

Relatori: Achille Patrizio Caputi, Saffi Giustini, Gerardo Medea, Roberto Trevisan, Alessandro Filippi

Migliorare le cure in un periodo di crisi: mission impossibile?

Report del Simposio al XXIX Congresso Nazionale SIMG

Usare al meglio i farmaci: miti e realtà. Il punto di vista del farmacologo

Achille Patrizio Caputi

UO Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria "G. Martino", Messina

Uno dei modi in cui negli altri paesi si va ad affrontare il contesto della spesa per la sanità, in aumento per l'invecchiamento della popolazione, è l'uso dei generici. Perché i generici?

Secondo i dati dell'OsMed, che raccoglie ed elabora annualmente le prescrizioni dei farmaci in Italia, dal 2002 al 2011 la spesa sanitaria per quelli di classe A è aumentata del solo 2,3%, a fronte dell'aumento delle prescrizioni del 23%. Il nostro Sistema Sanitario Nazionale è riuscito a contenere l'aumento di spesa sia riducendo drasticamente il prezzo dei farmaci (Fig. 1), che aumentando del 74,7% il ticket, ovvero si trasferendo i costi sul cittadino (Fig. 1). Studi effettuati in altri paesi (USA e UK), dimostrano che trasferire il costo dei farmaci sui cittadini riduce drasticamente l'acquisto dei farmaci da parte degli stessi. Poiché tale riduzione riguarda particolarmente i farmaci per terapie croniche (ad es. diabete, ipertensione, ipercolesterolemia, ecc.), bisogna pensare che ogni aumento di ticket può riflettersi in aumenti di altri costi sanitari e sociali, per esempio morbilità e mortalità aumentata, aumento dei ricoveri,

ecc. Purtroppo non abbiamo dati disponibili in Italia.

In tutti i paesi avanzati si sta quindi incoraggiando o obbligando i prescrittori a sostituire i farmaci originatori (branded) con le meno costose versioni del farmaco bioequivalente: questa politica ha avuto origine negli anni '80 proprio negli USA, il paese con il più alto PIL e dove i cittadini sono coperti da assicurazioni private, che mai ordinerebbero la prescrizione di un generico, che se non dovesse essere efficace porterebbe l'assicurazione a spendere molto di più per la conseguente aumentata morbilità del proprio assistito. Quindi in tutti i paesi avanzati i generici rappresentano una valida alternativa economica sia per il cittadino sia per il SSN.

In Italia l'uso del farmaco generico ha generato una serie di falsi miti sul significato della bioequivalenza, sull'efficacia terapeutica e sulla compliance.

Con l'avvento dei farmaci generici, il termine "bioequivalenza", a lungo appannaggio del solo linguaggio scientifico, è entrato nel vocabolario di professionisti sanitari e pazienti. Non sempre tuttavia l'informazione veicolata è corretta e ciò contribuisce a generare confusione ed alimentare diffidenze sull'effettiva equivalenza clinica dei generici.

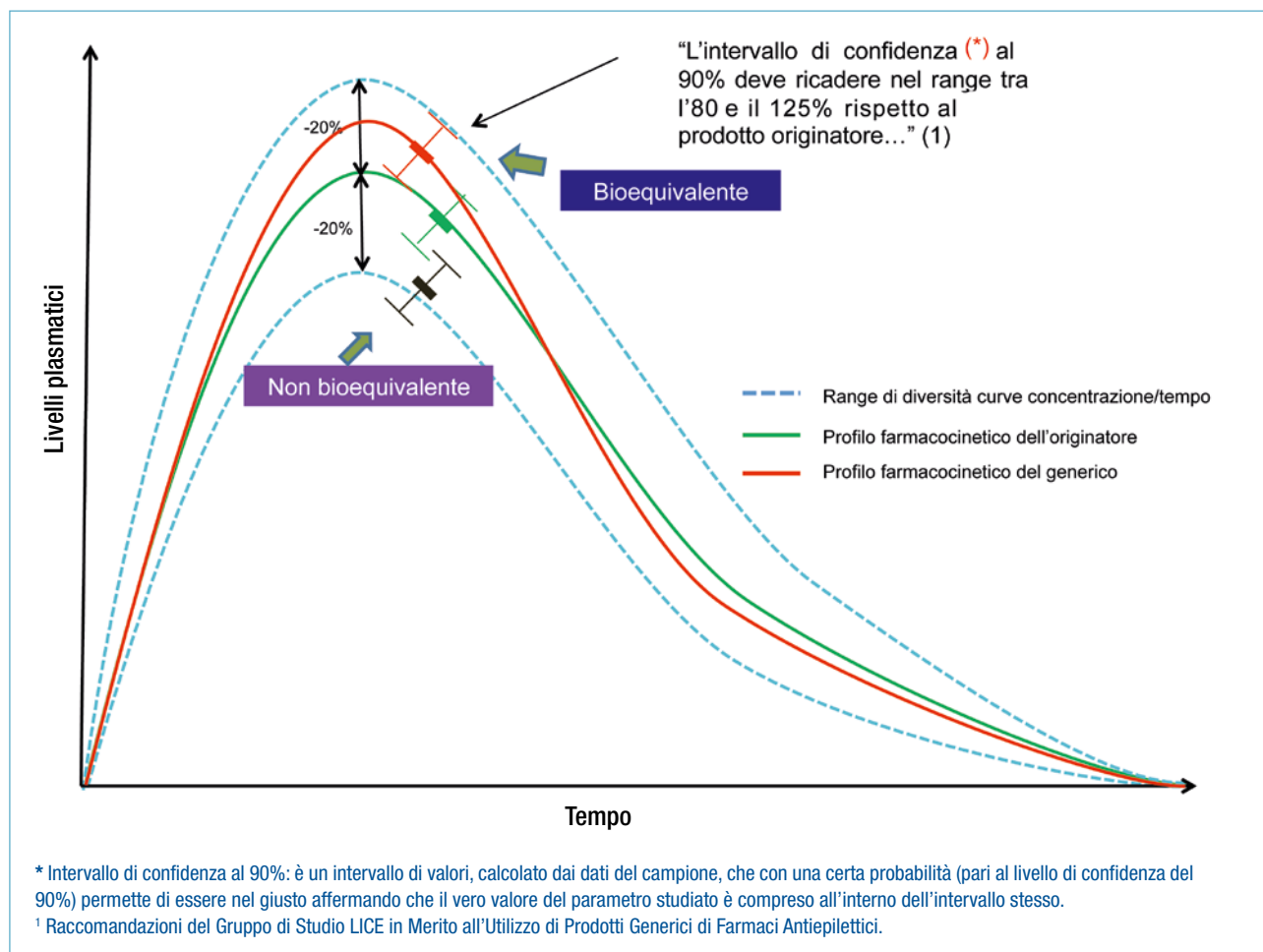
È innanzitutto necessario precisare che un farmaco generico non solo deve contenere nella sua formulazione la stessa quantità di principio attivo del farmaco originatore e

FIGURA 1.
Taglio dei prezzi e taglio dei margini.

Spendere meno	
• trasferire la spesa pubblica dal SSR ad altri attori	
- al paziente	→ inasprimento ticket
- al produttore	→ taglio prezzi
- al distributore	→ taglio margini
- al medico	→ controllo prescrizioni
Spendere meglio	
• strumenti che aumentano l'efficienza del sistema	
- maggiore selettività nell'ammettere alla rimborsabilità i prodotti in base a criteri di efficacia e di economicità	
- attribuzione di un budget al medico prescrittore	
- utilizzo farmaci a brevetto scaduto	

FIGURA 2.

Requisiti per la bioequivalenza imposti dalla FDA.



la stessa via di somministrazione, ma deve essere anche bioequivalente. Per esserlo, è necessario confrontare i valori medi di alcuni parametri farmacocinetici (C_{max} e AUC), misurati in un gruppo di volontari sani cui sono stati somministrati alternativamente i due farmaci alla stessa dose e in condizioni sperimentali simili. Si parla di bioequivalenza tra generico e farmaco originatore (branded), quando il range di diversità nella concentrazione massima raggiunta del farmaco nel sangue (C_{max}) e nella curva concentrazione/tempo dei due farmaci (AUC) è del $\pm 20\%$ ossia compreso tra l'80 e il 125% (Fig. 2).

Teoricamente la variazione fra un prodotto e l'altro potrebbe raggiungere il 45%, in realtà l'obbligo di presentare un intervallo di confidenza entro i suddetti limiti stabiliti spinge

i produttori a mantenersi abbastanza vicini al 100%. Uno studio dell'FDA pubblicato nel 2009 ha analizzato la bioequivalenza in 2070 studi di bioequivalenza condotti su tutti i farmaci approvati dalla FDA tra il 1996 e il 2007. Soltanto per 8 farmaci su 2070 è stato riscontrato un C_{max} superiore non al 20 ma al 15%. Inoltre è stato dimostrato che in un periodo di 18 anni solo il 2,4% dei farmaci aveva un AUC superiore del 10%.

Tali differenze garantiscono un'assoluta comparabilità del profilo di efficacia e sicurezza tra i due farmaci, ovvero quella che si definisce "essential similarity" e che corrisponde all'"equivalenza terapeutica".

In termini di efficacia terapeutica, non esistono evidenze per cui i farmaci originatori siano superiori in efficacia ai farmaci generici e ugualmente in termini di compliance.

A fronte di questi “falsi miti”, sussistono invece alcuni problemi reali associati all'uso dei generici, che devono essere presi in debita considerazione. Tra i problemi reali ci sono sicuramente quello delle indicazioni diverse/ridotte del generico rispetto al proprio originatore, della sostituibilità, e l'effetto nocebo.

Il problema delle indicazioni diverse/ridotte rispetto al generico è invece connesso a un problema registrativo e a uno brevettuale. In passato, la domanda di autorizzazione alla commercializzazione (AIC) di un farmaco veniva presentata a livello nazionale. Per farmaci approvati da tempo è quindi possibile un disallineamento delle indicazioni, in quanto ogni paese era libero di accettare o meno la dimostrazione clinica dell'efficacia di un medicinale in una data indicazione. Se

quindi nel paese (ad es. Germania, Olanda, UK, ecc.), usato come riferimento per la procedura di ottenimento dell'AIC in Italia, l'originatore non aveva le stesse indicazioni dell'Italia, il prodotto equivalente autorizzato in Italia veniva autorizzato per le sole indicazioni comuni ai due paesi. Questa è una situazione transitoria. In primo luogo perché l'EMA ha riconosciuto che le differenze nei testi degli stampati approvati costituiscono un'anomalia e la direttiva 2001/83 esplicitamente prevede un programma di armonizzazione dei testi che è già in corso e verrà completato nei prossimi anni. In secondo luogo perché attualmente le richieste di AIC da parte degli originatori sono presentate quasi esclusivamente con procedure europee (quindi con le stesse indicazioni). Pertanto i prossimi prodotti equivalenti avranno indicazioni armonizzate. L'ostacolo brevettuale nasce dal fatto che il farmaco originatore ha la possibilità di ottenere la copertura brevettuale non soltanto per la molecola ma anche per indicazioni terapeutiche specifiche. Questo fa sì che ci possano essere indicazioni con scadenze brevettuali successive a quella associata al primo brevetto sulla molecola. Al produttore del farmaco equivalente sarà quindi preclusa la possibilità di menzionare nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo tutte le indicazioni che hanno una copertura brevettuale successiva a quella del primo brevetto. Si tratta anche in questo caso di una situazione transitoria in quanto alla scadenza della copertura brevettuale dell'indicazione, il produttore del farmaco equivalente avrà il diritto di inserirla nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo.

Le differenze nelle indicazioni approvate determinano di fatto una maggiore difficoltà dei generici ad affermarsi nelle gare ospedaliere e conseguentemente a diffondersi sul territorio. Per ovviare a tale problema, è in corso un programma di armonizzazione dei fogli illustrativi da parte dell'EMA. L'AIFA ha provveduto a creare le "liste di trasparenza", ovvero una lista di farmaci generici che possono sostituire il farmaco griffato. Tale lista presente sul sito web dell'AIFA viene aggiornata periodicamente, ma a mio avviso non è sufficiente, in quanto non risolve un altro aspetto critico: lo switch

da un generico a un altro (problema della sostituibilità). Infatti lo switch tra generici di marche diverse potrebbe causare variazioni eccessive nelle biodisponibilità del principio attivo, aumentando il rischio di fallimento terapeutico o tossicità da farmaco. Tale rischio è piuttosto remoto perché l'obbligo di rispettare il limite del $\pm 20\%$ spinge i produttori a mantenersi entro margini di differenza quasi sempre inferiori al 10%. Non si possono tuttavia del tutto escludere delle implicazioni cliniche quando la sostituibilità con farmaci generici riguarda principi attivi con basso indice terapeutico, come nel caso di alcuni antiepilettici, anticoagulanti orali, immunosoppressori ecc. *Una buona prassi in questo caso è quella di utilizzare sempre la stessa specialità medicinale, sia essa un farmaco originatore o generico.* Per i farmaci registrati in USA come generici, è a disposizione una pubblicazione (Orange Book) dall'FDA, che riporta i risultati degli studi di confronto tra ciascun farmaco generico e l'originatore. La stessa cosa potrebbe fare l'AIFA inserendo nel proprio sito web tutta la documentazione fornita dal produttore del generico ai fini dell'AIC. Questa operazione di trasparenza potrebbe incrementare la fiducia degli operatori sanitari e dei cittadini italiani, la cui percezione del generico è ancora quella di un farmaco di serie B, come dimostrato da diversi studi che evidenziano come un paziente cui il farmaco originatore viene sostituito con il generico ha maggiore probabilità di attribuire al farmaco eventuali problemi di inefficacia o di eventi avversi (effetto nocebo).

Farmaci sì e no ... Criticità ... Opportunità ...

Saffi Giustini

Area Farmaco SIMG

Senz'altro l'argomento delle prescrizioni di farmaci brandati o farmaci generici necessita una riflessione sulle criticità emerse e sulle opportunità che stanno emergendo.

I fattori critici sono i soliti: in questo momento non abbiamo nessuna innovazione nella penna della Medicina Generale, nessun controllo sull'assunzione finale del farmaco che abbiamo prescritto (farmacovigilanza), nessuna assunzione di responsabilità nella riduzione nel numero dei farmaci

per i pazienti in politrattamento e nessuna assunzione di responsabilità nel segnalare le reazioni avverse.

Manca per il MMG una giusta informazione e anche se il MMG non è il primo prescrittore dei farmaci innovativi dovrebbe comunque avere un percorso culturale e formativo che gli permetta di prescrivere un giusto farmaco specialmente per i pazienti in politrattamento.

Sarebbe necessario un database bibliografico ad accesso rapido per il MMG con le vere schede tecniche dei farmaci.

Le grandi opportunità sono date dal fatto che, dopo 50 anni le grandi patologie cosiddette "sociali" (ad es. il diabete, l'ipertensione ...) sono coperte quasi totalmente dai farmaci generici e che poca innovazione non vuol dire non poter curare bene i pazienti, che è un aspetto che va al di là di qualunque dibattito su innovativi e generici. Il dato dell'OSMeD al 2010 sulle prescrizioni dei generici ci attestano intorno al 18% contro il 70/75% degli Stati Uniti benché il trend prescrittivo sia in continuo aumento.

Il problema è l'aderenza al trattamento, e con i sistemi informatici che sono a disposizione ma di cui non tutti sono dotati potremmo essere davvero aiutati per abbattere il problema dell'aderenza al trattamento e dell'inerzia terapeutica.

Gli ostacoli al miglioramento

Gerardo Medea

Area Metabolica SIMG

Esistono nella pratica clinica alcuni ostacoli vecchi e nuovi che si oppongono al miglioramento dei risultati di cura nella gestione dei malati cronici.

L'alto numero di pazienti da tenere sotto controllo e l'elevata complessità sono tra le ragioni principali e più note. Per esempio, un MMG con 1500 assistiti ha in carico tra i 300 e i 400 ipertesi, almeno un centinaio di diabetici e tra i 250 e i 300 con alto rischio cardiovascolare. I dati oggi disponibili dimostrano che in questo folto gruppo di soggetti sono ancora presenti molti casi di inadeguata prescrizione dei farmaci oppure di scarsa continuità ed aderenza alla terapia. E ciò accade nonostante sia noto che i soggetti con adeguata compliance hanno

risultati clinici nettamente migliori rispetto ai non complianti.

Ma esistono anche nuovi e più recenti ostacoli: per esempio le sempre maggiori pressioni "amministrative" per contenere la spesa farmaceutica, l'aumento dei costi a carico dei pazienti legati all'aumento dei Ticket e/o alla riduzione delle fasce esenti o all'ancora basso utilizzo dei generici. L'Italia da questo punto di vista è fanalino di coda tra i Paesi europei.

Non sono da trascurare anche i fenomeni di "confondimento" del paziente legati alla sostituzione in farmacia dei farmaci prescritti, con generici che però possono variare in base alla disponibilità e che hanno un sistema di confezionamento diverso, sia pur per farmaci perfettamente tra loro identici. E in assenza soprattutto di una lista di bioequivalenza tra farmaci generici prodotti da brand diversi.

Molte di queste criticità sono di sistema e quindi la soluzione non dipende dal MMG, ma per molte altre una migliore organizzazione del lavoro, piuttosto che l'applicazione di norme amministrative di legge permetterebbero di evitare molti casi di abbandono della terapia e di mancato raggiungimento dei target terapeutici.

Usare al meglio i farmaci: miti e realtà

Roberto Trevisan

USC Diabetologia, Ospedali Riuniti di Bergamo

La spesa sanitaria in Italia, come in tutti i paesi avanzati, continua a crescere a un ritmo superiore all'incremento del prodotto interno lordo, che negli ultimi anni di crisi economica globale tende addirittura a diminuire. Nonostante tutti i tentativi di contenimento della spesa sanitaria attraverso le continue spending reviews, le proiezioni mostrano che nei prossimi anni continuerà ad aumentare. La causa principale è senz'altro l'invecchiamento della popolazione.

Nel settore della diabetologia la situazione è ulteriormente aggravata dall'aumento dei pazienti affetti da questa patologia, che secondo i dati raccolti dai database delle esenzioni della Regione Lombardia sono aumentati, negli anni dal 2001 al 2007,

del 38%. Ad aggravare la situazione è il dato che più del 50% dei pazienti con diabete ha più di 65 anni e dunque è affetto da comorbidità.

Secondo le proiezioni della House Ambrosetti la spesa sanitaria in Italia, se davvero i pazienti diabetici continueranno ad incrementare, è destinata ad aumentare nei prossimi anni di circa 2.3 miliardi di euro, di cui il 9,8% del totale destinato ai pazienti diabetici.

Lo Stato nel tentativo di evitare un aumento del debito pubblico ha mantenuto sostanzialmente invariata la percentuale di risorse per la sanità negli ultimi anni. La spesa aggiuntiva ricade sempre di più direttamente sui cittadini.

In Europa in media il volume dei farmaci generici distribuiti ammonta al 50% e contano per circa il 20% del valore di mercato. La media in Italia è intorno al 13% e si aggira su livelli di Grecia, Spagna e Portogallo, ed anche questo è senz'altro un dato indicativo. Per fortuna però l'andamento del mercato è in significativo aumento, e come sempre il nostro paese mostra delle disparità evidenti tra regioni: contro una media nazionale del 13%, nella provincia di Bergamo ad esempio per i pazienti diabetici si arriva quasi al 50% delle prescrizioni di farmaci generici anziché brand, grazie all'attenzione dei medici, all'educazione dei cittadini e alle ASL.

L'aumento della spesa farmaceutica da parte del cittadino potrebbe esporre le persone affette da patologie croniche e quindi ad alto rischio di morbilità e mortalità precoci, al rischio di non poter affrontare i costi diretti del farmaco e di conseguenza di non curarsi adeguatamente e con continuità. I dati ottenuti da studi sulla popolazione con patologie croniche sono preoccupanti perché dimostrano che l'aumento della compartecipazione alla spesa dei farmaci conduce a una riduzione dell'assunzione dei farmaci stessi. Uno studio condotto negli USA ha messo in luce dati allarmanti: per i pazienti la cui assicurazione non copre la differenza di costi tra il farmaco generico e il farmaco brand, il paziente diminuisce del 25% l'acquisto e dunque l'assunzione, non solo del farmaco per il diabete, ma anche degli altri a lui necessari.

In particolare desta preoccupazione il dato che siano soprattutto i diabetici (ma in parte anche gli ipertesi e i dislipidemici) ad assumere meno farmaci se costretti a pagare un costo più alto. Poiché il diabete è una condizione cronica progressiva, ciò sicuramente rischia di accelerare la comparsa delle complicanze micro- e macroangiopatiche. Per i dati italiani è in corso uno studio reso possibile grazie alla regione Lombardia che ha messo a disposizione i database di 5 ASL. Lo studio è stato condotto selezionando i pazienti a cui nel periodo da gennaio a dicembre 2008 è stata prescritta almeno una volta la metformina. Questi pazienti risultano essere 75.000 e sono stati seguiti per un periodo di 34 mesi.

L'analisi della persistenza (vale a dire l'assunzione continuativa del farmaco) è stata fatta considerando un periodo di non assunzione della metformina di 90 gg, successivamente prolungato a 180. Ad eccezione della sola ASL di Lecco, nelle restanti ASL (che cubano circa il 90% dei pazienti considerati) i pazienti che assumevano il generico avevano una maggiore persistenza. Anche per la compliance (vale a dire l'assunzione del farmaco nei dosaggi indicati), ad esclusione della ASL di Lecco, i dati sono a favore del generico. *Per quello che riguarda gli outcome, prendendo in considerazione le ospedalizzazioni e le morti, i dati non mostrano differenze rilevanti. Non ci sono inoltre differenze significative tra i pazienti che assumono farmaci brand o generici per quello che riguarda i costi collegati, come ad esempio prescrizione di altri farmaci, ricoveri, visite specialistiche e esami.*

Questo è fondamentale, dal momento che tutti gli ultimi studi di intervento hanno dimostrato l'importanza della assunzione precoce e continuativa del trattamento farmacologico per la riduzione delle complicanze legate alle patologie croniche. Nel diabete, per esempio, è stato visto che solo un trattamento precoce e aggressivo volto a mantenere un buon controllo glicemico è in grado di ridurre in modo significativo la comparsa delle complicanze micro- e macro-angiopatiche. Un intervento tardivo, al contrario, non si associa a significativa riduzione della morbilità e mortalità.

In Italia, il ticket è una modalità importante

con cui i cittadini contribuiscono alla spesa sanitaria: l'utilizzo dei farmaci equivalenti o "generici" con un costo minore sicuramente è in grado non solo di ridurre la spesa farmaceutica, ma anche e soprattutto di aumentare l'adesione alle terapie da parte dei pazienti cronici.

Gli strumenti di miglioramento nella pratica quotidiana

Alessandro Filippi

Area Cardiovascolare SIMG

Il ruolo del MMG deve essere sempre più volto ad individuare da subito quelle situazioni di non aderenza alla terapia che, per i problemi che abbiamo analizzato fino a ora, restano una grande criticità per il nostro lavoro.

Ci vengono in aiuto le nuove tecnologie, che ci permettono di creare e tenere aggiornati software in modo tale da poter capire a colpo d'occhio il tipo di lavoro che abbiamo fatto e che il paziente sta facendo con noi anche per quei soggetti che non vediamo costantemente. Anche in questi casi un'occhiata panoramica alla sua situazione ci rende evidente quali siano i farmaci che ancora non abbiamo prescritto o che non sta prendendo. Ugualmente per i controlli periodici che molti non fanno, e a cui possiamo invia-

re brevi messaggi in automatico come reminder.

Ci sono senz'altro dei segnali di scarsa compliance di cui dovremmo accorgerci, ad esempio problemi psicologici come la depressione, la scarsa comprensione e fiducia nel trattamento da parte del paziente, gli ostacoli all'assunzione del farmaco (problemi di vista, di memoria...), il mancato rispetto dei controlli, non ultima la spesa a carico del paziente e molti altri.

“La scarsa aderenza alle terapie croniche compromette gravemente l'efficacia del trattamento caratterizzandosi come un elemento critico per la salute della popolazione sia dal punto di vista della qualità di vita che dell'economia sanitaria ... Interventi tesi ad aumentare l'aderenza consentono un significativo ritorno degli investimenti sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria ... L'aderenza è un importante “modificatore” dell'efficacia dei sistemi sanitari ... Aumentare l'aderenza terapeutica può avere un impatto sulla salute della popolazione molto maggiore di ogni miglioramento di specifici trattamenti terapeutici”

World Health Organization

In questo senso sono molto interessanti i risultati che evidenziano cosa capiscono effettivamente i pazienti dopo una visita:

ricordano solo il 27% dei nomi delle medicine prescritte, il 37% degli scopi di assunzione dei medicinali, il 14% delle possibili reazioni avverse, ma addirittura della diagnosi finale hanno una percezione non oltre il 42%.

Il crollo dell'aderenza si ha nei primi 3 mesi del trattamento fino ai 6 mesi, se perdiamo il paziente in quel periodo diventa molto difficile poter recuperare. Quindi è fondamentale concentrare le nostre energie in questa prima fase, poiché è assolutamente un investimento anche in termini di tempo. In sintesi, ogni nuova prescrizione dovrebbe essere fatta sempre bene, seguendo cioè una check list di questo tipo: condividere gli obiettivi del trattamento con il paziente, programmare più controlli nei primi 3-4 mesi (e non solo a fine trattamento), fornire le informazioni e lo schema terapeutico per iscritto al paziente, consigliare le scatolette-dispensa (*pill box*), che con spese limitate permettono di preparare la terapia ed è provato che aiutino a migliorare l'aderenza al trattamento, verificare quanto più spesso possibile attraverso software di gestione del paziente l'andamento della terapia.

Per concludere, è importante ricordarsi sempre che con queste poche accortezze potremmo migliorare effettivamente la vita dei nostri pazienti.