

Pregiudizi a-scientifici e spesa farmaceutica

Scopo della scienza non è tanto quello di aprire la porta all'infinito sapere, quanto quello di porre una barriera all'infinita ignoranza

— Bertold Brecht, *Vita di Galileo* (1938/39)

Chiara Gerardi e Silvio Garattini

IRCCS- Istituto di Ricerche Farmacologiche 'Mario Negri', Milano

La ricchezza del nostro sistema sanitario, basato sul principio universalistico della garanzia dell'accesso alle cure per tutti senza alcuna discriminazione, è ormai messa a dura prova da scelte e comportamenti lontani dalla ragione scientifica. Questi minano la credibilità scientifica del sistema e contribuiscono a gonfiare la spesa, minacciandone la sostenibilità. A differenza di quanto si possa immaginare, non sono soltanto i cittadini e i non addetti ai lavori ad alimentare pratiche a-scientifiche, ma spesso sono proprio le figure del mondo sanitario che mettono in discussione la medicina basata su prove di efficacia e apparentemente ignorano i risultati di sperimentazioni scientifiche riproducibili (medicina basata sulle evidenze). Alcuni esempi emblematici di questa situazione sono: lo scarso utilizzo dei farmaci equivalenti, il rimborso da parte del sistema sanitario nazionale di cure omeopatiche e medicine alternative, le approvazioni di farmaci copie e me-too; l'uso di trattamenti che

non hanno un valore aggiunto rispetto a quelli già presenti sul mercato per la stessa patologia; la mancata appropriatezza prescrittiva e lo scarso investimento in termini di ricerca scientifica.

Lo scarso utilizzo dei farmaci equivalenti.

Per medicinale equivalente o dal nome generico o 'generico', si intende un farmaco che contiene lo stesso principio attivo e in uguale quantità di un medicinale di riferimento, meglio noto come medicinale "di marca", "griffato" o "brand", il cui brevetto è scaduto. I farmaci dal nome generico sono bioequivalenti al farmaco di riferimento, caratteristica che ciascun equivalente deve soddisfare per ottenere l'immissione in commercio. Essendo infatti farmaci la cui efficacia è già ampiamente stabilita, non sono necessari nuovi studi clinici di efficacia, invece obbligatori per lo sviluppo e lo studio di un "nuovo" farmaco, ma basta dimostrare attraverso studi di bioequivalenza, che i livelli circolanti di principio attivo e la farmacocinetica dell'equivalente siano com-

parabili a quelli e del farmaco di riferimento [1]. Due farmaci sono da considerarsi bioequivalenti quando, con la stessa dose, i loro profili di concentrazione nel sangue rispetto al tempo sono così simili che è altamente improbabile che essi possano produrre differenti effetti di efficacia e sicurezza [1].

Un medicinale equivalente è pertanto una copia di un medicinale già autorizzato il cui periodo di copertura brevettuale previsto dalla normativa si è concluso. Tale periodo di tempo, che dura in genere 10 anni garantisce al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di riferimento il diritto di proprietà intellettuale sui dati di sicurezza e di efficacia del medicinale, al fine di rientrare dai costi sostenuti per gli studi di ricerca e sviluppo, necessari per la messa a punto del medicinale innovativo [2].

In Inghilterra il consumo di farmaci equivalenti ha raggiunto l'84% del totale della spesa. In pratica, quasi tutto il mercato dei farmaci che hanno perduto il brevetto è occupato dai generici. In Italia tale proporzione è soltanto al 26%, con marcate differenze su base geografica e regionale da quote minime del 19% a quote massime del 36% [3].

I medicinali equivalenti dovrebbero avere un prezzo inferiore almeno del 20% rispetto ai medicinali di riferimento, in virtù della perdita della copertura brevettuale del principio attivo di cui sono composti. Una volta scaduto il brevetto, la legge consente, a chiunque sia in possesso dei mezzi tecnologici e delle strutture idonee, di riprodurre, fabbricare e vendere, previa autorizzazione dell'AIFA, un medicinale la cui efficacia e sicurezza sono ormai consolidate e ben note.

In linea di principio chi richiede l'autorizzazione per un medicinale equivalente potrebbe praticare prezzi molto competitivi, perché non deve investire risorse nella ricerca e nello sviluppo del farmaco e quindi non deve condurre studi pre-clinici e studi clinici per dimostrarne l'efficacia e la sicurezza nell'uomo (già condotti dall'azienda proprietaria del brevetto al momento della prima richiesta di autorizzazione). Sebbene non sia del tutto trasparente come si stabiliscano i prezzi dei farmaci, una quota è apparentemente legata alla copertura dei costi per ricerca e sviluppo e quindi dall'investimento fatto negli otto-dieci anni di sviluppo del farmaco (fatto, peraltro, messo più

volte in discussione). Quindi, il prezzo del farmaco generico può risultare ancora molto più alto rispetto al costo di produzione, nonostante venga applicato un ribasso del 20%, o più, rispetto al prezzo del farmaco originale.

Vi è in Italia un largo pregiudizio anche da parte dei professionisti della salute, oltre che dei pazienti, verso l'utilizzo dei farmaci generici. Ciò impedisce la diffusione della cultura dell'utilizzo del farmaco equivalente.

Il paziente infatti non è spinto a utilizzare il generico, perché il suo medico di riferimento o il farmacista è in alcuni casi scettico in maniera palese e ciò comporta che anche il paziente (confidando nelle conoscenze scientifiche dei propri riferimenti) finisce col credere che i generici abbiano un profilo di efficacia differente rispetto ai farmaci di marca. Tale pregiudizio non è basato su evidenze scientifiche (dati di studi clinici pubblicati e condotti secondo il metodo scientifico) ma si basa su pareri e impressioni personali. [3]. Lo scarso utilizzo di questi medicinali forse deriva anche dalla definizione che essi hanno. Infatti dovrebbero essere denominati come farmaci 'dal nome generico'. Indicarli come 'generici' li svuota del loro valore intrinseco basato su un profilo di efficacia e sicurezza sovrapponibile a quello del prodotto branded.

Ciò contribuisce a un aumento costante della spesa sanitaria. Infatti se i farmaci generici non vengono utilizzati, non vi è concorrenza né quindi riduzione dei prezzi dei farmaci di riferimento.

I farmaci copia e me too

Un altro esempio di comportamenti scientificamente poco fondati che fanno aumentare la spesa sanitaria è quello dei farmaci copia o me-too. In questo caso ci si riferisce ad un medicinale che è strutturalmente molto simile ad un altro già sul mercato [4]. Sebbene la denominazione conferisca al farmaco una connotazione negativa, tali prodotti in genere dovrebbero innescare un circolo virtuoso, promuovendo la competizione tra i principi attivi di una data classe farmacologica. Spesso, tuttavia ad un aumentato consumo del farmaco me-too non corrisponde una reale competizione anche in termini di prezzo del farmaco e, quindi, un vantaggio per la sanità pubblica.

Partendo dal presupposto che i farmaci copia e me-too non apportano vantaggi, se non minimi, il loro arrivo sul mercato potrebbe disorientare il medico stesso nella scelta della terapia più adatta per il paziente, considerando anche il fatto che mancano spesso studi comparativi tra i farmaci in questione. L'introduzione di farmaci me-too potrebbe contribuire ad abbassare la spesa sanitaria e a mantenere la sostenibilità del nostro sistema; ma spesso avviene il contrario. Essi vengono immessi sul mercato con un prezzo alto e spesso vengono presentati come innovazioni farmaceutiche, ma in realtà si tratta di molecole poco differenti rispetto a quelle già in vendita da anni e per le quali a volte il brevetto è in scadenza. Queste terapie hanno di frequente un profilo rischio beneficio assimilabile, nel migliore dei casi, al farmaco in commercio. Un esempio è quello di due farmaci che hanno un beneficio sovrapponibile in termini di efficacia come rosuvastatina e atorvastatina, ma con prezzi molto differenti. Il prezzo di atorvastatina 10 mg per una scatola da 30 compresse si attesta intorno a 4,35 euro, mentre rosuvastatina 10 mg da 28 compresse rivestite con film sui 27,35 euro. Questo corrisponde ad un dato della spesa lorda del 2014 di 186 milioni di euro per atorvastatina e di 287 milioni di euro per rosuvastatina [5, 6]. Se tutte le prescrizioni di rosuvastatina fossero trascritte per atorvastatina si otterrebbe un ampio risparmio.

Un altro caso degno di nota è quello dei sartani per i quali sono stati approvati molti farmaci simili tra loro con la conseguente presenza sul mercato farmaceutico di un ennesimo farmaco anti-ipertensivo della classe degli antagonisti del recettore della angiotensina II. Questi farmaci sono immessi in commercio pur non avendo un valore aggiunto rispetto a molecole simili approvate con la stessa indicazione ma con un prezzo uguale o superiore. Un esempio è quello di olmesartan e valsartan [5, 6]. Dai dati disponibili della spesa lorda del 2014 si evince che questa è stata pari a 137 milioni euro per olmesartan (olmetec) e di 56 milioni per valsartan (generico). Lo stesso ragionamento vale anche qui in termini di risparmio che si otterrebbe se tutte le prescrizioni di valsartan sostituissero quelle di olmesartan [5, 6].

Ricerca, Pregiudizi a-scientifici e spesa farmaceutica

Uno dei modi per arginare il moltiplicarsi di pregiudizi a-scientifici e contribuire alla sostenibilità della spesa farmaceutica è fare ricerca, in particolare modo ricerca indipendente, perché slegata da interessi di profitto. Gli obiettivi della ricerca indipendente sono molteplici. Tra questi vi sono: a) studiare i benefici per i cittadini/pazienti di nuovi trattamenti e terapie e verificarne il valore aggiunto rispetto alle opzioni disponibili sul mercato, b) rispondere ad esigenze assistenziali del servizio sanitario nazionale, c) formare i professionisti sanitari, d) confrontare tra loro farmaci sul mercato per la stessa indicazione terapeutica (confronti diretti testa a testa), e) studiare di interventi non farmacologici e complessi, f) ottimizzare i percorsi di cura e valutare l'efficacia degli interventi in condizioni più vicine alla pratica clinica [5]. Tale ricerca è finalizzata al miglioramento della pratica clinica come parte integrante dell'assistenza sanitaria e dovrebbe aiutare a migliorare l'utilizzo di farmaci, terapie e interventi portando, a supporto di ciò che viene prescritto, prove di efficacia basate sull'evidenza [7].

Se ben utilizzata e indirizzata, la ricerca indipendente è la migliore *spending review* che abbiamo a disposizione. Gli studi di efficacia comparativa potrebbero contribuire a rivedere il prontuario farmaceutico e a riconsiderare il rimborso di farmaci che a parità di efficacia hanno prezzi molto differenti o per i quali non ci sono sufficienti evidenze che giustifichino il loro acquisto da parte del servizio sanitario nazionale.

La ricerca indipendente è l'unica che può contribuire a dare ai pazienti le cure più appropriate e allo stesso tempo a tagliare pratiche a-scientifiche che trovano proseliti mediante i mass-media e che a volte vengono addirittura rimborsate dal servizio sanitario nazionale. Ad oggi vi è in Italia la necessità di un piano pubblico di investimenti strutturati, finalizzati alla realizzazione di programmi di ricerca con obiettivi conoscitivi strategici per il servizio sanitario.

Sarebbe utile inoltre monitorare il ritorno di tali investimenti sia in termini scientifici e culturali che di revisione della spesa. I finanziamenti pubblici italiani a favore della ricerca clinica hanno

provenienza molteplice (es. bandi ricerca finalizzata del Ministero della Salute, bandi AIFA, PRIN, bandi regionali) e sono a volte rivolti a fruitori specifici (destinatari istituzionali, Università, strutture operanti in una specifica Regione), escludendo altri potenziali promotori no profit di ricerca presenti sul territorio nazionale. L'entità di questi finanziamenti è inoltre spesso incerta e comunque complessivamente limitata. Sarebbe utile garantire la presenza costante di tali investimenti al fine di rendere l'Italia un Paese attraente per chi fa ricerca e offrire ai ricercatori la possibilità di investire in progetti con un orizzonte temporale più lungo rispetto a quello attuale.

Cure definite 'complementari', omeopatia e spesa farmaceutica

Degna di attenzione è la situazione dell'utilizzo e della diffusione delle cure omeopatiche e di quelle definite 'complementari'. Di recente è rimbalzato agli onori della cronaca il caso di una ASL toscana in merito alla presenza di un 'ambulatorio di omeopatia, ginecologia e oncologia'. L'ambulatorio denominato di 'medicines complementari e alimentazioni in oncologia', sembra non ricadere sotto l'ombrello dei servizi rimborsati dal SSN (ambulatori LEA), ma ha trovato ampio spazio in un ospedale pubblico ed è sostenuto da una delibera regionale del 2015 con lo scopo di integrare le terapie standard per l'assistenza di supporto ai pazienti oncologici [8].

Il supporto ai pazienti oncologici è così importante che, come gli altri interventi sanitari, dovrebbe basarsi su evidenze scientifiche. Pertanto risulta dissonante il riconoscimento che è stato dato a tale ambulatorio integrandolo in un percorso di cura di sanità pubblica.

Un altro esempio è quello che emerge dall'articolo del 2015 dal titolo 'Ha ancora senso discutere sull'uso dei farmaci in età pediatrica?'. [8]. Qui viene presentato un problema simile, che riguarda la prescrizione e l'utilizzo di rimedi omeopatici. Da un'indagine conoscitiva svolta dalla Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) risulta che un terzo dei pediatri prescrive abitualmente anche prodotti omeopatici [9]. Questo dato, ripreso anche dai canali di comunicazione, fa riferimento al campione che ha risposto al

questionario (1252 su 5400), che potrebbe quindi non essere rappresentativo del insieme generale dei pediatri. Pur tenendo conto di questo limite e con le dovute precauzioni nella lettura del dato, il fatto che la prescrizione di rimedi omeopatici sia una pratica ampiamente diffusa tra i clinici desta stupore. L'impressione che risulta da questa indagine, è quella di una prescrizione spesso non aderente alle evidenze scientifiche, si tratti di farmaci tradizionali o di terapie cosiddette "complementari" [9].

Il problema che emerge da questi ed altri casi esemplari è che pratiche come l'omeopatia e altre definite 'complementari', che fino ad oggi non sono basate su prove di efficacia, trovano ampio spazio in ambulatori e vengono consigliate, prescritte o rimborsate da parte del Servizio Sanitario Nazionale.

Fare di più non significa fare meglio: come migliorare la gestione della spesa

Negli ultimi anni è stato evidenziato che alcuni trattamenti ed esami diagnostici, largamente prescritti e consigliati, rischiano di essere dannosi e non apportano benefici per i pazienti.

Tale situazione riguarda esami e trattamenti non supportati da evidenze scientifiche di efficacia ma continuano ad essere prescritti per molteplici motivi tra cui vi sono: la tutela da procedimenti medico-legali, l'abitudine del medico, la soddisfazione delle richieste dei pazienti, gli interessi economici, perché nelle organizzazioni sanitarie viene premiata la quantità delle prestazioni più della loro qualità e appropriatezza, l'assoluta disponibilità e condiscendenza, etc.. [10]. Tali esami e trattamenti in alcuni casi rappresentano uno spreco di risorse che potrebbero essere investite in ricerca e assistenza.

Nel 2012 in USA è stato presentato il progetto 'Choosing wisely' che ha come scopo quello di favorire il dialogo tra medici e pazienti con il fine di farli confrontare in merito ai benefici e ai rischi dei trattamenti proposti e aiutarli a decidere. Tutto ciò tenendo in considerazione che fare più interventi terapeutici o esami diagnostici spesso non vuol dire percorrere la strada migliore. Soltanto 70 società scientifiche hanno aderito a ta-

le progetto, impegnandosi a identificare cinque procedure di uso comune, che vengono utilizzate in modo inappropriato e che espongono i pazienti a possibili effetti dannosi [10]

Allo stesso modo, a seguito dell'iniziativa americana, l'associazione italiana 'Slow medicine' ha lanciato a Dicembre 2012 il progetto "fare di più non significa fare meglio", con lo scopo di favorire il dialogo dei medici e degli altri professionisti della salute con i pazienti e i cittadini su esami diagnostici, trattamenti e procedure a rischio di inappropriata. Lo scopo è sempre quello di arrivare a fare scelte informate e condivise. Il progetto italiano si basa sulla partecipazione dei pazienti e dei cittadini delle scelte di cura ad una valutazione più accurata e responsabile da parte dei medici e degli altri professionisti sanitari. Tale programma di condivisione viene attuato attraverso lo studio delle raccomandazioni di società scientifiche e associazioni professionali italiane su esami diagnostici, trattamenti e procedure che potrebbero esporre i pazienti a rischi senza offrirne alcun beneficio. Fanno parte del progetto: il miglioramento del dialogo tra medico con pazienti e cittadini, una diffusa informazione e formazione dei medici, e degli altri professionisti sanitari, e la stesura di materiale informativo per cittadini e pazienti [10].

Da questa rassegna generale su pregiudizi a-scientifici e spesa farmaceutica deriva l'importanza della formazione delle giovani generazioni ad avere un approccio critico alla scienza e alle notizie più in generale. Inoltre risulta importante la formazione dei giovani medici e dei professionisti della salute, i quali dovrebbero proporre pratiche mediche basate sulle evidenze scientifiche e le sperimentazioni, che affrontano problemi reali dei pazienti e cercando di dar loro risposte affidabili. Infine è importante la comunicazione e la diffusione della cultura scientifica da parte dei ricercatori ai cittadini, con lo scopo di promuovere la capacità di discernere tra notizie basate su opinioni e non supportate da dati scientifici e pratiche di salute e cura, supportate invece dalla scienza.



[1] AIFA. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/domande_e_risposte_equivalenti.pdf

- [2] AIFA. Equivalenti o generici: quello che i pazienti devono sapere. 2012 http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/statement_equivalenti_o_generici_3.pdf
- [3] Silvio Garattini. Farmaci equivalenti: l'Italia è ancora indietro. Oggi, 2015. http://www.marionegri.it/media/sezione_media/Istituto_stampa/oggi_18_novembre_2015.pdf
- [4] AIFA. Cosa accade quando entra in commercio un farmaco me-too? Bollettino d'informazione sui farmaci, N5-6 2005. <http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/bif0505228.pdf> Silvio Garattini. Comunicazione orale 2017. Dati non pubblicati.
- [5] <http://www.codifa.it/>. Accesso Febbraio 2017
- [6] Ministero della Salute. Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria. Decreto Ministeriale 17 Dicembre 2004
- [7] http://firenze.repubblica.it/cronaca/2017/02/09/news/omeopatia_1_istituto_superiore_di_sanita_attacca_la_toscana-157953081/
- [8] Antonio Clavenna. Ha ancora senso discutere sull'uso dei farmaci in età pediatrica? Quaderni acp. 2016 http://www.acp.it/wp-content/uploads/Quaderni-acp-2016_236_284.pdf
- [9] <http://www.choosingwiselyitaly.org/index.php/it/>
- [10] Anna Roberto. Comunicazione Orale. Dati non pubblicati 2017

Chiara Gerardi: laureata in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche nel Luglio 2010 presso l'Università degli Studi di Padova. Abilitata nel Dicembre 2010 all'esercizio della professione di farmacista. Dal Gennaio 2011 inizia il tirocinio nel laboratorio di Ricerca Clinica Dipartimento di Oncologia, presso l'IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano. Docente per il Master in Ricerca Clinica dell'Università Statale di Milano, docente e tutor in un corso per Monitor Clinico (2014-2015) e dal 2015 di docenza per il corso in Farmacia e Farmacologia Cliniche presso l'Università degli Studi di Padova. Dal 2014 si occupa come ricercatrice dell'infrastruttura europea a supporto di studi clinici multinazionali ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network) svolgendo la propria attività presso l'Istituto Mario Negri che è sede della Segreteria del Scientific Board del Network europeo. Si occupa di ricerca nel settore dei farmaci orfani e delle malattie rare,

di sperimentazioni ed evidenza clinica in chirurgia, health technology assessment. e più in generale di politiche regolatorie e percorsi di approvazione dei farmaci. È autrice di numerose pubblicazioni scientifiche su riviste peer review e divulgative e relatore a convegni nazionali e internazionali.

Silvio Garattini: Dottore in Medicina. Libero Docente in Chemioterapia e Farmacologia. Assistente ed Aiuto presso l'Istituto di Farmacologia dell'Università di Milano fino all'anno 1962. Fondatore nel 1963 e direttore dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri". Autore di molte centinaia di lavori scientifici pubblicati in riviste nazionali ed internazionali e di numerosi volumi nel campo della farmacologia. Fondatore dell'European Organization for Research on Treatment of Cancer.

Negli ultimi decenni è stato membro di vari organismi fra cui: Comitato di Biologia e Medicina del Consiglio Nazionale delle Ricerche (C.N.R.), Consiglio Sanitario Nazionale e Commissione della Presidenza del Consiglio dei Ministri per la politica della ricerca in Italia, Membro della Commissione Unica del Farmaco (CUF) del Ministero della Salute.

Tra le numerose onorificenze ricevute si segnalano: la Legion d'Onore della Repubblica Francese per meriti scientifici; Premio della Società Italiana di Chimica "Giulio Natta", Grand Ufficiale della Repubblica Italiana e Lauree Honoris Causae alle Università di Bialystok, Polonia e di Barcelona, Spagna.