

Il mercato dei farmaci

Silvio Garattini

Secundo i dati forniti recentemente da AIFA-Osmmed nel 2022 la spesa per i farmaci da parte del SSN al netto dei “pay-back” ammonta a 23,5 miliardi di euro con un aumento rispetto al 2021 del 5,5 per cento. Le industrie farmaceutiche possono essere felici, ma il SSN dovrebbe chiedersi se la spesa è giustificata. Il Prontuario Terapeutico Nazionale (PTN) include circa 12.000 confezioni che contengono circa 1.300 principi attivi da soli o associati.

Troppi farmaci?

Certamente il PTN ne contiene troppi come possiamo osservare analizzando le singole categorie. Ad esempio nel campo dei farmaci antidiabetici sono presenti ben 25 principi attivi e 54 insuline. Non solo ma ogni principio attivo si ritrova venduto da più industrie con il nome di fantasia o con il nome generico. Ad esempio la metformina è presente da sola in 75 confezioni ed in combinazione con altri farmaci anti-diabetici in altre 58 confezioni. Nel campo dei farmaci anti-ipertensivi si possono contare ben 75 farmaci differenti. Uno dei farmaci più gettonati, il ramipril, si ritrova in 85 confezioni da solo in dosi diverse ed in 128 confezioni associato ad altri farmaci anti-ipertensivi. Sono tutti necessari? È facile rispondere con *Prescrire International* che esegue un monitoraggio dei nuovi farmaci approvati dall’Agenzia Europea dei Farmaci (EMA) e ritiene che almeno il 50 per cento potrebbe essere eliminato senza alcun problema per la salute. Analogamente un’analisi condotta da un Comitato tedesco nel 2019 su 214 prodotti farmaceutici stabiliva che 89 potevano essere accettabili, ma ben 125 erano inutili perché non rappresentavano alcuna innovazione.

Troppe fotocopie

Se osserviamo nel PTN i farmaci delle singole categorie ritroviamo molti prodotti analoghi. Ad esempio esistono 8 antidiabetici glicozine, 7 statine per ridurre il colesterolo e 8 ACE-inibitori per diminuire la pressione arteriosa, almeno 15 FANS farmaci analgesici non steroidei, 18 farmaci diuretici e così via. È chiaro che tanti farmaci della stessa categoria potrebbero essere utili conoscendo eventuali differenze fra di loro in termini di efficacia e di sicurezza. Purtroppo non lo sappiamo perché avremmo bisogno di studi comparativi, mentre la legge europea per approvare un nuovo farmaco richiede solo tre caratteristiche: “qualità, efficacia e sicurezza”. Caratteristiche importanti che tuttavia non ci dicono se il nuovo farmaco è meglio o peggio di quelli che già esistono per la stessa indicazione. Ciò fa comodo all’industria perché senza studi comparativi ognuno può dire che il suo prodotto è il migliore. Se ci fossero studi comparativi, se uno fosse meglio degli altri, quelli di attività inferiore dovrebbero essere tolti dal PTN. Ci si domanda anche come mai sono tutti brevettati e quindi hanno una esclusività per 10 anni. Il brevetto non dovrebbe esprimere una innovazione? L’ottava glicoflozina è una innovazione? Diversa sarebbe la situazione se la legge europea richiedesse per un nuovo farmaco: “qualità, efficacia, sicurezza e valore terapeutico aggiunto”. Sarebbe obbligatorio fare studi comparativi con le ovvie conseguenze.

Gli effetti avversi

Non esistono farmaci innocui: tutti i farmaci quando entrano nel nostro organismo direttamente, o attraverso processi di trasformazione, esercitano effetti avversi più o meno gravi. Purtroppo gli studi clinici controllati necessari per

L'approvazione di un nuovo farmaco sono disegnati per numerosità e tempo di impiego per valutare i benefici, non per valutare gli effetti tossici. Gli effetti tossici si raccolgono quando il farmaco è già nell'uso clinico corrente ed in generale dipendono da rapporti spontanei inviati all'AIFA da medici, farmacisti o pazienti. Si calcola che si raccolgano solo il 10 per cento degli effetti avversi. I pochi ricercatori che si occupano di tossicologia non hanno grande prestigio, le riviste scientifiche trovano più interessante pubblicare i benefici rispetto alla tossicità ed anche i risultati raccolti dall'AIFA sono poco diffusi ai medici ed ai pazienti come sarebbe necessario se vi fosse una efficace informazione indipendente. Cosa fare? Occorre intanto partire dalla convinzione che gli effetti tossici dei farmaci non si possono attendere per anni, ma si devono ricercare il più presto possibile. Nell'ambito dell'AIFA sarebbe necessario un adeguato gruppo di lavoro che utilizzi del personale, direttamente o attraverso IRCCS o grandi ospedali, per raccogliere dati di tossicità dei farmaci attraverso i pazienti che arrivano al pronto soccorso, oppure negli anziani che si ritrovano nelle case di riposo. Tutti i dati raccolti dovrebbero essere elaborati e riportati sui foglietti illustrativi. Nei casi più gravi il farmaco potrebbe essere eliminato dal PTN. È ovvio che gli effetti tossici dovrebbero essere raggruppati in rapporto con l'età e con il sesso. La spesa per sostenere questa attività sarebbe ampiamente compensata dai risparmi che ne deriverebbero nel tempo. Peraltro per l'approvazione del farmaco si richiedono due studi clinici, i risultati sarebbero più obiettivi se uno dei due studi fosse condotto da un ente indipendente anziché dall'industria.

Quanto sono attivi i farmaci?

La valutazione dell'efficacia del farmaco si attua attraverso i cosiddetti "studi clinici controllati" di

cui si stabilisce un effetto terapeutico valutando i risultati – ad esempio infarto cardiaco – nel gruppo trattato con il nuovo farmaco rispetto al gruppo di controllo. Poiché come abbiamo detto, non si fanno studi comparativi, il gruppo di controllo è in generale rappresentato dalla somministrazione di una sostanza inerte, detta placebo. I gruppi come tali devono essere omogenei ma in senso complessivo essendo costituiti da persone con età, sesso, gravità della malattia, nonché altri parametri che non sono singolarmente gli stessi. I risultati vengono espressi come risultati globali, o se pertinente per sottogruppi, in termini assoluti o percentuali. Tuttavia questi risultati non ci dicono quale sarà l'effetto sulla singola persona che riceverà poi una prescrizione nella pratica clinica. Per calcolare la probabilità dell'efficacia si utilizza un numero detto NNT (*Number Needed to be Treated*) che esprime quanti ammalati dobbiamo trattare perché uno abbia l'effetto atteso. Forse in futuro attraverso l'intelligenza artificiale potremo conoscere più in dettaglio chi avrà l'effetto utile, ma per ora il "fortunato" è anonimo. Quanto più è alto il numero tanto più la probabilità è piccola, mentre l'opposto avviene quanto più il numero è piccolo. È perciò chiaro che se NNT è uguale a 50, saranno 49 le persone che vengono trattate senza i benefici ma con possibili rischi, mentre se fosse 1 vuol dire che tutti i trattati avrebbero beneficio. Per una migliore conoscenza del problema possiamo fare alcuni esempi. Se trattiamo 100 persone per 10 anni con un placebo alla fine avremo 80 persone che non hanno avuto attacchi cardiaci (infarto) e 20 invece lo hanno subito. Le 100 persone che hanno ricevuto una statina avranno invece 85 persone senza un infarto, 15 con infarto e 5 protette. In altre parole 10 anni di trattamento con una statina sono stati inutili per 95 persone. I dati possono cambiare in rapporto



con vari fattori. Se trattiamo con una statina persone sane (prevenzione primaria) dopo 5 anni nessuno sarà protetto dalla morte, mentre NNT sarà eguale a 104 per gli attacchi cardiaci e a 150 per l'ictus cerebrovascolare. Se utilizziamo invece una statina per persone che già hanno avuto problemi cardiovascolari (prevenzione secondaria) avremo un NNT inferiore, 83 per la morte, 39 per l'attacco cardiaco e 125 per l'ictus cerebrale. NNT può cambiare in rapporto con la gravità della malattia. Se consideriamo per esempio il diabete, il dapagliflozin, in soggetti a basso rischio di malattie cardiovascolari il NNT per ridurre un'ospedalizzazione dovuta ad insufficienza cardiaca è eguale a 303, ma diviene 172 se il rischio è medio e 35 se il rischio di insufficienza cardiaca è molto alto.

Per altri farmaci si possono avere NNT più bassi. Ad esempio l'aripiprazolo ha un NNT 15 per eliminare gli attacchi psicotici in soggetti schizofrenici, il valproato ha un NNT=5 per prevenire attacchi di emicrania, il pregabalin ha un NNT=11 per il trattamento del dolore nella fibromialgia. Per parecchi farmaci non si può calcolare il NNT perché è troppo alto. Ad esempio l'azitromicina, per il trattamento del Covid-19 non ha effetti antivirali, l'aspirina utilizzata in prevenzione primaria per malattie cardiovascolari è inattiva nella donna come pure gli acidi grassi omega-3 e gli steroidi somministrati per via epidurale nel trattamento della sciatica. Persino i farmaci antiipertensivi utilizzati come prevenzione primaria in soggetti con pressione arteriosa fra 140 e 159 sono inattivi in termini di riduzione della mortalità. Gli esempi potrebbero continuare. Purtroppo questi dati sono sconosciuti anche ai medici perché non saranno certo le industrie farmaceutiche a propagandare queste informazioni perché diminuirebbe il mercato ed i conseguenti profitti. I pazienti pure dovrebbero essere informati perché molti se conoscessero gli NNT dei

farmaci prescritti non vorrebbero giocare alla lotteria. Tanto più se sapessero che la dieta mediterranea ha un NNT di 30 per la mortalità da malattie cardiovascolari, meglio delle statine! Perciò gli NNT dovrebbero essere più conosciuti ed essere inseriti in modo chiaro nei foglietti illustrativi ad esempio con una frase di questo tipo: "questo farmaco è attivo solo su una persona su 120 persone trattate", sarebbe un grande servizio alla obiettività.

Ed i prezzi?

L'accumulo nel tempo di molti farmaci e di molte confezioni fotocopie ha generato anche una notevole confusione nei prezzi. Alcuni esempi per riprendere alcuni farmaci già citati. 30 compresse di metformina da 500 mg possono costare a seconda del produttore da 1,81 a 1,27 euro mentre 60 compresse da 1.000 mg possono costare da 7,36 a 2,74 euro, mentre 25 compresse da 10 mg oscillano fra 8,04 a 3,28. I prezzi sono differenti all'interno di farmaci appartenenti allo stesso meccanismo d'azione.

Il problema diventa molto più complicato se si tiene conto del NNT. Per riprendere il caso del dapagliflozin 28 compresse da 10 mg hanno un prezzo di 56,10 euro e quindi un prezzo giornaliero di circa 2 euro considerando che basti una compressa al giorno. Se dobbiamo trattare 303 pazienti per 4 anni il prezzo di una ospedalizzazione ha un costo di 886,339 euro. Anche in caso di pazienti con alto rischio con un NNT di 35 il costo di una ospedalizzazione sarà di 102,382 euro. Quando si stabilisce il prezzo di un farmaco all'AIFA per il SSN si fanno questi conti? Non sarebbe giusto rimborsare il farmaco sulla base del reale vantaggio che hanno gli ammalati?

Farmaci età e sesso

In generale gli studi clinici controllati vengono realizzati prevalentemente su soggetti maschi tra i 20 ed i 65 anni. I bambini sono poco studiati anche perché essendo in via di sviluppo potrebbero avere dei danni difficilmente riparabili. In questo caso c'è attenzione perché spesso si legge sui foglietti illustrativi "questo farmaco non deve essere utilizzato in bambini con meno di 5, 12 e 16 anni" a seconda dei casi.

Meno attenzione c'è invece per le persone anziane che vengono incluse solo in basse percentuali negli studi clinici controllati, mentre spesso sono fragili ed hanno problemi di metabolismo o nella eliminazione dei farmaci. Assistiamo a situazioni in cui persone anziane ricevono 15 o più farmaci senza che vi sia alcuna dimostrazione scientifica che 15 farmaci siano meglio di 10 o 10 siano meglio di 5. Sono più il frutto della medicina "difensiva", ignorando che oltre ai farmaci che si somministrano si possono avere centinaia di metaboliti che possono interagire fra di loro e generare problemi di tossicità. La mancanza di informazione indipendente genera purtroppo questa anomalia terapeutica.

La medicina, come pure altre attività, non offre pari opportunità alle donne non solo in termini di carriera e di salari, ma anche per quanto riguarda le terapie. Ciò è molto evidente se ripercorriamo i processi per lo sviluppo di un nuovo farmaco. Se iniziamo dai primi studi in vitro, quelli che si realizzano su cellule, è molto difficile che venga data l'indicazione se si tratta di cellule provenienti da maschi o da femmine perché si ritiene che non siano informazioni importanti. Se passiamo agli studi in vivo, a meno che non si tratti di farmaci che richiedano la riproduzione, è prevalente l'impiego dei maschi. Studi condotti su tre specie – topi, ratti e conigli – ad esempio per valutare l'azione delle statine hanno utilizzato una femmina ogni 14 maschi. Passiamo agli

studi clinici nelle varie fasi, è prevalente l'impiego di maschi – dai 20 ai 60 anni – mentre spesso è irrilevante l'impiego delle femmine. Negli studi di fase 3, quelli più importanti per l'approvazione di nuovi farmaci attivi nelle malattie cardiovascolari solo un terzo dei partecipanti era costituito da donne. Nei lavori scientifici che ne risultano solo il 31 per cento analizza differenze di sesso, mentre il 69 per cento ignora il sesso che di fatto è quello maschile. Eppure tutti sappiamo che maschi e femmine sono differenti. La femmina ha due cromosomi X, il maschio solo uno. Nella femmina predomina l'ormone estrogeno che sparisce dopo la menopausa, mentre nel maschio predomina il testosterone che diminuisce lentamente con l'età. Su 137 metaboliti che possono essere misurati nel sangue 102 sono differenti fra maschio e femmina. Le donne sono più sensibili dei maschi all'insulina, gli acidi grassi vengono incorporati nei trigliceridi della femmina mentre nei maschi sono fonte di energia. Anche le malattie comuni ai due sessi hanno caratteristiche differenti. Alcuni esempi: melanoma, la sopravvivenza è maggiore nella donna, rispetto ai maschi, perché si hanno meno metastasi, migliori risposte immunitarie e più attenzione nel rilevare anche piccole lesioni, mentre è meno sensibile del maschio ai farmaci immunomodulanti. Per quanto concerne l'ictus cerebrovascolare le donne a parità di fibrillazione atriale hanno un rischio del 7,4 per cento contro il 5 per cento per il maschio. Per quanto riguarda le malattie mentali, le sindromi depressive, i disturbi d'ansia, gli stress post-traumatici sono il doppio nelle femmine rispetto ai maschi. Anche i farmaci si comportano in modo diverso nei due sessi, nell'assorbimento orale, metabolismo, eliminazione renale. Queste differenze possono determinare maggiori effetti avversi nella femmina – circa il 30 per cento rispetto al maschio. Le differenze che abbiamo già citato generano

per le gliflozine il doppio di infezioni urinarie nella femmina rispetto al maschio. Abbiamo già citato il caso dell'aspirina inattiva in prevenzione primaria nella donna, ma efficace nel produrre emorragie. 8 farmaci su 10 ritirati dal commercio sono stati identificati per tossicità nelle donne. Ce n'è quanto basta per ritenere che non sia sufficiente aumentare il numero delle donne negli studi clinici controllati, occorre sviluppare, dagli studi in vitro fino agli studi clinici di fase 3, protocolli differenti per lo stesso farmaco nel maschio e nella femmina. Chi realizzerà questi studi? Per il futuro i due protocolli possono essere resi obbligatori, ma per il progresso è necessario un impegno dei Governi e dell'Europa. Non si può continuare ad ignorare che metà del mondo è condannata a subire trattamenti farmacologici illegali perché studiati prevalentemente nel maschio.

Problemi etici

Per ultimo, ma non certo per importanza, è necessario sottolineare un gran numero di problemi etici negli studi e negli impieghi dei farmaci. La mancanza di studi comparativi richiede l'impiego del placebo giustificato quando non esiste un farmaco per la stessa indicazione, ma lesivo per la salute dei pazienti che ricevono il placebo perché non possono usufruire, come sarebbe logico, dei rimedi esistenti. Ciò determina sintomatologie e aggravamento della malattia completamente ingiustificati. Anche quando negli studi "Add-on" si somministrano ai due gruppi un farmaco efficace, ma ad un gruppo si aggiunge il nuovo farmaco e all'altro si somministra il placebo non è etico se esistono già precedenti studi realizzati per la stessa indicazione. Non c'è bisogno di sottolineare gli aspetti, anche legali riguardanti la somministrazione di farmaci nei bambini, negli anziani e nelle donne ricordando

che nelle donne sono diversi i problemi in rapporto con la pre- e post-menopausa. Eppure abbiamo un gran numero di Comitati Etici in Italia. Come mai approvano tutti questi studi non-etici? La scusa è che l'EMA accetta questi studi, ma i Comitati Etici hanno la funzione di mettere in evidenza le controindicazioni etiche ai protocolli che devono giudicare. Grande responsabilità hanno anche le Università ed i centri ospedalieri che accettano di eseguire studi non-etici, incassando soldi, ma tradendo la fiducia dei propri pazienti. Dobbiamo opporci a questi studi!

Note conclusive

Il quadro del mercato dei farmaci non è molto confortante anche perché come tutti i mercati ha la tendenza ad aumentare vendite e profitti. Il nostro SSN facilita questa tendenza essendo inattivo e poco propositivo su tutti gli aspetti che abbiamo cercato di evidenziare in questo articolo. Dipende da noi ricercatori cambiare la situazione informando politici, amministratori, autorità regolatorie, comitati etici nonché le associazioni del terzo settore e le scuole dove occorre far conoscere questi problemi. È importante per realizzare un giusto e ragionevole impiego dei farmaci, ma è anche importante per la sostenibilità del SSN, un bene essenziale che dobbiamo mantenere per il futuro.