



Giornale Italiano di **Farmacoeconomia** e **Farmacoutilizzazione**

Rivista quadrimestrale del Centro Interuniversitario
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva

Volume 1 • Numero 1 • Maggio 2008

RASSEGNE

Ridefinizione dei criteri di allocazione delle risorse

I farmaci generici e la bioequivalenza

**La farmacoutilizzazione dei FANS in Italia:
analisi critica degli ultimi cinque anni**

SELEZIONE DALLA LETTERATURA

**Diagnosi di diabete mellito di tipo 2
e utilizzo di risorse sanitarie**

**Dati di utilizzo degli antibiotici
nell'ambito del Progetto di sorveglianza europea
del consumo di antimicrobici**

**Rimborso totale della spesa per farmaci
e aderenza alla terapia dopo infarto miocardico:
un approccio costo-efficace**

**L'ictus ricorrente è più probabile in soggetti
in prevenzione secondaria o con eventi ischemici
ricorrenti che non rispondono ad aspirina**

Periodico quadrimestrale
Reg. Trib. N. 740
del 15.05.2008
ISSN 1974-4633



Editore
Elsevier Masson srl
Via Paleocapa, 7
20121 Milano (MI)

Direttore responsabile
Wubbo Tempel

Coordinamento editoriale
Gloriana Granata

Redazione
Daniela Maccione, Context snc

Grafica e impaginazione
Context snc, Milano

Stampa
Arti Grafiche Nidasio, Assago (MI)
Maggio 2008

Edizione riservata per i Sigg. Medici
Fuori commercio

© 2008, Elsevier Masson srl
Tutti i diritti riservati.

È vietato riprodurre, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro, qualsiasi parte di questa pubblicazione senza autorizzazione scritta dell'Editore. L'Editore non si assume alcuna responsabilità per qualsiasi lesione e/o danno a persona o beni in quanto responsabilità di prodotto, negligenza o altrimenti, oppure a operazione di qualsiasi metodo, prodotto, istruzione o idea contenuti nel materiale di cui trattasi. A causa del rapido progresso nella scienza medica, l'Editore raccomanda la verifica indipendente delle diagnosi e del dosaggio dei medicinali.

Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

Rivista quadrimestrale del Centro Interuniversitario
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva

Volume 1 • Numero 1 • Maggio 2008

Sommario

- ▶ **EDITORIALE**
Alberico L. Catapano **3**

- ▶ **RASSEGNE**
Ridefinizione dei criteri di allocazione delle risorse
Ezio Degli Esposti **5**

- I farmaci generici e la bioequivalenza**
Andrea Mezzetti, Alessandro Allegrini **14**
Commento
Alberico L. Catapano **19**

- La farmacoutilizzazione dei FANS in Italia:
analisi critica degli ultimi cinque anni**
Fabrizio Ponteggia **20**

- ▶ **SELEZIONE DALLA LETTERATURA**
 - ▶ **Diagnosi di diabete mellito di tipo 2 e utilizzo di risorse sanitarie**
 - ▶ **Dati di utilizzo degli antibiotici nell'ambito
del Progetto di sorveglianza europea del consumo di antimicrobici**
 - ▶ **Rimborso totale della spesa per farmaci e aderenza alla terapia
dopo infarto miocardico: un approccio costo-efficace**
 - ▶ **L'ictus ricorrente è più probabile in soggetti in prevenzione secondaria
o con eventi ischemici ricorrenti che non rispondono ad aspirina**
Elena Traghi **28**

Editor in Chief

Alberico L. CATAPANO

Dipartimento di Scienze Farmacologiche,
Università degli Studi di Milano

Board editoriale

Ettore AMBROSIONI

Dipartimento di Medicina Clinica e Biotecnologia Applicata,
Università degli Studi di Bologna

Claudio BORGHI

Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento
e Malattie Nefrologiche, Bologna

Achille CAPUTI

Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia,
Università degli Studi di Messina

Michele CARRUBA

Direttore Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia
e Tossicologia Medica, Facoltà di Medicina e Chirurgia,
Università degli Studi di Milano

Renato FELLIN

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università degli Studi di Ferrara

Andrea MEZZETTI

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento,
Università degli Studi "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara

Francesco ROSSI

Facoltà di Medicina e Chirurgia, Sezione Farmacologia
"L. Donatelli", Seconda Università degli Studi di Napoli

Mauro VENEGONI

AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

Cari colleghi,

anche a nome del comitato editoriale sono lieto di portare alla vostra attenzione questa nuova rivista.

Non sta a me sottolineare la rilevanza e le competenze dei nomi che hanno voluto accompagnarmi in questa avventura. Sicuramente il loro contributo è stato essenziale per individuare e sviluppare una serie di argomenti che riteniamo essere di grande rilievo per i colleghi impegnati sul campo, ma che spesso sono trattati in modo troppo tecnico per essere immediatamente comprensibili ai non addetti ai lavori.

Negli ultimi anni la terapia farmacologica si è sviluppata in numerose e interessanti direzioni, con nuove branche di scienza e ricerca che incidono in modo significativo sulle decisioni politiche, economiche e, soprattutto, mediche.

Obiettivo della nostra rivista è fornire messe a punto indipendenti, autorevoli e chiare sugli argomenti ritenuti più importanti dal board editoriale. Gli autori che hanno contribuito a questo primo numero, e quelli che contribuiranno ai prossimi, sono noti per le loro capacità scientifiche e anche per la loro chiarezza di esposizione: un plus di non poco conto.

Nel ringraziarvi per l'attenzione che vorrete porre a questa iniziativa, e nell'auspicio che gli argomenti proposti possano stimolare il vostro interesse, vi auguriamo una buona lettura.

Alberico L. Catapano

Ridefinizione dei criteri di allocazione delle risorse

Ezio Degli Esposti *

Unità di Valutazione della Efficacia Clinica, Direzione Aziendale Policlinico "Umberto I", Roma

PAROLE CHIAVE

Economia sanitaria
Farmacoeconomia
Governo clinico
Valutazione di esito

Sommario

Le risorse destinate ai servizi sanitari, in Italia come in altri Paesi, risultano non sufficienti a garantire il soddisfacimento dei bisogni sanitari e sociali dei cittadini, nonostante la loro significativa crescita negli anni. Questa realtà ha portato molti Paesi a effettuare periodiche rivalutazioni della propria politica sanitaria per cercare di ottimizzare l'uso delle risorse.

L'evoluzione dei sistemi sanitari può essere schematizzata in tre fasi: l'era dell'espansione, l'era del contenimento dei costi, l'era della misurazione e della valutazione. Quest'ultima fase è orientata al principio dell'efficacia e dell'appropriatezza degli interventi sanitari, in base al quale le risorse devono essere indirizzate verso le prestazioni la cui efficacia è riconosciuta dalle evidenze scientifiche e verso i soggetti che maggiormente ne possono trarre beneficio.

Per raggiungere tale obiettivo non è sufficiente una redistribuzione delle competenze giuridico-amministrative fra enti, ma deve essere attuato un processo di responsabilizzazione dei dirigenti e dei medici su ruoli e precisi obiettivi di gestione.

L'ottimizzazione dell'uso delle risorse per il singolo paziente, e di conseguenza per la popolazione, richiede che a un approccio gestionale di tipo allocativo verticale si associ un approccio fondato su una gestione orizzontale dei processi sanitari, al fine di realizzare una gestione integrata della salute.

Introduzione

La domanda di salute (quantitativa e/o qualitativa? appropriata e/o inappropriata?) è in continua crescita in ogni parte del mondo, mentre le risorse finanziarie destinate ai servizi sanitari, disponibili in quantità definita, tendono a essere sempre più carenti rispetto alla domanda. Questa realtà ha portato molti Paesi a effettuare periodiche rivalutazioni della propria politica sanitaria per cercare di ottimizzare l'uso delle risorse.

L'Italia non è al di fuori di tale fenomeno, prova ne sia che nell'arco di pochi anni si sono succeduti almeno tre riordini legislativi per tentare di contenere la spesa sanitaria mantenendo un'adeguata risposta alla domanda di salute. I dati della Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) consentono di avere una dimensione quantitativa dell'impegno finanziario in campo sanitario in diversi Paesi, di effettuare comparazioni e di valutare l'evoluzione della spesa nel tempo.

Spesa sanitaria

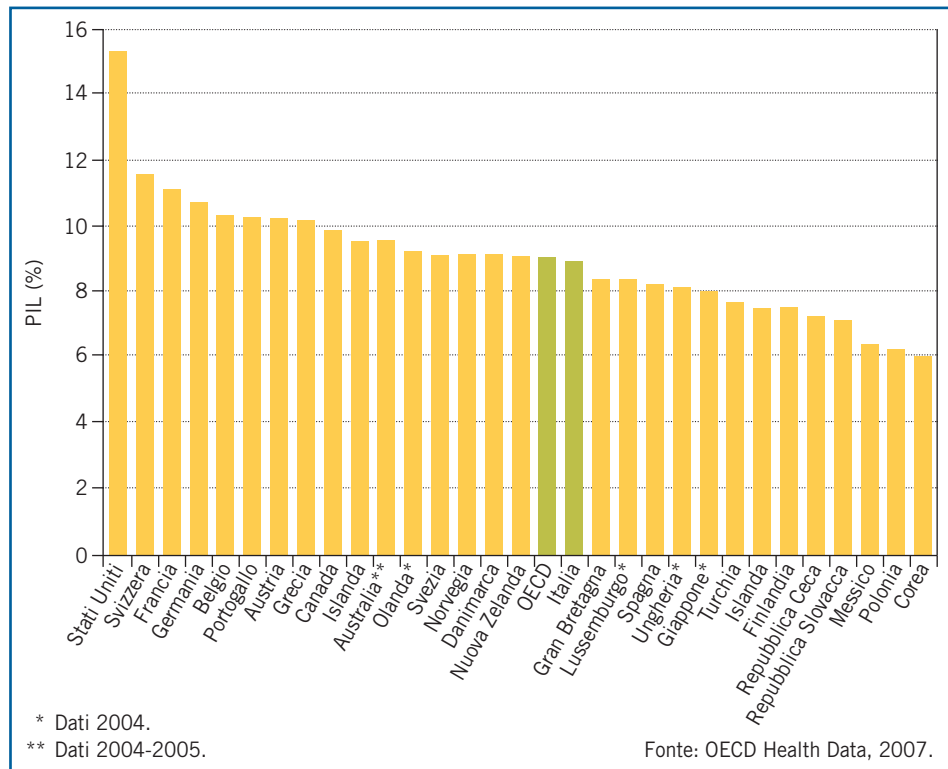
Negli Stati aderenti all'OECD, la spesa sanitaria totale di ogni singolo Paese in rapporto al proprio prodotto interno lordo (PIL) nel 2005 è stata in media del 9% (Fig. 1). L'allocazione finanziaria più elevata è stata effettuata dagli Stati Uniti con il 15,3% del PIL, seguiti da Svizzera (11,6%), Francia (11,1%) e Germania (10,7%), mentre la più bassa è stata effettuata da Polonia (6,2%) e Corea (6,0%).

L'Italia ha effettuato un investimento finanziario nell'assistenza sanitaria pari all'8,9% del PIL, valore appena al di sotto della percentuale media di investimento dei 30 Sta-

* Corrispondenza:

Ezio Degli Esposti, Direzione Aziendale Policlinico Umberto I, viale del Policlinico 155, 00161 Roma, e-mail: edegliesposti@tiscali.it

Figura 1
Spesa sanitaria totale
in rapporto al prodotto
interno lordo (PIL)
per Paese aderente all'OECD,
anno 2005

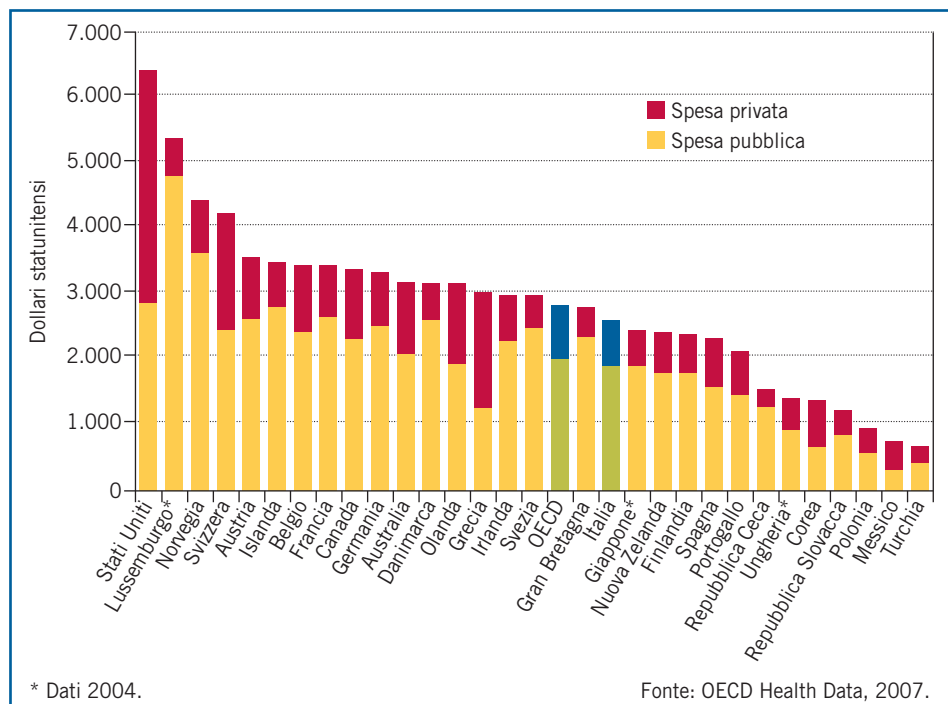


Rispetto al 1995, la spesa sanitaria in rapporto al PIL è cresciuta in Italia del 21,9%, negli Stati Uniti del 15,0%, in Svizzera del 19,6%, in Francia del 12,1% e in Germania del 5,9%.

ti aderenti all'Organizzazione. Rispetto al 1995, la spesa sanitaria in rapporto al PIL è cresciuta in Italia del 21,9%, negli Stati Uniti del 15,0%, in Svizzera del 19,6%, in Francia del 12,1% e in Germania del 5,9%.

La spesa media pro capite complessiva (pubblica + privata) nei Paesi aderenti all'OECD è stata in media di 2.759 dollari statunitensi (USD) (Fig. 2). La spesa complessiva pro capite più elevata si è avuta negli Stati Uniti (6.401 USD), in Lussemburgo (5.352 USD), in Norvegia (4.364 USD) e in Svizzera (4.177 USD), mentre la più bassa si è avuta in Messico (675 USD) e in Turchia (586 USD). In Italia la spesa complessiva pro

Figura 2
Spesa sanitaria pro capite
totale (pubblica + privata).
I dati sono espressi in dollari
statunitensi corretti
per equilibrio di potere
d'acquisto (quota di
conversione monetaria
che equipara il costo di una
determinata quantità di merci
nei diversi Paesi)



capite è stata di 2.352 USD, leggermente al di sotto della media di tutti i Paesi dell'Organizzazione, con un contributo pubblico pari al 76,6%. Il contributo percentuale della spesa pubblica rispetto al totale è variato nei diversi Stati da un minimo del 42,8% della Grecia a un massimo del 90,7% del Lussemburgo.

Rispetto al 1995, la spesa totale sanitaria pro capite è cresciuta in Italia del 50,1%, negli Stati Uniti del 75,0%, in Svizzera del 62,5%, in Francia del 63,4% e in Germania del 47,8%.

I dati riportati sono sicuramente utili per dimensionare l'entità dell'investimento nei servizi sanitari e per comprendere come esso si rapporta, attraverso il valore medio pro capite, alla popolazione afferente a quel sistema sanitario; tuttavia, essi non permettono certo di trarre informazioni sulla qualità e sull'appropriatezza dei servizi sanitari forniti e sui risultati ottenuti in termini di salute individuale e collettiva. In termini economici, l'entità della spesa rappresenta un valore nominale, mentre il valore reale è dato dal potere di acquisto di quella somma, ovvero, in ultima analisi, dallo stato di salute che ha prodotto nella popolazione afferente. Va considerato, inoltre, che sullo stato di salute di una popolazione incidono anche investimenti effettuati al di fuori del sistema sanitario, come quelli che riguardano l'ambiente, la sicurezza del lavoro ecc.

Analizzando più in dettaglio la spesa sanitaria pubblica in Italia (Tab. 1), essa è suddivisa in due principali capitoli di spesa: spesa per servizi sanitari a gestione diretta e spesa per prestazioni sociali. A loro volta i due capitoli di spesa sono suddivisi rispettivamente in tre e sei voci economiche. Mettendo a confronto la spesa pubblica del 2006 con quella del 1998 (nella tabella sono riportati anche i valori di spesa relativi all'anno 2002), l'incremento è stato di 42.746 milioni di euro (pari a un incremento del 75,3%, con un aumento della spesa per i servizi sanitari a gestione diretta del 70,4% e per le prestazioni sociali dell'83,0%). Inoltre, la percentuale di spesa per i servizi sanitari a gestione diretta è passata dal 62,7% al 60,9%, mentre la spesa per prestazioni sociali è passata dal 37,3% al 39,1%.

Questi dati evidenziano come l'allocazione delle risorse venga effettuata con un metodo che identifica vari settori sanitari e poi valutata separatamente, in contrasto con la realtà sociale e clinica in cui le attività considerate spesso si aggregano nello stesso soggetto o nella stessa situazione clinica o bisogno sociale, determinando l'efficacia e/o l'efficienza dell'intervento sanitario e il grado di soddisfazione del cittadino per la prestazione ricevuta.

Di fatto, le risorse destinate al Servizio Sanitario, in Italia come negli altri Paesi aderenti all'OECD, risultano non sufficienti a garantire il soddisfacimento di tutti i bisogni sanitari e sociali dei cittadini, nonostante la loro significativa crescita negli anni, docu-

Questi dati evidenziano come l'allocazione delle risorse venga effettuata con un metodo che identifica vari settori sanitari e poi valutata separatamente.

Tabella 1
Spesa pubblica per servizi e prestazioni sanitarie in Italia, per tipo e voce economica (in milioni di euro correnti)

Servizi sanitari a gestione diretta	1998	2002	2006
Servizi amministrativi ^a	2.998	3.855	4.792
Assistenza ospedaliera	25.999	33.437	43.617
Altri servizi sanitari ^b	6.607	9.335	12.353
Totale servizi	35.604	46.627	60.762
Prestazioni sociali			
Farmaci	6.628	11.723	12.333
Assistenza medica generica	3.485	4.613	6.066
Assistenza medica specialistica	3.003	2.569	3.468
Assistenza ospedaliera case di cura private	4.331	6.298	8.679
Assistenza protesica e biotermale	3.143	3.612	4.211
Altra assistenza	579	2.448	4.000
Totale prestazioni	21.169	31.263	38.757
Totale servizi sanitari a gestione diretta + prestazioni sociali	56.773	77.890	99.519

^a Spesa per il personale e consumi intermedi.
^b Prevenzione, profilassi e vigilanza igienica, distribuzione sangue e trasporto malati, consultori familiari e altri servizi sanitari.

Fonte: ISTAT, Contabilità nazionale.

mentata dall'incremento rispetto al PIL. Quale debba essere l'entità degli investimenti in sanità è sicuramente un problema di alta complessità, che richiede un'analisi approfondita da molti punti di vista e una programmazione che tenga conto della sostenibilità economica degli obiettivi di salute che si vogliono raggiungere.

È comunque interessante segnalare che recenti studi hanno evidenziato l'importanza di effettuare investimenti per migliorare lo stato di salute della popolazione come strumento per promuovere lo sviluppo economico: se l'obiettivo dell'economia è ottimizzare il benessere sociale e non solo produrre merci e servizi, poiché un migliore stato di salute è una componente del benessere sociale, il suo valore dovrebbe essere incluso nelle valutazioni del progresso economico [1,2].

Evoluzione dei sistemi sanitari

Le trasformazioni avvenute nei sistemi sanitari negli ultimi decenni in ogni parte del mondo sono state paragonate a un'epidemia planetaria [3]. Ciò che ha portato Paesi fra loro diversi, a livello sia di sviluppo economico sia di organizzazione sociale, a ristrutturare i rispettivi sistemi sanitari è stata la necessità di far fronte al cospicuo incremento dei costi della sanità conseguente all'estensione del diritto di accesso ai servizi sanitari a un numero crescente di individui, al progressivo invecchiamento della popolazione con il prevalere delle patologie cronico-degenerative sulle patologie acute [4,5], all'introduzione di nuove tecnologie diagnostiche e terapeutiche con allargamento delle indicazioni al loro uso.

Di conseguenza, in un sistema sanitario in cui l'entità delle risorse è "limitata" e il principio di equità è considerato determinante per l'accesso alle prestazioni sanitarie, la presenza di meccanismi di valutazione dell'appropriata allocazione delle risorse, ovvero il porre in relazione le risorse con le necessità sanitarie della popolazione e con i risultati ottenuti attraverso il loro impiego, è essenziale.

L'evoluzione dei sistemi sanitari ha evidenziato profonde analogie tra i diversi Paesi del mondo occidentale e può essere schematizzata in tre fasi [6]:

- *l'era dell'espansione*, caratterizzata dalla crescita dei finanziamenti al sistema salute, dall'incremento del numero di medici e altri operatori sanitari, dalla costruzione di nuovi ospedali, dall'introduzione di nuove tecnologie, dallo sviluppo della medicina specialistica e dalla pianificazione di programmi pubblici di assistenza sanitaria;
- *l'era del contenimento dei costi*, caratterizzata da azioni finalizzate al controllo della spesa sanitaria. I due aspetti più rilevanti sono stati l'introduzione dei sistemi di remunerazione a tariffa e la gestione della sanità secondo logica di azienda;
- *l'era della misurazione e della valutazione*, nella quale l'obiettivo non è un cieco contenimento della spesa, ma il raggiungimento di risultati di salute predefiniti, compatibili con le risorse disponibili.

La gestione sanitaria basata sulla misurazione e valutazione degli interventi a supporto dell'attività decisionale è considerata uno strumento idoneo per cercare di risolvere i problemi che hanno afflitto le precedenti fasi dell'evoluzione sanitaria [7,8].

Questa metodologia si dovrebbe concretizzare nella valutazione delle prestazioni assistenziali e, sulla base degli esiti raggiunti, nella discussione dell'allocazione delle risorse [9-11].

La gestione sanitaria basata sulla misurazione e valutazione degli interventi a supporto dell'attività decisionale è considerata uno strumento idoneo per cercare di risolvere i problemi che hanno afflitto le precedenti fasi dell'evoluzione sanitaria.

Evoluzione del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) italiano

Fino al 1978, l'assistenza sanitaria in Italia era garantita da un sistema mutualistico formato da enti diversi, ognuno dei quali era caratterizzato da un proprio ordinamento. Tale sistema non garantiva il diritto soggettivo alla salute, aveva una scarsa sostenibilità finanziaria e presentava importanti criticità gestionali.

Il SSN è stato istituito nel 1978 (Legge 23 dicembre 1978, n. 833, *Istituzione del Servizio Sanitario Nazionale*). La struttura formale del nuovo ordinamento prevedeva l'articolazione in tre livelli: lo Stato, le Regioni e le Unità Sanitarie Locali (USL). In sintesi, il SSN si caratterizzava per la centralizzazione delle attività nevralgiche – pianificazione sanitaria e finanziamento del sistema – e per la localizzazione periferica delle attività operative. Nel primo periodo di applicazione, anni Ottanta e inizio anni Novanta, si

sono evidenziati alcuni limiti del nuovo apparato, fra cui i criteri di ripartizione dei fondi destinati dallo Stato alle Regioni e da queste alle USL, l'assenza di una chiara definizione dei livelli di responsabilità tra funzione centrale e regionale, e l'indebitamento della finanza pubblica, che ha aggravato i problemi della gestione sanitaria giustificando la messa in opera di correttivi indirizzati sia all'incremento delle entrate (compartecipazione degli utenti alla spesa farmaceutica, riduzione delle agevolazioni fiscali ecc.) sia al contenimento delle uscite (riduzione dei posti letto, blocco delle assunzioni ecc.). La successiva riforma è stata attuata nel 1992 con l'emanazione del D.Lgs 30 dicembre 1992, n. 502 (*Riordino della disciplina in materia sanitaria a norma dell'art. 1 della Legge 23 ottobre 1992, n. 421*), successivamente modificato e integrato dal D.Lgs 7 dicembre 1993, n. 517. Questo ordinamento, noto anche come "riforma della riforma", aveva come obiettivo principale il concetto di sostenibilità economica del sistema e orientava a una gestione finanziaria (aziendalizzazione) potenzialmente capace di ridurre gli sprechi, minimizzare i costi e massimizzare i risultati. Ne sono esempi: la separazione fra chi domanda e chi offre le prestazioni assistenziali; la fissazione di un prezzo di mercato (tariffa) a cui le prestazioni vengono scambiate; la responsabilizzazione delle Regioni alla copertura del proprio fabbisogno sanitario qualora eccedesse il finanziamento; la responsabilizzazione delle Aziende Sanitarie al risultato economico di gestione; la decentralizzazione verso le autonomie regionali di competenze direzionali e fiscali.

Nell'applicazione pratica, tuttavia, la riforma ha presentato alcuni problemi, fra cui il modello generale di organizzazione del SSN e il rapporto fra Stato e Regioni.

Nell'applicazione pratica, tuttavia, la riforma ha presentato alcuni problemi, fra cui il modello generale di organizzazione del SSN e il rapporto fra Stato e Regioni. Nel 1999 è stato approvato con D.Lgs 19 giugno 1999, n. 229 (*Razionalizzazione del Servizio Sanitario Nazionale*) un nuovo ordinamento per la "razionalizzazione del SSN", noto come "terza riforma del SSN". La definitiva razionalizzazione del SSN, la definizione dei livelli essenziali di assistenza sanitaria e sociale come garanzia di un trattamento uniforme e certo per tutti nel rispetto delle compatibilità economiche, il principio dell'efficacia e dell'appropriatezza degli interventi, in base al quale le risorse devono essere indirizzate verso le prestazioni la cui efficacia è riconosciuta dalle evidenze scientifiche e verso i soggetti che maggiormente ne possono trarre beneficio, il sistema di accreditamento, il bilanciamento fra autonomia centrale e locale, la suddivisione delle prestazioni in relazione all'onere finanziario sono alcuni dei temi cruciali della riforma.

Allo stato attuale, l'evoluzione legislativa ha portato a una regionalizzazione della sanità così caratterizzata:

- *dal punto di vista politico*, le Regioni sono diventate responsabili dell'attuazione di una politica sanitaria strutturata in linea con le direttive fissate dal Piano Sanitario Nazionale;
- *dal punto di vista istituzionale*, alle Regioni sono state trasferite le competenze per la definizione sia del numero di Aziende Sanitarie Locali e Ospedaliere sia del modello organizzativo e remunerativo di riferimento;
- *dal punto di vista organizzativo*, le Regioni sono quindi responsabili della definizione, dell'implementazione e del controllo del funzionamento delle strutture sanitarie del loro territorio, soggetti con propria personalità giuridica;
- *dal punto di vista dell'aziendalizzazione*, si ha una direzione generale fondata su un'unica persona, scelta dalla Regione e ad essa legata da un contratto di diritto privato a durata determinata, con la possibilità di scegliere i propri collaboratori, in particolare il direttore sanitario e il direttore amministrativo;
- *dal punto di vista finanziario*, le Regioni sono state rese responsabili per la spesa eccedente il finanziamento centrale e spettano a loro l'eventuale reperimento delle risorse finanziarie mancanti e la definizione sia delle tariffe di remunerazione delle prestazioni sanitarie sia dei criteri di ponderazione della quota capitaria.

Le profonde innovazioni strutturali e gestionali apportate alla normativa in materia di sanità non sono state in grado di generare tutti i benefici attesi, in quanto non sono di per sé sufficienti a migliorare i livelli qualitativo e quantitativo dei servizi di cura per la salute. Tale miglioramento, infatti, non è solo funzione della redistribuzione delle competenze giuridico-amministrative fra enti, né del controllo sociale sulla gestione dei servizi sanitari, ma deve essere frutto di un processo di responsabilizzazione dei dirigenti

su ruoli e obiettivi precisi di gestione, condivisi ed espressi in termini sia di obiettivi sia di costi. Quest'ultima distinzione, che può apparire sorprendente in un ambito aziendale "convenzionale", lo è molto meno nel contesto sanitario, nel quale l'estrema variabilità (per non dire unicità) delle casistiche e le rilevanti asimmetrie informative non consentono di associare facilmente e univocamente i due indicatori di gestione.

Allocazione delle risorse

Non entrando nel merito di come venga definita da parte dello Stato la percentuale di PIL da destinare al finanziamento dei servizi sanitari, né delle modalità del contributo finanziario richiesto ai cittadini, la destinazione dei fondi (nazionali o regionali) alle Aziende Sanitarie Locali, che si pongono come il soggetto centrale del governo clinico, avviene attraverso un sistema di remunerazione a tariffa.

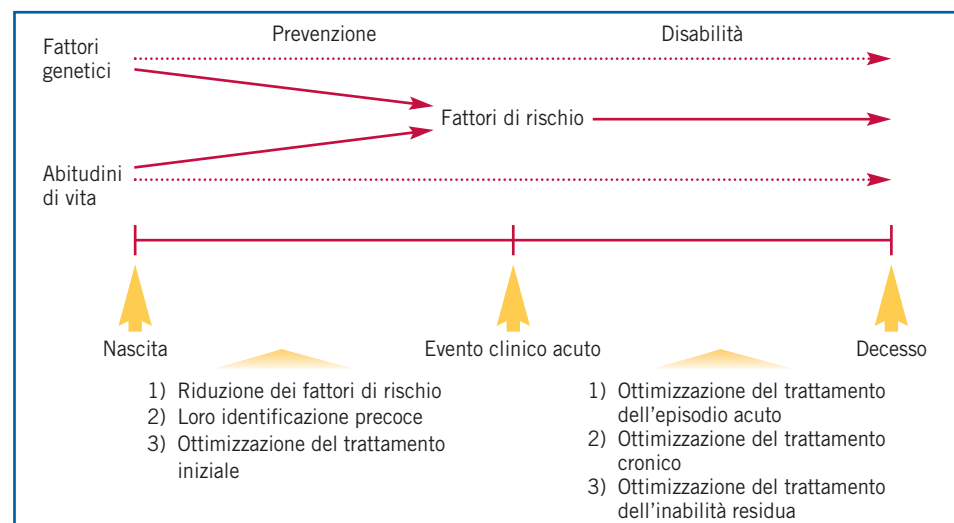
La normativa (art. 2-*sexies*, lettera d, D.Lgs 299/99) stabilisce che le Aziende Sanitarie vengano finanziate dalla Regione sulla base di una quota capitaria corretta in relazione alle seguenti caratteristiche:

- *demografiche* (densità e struttura della popolazione);
- *geografiche* (struttura del territorio);
- *condizioni socioeconomiche* (reddito, disoccupazione, affollamento alloggi);
- *caratteristiche dell'offerta* (posti letto, università o istituti a carattere scientifico, efficienza delle strutture);
- *stato di salute* (tasso standardizzato di mortalità, mortalità infantile e perinatale).

Il limite del criterio allocativo capitario è imputabile a fattori non facilmente definibili in relazione all'assorbimento delle risorse (stato dell'offerta dei servizi in termini quantitativi e qualitativi, eterogeneità delle manifestazioni cliniche, variabilità dei comportamenti professionali ecc.).

L'ottimizzazione dell'uso delle risorse per il singolo paziente, e di conseguenza per la popolazione, richiede che a un approccio gestionale di tipo allocativo verticale si associ un approccio fondato su una gestione orizzontale dei processi sanitari, al fine di realizzare una gestione integrata della salute. Accanto, quindi, al criterio di tipo verticale che si esplica attraverso l'impatto che i processi politici e allocativi esercitano sull'attività di produzione di prestazioni sanitarie in termini di organizzazione, capacità, incentivazione alla qualità ecc., è indicato inserire un criterio di tipo longitudinale che si esplica lungo il percorso del paziente, in funzione della qualità e della quantità delle prestazioni erogate, dell'integrazione e del coordinamento esistenti tra i diversi operatori che intervengono in ciascun momento del percorso. Si tratta, pertanto, di una descrizione semplificata e standardizzata di "momenti di intervento dell'assistenza sanitaria" che si articolano nelle fasi di prevenzione, diagnosi, cura (domiciliare e ospedaliera) e lungodegenza/riabilitazione (**Fig. 3**).

Figura 3
Percorso del paziente:
fase di prevenzione del primo
evento di morbidità con tre
momenti di intervento;
fase di disabilità, nella quale
si inseriscono tre momenti
di intervento



La prevalenza di logiche di gestione verticali e orientate al breve termine non deve indurre a pensare che non esista una tendenza verso un approccio strategico longitudinale e orientato al medio-lungo termine.

In realtà, il percorso del paziente non costituisce una struttura di flusso univoca. In altri termini, sebbene esso rappresenti un percorso logico e completo, il modo in cui il paziente lo attraversa può essere totalmente diverso, e nella maggior parte dei casi lo è. In relazione alla patologia trattata e al modo di interagire del paziente con il sistema sanitario, possiamo avere pazienti che entrano direttamente, per esempio, nell'ambito della cura ospedaliera (emergenza), o che inizialmente vengono gestiti direttamente dal medico di medicina generale, che rappresenta la prima tappa di un percorso terapeutico potenzialmente più articolato.

La prevalenza di logiche di gestione verticali e orientate al breve termine non deve indurre a pensare che non esista una tendenza verso un approccio strategico longitudinale e orientato al medio-lungo termine. I diversi piani strategici di attività (Piano Sanitario Nazionale, Piani Regionali, vari piani attuativi locali) contengono tutti orientamenti improntati a una gestione integrata e a lungo termine di numerose "priorità sanitarie", nazionali o locali. Nella stessa logica, sono sempre più frequenti le iniziative locali (a livello regionale o a livello di Azienda Sanitaria Locale) destinate a migliorare la gestione orizzontale di determinati stati patologici individuati come prioritari (con il coinvolgimento dei diversi attori del percorso del paziente tipo), o a favorire l'integrazione tra l'attività sociale e l'attività sanitaria. Tuttavia, tali iniziative rimangono verosimilmente isolate, in quanto la diffusione di vere e proprie "strategie della salute" orizzontali/trasversali integrate si scontra con due ostacoli maggiori.

- Da un lato, la *mancaza di strutturazione dell'informazione*: una gestione trasversale delle patologie che si articolano lungo le diverse fasi del percorso del paziente (tipicamente le patologie cronico-degenerative) necessita di supporti informativi che permettano di condividere in maniera immediata e selettiva le informazioni sul paziente. Malgrado il valore dell'informazione sia stato sottolineato da tempo [12-14], e malgrado le recenti iniziative intraprese al fine di favorire sia la diffusione e condivisione dell'informazione (per esempio, le tessere magnetiche) sia la disponibilità di archivi e banche dati di notevole importanza all'interno delle strutture sanitarie, permangono forti lacune nell'archiviazione e diffusione fra strutture e operatori dei dati (patologici e non) del paziente.
- A fianco di tale aspetto definibile come "strutturale", è riscontrabile un ostacolo di tipo "politico", ovvero la *mancaza di incentivi che inducano gli operatori a impegnarsi in programmi di gestione sanitaria trasversali*; in particolare, esiste un forte conflitto tra l'orientamento prevalentemente a breve termine dell'attività e dei sistemi di responsabilizzazione, e la strutturale difficoltà per i programmi trasversali a produrre risultati tangibili nel breve periodo (per i tempi necessari alla raccolta e alla strutturazione dei dati e al loro sfruttamento in termini sanitari).

Come già detto, un modello del genere potrebbe essere particolarmente indicato nella gestione delle patologie cronico-degenerative, che sono da considerarsi una vera priorità sociosanitaria. Croniche vengono definite «quelle malattie che presentano una o più delle seguenti caratteristiche: sono permanenti, causano e lasciano un'invalidità residua, sono causate da alterazioni patologiche non reversibili, richiedono un addestramento specifico del paziente per la riabilitazione, o possono richiedere un lungo periodo di osservazione, gestione e/o cura» [15]. I motivi che rendono le patologie croniche un elemento di estrema rilevanza per i gestori della sanità sono numerosi.

- L'*elevata prevalenza*: sono spesso correlate all'età e quindi determinate dal progressivo invecchiamento della popolazione.
- La *caratteristica di cronicità*: una volta comparse si mantengono e tendono ad aggravarsi nel tempo.
- La *frequente associazione con stili di vita non corretti*: vita sedentaria, errate abitudini alimentari, abitudine al fumo ecc.
- Il *coinvolgimento di tutti i livelli assistenziali*: dalla medicina del territorio (distretto) fino alla medicina ospedaliera e riabilitativa. Inoltre la mancanza, a volte, di integrazione fra i diversi livelli assistenziali comporta sovrapposizioni di interventi con possibile esecuzione di accertamenti non finalizzati all'esito del paziente e di trattamenti inappropriati.
- L'*impatto sulla qualità di vita*: possono indurre disabilità anche molto gravi, e quindi interferire in varia misura con la capacità lavorativa e la vita relazionale dei pazienti.

La maggioranza delle strutture sanitarie supporta la propria attività decisionale attraverso l'utilizzo di archivi amministrativi preposti alla misurazione degli interventi eseguiti.

- La *disponibilità di soluzioni terapeutiche efficaci* : sono necessari però trattamenti farmacologici di lungo periodo per ottenere sia l'efficacia clinica sia la costo-efficacia, con risultati a volte inferiori alle aspettative sia per una non corretta gestione del trattamento da parte del medico curante sia per la non appropriata aderenza al trattamento da parte dei pazienti.
- I *costi*: il trattamento farmacologico induce significativi costi diretti rappresentando un rilevante capitolo di spesa (**Tab. 1**), ma il giudizio economico andrebbe formulato valutando l'allocazione delle risorse in relazione ai costi evitati dalla riduzione della morbilità.
- La *gestione*: dal punto di vista del governo clinico in generale, la relativa brevità dei singoli mandati dei direttori generali, la contabilità per anno di esercizio, la valutazione del consumo di risorse per voce di costo (farmaci, ricoveri, riabilitazione ecc.) e non per paziente (o per gruppi di pazienti in relazione alle diverse patologie) inducono valutazioni finanziarie finalizzate alla determinazione dei volumi di spesa, e non economiche, orientate alla valutazione dei risultati ottenuti in relazione alle risorse impiegate.

La maggioranza delle strutture sanitarie supporta la propria attività decisionale attraverso l'utilizzo di archivi amministrativi preposti alla misurazione degli interventi eseguiti (per esempio, ricoveri per abitante) e alla contabilizzazione dei fattori di produzione impiegati (per esempio, spesa farmaceutica). Questi strumenti, pur contribuendo alla gestione finanziaria e amministrativa, risultano inadeguati per una valutazione dell'attività assistenziale in funzione dei propri obiettivi (qualità delle prestazioni e accessibilità del servizio) poiché non consentono di ricondurre lo stato di salute della popolazione assistita alle risorse investite per la prevenzione e il trattamento delle malattie. In altre parole, l'assenza di un sistema di attribuzione al paziente degli interventi (prescrizioni farmaceutiche) e delle risorse (spesa farmaceutica) impedisce di associare l'attività assistenziale agli esiti ottenuti (ricoveri ospedalieri) e, conseguentemente, condiziona la possibilità di effettuare una valutazione di appropriatezza dell'allocazione delle risorse, di efficienza dell'attività condotta e di correzione dei processi assistenziali sulla base dei risultati conseguiti. La diffusione di una cultura "trasversale" della salute presenta molteplici benefici per il paziente-cliente:

- tale approccio *pone il paziente al centro dei processi sanitari*. Non è in effetti concepibile parlare di programmi di gestione trasversali della salute senza che questi siano fondati su una dettagliata analisi della popolazione relativamente alle caratteristiche patologiche considerate. Tale approccio induce un'immediata maggiore attenzione sul soggetto "paziente", anche potenziale, con probabili ricadute indirette positive nei momenti specifici di interazione con il sistema sanitario e anche con strutture al di fuori di esso;
- una cultura trasversale della salute consente di *integrare nel momento specificamente "sanitario" i momenti sociali* che costituiscono il sottofondo dell'evoluzione patologica, favorendo così lo sviluppo di attività preventive, a monte, e di gestione della lungodegenza, a valle, integrate con il momento della cura.

L'ultimo elemento che si vuole qui porre in risalto è l'effetto positivo, in termini di efficacia nell'attività corrente, di una maggiore comunicazione e integrazione tra i vari attori sanitari coinvolti in programmi trasversali. L'aziendalizzazione ha reso le relazioni fra direttori generali e clinici non sempre ottimali. Un'attività sanitaria equa ed efficiente in una realtà di risorse limitate dovrebbe indurre i medici a prestare attenzione nell'uso di risorse per il singolo paziente e a considerare le problematiche di popolazione, e i direttori generali a prestare attenzione al singolo paziente e agli esiti clinici, per operare insieme scelte motivate e appropriate per la domanda di salute. La presenza di una solida base conoscitiva dei bisogni della popolazione e dei risultati ottenuti con le risorse investite nell'ambito di un'Azienda Sanitaria potrebbe facilitare il dialogo, partendo dall'entità del budget e dalla sua allocazione nei vari servizi e valutando, alla luce delle priorità epidemiologiche ma anche dell'esperienza operativa locale dei vari professionisti attivi nei diversi servizi, quali benefici sanitari misurabili si possano conseguire aumentando, mantenendo, riducendo o riallocando le risorse disponibili nei servizi che compongono la struttura e l'organizzazione di un Servizio Sanitario (o eventualmente in nuovi servizi che devono essere resi operativi) [16,17].

Conclusioni

La ricerca del bilanciamento fra uno sviluppo ulteriore del SSN, che necessariamente comporta l'allargamento dei suoi obiettivi, e la contestuale esigenza di alleggerire l'onere finanziario che esso determina nel contesto macroeconomico nazionale appare quanto mai complessa e comporta scelte politiche difficili e controverse. Il cuore del problema, quindi, non consiste esclusivamente nella formula organizzativa e/o di remunerazione delle prestazioni, se non nella misura in cui la struttura influenza il comportamento e le logiche con cui il sistema viene gestito.

L'ottica vincente nella gestione dei processi di generazione del valore in sanità è strettamente connaturata a competenze e informazioni in grado di valutare il *trade off* fra diverse tipologie possibili di tecnologie sanitarie. La corretta valutazione del fabbisogno e lo spostamento delle risorse sulle fasi più efficaci del processo di generazione del valore non possono che basarsi su una profonda conoscenza delle esigenze della popolazione e degli esiti sanitari.

Bibliografia

- [1] Nordhouse W. The health of nations: the contribution of improved health to living standard. In: Moss M (ed). The measurement of economic and social performance. New York, NY: Columbia University Press for National Bureau of Economic Research, 2003.
- [2] Suhrcke M, McKee M, Sauto Arce R, Tselos S, Mortensen J. The contribution of health to the economy in the European Union. Brussels: European Commission, 2005.
- [3] Klein R. Big bang health care reform – does it work? The case of Britain's 1991 National Health Service reforms. *Milbank Q* 1995;73(3):299-337.
- [4] Linder FE, Grove RD. Vital statistic rates in the United States 1900-1940. Washington, DC: US Government Printing Office, 1943.
- [5] Peters KD, Kochanek KD, Murphy SL. Deaths: final data for 1996. *Natl Vital Stat Rep* 1998;47(9):1-100.
- [6] Relman AS. Assessment and accountability: the third revolution in medical care. *N Engl J Med* 1988;319(18):1220-2.
- [7] Epstein RS, Sherwood LM. From outcomes research to disease management: a guide for the perplexed. *Ann Intern Med* 1996; 124(9):832-7.
- [8] Roper WL, Winkenwerder W, Hackbarth GM, Krakauer H. Effectiveness in health care. An initiative to evaluate and improve medical practice. *N Engl J Med* 1988;319(18):1197-202.
- [9] Delamothe T. Using outcomes research in clinical practice. *BMJ* 1994;308(6944):1583-4.
- [10] Wennberg JE. Outcomes research, cost containment, and the fear of health care rationing. *N Engl J Med* 1990;323(17):1202-4.
- [11] Ellwood PM. Shattuck lecture – outcomes management. A technology of patient experience. *N Engl J Med* 1988;318(23): 1549-56.
- [12] Black N. Developing high quality clinical databases. *BMJ* 1997;315(7105):381-2.
- [13] Black N, Payne M. Improving the use of clinical databases. *BMJ* 2002;324(7347):1194.
- [14] Black N. High-quality clinical databases: breaking down barriers. *Lancet* 1999;353(9160):1205-6.
- [15] Dictionary of health services management. 2nd Ed. Owing Mills, MD: National Health Publishing, 1982.
- [16] Mitton C, Peacock S, Donaldson C, Bate A. Using PBMA in health care priority setting: description, challenges and experience. *Appl Health Econ Health Policy* 2003;2(3):121-7.
- [17] Ruta D, Mitton C, Bate A, Donaldson C. Programme budgeting and marginal analysis: bridging the divide between doctors and managers. *BMJ* 2005;330(7506):1501-3.

I farmaci generici e la bioequivalenza

Andrea Mezzetti, Alessandro Allegrini *

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara

PAROLE CHIAVE

Farmaco generico
AIC
Bioequivalenza
Biodisponibilità

Sommario

SCOPO DELLO STUDIO Il presente articolo intende far luce sulle prospettive offerte da quella categoria di farmaci che vengono definiti "generici" o più propriamente "equivalenti".

METODO Il test di bioequivalenza per l'immissione in commercio di un farmaco generico è regolamentato da linee guida emanate da agenzie (EMA, FDA) che stabiliscono come pianificare ed eseguire uno studio di bioequivalenza e come interpretare il risultato ottenuto.

RISULTATI L'immissione in commercio dei farmaci generici permette l'abbassamento dei prezzi e quindi un risparmio per l'utenza, ma anche un contenimento della spesa sanitaria nazionale. La qualità di un farmaco generico viene assicurata da uno studio di bioequivalenza condotto su un numero limitato di volontari. A tutela della sicurezza del cittadino vi sono inoltre agenzie regolatorie che hanno il compito di vigilare sui dossier presentati dai produttori dei generici che vogliono introdursi nel mercato farmaceutico.

CONCLUSIONI Attualmente in Italia la diffusione dei farmaci generici è ancora limitata, soprattutto se ci si rapporta agli altri Paesi europei. Il rispetto e il controllo degli aspetti regolatori che garantiscono un prodotto di fatto equivalente a quello già in commercio, nonché una campagna di informazione e sensibilizzazione, permetteranno l'allargamento di quella fascia di utenza che già oggi si è avvicinata alla scelta del farmaco generico.

Introduzione

Con la scadenza del brevetto si è aperta una forte competizione nella produzione dei farmaci generici, caratterizzata anche da una significativa riduzione dei prezzi. La corsa al generico dipende, anche, dalla relativa scarsità di molecole nuove e realmente innovative. Si stima, infatti, che oltre un quarto del mercato farmaceutico attuale sia sostenuto, ancora, da prodotti entrati in commercio più di 20 anni fa. Pertanto, molecole ancora ampiamente prescritte, non più protette dal brevetto, possono essere commercializzate come farmaci generici a prezzi decisamente più bassi ma pur sempre remunerativi per il produttore.

Recentemente (Legge 26 luglio 2005, n. 149) il farmaco "generico" è stato ridefinito "medicinale equivalente" per sottolineare che il prodotto venduto con questa denominazione è a tutti gli effetti un farmaco che non dovrebbe differire, sostanzialmente, in termini quali-quantitativi dal prodotto di riferimento.

Che cos'è un farmaco generico o medicinale equivalente

L'espressione con cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce il farmaco generico, ovvero "interchangeable multisource pharmaceutical product", rappresenta molto bene la natura del prodotto, che dovrebbe essere una copia e pertanto "intercambiabile" con una specialità medicinale originale (originatore, riferimento) che ha perduto il brevetto, cioè i diritti di esclusiva sul prodotto posseduti dall'azienda farmaceutica innovatrice o scopritrice. La perdita del brevetto, com'è noto, permette la produzione del generico a qualsiasi impresa.

* Corrispondenza:

Prof. Andrea Mezzetti, Fondazione Università "G. D'Annunzio", Centro per lo Studio dell'Invecchiamento – Centro di Ricerca Clinica, via dei Vestini 31, 66100 Chieti Scalo (CH), e.mail: mezzetti@unich.it

Teoricamente il generico puro dovrebbe essere commercializzato senza un marchio definito, ma utilizzando la “Denominazione Comune Internazionale” (DCI).

Questo evento determina un cambiamento radicale nel mercato farmaceutico in quanto dalla specialità, coperta da brevetto, prodotta da una sola azienda si passa a un farmaco generico, prodotto potenzialmente da un numero illimitato di imprese. Ciò comporta una caduta del prezzo, con un netto risparmio da parte dello Stato. Infatti, le aziende produttrici di generici non devono affrontare i costi, sempre più elevati, necessari per la ricerca e lo sviluppo di un prodotto innovativo, pertanto possono concentrarsi sull'efficienza dei processi produttivi e offrire al mercato un “farmaco copia” a un prezzo decisamente inferiore e, quindi, competitivo.

Teoricamente il generico puro dovrebbe essere commercializzato senza un marchio definito, ma utilizzando la “Denominazione Comune Internazionale” (DCI). In realtà esistono tre categorie di farmaci generici:

- generici *branded* o “genericato”, ovvero copie di specialità farmaceutiche recanti un proprio marchio distintivo;
- generici *semibranded* commercializzati sotto la DCI (principio attivo) seguita dal nome del produttore;
- generici “puri”, o *unbranded*.

I farmaci generici costano mediamente il 20% circa meno dei farmaci equivalenti non generici. L'attuale normativa italiana incentiva la scambiabilità tra il prodotto originatore e quello equivalente rimborsando al farmacista il prezzo del farmaco equivalente anziché quello del prodotto di riferimento. Solo qualora il medico esprima, chiaramente, sulla prescrizione la non sostituibilità con l'equivalente, il paziente potrà avere il farmaco “griffato”, ma dovrà comunque versare la quota eccedente rispetto a quanto rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale.

Le esperienze maturate negli altri Paesi europei hanno messo in luce come la diffusione del generico sia direttamente correlata al coinvolgimento concreto dei principali attori del sistema. I metodi di incentivazione al commercio del generico etico fanno leva, sostanzialmente, sulle seguenti figure:

- le aziende, attraverso i meccanismi di rimborso;
- i medici, responsabilizzandoli sulle scelte prescrittive;
- i farmacisti, prevedendo, contestualmente alla possibilità di esercitare il diritto di sostituzione, margini adeguati in caso di dispensazione generica.

La **Tab. 1** riporta l'elenco delle leggi che regolano la materia in Italia, prodotte dal 1996 a oggi.

Tabella 1
Normativa italiana
sul farmaco generico
dal 1996 al 2007

1996 Legge n. 425	<ul style="list-style-type: none"> • Definizione di farmaco generico • Obbligo di una riduzione di prezzo di almeno il 20% rispetto al farmaco <i>branded</i>
1999 Circolare MinSan	<ul style="list-style-type: none"> • I generici sono esclusi dallo sconto sul ticket lordo dovuto dai farmacisti al Servizio Sanitario Nazionale
2001 Legge n. 405	<ul style="list-style-type: none"> • Il rimborso per i farmaci fuori brevetto è fissato al prezzo del generico più basso • Il medico può imporre la non sostituibilità • Il farmacista informa il paziente e consegna il prodotto al prezzo più basso • La differenza per i prodotti non a prezzo di rimborso è a carico del paziente
2002 Legge n. 178	<ul style="list-style-type: none"> • Il rimborso per farmaci fuori brevetto è al prezzo più basso, anche di farmaci non generici
2005 Legge n. 149, Decreto Bersani	<ul style="list-style-type: none"> • Obbligo di sostituzione anche per la classe C • Sconto su SOP (farmaci senza obbligo di prescrizione) e OTC (farmaci da banco) fino al 20% • Definizione di farmaco equivalente
2006 DL n. 219	<ul style="list-style-type: none"> • Recepimento del codice comunitario
2007 Legge Finanziaria	<ul style="list-style-type: none"> • Liberalizzazione dello sconto per farmaci OTC e SOP

Bioequivalenza, biodisponibilità ed equivalenza terapeutica

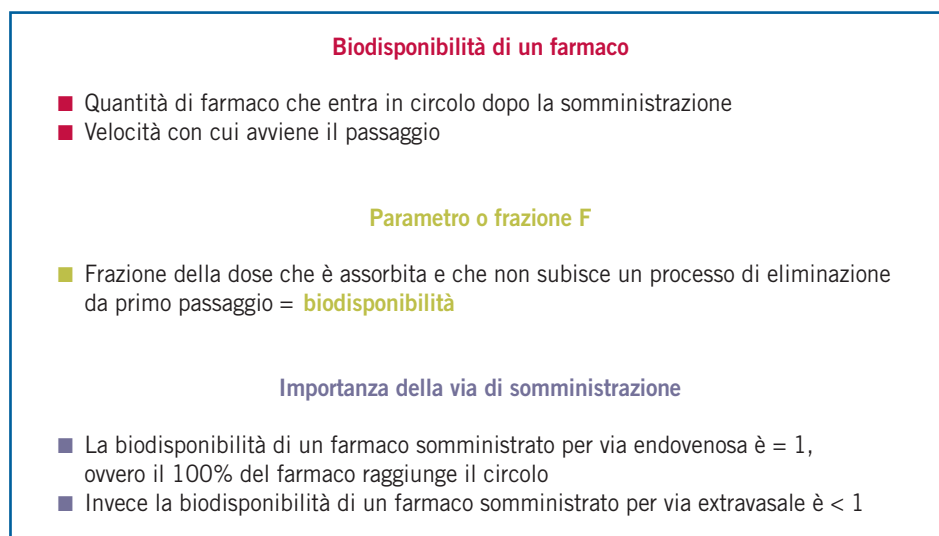
Per i farmaci generici non è richiesto di replicare trial su popolazioni numerose, come avviene quando si sviluppano prodotti originali o innovatori. Infatti, sia l'efficacia sia la sicurezza del prodotto sono già state testate in studi clinici e in molti anni di farmacovigilanza successivi all'immissione in commercio dell'originatore. Pertanto, si ricorre al test di bioequivalenza.

- Due prodotti farmaceutici sono *bioequivalenti* quando i loro profili di concentrazione-tempo, ottenuti somministrando la stessa dose, sono talmente simili che è alquanto improbabile possano produrre differenze rilevanti in termini di effetto terapeutico e/o di effetti collaterali, ovvero hanno lo stesso profilo costo/beneficio.

Deve però essere chiaro che il generico, per essere intercambiabile, deve essere realmente bioequivalente alla specialità di riferimento.

È importante sottolineare che i test di bioequivalenza non utilizzano parametri clinici, ma confrontano soltanto la biodisponibilità sistemica dei due prodotti (Fig. 1).

Figura 1
Il concetto di biodisponibilità



Ciò che viene determinato è l'equivalenza media di due farmaci con un profilo di biodisponibilità simile. In genere si utilizzano tre parametri: l'area sotto la curva (AUC), la concentrazione massima di picco (C_{max}) e il tempo di picco massimo (t_{max}).

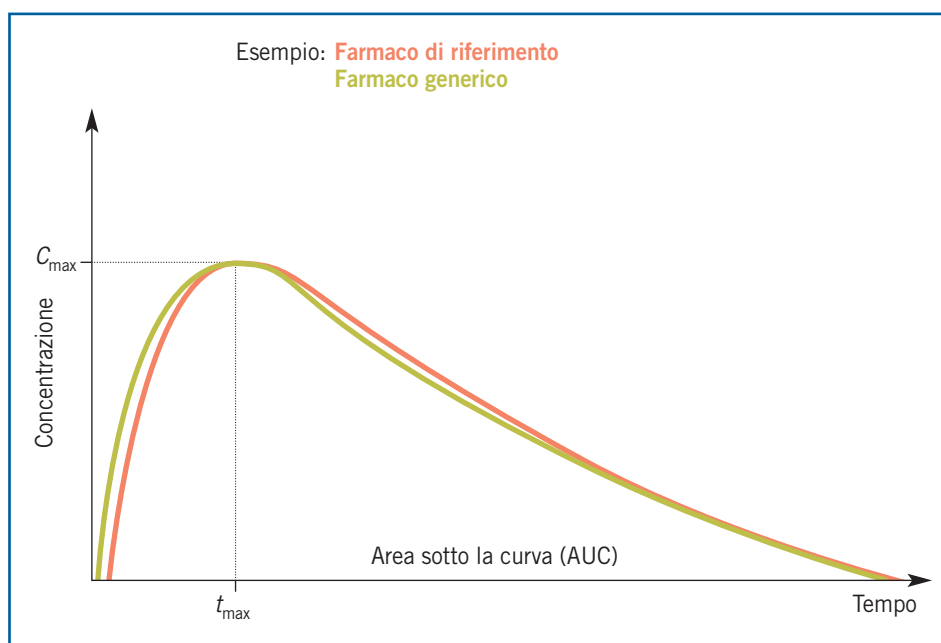
La linea guida CPMP/EWP/QWP/1401/98. *Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence* stabilisce che l'equivalenza terapeutica è presunta sulla base di una bioequivalenza media compresa in un intervallo di accettabilità di 0,8-1,25 se si considerano la media dell'AUC della formulazione testata e quella del farmaco di riferimento (il 90% dell'intervallo di confidenza, IC, per la misura della biodisponibilità relativa deve trovarsi entro l'intervallo di accettabilità 0,8-1,25). Questo intervallo (0,8-1,25) è legato alla variabilità individuale della popolazione su cui si effettua lo studio (Fig. 2).

La domanda che molti si pongono davanti alla proposta di un farmaco generico è: chi garantisce la qualità del prodotto, ovvero che il prodotto non cambi al variare del produttore? La qualità può essere garantita soltanto da una corretta esecuzione delle prove di bioequivalenza. L'azienda produttrice di un generico, per ottenere l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) dal Ministero della Salute, deve presentare studi che documentino l'esistenza della bioequivalenza tra il proprio prodotto copia e il medicinale "griffato".

Bioequivalenza significa che due farmaci (generico e originatore) devono avere esattamente lo stesso comportamento, una volta introdotti nell'organismo, in termini sia qualitativi che quantitativi. È importante sottolineare che, affinché si verifichino queste condizioni, non è sufficiente che la quantità di principio attivo sia identica, o che gli eccipienti utilizzati nella formulazione dei due prodotti siano i medesimi, ma occorre

Figura 2

Due prodotti farmaceutici sono bioequivalenti se i loro profili di concentrazione-tempo, ottenuti somministrando la medesima dose molare, ovvero la loro biodisponibilità, sono sovrapponibili a tal punto che i loro effetti clinici possono essere considerati essenzialmente gli stessi



oltresì accertare l'assenza di impurità (prodotti chimici formati durante o dopo la lavorazione, diversa cristallizzazione di uno dei componenti attivi ecc.). Basta, quindi, una piccola differenza nella chimica del prodotto perché l'assorbimento del medicinale o la sua efficacia si modifichino. Il cambiamento, al di là della perdita di efficacia, potrebbe anche manifestarsi con un aumento della tossicità del farmaco.

Occorre poi segnalare il problema particolare dei farmaci con "indice terapeutico basso" (antiepilettici, anticoagulanti, psicoanalitici, antiaritmici ecc.), ovvero prodotti poco maneggevoli relativamente al dosaggio, caratterizzati da un complesso rapporto tra farmacocinetica e farmacodinamica e/o da un'elevata variabilità nella farmacocinetica. In questi casi, un test classico di bioequivalenza potrebbe non essere sufficiente a rilevare differenze di efficacia e tollerabilità tra l'originatore e la copia. Esistono, tuttavia, altri metodi di confronto più adeguati, come gli studi di bioequivalenza individuale (entro soggetto), in cui si valuta in quale percentuale i singoli soggetti rispondono in modo equivalente al generico e all'originatore, oppure l'impiego di limiti di accettabilità più ristretti. La biodisponibilità individuale rappresenta anche il criterio ideale per poter sostituire due formulazioni nel corso di una terapia senza alterare il profilo terapeutico né la sicurezza ottenuti con la prima formulazione.

Infine, si ricorda il caso delle forme farmaceutiche non convenzionali, per esempio quelle a cessione modificata. In presenza di tali formulazioni si deve prestare una maggiore attenzione alle caratteristiche biofarmaceutiche del prodotto e adottare una certa cautela nella sostituzione con il generico. In questi casi la normativa, oltre a esigere che il prodotto equivalente abbia identica formulazione, richiede che la bioequivalenza sia verificata sia a digiuno sia dopo un pasto standardizzato, in genere ricco in lipidi, che va assunto almeno 30 minuti prima della somministrazione del farmaco. È noto, infatti, che in presenza di formulazioni a rilascio modificato il pasto può favorire una rapida liberazione del prodotto, con conseguente veloce e prematura salita della concentrazione del farmaco nel sangue.

Data l'estrema complessità della materia, è di fondamentale importanza che l'autorità regolatoria svolga accurati controlli per scongiurare frodi e assicurare che tutto il processo, dalla produzione del generico fino ad arrivare alla bioequivalenza, sia condotto seguendo le norme di buona pratica dettate dalle leggi nazionali e internazionali (Tab. 2). Altro problema da non sottovalutare è rappresentato dal farmaco di riferimento. Infatti, la bioequivalenza deve sempre essere verificata con l'originatore, e non con una sua copia: questo per impedire che si usino prodotti di riferimento diversi. La bioequivalenza non è una proprietà transitiva, quindi non è certo che un prodotto bioequivalente rispetto a una copia lo sia anche nei confronti del farmaco originatore.

La biodisponibilità individuale rappresenta anche il criterio ideale per poter sostituire due formulazioni nel corso di una terapia senza alterare il profilo terapeutico né la sicurezza ottenuti con la prima formulazione.

Tabella 2
Regole per un corretto studio
di bioequivalenza

- Disegno cross-over, con randomizzazione e wash-out adeguato tra i due periodi di trattamento
- Digiuno di 10 ore prima della somministrazione
- Somministrazione con quantità standard di liquidi (almeno 150 mL)
- Standardizzazione dell'attività fisica e della postura
- Astensione dai liquidi per 2 ore e dal cibo per 4 ore; standardizzazione dell'alimentazione (evitare alcol e alcuni succhi di frutta)
- Prelievi ematici raccolti per almeno 3 emivite dopo la distribuzione
- Selezione dei volontari (il numero dei volontari viene determinato sulla base delle caratteristiche farmacocinetiche del principio attivo e non dovrebbe mai essere < 12): preferibilmente non fumatori, di ambo i sessi, età 18-55 anni, indice di massa corporea normale

Il mercato dei generici in Italia

In Italia il mercato dei generici stenta a decollare, nonostante la presenza di una pluralità di aziende interessate a concorrere in tale segmento.

La mancanza di fiducia nel pubblico dipende soprattutto da una naturale diffidenza verso il prodotto "non griffato", ma anche dalle minori garanzie percepite sulla qualità rispetto all'originale. A disorientare il paziente hanno fortemente contribuito alcuni dati pubblicati di recente, che denunciavano la presenza in commercio di farmaci chiaramente inequivalenti. Occorre tuttavia ricordare che, soprattutto negli ultimi anni, le agenzie regolatorie controllano accuratamente che il dossier presentato dai produttori sia conforme alle linee guida, ovvero che il generico abbia gli stessi requisiti di qualità farmaceutica dell'originatore e che i due prodotti siano effettivamente bioequivalenti in termini di farmacocinetica. Quando un generico arriva in farmacia, quindi, significa che il Ministero della Salute ha già accertato che il suo comportamento è perfettamente sovrapponibile a quello del medicinale di riferimento.

La limitata dimensione delle aziende italiane, e la conseguente impossibilità di competere con le grandi multinazionali con prodotti innovativi, costituisce una buona premessa per lo sviluppo di imprese che producono generici nel nostro Paese.

Altro importante aspetto per rassicurare il cittadino sulla qualità del generico consiste nell'effettuare, attraverso i Nuclei Antisofisticazioni e Sanità dell'Arma dei Carabinieri (NAS), frequenti controlli a campione sui lotti dei generici con successiva analisi da parte di laboratori specializzati dell'Istituto Superiore di Sanità. Se, da un lato, l'immissione in commercio del prodotto generico si traduce in un significativo risparmio, è necessario, dall'altro, che tale risparmio non vada a detrimento della qualità e quindi della salute del paziente. Infatti, la logica di un mercato sempre più complesso e caotico può favorire l'immissione in commercio di prodotti a basso prezzo, ma anche di bassa qualità. Lo Stato dovrebbe utilizzare almeno una parte dei fondi derivanti da questo risparmio per sostenere una politica di controlli rigorosi.

I medici e i farmacisti devono vigilare sulla qualità, i primi rilevando eventuali anomalie negli effetti clinici dei farmaci generici, i secondi richiedendo alle aziende fornitrici tutte le informazioni necessarie per valutare la qualità del prodotto e la sua sicurezza, senza lasciarsi abbagliare dalla logica del mercato e dall'opportunità di incrementare i guadagni. In particolare, qualora un medico noti un insuccesso terapeutico attribuibile a un generico, è giusto, come ha richiamato l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che segnali il problema, anche se, soprattutto nelle malattie croniche, non è facile distinguere fra sintomi dovuti alla progressione della malattia e reazioni avverse ai farmaci. In ogni caso in Italia, seppur con difficoltà, il farmaco generico/equivalente è ormai una realtà avviata verso un trend positivo. Anche se siamo ancora lontani dalle medie europee, è possibile registrare una fase di sviluppo del mercato. Il rispetto rigoroso delle regole, accanto a una migliore informazione, farà raggiungere in breve tempo al prodotto generico/equivalente i livelli di vendita degli altri Paesi europei.

Lo Stato dovrebbe utilizzare almeno una parte dei fondi derivanti da questo risparmio per sostenere una politica di controlli rigorosi.

Bibliografia di riferimento

- [1] CPMP/EWP/QWP/1401/98. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/140198en.pdf>
- [2] EMEA/CHMP/EWP/40326/2006. Questions & answers on the bioavailability and bioequivalence guideline. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/4032606en.pdf>
- [3] Versantvoort C, Maliepaard M, Lekkerkerker F. Generics: what is the role of registration authorities. *Neth J Med* 2008;66(2):62-6.
- [4] Diletti E, Hauschke D, Steinijans VW. Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991;29(1):1-8.
- [5] Wiecek A, Mikhail A. European regulatory guidelines for biosimilars. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(Suppl 5):v17-20.
- [6] Haidar SH, Davit B, Chen ML, et al. Bioequivalence approaches for highly variable drugs and drug products. *Pharm Res* 2008;25(1):237-41.
- [7] Chen ML, Patnaik R, Hauck WW, Schuirmann DJ, Hyslop T, Williams R. An individual bioequivalence criterion: regulatory considerations. *Stat Med* 2000;19(20):2821-42.

Commento di Alberico L. Catapano

L'articolo di Andrea Mezzetti e Alessandro Allegrini affronta argomenti di grande rilevanza, che devono far riflettere su un corretto approccio all'utilizzo dei farmaci generici. Ritengo utile portare all'attenzione dei colleghi le seguenti riflessioni.

- Fatto salvo che i farmaci *off patent* costituiscono una risorsa per i pazienti, i medici e il Sistema Sanitario Nazionale, gli stessi vanno obiettivamente inquadrati in un processo che non li veda protagonisti solo per il raggiungimento di obiettivi economici (risparmio), ma anche in un processo virtuoso che consenta di investire i risparmi ottenuti nella valutazione e commercializzazione di farmaci innovativi, senza quindi pensare a una riduzione della spesa ma, piuttosto, a un suo riequilibrio in funzione di un corretto accesso dei pazienti a farmaci innovativi.
- Il controllo della qualità è un diritto-dovere del Sistema Sanitario Nazionale. Risorse e personale adeguati devono essere utilizzati, e sanzioni certe stabilite, per una verifica dei prodotti sia *branded* sia *unbranded* al fine di una corretta apertura del mercato.
- Non sempre, all'interno di una classe farmacologica, il farmaco *off patent* ha la stessa efficacia dei suoi congeneri *branded*. Si tratta del concetto di "intensità di terapia", che deve essere applicato correttamente in funzione delle caratteristiche del paziente. Il medico non può e non deve essere chiamato a utilizzare un certo tipo di farmaco in una percentuale predefinita di pazienti, bensì deve essere sollecitato a usare i farmaci in modo da ottenere i risultati migliori possibili in termini di efficacia e tollerabilità. Per esempio, un farmaco *off patent* che riduce i livelli di colesterolo LDL del 30% è un'eccellente risorsa per il medico in soggetti che presentano obiettivi terapeutici raggiungibili con una riduzione entro questo valore, ma non può di certo essere ottimamente impiegato in pazienti nei quali l'obiettivo terapeutico richiede una riduzione del colesterolo LDL del 50%.

Tutte queste considerazioni valgono solo per ricordare come in un mercato ancora poco maturo, quale quello dei farmaci *off patent* in Italia, sia opportuno che la rilevanza clinica del farmaco, il suo utilizzo pratico e una saggia politica delle risorse economiche possano favorire pazienti, cittadini e ovviamente lo Stato, anche con risparmi di notevole entità.

La farmacoutilizzazione dei FANS in Italia: analisi critica degli ultimi cinque anni

Fabrizio Ponteggia *

Specialista in Medicina Fisica e Riabilitazione
Docente a contratto, Scuola di Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitazione,
Università degli Studi di Firenze, Università degli Studi di Perugia

PAROLE CHIAVE

FANS
Linee guida
Farmacoprescrizione
Farmacoutilizzazione

Sommario

I farmaci antinfiammatori non steroidei, in relazione alle loro indicazioni e al loro effetto analgesico e antinfiammatorio, sono una delle categorie più prescritte e utilizzate. La prescrizione da parte dei medici e la conseguente utilizzazione da parte dei pazienti di questa classe di farmaci sono state verosimilmente influenzate, negli ultimi anni, da una serie di provvedimenti normativi (perlopiù di carattere restrittivo) e da linee guida (soprattutto riguardanti la terapia dell'osteoartrosi) che saranno descritti in questo articolo.

Introduzione

La prescrizione e, conseguentemente, l'utilizzazione di un farmaco sono subordinate a diversi fattori, alcuni evidenti, stabili e ovvi in una buona pratica clinica, altri meno immediatamente individuabili e in divenire nel tempo. Per quanto riguarda i primi, è basilare che nella prescrizione di un farmaco, quindi anche di un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS), il medico tenga conto della categoria farmaco-terapeutica, delle indicazioni, delle controindicazioni, degli effetti indesiderati, delle precauzioni d'impiego, delle avvertenze e delle interazioni del principio attivo, nonché dell'anamnesi patologica remota e prossima del paziente (incluse reazioni avverse a farmaci), della sua sintomatologia, dell'obiettività clinica e degli accertamenti diagnostici strumentali. Questo articolo descrive i fattori che negli ultimi anni hanno riguardato direttamente e indirettamente, a livello nazionale e internazionale, la prescrizione dei FANS, dal punto di vista scientifico e normativo, influenzandone verosimilmente l'utilizzazione sul piano qualitativo e quantitativo.

Fattori che possono influenzare la prescrizione e l'utilizzazione dei FANS

Per quanto concerne la quantificazione dell'utilizzazione, il *Bollettino d'Informazione sui Farmaci (BIF)*, bimestrale dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), pubblica nel numero di maggio-giugno 2007 [1] una tabella da cui è possibile desumere i 10 principi attivi dei FANS (inibitori selettivi della ciclossigenasi-2, o Coxib, e non selettivi tradizionali) più consumati in Italia nel triennio 2004-2006. Questi sono: nimesulide, diclofenac, ketoprofene, ibuprofene, naproxene, etoricoxib, piroxicam, celecoxib, meloxicam, aceclofenac. Per fornire un ordine di grandezza dell'entità del consumo, in relazione alla classifica sopra descritta, nel 2006 si parte dagli oltre 27 milioni di DDD (acronimo dell'espressione anglosassone *Defined Daily Dose*: dose giornaliera definita) dell'aceclofenac per arrivare agli oltre 388 milioni di DDD della nimesulide. Nel periodo 2004-2006 la nimesulide è stata il FANS più consumato in Italia: nel 2006, per esempio, ne sono stati venduti oltre 25 milioni di pezzi, di cui circa 10 mi-

* Corrispondenza:

Fabrizio Ponteggia, via Tintoretto 7, 05100 Terni, e-mail: rehabtr@tin.it

lioni a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e circa 15 milioni acquistati privatamente [1,2].

Come si può valutare da quanto riportato in **Tab. 1**, le patologie articolari infiammatorie e degenerative sono indicazioni comuni a tutti i principi attivi citati. Nella terapia di queste patologie i FANS sono molto utilizzati, sfruttando sia l'effetto analgesico sia quello antinfiammatorio.

Tabella 1
Indicazioni dei FANS
più consumati in Italia
(dati 2006)

• Nimesulide [3]	Trattamento del dolore acuto Trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa Dismenorrea primaria
• Diclofenac [4]	Affezioni reumatiche infiammatorie e degenerative: artrite reumatoide, spondilite anchilosante; artrosi; reumatismo extrarticolare Stati dolorosi da flogosi di origine extrareumatica o post-traumatica Trattamento sintomatico della dismenorrea primaria
• Ketoprofene [5]	Artrite reumatoide, spondilite anchilosante, gotta acuta, osteoartrosi a varia localizzazione, sciatalgie, radicoliti, mialgie, borsiti, tendiniti, tenosinoviti, sinoviti, capsuliti, contusioni, distorsioni, lussazioni, strappi muscolari, flebiti, tromboflebiti superficiali, linfangiti, affezioni flogistiche dolorose in odontoiatria, otorinolaringoiatria, urologia e pneumologia
• Ibuprofene [6]	Osteoartrosi in tutte le sue localizzazioni, periartrite scapolo-omerale, lombalgie, sciatalgie, radicolo-nevriti, fibrositi, tenosinoviti, miositi, traumatologia sportiva; artrite reumatoide, morbo di Still Come analgesico nella traumatologia accidentale e sportiva Nella pratica dentistica: nei dolori postestrazione e dopo interventi odontostomatologici In ostetricia: nel dolore postepifisiotomico e post-partum In ginecologia: nella prevenzione e nel trattamento della dismenorrea In chirurgia: nel trattamento del dolore postoperatorio In oculistica: nel dolore postoperatorio e nelle forme dolorose di varia eziologia In medicina generale: nel trattamento di emicrania e cefalea
• Naproxene [7]	Artrite reumatoide, osteoartrosi, spondilite anchilosante, artropatie gottose e varie forme di reumatismo extrarticolare

È stato calcolato che l'uso dei FANS è attribuibile per il 50% a pazienti affetti da osteoartrosi [8]; inoltre i FANS sono la prima scelta dei medici di medicina generale nel trattamento delle patologie muscolo-scheletriche (70% dei casi) [9]. I FANS, come si è detto, vengono impiegati sia a scopo analgesico sia a scopo antiflogistico: non bisogna dimenticare, infatti, che anche in una patologia degenerativa articolare una parte più o meno preponderante della sintomatologia può derivare da manifestazioni infiammatorie quali borsiti, panniculiti, sinoviti.

L'impiego dei FANS nel trattamento della gotta [10] e dell'artrosi di ginocchio [11], anca [12] e mano [13] è stato codificato nelle linee guida pubblicate su *Annals of the Rheumatic Diseases*, organo ufficiale della European League Against Rheumatism (EULAR). In queste linee guida, oltre al concetto di minima dose efficace, è importante sottolineare la descrizione di un approccio multifattoriale alla patologia, includendo oltre al trattamento farmacologico anche le norme comportamentali, le ortesi, la terapia fisica, l'esercizio terapeutico e la chirurgia ortopedica; ciò perché il ricorso razionale e appropriato, sequenziale o contemporaneo, a ogni possibilità terapeutica in relazione alla patologia da trattare, deciso conseguentemente ai momenti fondamentali della professione medica (anamnesi familiare e patologica remota e prossima, esame obiettivo, diagnostica per immagini), può consentire di limitare nel tempo e nel dosaggio la somministrazione di farmaci eliminando o minimizzando il rischio, per frequenza e intensità, di insorgenza di reazioni avverse.

In merito a ciò un aspetto caratteristico della classe dei FANS è la presenza, per lo stesso principio attivo, di formulazioni che prevedono un dosaggio prescrittivo e di altre con dosaggi OTC (acronimo dell'anglosassone *Over The Counter*, dette anche "da banco" o

L'impiego dei FANS nel trattamento della gotta e dell'artrosi di ginocchio, anca e mano è stato codificato nelle linee guida pubblicate su Annals of the Rheumatic Diseases, organo ufficiale della European League Against Rheumatism (EULAR).

“Senza Obbligo di Prescrizione”, SOP). Questa situazione può complicare la pratica medica in quanto permette al paziente di assumere farmaci in regime OTC e, potenzialmente, di raggiungere dosaggi da prescrizione: ciò può rappresentare una difficoltà nell'esecuzione di un'anamnesi accurata e nella prescrizione di una terapia non dannosa, anche perché spesso il paziente banalizza la formulazione (e il nome commerciale) non citandola tra i farmaci assunti.

Alcune delle linee guida europee sopra citate sono state poi oggetto di due *consensus conferences* (quelle riguardanti il ginocchio [8] e l'anca [9] tra esperti italiani, pubblicate su *Reumatismo*, organo ufficiale della SIR, Società Italiana di Reumatologia) per valutarne l'accettabilità e l'adattabilità alla situazione nazionale e proporre eventuali modifiche del testo; di seguito sono riportate le raccomandazioni riguardanti i FANS incluse nelle linee guida suddivise per patologia.

Gotta

La raccomandazione n. 4 (su un totale di 12) dell'EULAR, pubblicata nel 2006, afferma: “La colchicina orale e/o i FANS sono gli agenti di primo impiego per il trattamento sistemico della gotta acuta. In assenza di controindicazioni il FANS è un'opzione conveniente e ben accettata”. La commissione dell'EULAR stila anche un elenco di 9 problematiche da investigare con ricerche future. Il primo punto riguarda i FANS: “La dose ottimale di farmaco (FANS o colchicina) e la durata (e se queste devono variare in presenza di manifestazioni cliniche, come per esempio i tofi) per la profilassi degli attacchi acuti, quando si inizia un trattamento per abbassare il livello di urati, devono essere determinate”.

Artrosi del ginocchio

La *consensus* italiana [8] sulle raccomandazioni dell'EULAR del 2003 [11] per il trattamento dell'artrosi del ginocchio, pubblicata nel 2004, conferma il testo approvato in sede europea per la raccomandazione n. 6 (su un totale di 10): “I FANS vanno presi in considerazione nei pazienti che non rispondono al paracetamolo. Nei pazienti con rischio gastrointestinale dovranno essere utilizzati i Coxib oppure i FANS non selettivi associati a gastroprotettori di provata utilità”. Tra i punti da approfondire in futuro (enunciato n. 6 su un totale di 10) “la valutazione più attenta degli effetti dei nuovi Coxib e il loro posizionamento”.

Artrosi d'anca

Come già successo nel caso del ginocchio, la *consensus* italiana del 2006 [9] non modifica quanto pubblicato dall'EULAR nel 2005 [12] riguardo all'uso dei FANS (raccomandazione n. 5 su un totale di 10) nel trattamento dell'artrosi d'anca. Il testo afferma: “I FANS, alle minori dosi efficaci e per il più breve tempo possibile, devono essere presi in considerazione in associazione o in alternativa nei pazienti che non rispondono al paracetamolo. Nei pazienti con rischio gastrointestinale, dovranno essere utilizzati i FANS non selettivi associati a gastroprotettori oppure gli inibitori selettivi delle Cox-2 (Coxib)”. Nei 10 punti che gli esperti stabiliscono di dover approfondire in futuro non vi sono riferimenti specifici ai FANS.

Artrosi della mano

Nel 2007 l'EULAR ha pubblicato anche le linee guida per il trattamento dell'artrosi della mano [13]. La raccomandazione che riguarda i FANS è la n. 8 (su un totale di 11): “I FANS orali dovrebbero essere usati alla dose minima efficace e per il più breve tempo possibile in pazienti che non rispondono adeguatamente al paracetamolo. Le necessità del paziente e la sua risposta al trattamento dovrebbero essere rivalutate periodicamente. Nei pazienti con rischio gastrointestinale aumentato, dovrebbero essere utilizzati i FANS non selettivi associati a gastroprotettori oppure gli inibitori selettivi delle Cox-2 (Coxib). In pazienti con aumentato rischio cardiovascolare i Coxib sono controindicati e i FANS non selettivi dovrebbero essere usati con cautela”. Tra gli 8 argomenti elencati per futuri approfondimenti, al punto 7 si propone di “valutare e comparare l'efficacia e la sicurezza, sia a breve che a lungo termine, del paracetamolo, degli oppioidi deboli e dei FANS orali”.

L'analisi delle raccomandazioni sulla terapia e dei futuri indirizzi di ricerca riguardanti i FANS, sopra riportati, suggerisce alcune riflessioni:

- nelle linee guida sul trattamento dell'artrosi d'anca (2005) [12] e della mano (2007) [13] pubblicate dall'EULAR, successivamente a quelle del ginocchio (2003) [11], compare il richiamo all'utilizzo dei FANS alla minima dose efficace e per il più breve tempo possibile;
- nella raccomandazione per la terapia della mano (2007) [13] vengono inclusi anche la controindicazione all'uso dei Coxib e il richiamo alla cautela nell'utilizzo dei FANS non selettivi nei pazienti con aumentato rischio cardiovascolare;
- da sottolineare anche che, nei punti da approfondire in futuro, gli esperti indicano esplicitamente solo nelle linee guida più recenti (quelle sulla mano, pubblicate nel 2007 [13]) la necessità di studi su efficacia e sicurezza per tutti i farmaci (paracetamolo, oppioidi deboli, FANS).

Le attente valutazioni dei pazienti (sintomatologia, anamnesi, obiettività clinica, esami strumentali, terapie pregresse e in corso), unite a una terapia prescritta scrupolosamente per posologia e durata, permettono al medico di diminuire l'incidenza degli eventi avversi

Tutti i FANS, come gli altri farmaci in generale, presentano un rischio associato al loro utilizzo: è importante sottolineare che le attente valutazioni dei pazienti (sintomatologia, anamnesi, obiettività clinica, esami strumentali, terapie pregresse e in corso), unite a una terapia prescritta scrupolosamente per posologia e durata, permettono al medico di diminuire l'incidenza degli eventi avversi.

L'evoluzione delle raccomandazioni è evidente anche nelle linee guida della Osteoarthritis Research International Society (OARSI), pubblicate quest'anno [14] su *Osteoarthritis and Cartilage* (organo della stessa OARSI e della International Cartilage Repair Society, ICRS), per il trattamento dell'artrosi d'anca e del ginocchio: la raccomandazione n. 14, su un totale di 25, afferma: "Nei pazienti con artrosi sintomatica di ginocchio o d'anca, i FANS dovrebbero essere utilizzati alla dose più bassa possibile e l'uso prolungato dovrebbe essere, se possibile, evitato. In pazienti con rischio gastrointestinale aumentato possono essere considerati i Coxib o i FANS non selettivi associati a un inibitore della pompa protonica o a misoprostolo per la gastroprotezione, ma tutti i FANS, sia Coxib sia non selettivi, dovrebbero essere impiegati con cautela in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare". Queste linee guida sono meno conosciute in Italia rispetto a quelle dell'EULAR [11,12], sia perché più recenti, sia perché quelle europee sono state oggetto delle *consensus* italiane (con partecipazione anche della Società Italiana di Medicina Generale, SIMG) con conseguenti traduzione e divulgazione tra i medici mediante lo svolgimento di meeting per l'educazione continua in medicina.

In tema di appropriatezza nella prescrizione farmacologica da parte dei medici e nell'assunzione dei FANS da parte dei pazienti, è interessante ricordare che nel 2008 l'EULAR ha pubblicato le raccomandazioni sul trattamento della fibromialgia [15] non includendo l'uso dei FANS. Tale indicazione è sicuramente corretta in caso di accurata diagnosi differenziale che attribuisca alla fibromialgia la totalità della sintomatologia riferita dal paziente; a volte, però, esistono anche condizioni flogistiche associate (borsiti, tenosinoviti) che giustificano l'impiego dei FANS diminuendo percentualmente la sintomatologia per la componente non di pertinenza della fibromialgia.

L'aggiornamento dei medici e la conseguente eventuale modifica delle prescrizioni riguardanti la terapia farmacologica, e quindi la farmacoutilizzazione, non derivano solo da Società scientifiche nazionali o internazionali, come sopra descritto, ma anche da organismi governativi come l'AIFA.

Questa Agenzia, oltre alla pubblicazione periodica del *BIF* e dell'edizione italiana del *Clinical Evidence* curato dal Centro Cochrane italiano, ha inviato a tutti i medici italiani (e anche ai farmacisti) quattro successive edizioni (la prima nel 2002, l'ultima nel 2007) della *Guida all'uso dei farmaci* [16] sulla base del *British National Formulary*, che include i FANS nel capitolo dedicato ai farmaci del sistema muscolo-scheletrico. Nell'introduzione alla versione italiana dell'ultima edizione, il volume viene definito uno strumento per promuovere scelte consapevoli, un contributo indispensabile per la pratica clinica quotidiana, ricordando nei principi ispiratori che farmaci e appropriatezza sono un binomio inscindibile.

Proseguendo nell'identificazione dei fattori che influenzano la prescrizione e la farmacoutilizzazione dei FANS, è sicuramente importante citare le cosiddette "Note", pubblicate sul *BIF*. La prescrizione dei FANS in classe A, quindi a carico del Servizio Sani-

tario Nazionale, è regolamentata e limitata dalla nota 66, che viene di seguito riportata nelle quattro versioni emanate (le prime due dalla Commissione Unica del Farmaco, CUF, le due successive dall'AIFA).

Nota 66, anno 1998 [17]

Prescrizione dei FANS limitatamente alle seguenti indicazioni:

- artropatie su base connettivica;
- attacco acuto di gotta;
- osteoartrosi in fase algica o infiammatoria;
- dolore neoplastico lieve o moderato eventualmente in associazione con gli oppiacei nel dolore neoplastico severo.

Nota 66, anno 2000 [18]

Prescrizione dei FANS non selettivi e selettivi (Coxib) in classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

- artropatie su base connettivica;
- osteoartrosi in fase algica o infiammatoria;
- dolore neoplastico lieve o moderato;
- dolore neoplastico severo in associazione con gli oppiacei;
- attacco acuto di gotta.

Nota 66, anno 2004 [19]

La prescrizione dei FANS non selettivi a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni patologiche:

- artropatie su base connettivica;
- osteoartrosi in fase algica o infiammatoria;
- dolore neoplastico;
- attacco acuto di gotta.

La prescrizione dei Coxib a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:

- trattamento dei sintomi algici e infiammatori in pazienti affetti da osteoartrosi o artrite reumatoide ad alto rischio per complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore (emorragie, perforazioni, ostruzione pilorica) ove trattati cronicamente con FANS non selettivi (si veda anche nota 1).

L'associazione dei Coxib con gli inibitori di pompa o con misoprostolo non è rimborsata dal SSN (si veda anche nota 1).

Nota 66, anno 2007 [20]

La prescrizione dei FANS a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni patologiche:

- artropatie su base connettivica;
- osteoartrosi in fase algica o infiammatoria;
- dolore neoplastico;
- attacco acuto di gotta.

Le diversità tra le quattro versioni riguardano l'introduzione dei Coxib dalla seconda edizione in poi, la scomparsa dopo la seconda edizione della definizione del dolore neoplastico (una raccomandazione all'associazione degli oppiacei nel trattamento del dolore severo, più che una limitazione) e la limitazione alla prescrivibilità dei Coxib nei pazienti ad alto rischio per gravi complicanze del tratto gastrointestinale (con relativa definizione) introdotta nella terza versione e tolta nella più recente.

Nella seconda versione (anno 2000) la Nota 66 è seguita da motivazioni e criteri applicativi (solo accennati nella prima edizione), la cui trattazione viene ampliata e divisa tra FANS e Coxib nella terza versione (anno 2004). Nell'ultima edizione (anno 2007) la Nota 66 è seguita da dettagliate considerazioni riguardanti background, evidenze disponibili (divise tra FANS e Coxib), particolari avvertenze. È evidente che disposizioni così strutturate come le "Note" non rappresentano solo un fattore di limitazione delle prescrizioni, ma anche e soprattutto uno strumento di aggiornamento e appropriatezza. Negli ultimi anni molti provvedimenti riguardanti i FANS sono stati adottati dagli organismi continentali e diffusi ufficialmente alla classe medica nazionale attraverso il BIF.

È evidente che disposizioni così strutturate come le "Note" non rappresentano solo un fattore di limitazione delle prescrizioni, ma anche e soprattutto uno strumento di aggiornamento e appropriatezza.

Sono elencati di seguito i provvedimenti più rilevanti, dedicando maggior spazio alla nimesulide in quanto FANS più consumato in Italia.

Nimesulide

La nimesulide, dopo la sua immissione in commercio a metà degli anni Ottanta (è disponibile in Italia dal 1985) [21] è stata sottoposta negli anni successivi, a livello continentale, a due revisioni del profilo beneficio/rischio, concluse favorevolmente, con l'introduzione di limitazioni prescrittive e variazioni della scheda tecnica. La prima revisione è stata effettuata dopo la sospensione della commercializzazione da parte della Finlandia, avvenuta nel 2002 in seguito a 66 segnalazioni di danni epatici a partire dal 1998. Il Comitato per le Specialità Medicinali (CPMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha quindi incaricato l'Italia (come Paese con più alto consumo di nimesulide) di rivalutare il profilo beneficio/rischio di questo FANS. La procedura di revisione ha avuto una conclusione favorevole nel 2004 [21,22] con la modificazione delle caratteristiche del prodotto (indicazioni e controindicazioni). In dettaglio, le indicazioni (trattamento del dolore acuto, trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa, dismenorrea primaria) diventavano omogenee a livello continentale; la posologia massima permessa veniva indicata per os in 100 mg x 2/die per il più breve tempo possibile e inoltre si ridefiniva l'elenco delle controindicazioni (bambini di età < 12 anni, donne al terzo trimestre di gravidanza e in allattamento, pazienti con ridotta funzionalità epatica e che assumono altri farmaci epatotossici, soggetti con abuso di alcol) [23]. La seconda revisione del profilo beneficio/rischio da parte del Comitato per i Medicinali a Uso Umano (CHMP) dell'EMA è avvenuta nel 2007 ed è successiva alla sospensione della commercializzazione della nimesulide da parte dell'Irlanda [1,2] verificata a maggio 2007 dopo la segnalazione di eventi avversi.

Il CHMP confermava, a settembre 2007, che il profilo beneficio/rischio complessivo della nimesulide non cambiava rispetto al 2004, restando quindi favorevole; veniva però introdotta la limitazione nella durata dell'assunzione a 15 giorni, perché la maggior parte degli effetti indesiderati epatici si manifesta dopo tale periodo, riconfermando al contempo anche la controindicazione in pazienti con epatopatie o che assumono farmaci epatotossici [23].

Il CHMP ha altresì ipotizzato che, in caso di ritiro dal commercio della nimesulide, il cambiamento del consumo dei pazienti verso altri principi attivi potesse aumentare il rischio di ricovero per patologie gastrointestinali, a fronte di una possibile riduzione del numero di ospedalizzazioni per problemi epatici [23]. Nell'ottobre 2007, dopo il provvedimento del CHMP, la Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA ha comunque disposto per la dispensazione la ricetta non ripetibile [23].

Nell'ottobre 2007, dopo il provvedimento del CHMP, la Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA ha comunque disposto per la dispensazione la ricetta non ripetibile

Ketorolac

Nel 2002 [24] è stata introdotta una limitazione delle indicazioni terapeutiche ed è stata modificata la posologia: in particolare si sottolinea che il ketorolac non è indicato per il dolore cronico o lieve e che l'indicazione della forma iniettiva riguarda il dolore acuto postoperatorio di grado moderato-severo e il dolore da coliche renali per un trattamento massimo di 2 giorni. La somministrazione endovenosa è riservata a ospedali e case di cura ed esiste controindicazione all'uso per via intratecale o epidurale. Inoltre la dispensazione deve avvenire con ricetta non ripetibile.

Nel 2007 [25] si aggiungeva anche che la forma orale è indicata solo per un massimo di 5 giorni nel trattamento del dolore acuto postoperatorio di grado moderato; si evidenziava che esisteva un alto rischio di tossicità gastrointestinale rispetto agli altri FANS, soprattutto se usato *off-label* o per periodi non brevi; si controindicava l'associazione con altri FANS; si segnalava l'importanza del rispetto delle indicazioni terapeutiche.

Piroxicam

Nel 2007 [26] sono state introdotte le seguenti limitazioni a causa del rischio gastrointestinale e di gravi reazioni cutanee: non è permesso l'uso per la terapia delle patologie con dolore e flogosi di breve durata (rimangono le indicazioni per la terapia, come sintomatico, delle osteoartriti, dell'artrite reumatoide e della spondilite anchilosante, ma anche per tali indicazioni questo principio attivo non può essere considerato di prima

... anche per tali indicazioni questo principio attivo non può essere considerato di prima scelta.

scelta); inoltre la terapia deve essere iniziata da un medico esperto nelle patologie sopra indicate, con prima rivalutazione del paziente al massimo dopo 2 settimane, ribadendo la necessità della dose più bassa possibile (massimo 20 mg/die) per la durata più breve possibile. Il CHMP ha anche introdotto altre controindicazioni e aumentato le avvertenze (per esempio, non deve esservi l'associazione con altri FANS o anticoagulanti).

Coxib

Questa classe di FANS, inibitori selettivi della Cox-2, è stata interessata negli ultimi anni da numerosi provvedimenti [27-30] prima per la restrizione d'uso, poi per il ritiro di alcuni principi attivi per eventi cardiovascolari (rofecoxib) e anche cutanei gravi (valdecoxib) e per il richiamo ad attenersi a indicazioni, dosaggi e tempi d'uso (ricordando comunque che deve essere utilizzata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile), introducendo anche modificazioni riguardanti controindicazioni e precauzioni d'impiego (soprattutto nei pazienti con patologie cardiovascolari) per altri principi attivi (celecoxib, etoricoxib, parecoxib). Per quest'ultimo farmaco sono state introdotte anche avvertenze relative al rischio di reazioni cutanee gravi. Si rimanda alla lettura dei numeri di *BIF* citati in bibliografia per queste interessanti e importanti norme, che necessiterebbero di un'estesa trattazione per la descrizione dettagliata.

Da segnalare comunque che un altro recente provvedimento [31] ha riguardato il lumiracoxib (principio attivo non commercializzato in Italia), che è stato ritirato dal commercio in Australia, mentre in Nuova Zelanda è stata introdotta una limitazione del dosaggio consentito. In Europa (dove il lumiracoxib è autorizzato per la terapia della coxartrosi e della gonartrosi) sono state aggiunte, dopo gravi casi di epatotossicità, controindicazioni e avvertenze, soprattutto riguardanti il monitoraggio della funzionalità epatica.

A seguito dei provvedimenti adottati sui Coxib, l'EMA ha iniziato un processo di revisione anche sui FANS non selettivi, concluso nell'autunno 2006

A seguito dei provvedimenti adottati sui Coxib, l'EMA ha iniziato un processo di revisione anche sui FANS non selettivi, concluso nell'autunno 2006 [32] con le seguenti enunciazioni:

- "I FANS non selettivi sono terapie importanti per il trattamento di artriti e altre condizioni dolorose";
- "Non è possibile escludere che i FANS non selettivi possano essere associati a un modesto incremento del rischio assoluto per eventi trombotici, soprattutto quando usati ad alte dosi per un trattamento a lungo termine";
- "Il rapporto complessivo beneficio/rischio per i FANS non selettivi rimane favorevole se usati secondo quanto previsto dalle informazioni sul prodotto, in particolare sulla base del profilo complessivo di sicurezza del FANS non selettivo, e tenendo in considerazione i fattori di rischio individuali del paziente (es. gastrointestinali, cardiovascolari e renali)".

Il CHMP inoltre raccomanda a pazienti e prescrittori l'uso dei FANS alla dose più bassa possibile e per il tempo più breve possibile; ai medici la scelta del farmaco in base alle caratteristiche del singolo prodotto in rapporto ai fattori di rischio del singolo paziente e anche un'attenta considerazione di questi fattori prima di passare da un FANS all'altro.

Ulteriori e recenti analisi dettagliate delle reazioni avverse [1], dei consumi dei FANS [33] e dei Coxib [34], con considerazioni ragionate sull'influenza dei provvedimenti regolatori, sono reperibili nei fascicoli del *BIF* riportati in bibliografia.

Conclusioni

In questi ultimi anni i medici e la popolazione sono stati raggiunti da molte novità, sia normative (riguardanti sicurezza d'impiego, economia sanitaria e appropriatezza prescrittiva) sia scientifiche (linee guida specifiche per patologia, realizzate secondo i principi della medicina basata sull'evidenza). È ragionevole affermare che il comportamento prescrittivo dei medici e le abitudini di assunzione della popolazione siano stati condizionati da questi nuovi elementi, ma è molto difficile quantificarne gli effetti. Il compito svolto dagli organismi governativi e dalle Società scientifiche nei confronti dei medici con la pubblicazione di aggiornamenti di elevato livello qualitativo, dei profes-

sionisti dell'informazione (stampa, radio, televisione, Internet) e nei confronti della popolazione con la divulgazione di informazioni attendibili, è fondamentale per migliorare gli standard terapeutici e la salute dei cittadini. In conclusione è possibile affermare che i FANS sono opzioni terapeutiche molto utili, indicate in particolare nel trattamento di numerose patologie di interesse ortopedico, reumatologico e fisiatrico.

I provvedimenti emanati negli ultimi anni dalle competenti autorità internazionali indicano alla popolazione che assumere un farmaco con superficialità, ritenendolo comunque sicuro, può essere pericoloso e ai medici che la prescrizione di ogni farmaco deve sempre avvenire rispettando quanto descritto nella scheda tecnica aggiornata; la prescrizione, inoltre, deve sempre seguire l'anamnesi remota e prossima del paziente, per scoprire eventuali patologie associate, e considerare eventuali altre terapie in corso, al fine di identificare possibili controindicazioni e interazioni.

Bibliografia

- [1] Nimesulide ed epatotossicità. BIF 2007;3:112-6.
- [2] Il quadro italiano dopo la sospensione della nimesulide in Irlanda. Reazioni 2007;4:7-8.
- [3] Farma annuario 2007. Milano: Punto Effe Editore, 2007:1465.
- [4] Farma annuario 2007. Milano: Punto Effe Editore, 2007:638.
- [5] Farma annuario 2007. Milano: Punto Effe Editore, 2007:1135.
- [6] Farma annuario 2007. Milano: Punto Effe Editore, 2007:1031.
- [7] Farma annuario 2007. Milano: Punto Effe Editore, 2007:1403.
- [8] Punzi L, Canesi B, Carrabba M, et al. Consensus italiana sulle raccomandazioni EULAR 2003 per il trattamento dell'artrosi del ginocchio. Reumatismo 2004;56(3):190-201.
- [9] Punzi L, Doherty M, Zhang W, et al. Consensus italiana sulle raccomandazioni EULAR 2005 per il trattamento dell'artrosi dell'anca. Reumatismo 2006;58(4):301-9.
- [10] Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2006;65(10):1312-24.
- [11] Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003;62(12):1145-55.
- [12] Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2005;64(5):669-81.
- [13] Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2007;66(3):377-88.
- [14] Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis Cartilage 2008;16(2):137-62.
- [15] Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. Ann Rheum Dis 2008;67(4):536-41.
- [16] Guida all'uso dei farmaci 2007;4:469.
- [17] Elenco delle note aggiornate e revisionate dalla Commissione Unica del Farmaco. BIF 1998;2:24-6.
- [18] Le nuove note CUF: nota 66. BIF 2000;5:23-4.
- [19] Le nuove note AIFA 2004: nota 66. BIF 2004:3-4:141-5.
- [20] Le note AIFA 2007 per l'uso appropriato dei farmaci: nota 66. BIF 2006;6:281-5.
- [21] Dear Doctor Letter. Nimesulide. BIF 2002;1:24.
- [22] Nimesulide ed epatotossicità. BIF 2007;1:12.
- [23] Tabella cronologica provvedimenti Nimesulide (aggiorn. 18 ottobre 2007). Domande e risposte: nimesulide. Farmaci-line 2007.
- [24] Dear Doctor Letter. Ketorolac. BIF 2002:1-2;24-5.
- [25] Ketorolac: ulteriori restrizioni e avvertenze sulla sicurezza. BIF 2007;3:126.
- [26] Piroxicam: l'EMA raccomanda restrizioni d'uso. BIF 2007;3:117-9.
- [27] Cox2 inibitori: le conclusioni dell'EMA. BIF 2004;1:9-10.
- [28] Dear Doctor Letter. Rofecoxib, celecoxib, valdecoxib. BIF 2004;5-6:200-3.
- [29] Dichiarazione pubblica dell'EMA su inibitori Cox2. BIF 2005;1:23.
- [30] Dear Doctor Letter. Valdecoxib, celecoxib, etoricoxib, parecoxib. BIF 2005;2:72-5.
- [31] A proposito di... Ritiro del lumiracoxib. BIF 2007;4:183.
- [32] Parere CHMP 18 ottobre 2006. Comunicato EMA e faq 24 ottobre 2006, www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/41313606.pdf
- [33] Nimesulide: l'AIFA introduce ulteriori limitazioni alla dispensazione. BIF 2007;5:217-9.
- [34] Farmacoutilizzazione e spesa dei Coxib: dati italiani ed europei. BIF 2006;2:89-93.

Diagnosi di diabete mellito di tipo 2 e utilizzo di risorse sanitarie

Gulliford MC, Latinovic R, Charlton J.
Diabetes diagnosis, resource utilization, and health outcomes.
 Am J Manag Care 2008;14(1):32-8.

Contesto e obiettivi

Crescenti evidenze dimostrano che il diabete mellito di tipo 2 (DM) può essere prevenuto attraverso interventi sullo stile di vita e la terapia farmacologica. L'attenzione si è pertanto focalizzata sugli eventi che si verificano prima della diagnosi di DM. Durante il periodo prediagnosi, l'insorgenza della malattia potrebbe essere prevenuta o ritardata in alcuni soggetti. D'altra parte c'è ancora incertezza riguardo alle possibili giustificazioni di uno screening per DM o prediabete, anche perché la storia naturale precedente la diagnosi clinica è scarsamente conosciuta. L'evidenza di una maggiore richiesta di cure mediche pri-

ma dell'insorgenza manifesta del DM ha sollevato l'attenzione sull'importanza della diagnosi clinica. Essa è un evento incidentale con scarse conseguenze nel lento progredire delle condizioni che sono già presenti? In alternativa, essa si associa a una transizione a uno stato con più alta incidenza di esiti diabetici avversi?

Per rispondere a queste domande è stato disegnato lo studio che presentiamo, che si è posto l'obiettivo di determinare l'effetto di una diagnosi clinica di DM sull'utilizzazione delle risorse sanitarie e sugli esiti in termini di salute.

Metodi

Si tratta di uno studio di coorte prospettico. Sono stati coinvolti 197 ambulatori inglesi di Medicina Generale, che hanno valutato 4.974 soggetti (età media 62,8 anni; 52,2% uomini) con DM di tipo 2 e 9.948 soggetti non diabetici quali controlli. L'utilizzo di cure sanitarie e l'occorrenza di complicazioni sono stati stimati due anni prima e due anni dopo la diagnosi della malattia (Fig. 1).

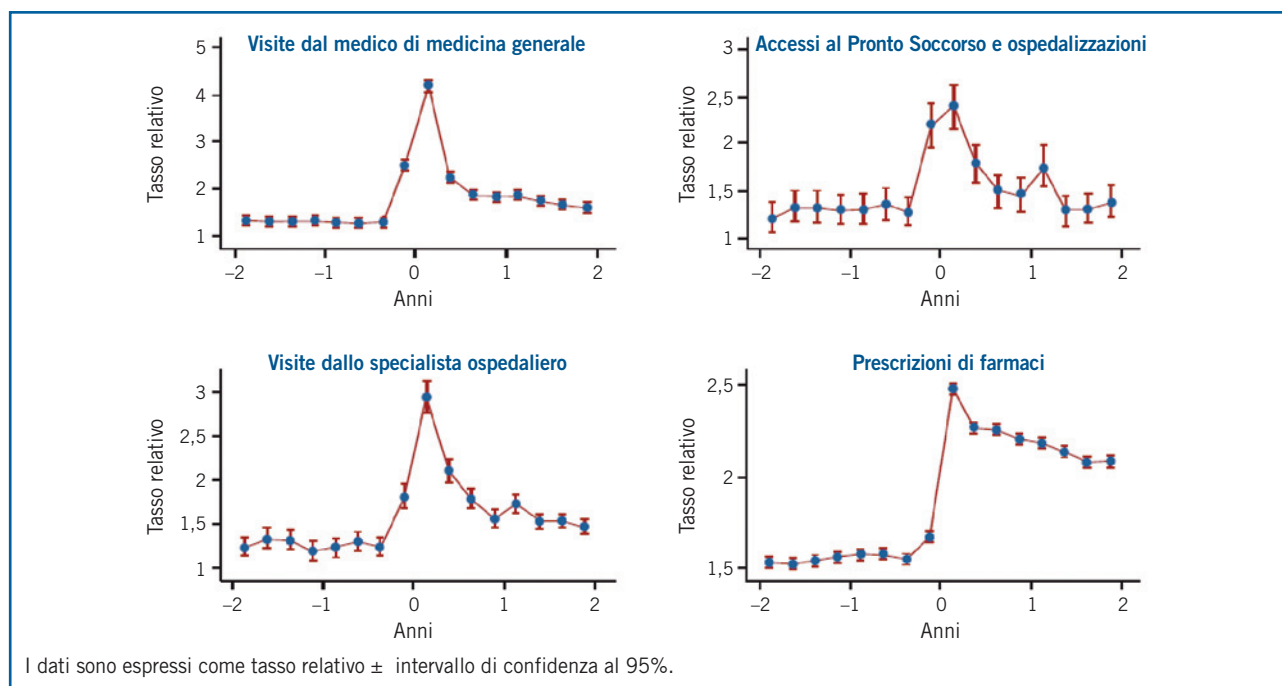


Figura 1 Tassi relativi trimestrali di utilizzo di cure sanitarie prima e dopo la diagnosi di diabete mellito confrontati con soggetti di controllo non diabetici

* Corrispondenza:
 Elena Tragni,
 Dipartimento di Scienze Farmacologiche,
 via Balzaretti 9, 20133 Milano,
 e-mail: elena.tragni@unimi.it

Risultati

Già nei 24 mesi precedenti la diagnosi di DM, le visite in cura primaria erano aumentate nei casi prediagnosi rispetto ai controlli (tasso relativo [RR] 1,31; intervallo di

confidenza, IC, al 95% 1,27-1,35) per consultazioni sanitarie in ospedale e in pronto soccorso, visite specialistiche e prescrizioni di farmaci. Alla diagnosi di DM, l'utilizzazione di tutte le forme di assistenza sanitaria era aumentata (RR 4,27; IC 95%: 4,17-4,36 per visite presso il proprio medico di famiglia; RR 2,49; IC 95%: 2,46-2,52 per prescrizioni di farmaci). Nel trimestre immediatamente successivo alla diagnosi, la richiesta di prestazioni era cresciuta per infarto miocardico acuto (RR 6,29; IC 95%: 2,69-14,73), eventi cerebrovascolari (RR 5,14; IC 95%: 3,37-7,84), malattia ischemica cardiaca (RR 3,65; IC 95%: 2,77-4,80) e disturbi nervosi periferici (RR 5,01; IC 95%: 2,81-8,95). La prima diagnosi di queste malattie era aumentata durante il periodo di 12 mesi a cavallo della data indice.

Commento

Una diagnosi clinica di DM è associata a un rilevante aumento della richiesta di cure sanitarie e a un incremento dell'occorrenza di malattie cardiache ischemiche, infarto miocardico, malattie cerebrovascolari e disturbi nervosi periferici di nuova diagnosi. Essa rappresenta un evento costoso in termini di utilizzo di risorse sanitarie e di eventi avversi conseguenti al diabete stesso. Tuttavia la natura dell'interazione tra servizi sanitari e individui malati è complessa. L'identificazione della malattia può mettere in contatto il servizio sanitario con il soggetto a cui può essere diagnosticato il DM. Per contro, una diagnosi di DM può portare al riscontro di condizioni di comorbidità che erano già presenti. In entrambi i casi saranno necessarie cure contestuali per il trattamento delle condizioni diagnosticate e per la prevenzione delle complicazioni future. Il presente studio rivela che la diagnosi di DM costituisce la fine di un processo tanto quanto l'inizio di un altro. Nell'evidenziare la morbilità e i costi associati alla diagnosi clinica, i risultati forniscono un ulteriore supporto alla strategia di determinazione precoce dello stato di diabete e prediabete.

Dati di utilizzo degli antibiotici nell'ambito del Progetto di sorveglianza europea del consumo di antimicrobici

Muller A, Coenen S, Monnet DL, Goossens H; ESAC Project Group.

European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe, 1998-2005.

Euro Surveill 2007;12(10):E071011.1.

Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H; ESAC Project Group.

European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): data collection performance and methodological approach.

Br J Clin Pharmacol 2004;58(4):419-28.

Contesto e obiettivi

Il consumo di antibiotici è probabilmente il principale responsabile dello sviluppo della resistenza a questi farmaci. Molto si è insistito sulla necessità di ridurre l'uso eccessivo; nonostante ciò, i consumi e, quindi, la resistenza sono in continua progressione. In particolare, negli Stati dell'Europa meridionale la resistenza sta raggiungendo livelli allarmanti.

Per prevenire l'espansione di tale quadro e per promuovere un corretto utilizzo degli antibiotici, nel 1999 è diventato operativo lo *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS) e nel 2001 la Commissione Europea ha varato il progetto *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC). Scopo del progetto era recuperare dati validi e confrontabili sull'uso degli antibiotici in Europa da fonti di pubblico accesso e valutare il trend temporale di esposizione.

Il progetto ESAC raccoglie i dati sul consumo di antimicrobici in ambito ambulatoriale e ospedaliero in 34 Stati europei; gli articoli presentati forniscono i dati sull'utilizzo extraospedaliero degli antimicrobici e l'analisi dei trend per il periodo 1998-2005.

Raccolta dei dati

I dati sono stati raccolti dal 1997, secondo la classificazione Anatomica Terapeutica Chimica (ATC) e l'unità di misura DDD (*Defined Daily Dose*). La versione ATC/DDD del 2004 è stata usata per i dati del periodo 1997-2003, la versione del 2005 per i dati del 2004 e la versione del 2006 per i dati del 2005. Per la standardizzazione, i dati sull'impiego degli antibiotici (antimicrobici per uso sistemico, ATC J01) sono stati riportati in DDD per 1.000 abitanti/giorno (DID).

Risultati

Nel 2005, dati affidabili sull'utilizzazione extraospedaliera di antibiotici sono stati forniti da 28 Paesi. Bulgaria, Grecia e Islanda hanno riportato dati sull'impiego totale, per esempio uso combinato in Medicina Generale e in ospedale. Il consumo complessivo di antibiotici variava da 9,2 DID nella Federazione Russa (solo sul territorio) a 34,7 DID in Grecia (uso totale). La mediana per gli Stati che hanno riportato soltanto i dati ambulatoriali era di 18,1 DID. La classe antibiotica maggiormente impiegata era quella delle penicilline, con una quota $\geq 45\%$ in metà degli Stati. La seconda tra le classi più usate era quella delle macrolidi-lincosamidi-streptogramine o quella delle tetracicline, tranne per 5 Paesi nei quali era quella delle cefalosporine o altri beta-lattami (Belgio, Croazia, Israele e Lussemburgo) o quella delle sulfonamidi e trimetoprim (Federazione Russa).

Dal 1998 al 2005, 29 Stati hanno fornito dati attendibili relativi all'utilizzo extraospedaliero di antibiotici di almeno un anno. Tra queste 29 nazioni, 18 hanno riportato i dati per ogni anno dell'intero periodo di osservazione. I dati relativi al 1998 sono stati ricevuti da 20 Paesi e 28 hanno riportato i dati del 2005. Un confronto tra i dati del 2005 e quelli degli anni precedenti non ha mostrato

grandi differenze nella classifica dei vari Paesi in riferimento all'uso totale di antibiotici, né all'uso relativo delle diverse classi. In Grecia (dove i dati dal 2004 al 2005 includono l'uso ospedaliero), così come in Croazia, Danimarca e Irlanda, l'impiego extraospedaliero degli antibiotici è aumentato, mentre una riduzione è stata osservata in 6 nazioni: Belgio, Repubblica Ceca, Francia, Slovacchia, Slovenia e Svezia.

Commento

I trend osservati nell'uso extraospedaliero degli antibiotici, espresso come DID, sono probabilmente dovuti per lo più a vere variazioni nella frequenza della loro prescrizione nella popolazione generale. Molti Stati hanno fornito dati dalla stessa fonte durante gli otto anni di studio. Inoltre, il bias metodologico derivante dal ricorso a diverse versioni ATC/DDD (2004, 2005 e 2006) è assai limitato, dal momento che queste versioni non si differenziavano per le DDD assegnate ai principi attivi più importanti. Sono state stabilite, infatti, nuove DDD solo per farmaci nuovi e poco utilizzati.

Dati recenti riportati dalla Grecia per gli anni 2004 e 2005 includono l'uso di antibiotici in ambito ospedaliero ed extraospedaliero. Dati precedenti dell'ESAC mostrano che nel 2002 l'uso ospedaliero di antibiotici negli Stati europei era in media di circa 2 DID e in Grecia di 2,2 DID. Una stima grossolana dell'impiego extraospedaliero degli antibiotici, ottenuta sottraendo la media d'uso in ospedale dall'uso totale, mostra che l'uso extraospedaliero di antibiotici in Grecia era infatti il più alto in Europa nel 2004 e nel 2005.

Molte nazioni sono simili per quanto riguarda le variazioni a breve e a lungo termine nell'utilizzo di antibiotici. In primo luogo, in molti Stati esso era più basso nel 2004 rispetto al 2003. Ciò può in parte spiegarsi con l'assenza di un'influenza epidemica rilevante durante il 2004 in quei Paesi. In secondo luogo, in 10 Stati su 29, che hanno riportato almeno un anno di dati attendibili, l'uso extraospedaliero degli antibiotici era aumentato o diminuito nel periodo 1998-2005.

Tuttavia, il trend nell'impiego degli antibiotici espresso in DID può non riflettere completamente il trend di frequenza di prescrizione di questi farmaci. In Belgio, per esempio, le variazioni nell'atteggiamento prescrittivo hanno portato a DID più alte a causa di un maggiore dosaggio di alcune prescrizioni: il dosaggio di amoxicillina o di amoxicillina-acido clavulanico era aumentato allo scopo di eradicare lo *S. pneumoniae*, resistente alla penicillina, e si è iniziato a usare i fluorochinoloni in minor misura per il trattamento delle infezioni del tratto urinario e maggiormente per la terapia delle infezioni del tratto respiratorio, che richiede un dosaggio superiore. Perciò, il numero di prescrizioni può essere diminuito più di quanto indicato dai valori di DID e l'impatto delle campagne di salute pubblica miranti a ridurre l'esposizione della popolazione agli antibiotici può essere sottostimato.

Dati affidabili longitudinali sull'uso degli antibiotici, provenienti da un sistema controllato e convalidato di sorve-

glianza, consentono il confronto tra Stati e la valutazione dei trend europei. Molti Paesi hanno riportato un aumento o una riduzione a lungo termine nell'impiego extraospedaliero degli antibiotici. È interessante il fatto che su 6 Paesi con un trend decrescente per il periodo di studio, 4 hanno applicato un programma a livello nazionale per controllare la resistenza degli antimicrobici e per migliorare l'utilizzo razionale degli antibiotici. La consapevolezza della resistenza agli antimicrobici dovrebbe consolidarsi in tutta l'Unione Europea, soprattutto in quei Paesi caratterizzati da un uso considerevole di tali farmaci.

Rimborso totale della spesa per farmaci e aderenza alla terapia dopo infarto miocardico: un approccio costo-efficace

Choudhry NK, Patrick AR, Antman EM, Avorn J, Shrank WH.

Cost-effectiveness of providing full drug coverage to increase medication adherence in post-myocardial infarction Medicare beneficiaries.

Circulation 2008;117(10):1261-8.

Contesto e obiettivi

Le linee guida pratiche raccomandano che tutti i pazienti con infarto miocardico acuto (IMA) ricevano una terapia con un beta-bloccante, un ipolipemizzante, un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitore), un bloccante del recettore per l'angiotensina e aspirina, a meno di controindicazioni. È stato stimato che l'assunzione in combinazione di questi farmaci riduce il rischio di morte per malattie coronariche dell'80% rispetto al placebo.

Sebbene i tassi di prescrizione di tali farmaci alla dimissione ospedaliera siano aumentati significativamente, la successiva aderenza a lungo termine alla terapia continua a essere scarsa. Per esempio, solo il 46% dei pazienti con malattie coronariche riporta un uso consistente di beta-bloccanti nell'anno successivo all'IMA, e soltanto il 50% è aderente alla terapia con statine. I tentativi messi in atto per migliorare l'aderenza hanno spesso ottenuto risultati deludenti. L'eliminazione dei costi non rimborsabili per i pazienti potrebbe essere una strategia efficace per promuovere l'aderenza alla terapia.

L'assicurazione Medicare offre livelli più modesti di copertura dei costi dei farmaci rispetto a quanto offerto tipicamente dalle assicurazioni commerciali; pertanto, il bilanciamento tra i costi risparmiati per il miglioramento degli esiti post-IMA e l'aumento dei costi per una spesa maggiore di copertura dei farmaci può essere molto differente per quest'importante assicurazione sanitaria nazionale finanziata da fondi pubblici. Inoltre i beneficiari di Medicare hanno più probabilità, una volta entrati nel programma, di restarvi per tutta la vita, a differenza degli altri assicurati, che cambiano spesso compagnia e non possono godere finanziariamente dei benefici sanitari che si accumulano a lungo termine.

L'obiettivo dello studio presentato era stimare il rapporto costo/efficacia della copertura totale di aspirina, beta-bloccanti, ACE-inibitori o bloccanti del recettore dell'angiotensina e statine (farmacoterapia combinata) in soggetti arruolati in un programma Medicare di beneficio farmacologico dopo IMA.

Metodi e risultati

È stato creato un modello di costo/efficacia di Markov per stimare il rapporto costo/efficacia incrementale della copertura totale della farmacoterapia combinata in beneficiari di Medicare rispetto ai destinatari del programma Medicare Parte D con copertura tradizionale. Le analisi sono state condotte da una prospettiva sociale e considerando un orizzonte temporale di tutta la vita. In un'analisi di sensibilità, sono state ripetute le analisi dalla prospettiva Medicare.

Nel modello, i beneficiari Medicare postinfartuati che ricevevano la copertura tradizionale dei farmaci prescritti nel programma Parte D vivevano mediamente 8,21 anni aggiustati per la qualità di vita (Tab. 1) dopo l'evento iniziale, comportando costi sanitari correlati alla patologia coronarica pari a circa 114.000 dollari. Coloro che ricevevano una copertura delle prescrizioni senza importo deducibile o partecipazione ai costi vivevano mediamente 8,56 anni aggiustati per la qualità di vita, comportando costi sanitari correlati alla patologia coronarica pari a circa 111.600 dollari. Rispetto alla copertura tradizionale, la copertura totale della terapia di prevenzione secondaria postinfarto portava a un'aspettativa di vita attiva più lunga (0,35 anni aggiustati per la qualità di vita) e a un minor uso di risorse (2.500 dollari circa). Dalla prospettiva di Medicare, la copertura totale della terapia era altamente costo-efficace (7.182 dollari/anni aggiustati per la qualità di vita) ma non portava a un risparmio.

Commento

Le analisi suggeriscono che, da una prospettiva sociale, la copertura totale della terapia di prevenzione secondaria postinfarto a beneficiari Medicare potrebbe avere un impatto favorevole sia sulla vita sia sui costi sanitari, attraverso un aumento dell'aderenza alla terapia.

L'ictus ricorrente è più probabile in soggetti in prevenzione secondaria o con eventi ischemici ricorrenti che non rispondono ad aspirina

Gengo FM, Rainka M, Robson M, et al.

Prevalence of platelet nonresponsiveness to aspirin in patients treated for secondary stroke prophylaxis and in patients with recurrent ischemic events.

J Clin Pharmacol 2008;48(3):335-43.

Contesto e obiettivi

Una review molto recente [Crescente M, Di Castelnuovo A, Iacoviello L, et al. Response variability to aspirin as assessed by the platelet function analyzer (PFA)-100. A systematic review. Thromb Haemost 2008;99(1):14-26] ha stabilito che la prevalenza media di soggetti non responder ad aspirina è del 27%. Questo significa che in più di 1 soggetto su 4 che assumono aspirina l'effetto antiplastrinico non si esplica come atteso.

Un nuovo studio ha dimostrato che circa il 20% dei pazienti con ictus ha una risposta piastrinica non adeguata alla dose standard di aspirina e i pazienti interessati da ictus ricorrenti sono, con probabilità molto maggiore, non responder rispetto a quelli che hanno un evento ischemico non ricorrente.

Per confermare questa evidenza occorrerebbe uno studio che dimostri come il cambiamento del trattamento verso un farmaco differente o l'utilizzo di dosi più alte di aspirina riduca effettivamente gli eventi clinici. In attesa di tale studio bisognerebbe valutare i pazienti per la capacità di risposta ad aspirina e trattare quanti risultano non responder con una terapia modificata.

Una metanalisi di tutti gli studi sulla resistenza ad aspirina, pubblicata a febbraio 2008 su BMJ (si veda il riassunto in coda), ha anch'essa evidenziato che il rischio di eventi ischemici aumenta nei pazienti non responder.

Nel lavoro segnalato, Gengo *et al.* spiegano che l'uso cronico di aspirina riduce del 25% il rischio di ictus ricorrenti, ma l'occorrenza di nuovi eventi cerebrali ischemici in pazienti che assumono il farmaco ("fallimento clinico di aspirina") continua a rappresentare un problema im-

Tabella 1 Risultati complessivi di un caso di base e dalla prospettiva Medicare

	Caso di base			Caso Medicare		
	Copertura attuale	Copertura totale	Differenza	Copertura attuale	Copertura totale	Differenza
Costi* (in dollari)						
Prescrizione di farmaci	4.595	6.450	1.855	1.700	6.450	4.750
Sanitari	109.411	105.103	-4.308	92.883	90.644	-2.239
Totali	114.006	111.553	-2.453	94.583	97.094	2.512
Efficacia (QALYs)	8,21	8,56	0,35	8,21	8,56	0,35
Rapporto costo/efficacia incrementale (dollari/QALYs)	Dominante†			7.182		

* I costi futuri e i QALYs sono stati scontati a un tasso annuo del 3%.
† Una strategia dominante risparmia vite e denaro.
Legenda: QALYs = Quality Adjusted Life Years.

portante. Un fattore che può contribuire agli eventi ricorrenti potrebbe essere, quindi, la non risposta piastrinica ad aspirina, che è stata riportata occorrere con frequenza variabile dal 5 al 50% dei pazienti trattati, a seconda delle differenze nella tipologia considerata e nelle metodologie utilizzate per determinare la risposta alla terapia.

A tale scopo si è voluto valutare la prevalenza di non responder ad aspirina in 635 pazienti consecutivi, arruolati nell'arco di 29 mesi e trattati per la profilassi secondaria dell'ictus, e confrontare i pazienti con eventi ricorrenti con quelli senza eventi durante la terapia con il farmaco.

Metodi e risultati

Sono state raccolte informazioni riguardanti gli eventi ischemici, i fattori di rischio e i farmaci. L'aggregazione piastrinica in risposta a collagene e acido arachidonico è stata usata per determinare la risposta delle piastrine ad aspirina. 129 (20%) pazienti sono risultati non responder. 87 (13%) mostravano il fallimento clinico (presentavano nuovi sintomi ischemici focali mentre assumevano aspirina).

Dei pazienti con nuovi eventi ischemici, 57 (66%) erano stati classificati come non responder. L'*odds ratio* (OR) per la resistenza piastrinica ad aspirina in pazienti con eventi ricorrenti era 14,25 (IC 95%: 8,5-23,7; $p < 0,5$).

Commento

Gli autori concludono che questi risultati sono fortemente suggestivi della rilevanza clinica della resistenza piastrinica ad aspirina in termini di sua correlazione con il fallimento della terapia nella profilassi di eventi ischemici ricorrenti. Dei pazienti responder, solo il 5% aveva subito un ictus ricorrente durante la terapia.

L'analisi di regressione logistica ha mostrato che la malattia coronarica e l'uso concomitante di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o di dipiridamolo hanno aumentato la probabilità di resistenza ad aspirina, mentre l'uso concomitante di clopidogrel ha incrementato la risposta piastrinica ad aspirina.

I pazienti più giovani all'occorrenza del primo ictus sono anche quelli a rischio più alto di resistenza ad aspirina. Essi hanno un turnover più veloce delle piastrine, quindi l'effetto dell'aspirina viene superato più rapidamente.

Un altro aspetto da considerare è la variabilità giornaliera della risposta ad aspirina. In questo lavoro i test sono stati ripetuti in 86 pazienti ed è stato rilevato che solo il 2,3% dei soggetti esibiva una diversa risposta, suggerendo che la risposta piastrinica non è poi così variabile.

Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. **Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis.** BMJ 2008;336(7637):195-8.

Obiettivo dello studio era determinare se esiste una relazione tra la resistenza ad aspirina e gli esiti clinici in pazienti con malattie cardiovascolari. Sono state condotte una review sistematica e una metanalisi. A questo scopo sono state effettuate una ricerca nella letteratura elettronica senza restrizioni di lingua in quattro database e una ricerca manuale di bibliografia per altri articoli rilevanti. I criteri di inclusione comprendevano un test per la responsività piastrinica ed esiti clinici. La resistenza all'aspirina è stata valutata utilizzando diversi test di funzionalità delle piastrine.

Sono stati identificati 20 studi, per un totale di 2.930 pazienti. Molti studi utilizzavano schemi terapeutici definiti per l'aspirina, con dosaggi di 75-325 mg al giorno, e 6 studi includevano la terapia antiplastrinica aggiuntiva. L'aderenza è stata stabilita direttamente per 14 studi e attraverso telefonata o intervista per 3.

In 3 studi le informazioni erano insufficienti per valutare l'aderenza. Complessivamente, 810 pazienti (28%) sono stati classificati come aspirino-resistenti.

Un evento cardiovascolare si è verificato nel 41% dei pazienti (OR 3,85; IC 95%: 3,08-4,80), il decesso nel 5,7% (OR 5,99; IC 95%: 2,28-15,72) e una sindrome coronarica acuta nel 39,4% (OR 4,06; IC 95%: 2,96-5,56). I pazienti aspirino-resistenti non traevano benefici da altri trattamenti antiplastrinici.

In conclusione, i pazienti resistenti ad aspirina sono ad alto rischio di morbilità cardiovascolare clinicamente importante a lungo termine rispetto ai pazienti sensibili all'aspirina.