dalle industrie, sono state ricavate dal citato Rapporto<sup>4,5</sup> della Commissione di inchiesta del Senato degli Stati Uniti. Le linee di ricerca di Gilead sono state desunte dai report annuali pubblicati nel sito web dell'azienda. Ulteriori informazioni integrative sono state reperite via web. I dati finanziari sono forniti sia dal sopra menzionato Rapporto che dai report di Gilead all'autorità della Borsa americana (SEC). Per rendita si intende un eccesso di ricavi (oltre il ragionevole) rispetto ai costi industriali. Gli \$ 11,1 miliardi pagati da Gilead per l'acquisto di Pharmasset<sup>6</sup> non sono stati considerati un costo di R&S, perché rappresentano un investimento finanziario, con l'aspettativa di un ritorno importante grazie a una situazione di monopolio.

### Risultati

Il mercato del sofosbuvir è costituito dalle persone affette da malattie croniche del fegato a seguito di infezione da virus dell'epatite C (HCV). Il presente studio è limitato agli Stati Uniti e all'Unione Europea, dove sono disponi-

bili dati più affidabili, e dove Gilead ha realizzato la maggior parte dei suoi introiti.

Secondo i *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), in USA 3,5 milioni di persone presentano una infezione cronica da HCV; di questi si stima che 2,8 milioni abbiano sviluppato una malattia cronica del fegato<sup>7</sup>. In Europa, dove i dati non sono così precisi, l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) riporta 30.000 casi di infezione nel 2012, ma non si sa quanti di questi siano incidenti e quanti prevalenti, non ci sono dati su diversi Paesi e il dato è consistentemente sottostimato<sup>8</sup>. Tuttavia, uno studio dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha calcolato che in Europa vivono 5,7 milioni di persone cronicamente infette<sup>9</sup>: applicando il modello epidemiologico del CDC, questo significherebbe che esistono 4,5 milioni di persone affette da una malattia cronica del fegato. Complessivamente dunque, un mercato potenziale di 7,3 milioni di persone.

Naturalmente non tutti possono, né debbono, essere trattati nel primo anno di commercializzazione del nuovo farmaco: una buona strategia di sanità pubblica potrebbe consistere in un programma di copertura di tutti gli infetti nell'arco di un decennio, grazie al lungo intervallo tra infezione e insorgenza della malattia epatica. I pazienti più gravi potrebbero essere trattati per primi e gli altri a seguire, a partire da quelli la cui infezione è conosciuta da più lungo tempo. Tale strategia consentirebbe anche a eventuali effetti collaterali di manifestarsi durante il trattamento di persone con un rapporto rischio/beneficio più basso. La politica seguita dall'AIFA non è molto dissimile.

I costi di R&S sono dati da tre fattori: i costi veri e propri di R&S del principio attivo, la quota di pertinenza del sofosbuvir dei costi di R&S di molecole che siano state abbandonate, e il costo-opportunità del capitale.

Il Rapporto USA riporta il costo reale di R&S del sofosbuvir, ripreso da documenti interni di Pharmasset e Gilead: Pharmasset ha speso \$ 62,4 milioni per gli studi pre-clinici e fase 1 (incluso un finanziamento federale di \$ 244.479,25)<sup>10</sup>, mentre Gilead ha dichiarato un importo \$ 880,3 milioni nel periodo 2012-2014 (quando è stata ottenuta la licenza dalla *Food and Drug Administration* – FDA). Tuttavia, nonostante le numerose richieste in tal senso<sup>11</sup>, non ha fornito il dato per il solo sofosbuvir: la cifra riguarda infatti anche altri tre composti (uno dei quali il sofosbuvir più ledispavir, poi commercializzato come Harvoni). Per approssimazione dunque il costo del solo sofosbuvir potrebbe essere stimato a \$ 220 milioni (25%), in linea coi \$ 240 milioni che Pharmasset aveva previsto come costo degli studi della fase 2 e 3, prima di essere acquisita da Gilead<sup>12</sup>. I costi degli studi di fase 4 non sono stati rivelati dalla società<sup>13</sup> e possono essere solo stimati. Prendendo come riferimento il costo degli studi di fase 3 (circa \$ 80 milioni secondo i dati forniti da Pharmasset) e

considerando che gli studi di post marketing durano più a lungo, potremmo raddoppiare questa cifra, non considerando, magnanimamente, che spesso tali studi hanno anche una funzione di marketing. Il costo totale di R&S ammonterebbe quindi a \$ 442 milioni.

Le industrie farmaceutiche enfatizzano come solo una frazione degli investimenti in ricerca porti poi alla commercializzazione di un farmaco. Questi investimenti perduti vanno quindi a gravare per quota parte sul costo dei prodotti che invece arrivano sul mercato. Appare corretto quindi includerli nella nostra simulazione. Nel sito web di Gilead vengono pubblicate le relazioni annuali<sup>14</sup>: ad oggi sono disponibili quelle dal 2011 fino al 2015. Tutte le relazioni (a parte quella del 2014) riportano una tabella (Pipeline) che illustra le molecole in sviluppo e la fase in cui si trovano. Mettendo insieme le informazioni relative ai vari anni, è stato possibile produrre una tabella che mostra quali molecole siano state abbandonate e quali siano arrivate al marketing. Nella relazione del 2014 la tabella di Pipeline manca, ma ci sono alcune informazioni nella presentazione discorsiva. I dati del 2014 sono quindi derivati: molecole presenti nel Pipeline del 2013 e del 2015 si presume siano stati in ricerca anche durante il 2014. Le informazioni tuttavia presentano qualche inaccuratezza. Ad esempio, la molecola GS-9820 viene menzionata in fase II nel 2013, ma non viene più menzionata nelle relazioni degli anni successivi, mentre altre fonti la citano come oggetto di studio in fase I nel 2016<sup>15</sup>. Il quadro completo è riportato nel file Excel disponibile come materiale supplementare scaricabile dal sito (foglio Pipeline).

Fra il 2011 ed il 2015, Gilead ha sottoposto all'approvazione della FDA e dell'*European Medicines Agency* (EMA) 4 molecole ed ha iniziato a commercializzarne 9 (file Excel, foglio Success). Al contrario, le molecole che sembra siano state abbandonate sono 15 (file Excel, foglio Abandoned). Il tasso di successo è del 37,5%. La stima del costo totale è di \$ 2.071 milioni (file Excel, foglio Failures). Dividendo \$ 2.071 milioni per 9 si ottiene \$ 230 milioni, che è approssimativamente la quota del costo dei fallimenti pertinente al sofosbuvir.

Il costo-opportunità del capitale, secondo la teoria economica, è la differenza tra il rendimento effettivo di un suo determinato impiego ed il migliore rendimento che avrebbe potuto produrre con un investimento più proficuo<sup>16</sup>. Vi sono tuttavia voci discordanti riguardo al considerare il costo-opportunità del capitale nella R&S di farmaci<sup>17</sup>: ci si potrebbe domandare infatti quale potrebbe mai essere questo investimento più redditizio dei farmaci. Se questo può essere oggetto di discussione come principio generale, nel caso del sofosbuvir è certamente vero. Né nel Rapporto USA, né in alcun documento di Pharmasset o Gilead, né nelle dichiarazioni di funzionari dell'azienda, viene mai menzionata il costo-opportunità

del capitale. Pertanto in questo studio non verrà considerato.

Il costo di produzione del sofosbuvir non è mai stato rivelato da Gilead. Il Rapporto USA documenta come Pharmasset prevedesse un costo di produzione di \$ 1 per una pillola di 400 mg per la fase di test, quindi \$ 84 per una terapia di 12 settimane. Inoltre stimava che questo costo si sarebbe ridotto ad un terzo quando fosse iniziata una produzione massiva<sup>18</sup>, vale a dire \$ 28 circa. Questo costo concerneva però soltanto la molecola e non includeva la conversione in prodotto farmaceutico finito (*Finished Pharmaceutical Product* – FPP).

Alcuni studi hanno stimato il costo di produzione di diversi DAA<sup>19,20</sup>: uno di questi valuta il costo di produzione del sofosbuvir a \$ 101 per un ciclo di terapia per un mercato di 5 milioni di pazienti, incluso un ricarico del 25% come margine di utile per i principi attivi farmaceutici, e un ricarico del 40% per la conversione in FPP. L'altro, sulla base di un volume di produzione di cicli di terapia compreso fra 1 e 5 milioni, e includendo un ricarico del 40% per la conversione in FPP, stima un costo compreso tra \$ 64 e \$ 136. In questa simulazione pertanto utilizzeremo il dato del primo studio, vale a dire \$ 101.

Devono quindi essere aggiunti i costi di distribuzione, che variano a seconda del farmaco, dell'organizzazione sanitaria, della catena di distribuzione, etc. Una stima approssimativa fatta da Kaiser Health News ci dice che negli USA, dato un prezzo finale di vendita (*Wholesale Acquisition Cost* – WAC) di \$ 250, il produttore riceve \$ 175, ovvero un 43% di costi di distribuzione<sup>21</sup>. Applicando questa stima alla nostra simulazione, il costo fisso di produzione e distribuzione del sofosbuvir sarebbe \$ 144 per ciclo di terapia.

Abbiamo ora tutti gli elementi per fissare un ipotetico prezzo di vendita. I costi di R&S, compresa la quota di ammortamento dei fallimenti (\$ 442 più \$ 230 milioni pari a \$ 672 milioni) devono essere spalmati pro-quota su ogni ciclo di terapia venduto. La dimensione del mercato è stata individuata in 7,3 milioni di pazienti, per cui la quota-parte è di \$ 92, che va aggiunta ai costi di produzione e distribuzione. Il costo complessivo di un singolo ciclo di terapia sarebbe dunque \$ 236.

La tabella 1 fornisce la sintesi di un possibile piano industriale, assumendo un profitto prima delle tasse del 100%, quindi un prezzo di vendita di \$ 472 per ogni ciclo di terapia.

Il piano industriale di Gilead è stato diverso. Ha dovuto recuperare \$ 11,1 miliardi pagati per Pharmasset. Il sofosbuvir è stato venduto a \$ 88.000 (WAC) per ciclo di terapia (prima di sconti e abbuoni, che tuttavia sono stati molto limitati nel primo anno e mezzo), e ha generato un fatturato di \$ 8,690 miliardi nei primi 12 mesi di commercializzazione<sup>22,23</sup>. Dal terzo trimestre del 2014, quando è stato commercializzato Harvoni, Gilead non ha più forn-

**Tabella 1.** Ipotesi di piano industriale decennale di commercializzazione del sofosbuvir

	N. pazienti	N. trattati per anno	Costo annuale per Gilead (\$)	Profitto annuale <sup>1</sup> (\$)	Costo annuale per l'ente pubblico (\$)	Profitto (\$)
Medicare	450.0000	45.000	9.205.404	9.205.404	18.410.808	92.054.042
Medicaid <sup>2</sup>	698.000	69.800	14.278.605	14.278.605	28.557.210	142.786.048
Altri USA	1.650.000	165.000	33.753.149	33.753.149	67.506.298	337.531.488
EC	4.500.000	450.000	92.054.042	92.054.042	184.108.084	920.540.422
Totale	7.298.000	729.800	149.291.200	149.291.200	298.582.400	1.492.912.000

<sup>1</sup>Prima delle tasse, definite come il 100% dei costi complessivi.

<sup>2</sup>Il Rapporto del Senato fornisce il numero di assistiti di Medicaid che hanno un'infezione da HCV<sup>24</sup>, ma non quelli di Medicare, e non è stato possibile trovare una stima di questo dato; il valore nella tabella è stato quindi calcolato applicando alla popolazione di Medicare il tasso di prevalenza nazionale degli Stati Uniti<sup>25</sup>.

to dati analitici sulle vendite, sommando assieme tutti i ricavi dei suoi prodotti antivirali. Tuttavia, confrontando i rapporti finanziari nei vari anni, compreso il 2015<sup>26</sup>, si può facilmente stimare che il fatturato proveniente da Harvoni e Sovaldi nel terzo trimestre del 2014 e nell'intero 2015 sia stato di \$ 20 miliardi circa.

## Discussione

Il caso sofosbuvir è molto particolare. Gilead ha potuto godere di una situazione di monopolio in un mercato vasto e condizionato da forti spinte emotive, e Sovaldi e successivamente Harvoni hanno costituito un reale miglioramento per il trattamento di pazienti con infezione da HCV. Per altri farmaci le condizioni potrebbero essere diverse. Tuttavia, proprio la peculiarità del caso mette bene in evidenza alcune questioni chiave circa il prezzo dei farmaci.

Una di queste è l'efficienza del processo di R&S, con un tasso di successo molto superiore a quelli riportati in letteratura. Uno studio della Tuft University<sup>27</sup>, su un periodo di 21 anni, ha riportato un tasso di successo del 19%. Un altro studio ha trovato valori molto più bassi in un periodo di oltre 9 anni<sup>28</sup>. Altri studi offrono dati ancora diversi, ma sempre peggiori della performance di Gilead<sup>17</sup>. È vero che abbiamo studiato il caso Gilead solo per 5 anni, ma probabilmente, piuttosto che il periodo di osservazione, conta la metodologia usata.

I fallimenti in R&S sono una questione chiave per le industrie farmaceutiche, che giustificano anche in questo modo i prezzi elevati. Più che il tasso di successo, pertanto, è importante il costo, che sembra essere particolarmente contenuto in Gilead. Lo studio della Tufts University, che calcola un costo medio di \$ 2,6 miliardi per molecola, è stato molto criticato<sup>29</sup> anche per gli evidenti conflitti di interesse degli autori. Altri studi riportano importi molto più bassi: uno, ad esempio, in parte finanziato da una azienda farmaceutica, cita costi medi di R&S di circa \$ 1,6 miliardi (valore del dollaro del 2011)<sup>30</sup>. Tutti gli studi includono sia il costo dei fallimenti che il costo-opportunità del capitale, che contribuisce per circa la metà al costo complessivo. Il costo-opportunità del

capitale deve essere considerato come specifico di ogni investimento, ed è difficile generalizzare il modo di inserirlo in un modello di costi. Presentare valori medi può essere fuorviante. Se avessimo incluso nel nostro modello il costo-opportunità del capitale, avremmo avuto dati di costo di R&S in linea con quelli del secondo studio sopra citato. In ogni caso, incluso o no, l'ordine di grandezza della differenza tra il costo stimato qui e il WAC determinato da Gilead non cambia.

In questo studio le spese di marketing, amministrazione e altre voci non sono state considerate. Nel report finanziario del 2015<sup>24</sup> tale voce di spesa è indicata in \$ 3,2 miliardi. Per includerla nel nostro modello avrebbe dovuto essere divisa per il numero di cicli di terapia di tutti i farmaci commercializzati da Gilead, un calcolo impossibile per mancanza di dati, ma che probabilmente non avrebbe cambiato molto i risultati dello studio.

Gilead, come altre industrie farmaceutiche, per fissare i prezzi dei suoi prodotti non si basa sui fattori usualmente considerati in altri settori di attività<sup>31</sup>. Peculiarità, distorsioni e inefficienze del mercato farmaceutico sono ampiamente trattati in letteratura<sup>32</sup>. Tra le motivazioni per i prezzi elevati, due sono, a nostro avviso, le più rilevanti: la prima è il modo peculiare in cui il surplus del consumatore si manifesta nell'asimmetrico mercato sanitario. Il surplus del consumatore in economia indica la differenza tra il prezzo che una persona è disposta a pagare per un bene o servizio e il prezzo che effettivamente paga. È una misura del valore anche emotivo attribuito a quello che si compera<sup>33</sup>. In sanità questo parametro è così particolare che potremmo chiamarlo *surplus del paziente*, che all'aumentare della gravità di una malattia, tende all'infinito. Quanto sarebbe pronta a pagare, o meglio, quanta pressione può esercitare sul suo sistema sanitario una persona che veda minacciata la sua salute o, peggio, la sua vita?

La seconda è il monopolio. I brevetti vengono difesi come l'unico mezzo per promuovere la ricerca e lo sviluppo tecnologico nel settore farmaceutico. Tuttavia questa funzione del brevetto non è unanimemente riconosciuta. Quando i brevetti non esistevano, si faceva comunque

ricerca e le industrie farmaceutiche producevano buoni profitti<sup>34</sup>. Inoltre, una ricerca libera da brevetti potrebbe essere più efficiente data la maggior circolazione delle informazioni e la loro condivisione<sup>35</sup>. I nostri dati dimostrano che il monopolio può aggiungere un dazio molto più pesante del necessario per ripagare gli investimenti ovvero una rendita di posizione.

La questione è molto ideologica. Qual è l'interesse prevalente? Fornire le migliori cure ad un costo ragionevole, limitando quindi i diritti dei titolari di brevetto, oppure difendere a oltranza il libero mercato, in cui gli attori possano perseguire in ogni modo legale il massimo profitto? In ogni Paese esiste una legislazione antitrust, applicata più volte, che in nome dell'interesse comune limita la libertà di impresa. Perché un simile principio non dovrebbe essere applicato al mercato dei farmaci?

L'andamento crescente del prezzo dei farmaci supera quello di quasi tutti gli altri indici economici<sup>36</sup>, distogliendo una enorme quantità di risorse da altri obiettivi. Diversi studi di farmacoeconomia sul sofosbuvir giustificano il prezzo sostenendo che, anche se il costo del farmaco è elevato, il costo complessivo del trattamento diminuisce, in quanto il sofosbuvir sostituisce percorsi assistenziali più complessi e costosi. Tuttavia, tutti questi studi sono affetti da conflitti di interessi degli autori. In secondo luogo non si considera che il costo del trattamento farmacologico è concentrato in un breve periodo di tempo, mentre il costo complessivo della cura è spesso distribuito su vari anni, e questo fa una certa differenza per chi sostiene la spesa. Inoltre solo una minima parte delle persone infette sviluppano nel corso del tempo una malattia grave, con i costi conseguenti. E infine, *last but not least*, le risorse messe a disposizione da avanzamenti tecnologici vengono assorbite quasi completamente dai produttori di farmaci, invece di incrementare l'efficienza del sistema nel suo complesso.

### Limiti

Molti dei limiti di questo lavoro sono stati evidenziati nel corso della narrazione. In sintesi:

- alcune informazioni su cui si è basata l'analisi sono stime e non dati reali;
- alcuni assunti di farmacoeconomia adottati in questo studio non sono universalmente condivisi;
- il ribaltamento dei costi di R&S può essere discusso; la scelta è stata dettata dall'intervallo di tempo per cui è stato possibile ricavare dati che potrebbe essere considerato troppo breve; inoltre il criterio di ribaltamento è forzatamente grossolano, non essendo disponibili dettagli sufficienti.

Va comunque notato che l'ordine di grandezza della differenza fra costi industriali e ricavi è tale che difficilmente verrebbe diminuita in modo significativo da eventuali aggiustamenti.

### Conclusioni

Appare evidente come nel caso del sofosbuvir il monopolio di cui Gilead ha goduto abbia permesso una rendita anormale. È quindi lecito domandarsi se la legislazione sui brevetti dei farmaci non debba essere riconsiderata, almeno per quei farmaci in cui una rendita di posizione sia particolarmente evidente.

Sulle modalità con cui eventualmente rifondere gli investimenti fatti da una industria cui fosse applicata una legislazione antitrust sono state suggerite diverse soluzioni: il rimborso da parte dello Stato dei costi di R&S, oppure la gestione da parte di un ente pubblico delle fasi II e III degli studi clinici<sup>32-34</sup>. Un'altra strategia potrebbe essere obbligare la ditta a vendere ad almeno altre due/tre società il brevetto contro un prezzo che distribuisca tra loro i costi di investimento sostenuti dalla detentrica della molecola.

Infine, una domanda: Gilead ha recuperato *ad abundantiam* il suo investimento nel sofosbuvir. Perché dunque mantiene prezzi largamente eccedenti i costi, invece di abbassarli e vincere la competizione con gli altri prodotti arrivati nel frattempo sul mercato?

### MATERIALE SUPPLEMENTARE

File Excel Calculation

### BIBLIOGRAFIA

1. Islam I. Rising Cost Of Drugs: Where Do We Go From Here? Health Affairs Blog, Agosto 2015. Disponibile a: [www.healthaffairs.org/blog/2015/08/31/rising-cost-of-drugs-where-do-we-go-from-here](http://www.healthaffairs.org/blog/2015/08/31/rising-cost-of-drugs-where-do-we-go-from-here). Ultimo accesso: 21 settembre 2017.
2. IMS Institute for Healthcare Informatics. Branded Medicine Price Increases and the Impact of Off-Invoice Discounts and Rebates, 2016. Disponibile a: [www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/IIHI\\_Branded\\_Medicine\\_Price\\_Increases\\_Healthcare\\_Brief.pdf](http://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/IIHI_Branded_Medicine_Price_Increases_Healthcare_Brief.pdf). Ultimo accesso: 21 settembre 2017.
3. Bhatia HK, Harmanjit Singh H, Grewal N et al. Sofosbuvir: A novel treatment option for chronic hepatitis C infection. *J Pharmacol Pharmacother* 2014;5:278–84.
4. Committee on Finance, US Senate. The Price of Sovaldi and its Impact on the U.S. Health Care System. 2015, Washington DC. Disponibile a: [www.finance.senate.gov/download/the-price-of-sovaldi-and-its-impact-on-the-us-health-care-system-full-report](http://www.finance.senate.gov/download/the-price-of-sovaldi-and-its-impact-on-the-us-health-care-system-full-report). Washington: US Government Publishing Office, 2015. Ultimo accesso: 21 settembre 2017.
5. Piergentili P. Il prezzo del sofosbuvir. Report di una inchiesta del Senato degli Stati Uniti. *noiseFromAmerika*, 29 gennaio 2016. Disponibile a: [www.noisefromamerika.org/articolo/prezzo-sofosbuvir-report-inchiesta-senato-stati-uniti-0](http://www.noisefromamerika.org/articolo/prezzo-sofosbuvir-report-inchiesta-senato-stati-uniti-0). Ultimo accesso: 21 settembre 2017.
6. US Securities and Exchange Commission. 2014 Form 10-K Annual Report, Commission File No. 0-19731. Gilead Science Inc. p. 55, nota 2. Disponibile a: [www.sec.gov/Archives/edgar/data/882095/000088209515000008/a2014form10-k.htm#s295CE237BFF96BD6BD81F3AD480E6062](http://www.sec.gov/Archives/edgar/data/882095/000088209515000008/a2014form10-k.htm#s295CE237BFF96BD6BD81F3AD480E6062). Ultimo accesso: 21 settembre 2017.

7. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C FAQs for Health Professionals. Disponibile a: [www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm#a5](http://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm#a5). Ultimo accesso: 21 settembre 2017.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C surveillance in Europe, 2012. [www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/hepatitis-b-c-surveillance-europe-2012-july-2014.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/hepatitis-b-c-surveillance-europe-2012-july-2014.pdf). Ultimo accesso: 21 settembre 2017.
9. Hope VD, Eramova I, Capurro D et al. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. *Epidemiol Infect.* 2014;142:270-86.
10. Committee on Finance, US Senate. The Price of Sovaldi and its Impact on the U.S. Health Care System. 2015, Washington DC, p. 13. Disponibile a: [www.finance.senate.gov/download/the-price-of-sovaldi-and-its-impact-on-the-us-health-care-system-full-report](http://www.finance.senate.gov/download/the-price-of-sovaldi-and-its-impact-on-the-us-health-care-system-full-report). Washington: US Government Publishing Office, 2015. Ultimo accesso: 21 settembre 2017.
11. Committee on Finance, US Senate. The Price of Sovaldi and its Impact on the U.S. Health Care System. 2015, Washington DC, p. 22 e Appendix E, p. 1162. Disponibile a: [www.finance.senate.gov/download/the-price-of-sovaldi-and-its-impact-on-the-us-health-care-system-full-report](http://www.finance.senate.gov/download/the-price-of-sovaldi-and-its-impact-on-the-us-health-care-system-full-report). Washington: US Government Publishing Office, 2015. Ultimo accesso: 21 settembre 2017.
12. Committee on Finance, US Senate. The Price of Sovaldi and its Impact on the U.S. Health Care System. 2015, Washington DC, p. 23-5. Disponibile a: [www.finance.senate.gov/download/the-price-of-sovaldi-and-its-impact-on-the-us-health-care-system-full-report](http://www.finance.senate.gov/download/the-price-of-sovaldi-and-its-impact-on-the-us-health-care-system-full-report). Washington: US Government Publishing Office, 2015. Ultimo accesso: 21 settembre 2017.
13. Committee on Finance, US Senate. The Price of Sovaldi and its Impact on the U.S. Health Care System. 2015, Washington DC, p. 23. Disponibile a: [www.finance.senate.gov/download/the-price-of-sovaldi-and-its-impact-on-the-us-health-care-system-full-report](http://www.finance.senate.gov/download/the-price-of-sovaldi-and-its-impact-on-the-us-health-care-system-full-report). Washington: US Government Publishing Office, 2015. Ultimo accesso: 21 settembre 2017.
14. Gilead Sciences Inc. Annual Reports 2011-2015. [www.investors.gilead.com/phoenix.zhtml?c=69964&p=irol-reportsannual](http://www.investors.gilead.com/phoenix.zhtml?c=69964&p=irol-reportsannual). Ultimo accesso: 21 settembre 2017.
15. Gilead Sciences. A phase 1b study evaluating GS-9820 in subjects with lymphoid malignancies. Disponibile a: [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01705847?term=GS-9820&rank=1](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01705847?term=GS-9820&rank=1). Ultimo accesso: 21 settembre 2017.
16. Investopedia. Opportunity cost. Disponibile a: [www.investopedia.com/terms/o/opportunitycost.asp](http://www.investopedia.com/terms/o/opportunitycost.asp). Ultimo accesso: 21 settembre 2017.
17. Kesselheim AS, Avorn J, Sarpatwari A. The high cost of prescription drugs in the United States. Origins and prospects for reform. *JAMA.* 2016;316:858-71.
18. Committee on Finance, US Senate. The Price of Sovaldi and its Impact on the U.S. Health Care System. 2015, Washington DC, p. 94. Disponibile a: [www.finance.senate.gov/download/the-price-of-sovaldi-and-its-impact-on-the-us-health-care-system-full-report](http://www.finance.senate.gov/download/the-price-of-sovaldi-and-its-impact-on-the-us-health-care-system-full-report). Washington: US Government Publishing Office, 2015. Ultimo accesso: 21 settembre 2017.
19. van de Ven N, Fortunak J, Simmons B et al. Minimum target prices for production of direct-acting antivirals and associated diagnostics to combat hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;61:1174-82.
20. Hill A, Khoo S, Fortunak J et al. Minimum costs for producing hepatitis C direct-acting antivirals for use in large-scale treatment access programs in developing countries. *Clin Infect Dis.* 2014;58:928-36.
21. Appleby J. Tracking who makes money on a brand-name drug. *Kaiser Health News*, 6 ottobre 2016. Disponibile a: [www.khn.org/news/tracking-who-makes-money-on-a-brand-name-](http://www.khn.org/news/tracking-who-makes-money-on-a-brand-name-). Ultimo accesso: 21 settembre 2017.
22. Gilead Sciences Announces Fourth Quarter and Full Year 2013 Financial Results, press release, [www.gilead.com/news/press-releases/2014/2/gilead-sciences-announces-fourth-quarter-and-full-year-2013-financial-results](http://www.gilead.com/news/press-releases/2014/2/gilead-sciences-announces-fourth-quarter-and-full-year-2013-financial-results). Ultimo accesso: 21 settembre 2017.
23. Gilead Sciences announces third quarter 2014 financial results. Disponibile a: [www.gilead.com/news/press-releases/2014/10/gilead-sciences-announces-third-quarter-2014-financial-results](http://www.gilead.com/news/press-releases/2014/10/gilead-sciences-announces-third-quarter-2014-financial-results). Ultimo accesso: 21 settembre 2017.
24. Committee on Finance, US Senate. The Price of Sovaldi and its Impact on the U.S. Health Care System. 2015, Washington DC, p. 82. Disponibile a: [www.finance.senate.gov/download/the-price-of-sovaldi-and-its-impact-on-the-us-health-care-system-full-report](http://www.finance.senate.gov/download/the-price-of-sovaldi-and-its-impact-on-the-us-health-care-system-full-report). Washington: US Government Publishing Office, 2015. Ultimo accesso: 21 settembre 2017.
25. [www.kff.org/medicare/state-indicator/total-medicare-beneficiaries](http://www.kff.org/medicare/state-indicator/total-medicare-beneficiaries). Ultimo accesso: 21 settembre 2017.
26. Gilead Sciences announces fourth quarter and full year 2015 financial results. Disponibile a: [www.gilead.com/news/press-releases/2016/2/gilead-sciences-announces-fourth-quarter-and-full-year-2015-financial-results](http://www.gilead.com/news/press-releases/2016/2/gilead-sciences-announces-fourth-quarter-and-full-year-2015-financial-results). Ultimo accesso: 21 settembre 2017.
27. DiMasi JA, Grabowsky HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ* 2016;47:20-33.
28. Hay M, Thomas DW, Craighead JL et al. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol.* 2014;32:40-51.
29. Avorn J. The \$2.6 billion pill-methodologic and policy considerations. *N Engl J Med* 2015;372:1877-9.
30. Mestre-Ferrandiz J, Sussex J, Towse A. The R&S cost of a new medicine. London: Office of Health Economics, 2012. Disponibile a: [www.ohe.org/publications/rd-cost-new-medicine#](http://www.ohe.org/publications/rd-cost-new-medicine#). Ultimo accesso: 21 settembre 2017.
31. Committee on Finance, US Senate. The Price of Sovaldi and its Impact on the U.S. Health Care System. 2015, Washington DC, p. 117. Disponibile a: [www.finance.senate.gov/download/the-price-of-sovaldi-and-its-impact-on-the-us-health-care-system-full-report](http://www.finance.senate.gov/download/the-price-of-sovaldi-and-its-impact-on-the-us-health-care-system-full-report). Washington: US Government Publishing Office, 2015. Ultimo accesso: 21 settembre 2017.
32. Stiglitz JE, Jayadev A. Medicine for tomorrow: some alternative proposals to promote socially beneficial research and development in pharmaceuticals. *J Generic Medicines*, 2010;7:217-26.
33. Investopedia. Consumer Surplus. Disponibile a: [www.investopedia.com/terms/c/consumer\\_surplus.asp](http://www.investopedia.com/terms/c/consumer_surplus.asp). Ultimo accesso: 21 settembre 2017.
34. Boldrin M, Levine DK. The pharmaceutical industry. In: Boldrin M, Levine DK. *Against Intellectual Monopoly*. Cambridge: Cambridge University Press; 2008.

35. Baker D. Working Paper: The Upward Redistribution of Income: Are Rents the Story? Center for economic and Policy Research, 2015. Disponibile a: [www.cepr.net/documents/working-paper-upward-distribution-income-rents.pdf](http://www.cepr.net/documents/working-paper-upward-distribution-income-rents.pdf). Ultimo accesso: 21 settembre 2017.

36. IMS Institute for Healthcare Informatics. Medicines use and spending in the U.S. – A Review of 2015 and Outlook to 2020. Disponibile su richiesta a: [www.imshealth.com/en/thought-leadership/ims-institute/reports/medicines-use-and-spending-in-the-us-a-review-of-2015-and-outlook-to-2020](http://www.imshealth.com/en/thought-leadership/ims-institute/reports/medicines-use-and-spending-in-the-us-a-review-of-2015-and-outlook-to-2020). Ultimo accesso: 21 settembre 2017.