

CONOSCERE I FARMACI

Dal produttore al consumatore



CONOSCERE I FARMACI

Dal produttore al consumatore



CONOSCERE I FARMACI

Dal produttore al consumatore

© 2020 Altroconsumo Edizioni S.r.l.
Via Valassina 22 – 20159 Milano

© 2014 Altroconsumo Edizioni S.r.l.
A cura di **Moira Stefini**

ISBN 978-88-99780-51-7

Coordinamento editoriale: Sonia Basili
Redazione: Chiara Olivero
Supervisione tecnica: Daniele Caldara
Copertina e impaginazione: Sara Cattaneo

Tutti i diritti di traduzione, riproduzione,
memorizzazione elettronica e adattamento totale o parziale,
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i paesi

Le pubblicazioni di ALTROCONSUMO

Per consultare il catalogo completo dei nostri libri vai su
> altroconsumo.it/inpratica

Per conoscere tutte le nostre attività e pubblicazioni vai su
> altroconsumo.it/chisiamo

CONOSCERE I FARMACI

Dal produttore al consumatore

AVVERTENZA

La nostra missione è tutelare i tuoi diritti di consumatore, fornendoti gli strumenti utili a difenderti e a farti valere in ogni contesto della vita quotidiana. Ci impegniamo ogni giorno, cercando di offrirti un'informazione corretta, completa e sempre aggiornata al momento in cui scriviamo.

Tutto, però, è in continua evoluzione e, quando prenderai in mano questa guida, qualcosa potrebbe essere cambiato.

Per stare al passo con gli argomenti che ti interessano, non dimenticare di consultare le nostre riviste e di collegarti al sito www.altroconsumo.it. Qui potrai sempre trovare le ultime news e sapere quando sarà disponibile una nuova edizione di questa guida.

Sommario

Introduzione	7
Capitolo 1 – Come riconoscerli, usarli e conservarli	
Che cosa sono.....	9
La confezione	12
Il foglio illustrativo.....	19
Quando e come assumerli	22
L’uso nei bambini	28
Dove conservare i farmaci	32
L’omeopatia.....	34
Capitolo 2 – Come nasce un farmaco	
Le fasi della ricerca.....	38
L’effetto placebo.....	47
Via libera al commercio	53
Capitolo 3 – La sicurezza	
Le reazioni avverse	58
Farmaci ritirati	60

La sorveglianza post-marketing	64
La contraffazione.....	70
Il valore aggiunto dei cittadini	76

Capitolo 4 – Il prezzo dei farmaci

Da cosa dipende il prezzo	83
Chi ci guadagna	92
Fisso o variabile?	93
Ricetta sì, ricetta no.....	96
I farmaci introvabili.....	96
Quanto paga il cittadino	98

Capitolo 5 – I farmaci equivalenti (ex-generici)

Che cosa sono.....	103
Come nascono: brevetto e protezione supplementare	104
Una risorsa poco sfruttata	107
La banca dati di Altroconsumo.....	109
I dubbi più comuni.....	110
Gli aspetti ancora da chiarire	116

Capitolo 6 – Come raccogliere informazioni

La voce dell'industria.....	121
Medici, farmacisti e associazioni.....	123
La stampa	126
Internet.....	128

Appendice – Letture consigliate

Articoli	136
Libri	136
Web	136
Informarsi online	138

<u>Indice analitico</u>	141
--------------------------------------	---------------------

Introduzione

Parlare di farmaci oggi non è facile: richiede molta obiettività e senso critico. La difficoltà è data dal fatto che gli aspetti da tenere in considerazione sono molteplici: la speranza e insieme la paura delle persone quando inizia una nuova terapia, il ruolo delicato di medici e farmacisti, gli interessi commerciali delle aziende, la responsabilità degli enti regolatori e di chi prende decisioni sulla salute in generale e sui farmaci in particolare.

Lo scopo di questo volume è proprio quello di orientare i consumatori in questo mondo tanto complesso, analizzandone gli aspetti principali.

Si partirà dalle origini, che aiuteranno a comprendere che cosa sono oggi i farmaci, in quali tipologie si dividono e come devono essere utilizzati e conservati. Analizzeremo quindi come si articola lo studio di una nuova terapia e la conseguente scoperta di un nuovo farmaco, scoprendo che esistono diverse fasi di ricerca da superare prima che venga autorizzata l'immissione nel mercato.

La sicurezza riveste un ruolo di fondamentale importanza; impareremo che non solamente medici e farmacisti sono importanti, ma anche i cittadini attraverso le loro segnalazioni.

Passeremo poi ai farmaci equivalenti (una volta chiamati generici), analizzandone non solo gli aspetti positivi, ma affrontando anche i dubbi che ancora rimangono da sciogliere. Un capitolo sarà dedicato ad approfondire tutte le questioni (anche pratiche) che ruotano intorno al prezzo dei farmaci. Per concludere, un'ultima parte aiuterà a capire come raccogliere informazioni sui farmaci, suddividendole a seconda dei mezzi di diffusione delle

notizie (l'industria, la carta stampata, internet, i medici o le associazioni) e una lista dei principali siti internet ci mostrerà quali sono le fonti affidabili. Saperne di più permetterà al consumatore di presentarsi preparato e consapevole di fronte al medico o al farmacista e di scoprire che, anche in questo campo così complicato, è possibile scegliere.

1

Come riconoscerli, usarli e conservarli

Per riuscire a comprendere il complesso mondo dei farmaci è bene iniziare dalle origini, analizzando com'è cambiato il concetto di farmaco nel tempo e che cosa si intende oggi con questo termine.

Passeremo quindi a conoscere in maniera approfondita i medicinali che conserviamo nell'armadietto di casa, partendo dalla confezione e dal foglietto illustrativo per poi capire come e quando assumerli e in quale modo conservarli in modo ottimale.

Che cosa sono

La parola "farmaco" ha origine greca: deriva da *phàrmakon* e significa "medicamento", sostanza usata per medicare e curare.

L'uomo è da sempre alla ricerca, attorno a sé, di sostanze utili a prevenire e curare malattie, che possano porre rimedio a dolori e fastidi. Basta pensare che la nascita delle prime farmacopee, cioè le prime raccolte di norme per preparare e conservare i medicamenti, risale ad almeno duemila anni prima di Cristo. La ricerca di soluzioni contro la sofferenza inizia quindi molto tempo fa. I rimedi più antichi attingono al mondo vegetale, da piante utilizzate per millenni e in seguito diventate farmaci. Ecco alcuni esempi: l'iperico o erba di San Giovanni è un blando antidepressivo, la morfina, potente antidolorifico, proviene dall'oppio mentre l'antitumorale tassolo è ricavato dal tasso.

Si possono definire farmaci le sostanze attive che, introdotte nel nostro organismo, provocano determinati effetti che sono stati e sono tuttora sfruttati per alleviare un sintomo, curare una malattia oppure prevenirla. Anche i vaccini, infatti, che vengono somministrati a persone sane per stimolare il sistema immunitario a produrre anticorpi contro alcuni agenti infettivi, sono farmaci. Così come sono farmaci le pillole anticoncezionali che sopprimono l'ovulazione o i mezzi di contrasto che vengono iniettati prima di un esame diagnostico. Anche se i termini "farmaco" e "medicinale" sono spesso usati come sinonimi, per amor di precisione diremo che il **farmaco** è la sostanza attiva, mentre il **medicinale** è il farmaco dotato di una sua confezione industriale, quindi di una scatola e di un foglietto illustrativo.

Ecco la definizione di "medicinale" contenuta nel Codice Unico del Farmaco (D. Lgs. 219/06) con cui sono state recepite le norme comunitarie relative al mondo dei farmaci: "*Medicinale: ogni sostanza o associazione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane [...] che può essere utilizzata sull'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.*"

Integratori alimentari, cosmetici e dispositivi medici non sono farmaci: lo scopo per cui vengono assunti o utilizzati non è terapeutico, ma è, rispettivamente, quello di integrare una dieta carente (pensiamo a un prodotto multivitaminico), migliorare l'aspetto estetico (come una crema idratante), supportare o sostituire una funzione fisiologica (per esempio una lente a contatto, un pace-maker oppure una protesi d'anca).

In pratica, il farmaco o medicinale è una sostanza che, assunta per bocca, bevuta, inalata o spalmata, esercita un'azione farmacologica nel nostro corpo. L'azione può essere terapeutica oppure tossica: dipende sostanzialmente dal tipo di sostanza e dalla sua dose, cioè dalla quantità che viene assunta. Una stessa sostanza può essere curativa se presa a basso dosaggio oppure tossica se la quantità è elevata. In poche parole, è la dose che fa il veleno (parafrasando le parole del medico e alchimista Paracelso, vissuto nel 1500 e noto per aver introdotto l'uso delle sostanze minerali in medicina).

Un doppio senso e una duplice azione conservati nella lingua inglese: *drug* è infatti una sostanza assunta a scopi terapeutici, cioè un farmaco, ma è anche una droga, quindi una sostanza tossica soggetta ad abuso. I farmaci possono distinguersi in **galenici** (preparati in farmacia) e di **origine industriale**.

Farmaci galenici

In antichità il medico che faceva diagnosi si occupava anche di curare le malattie con i rimedi che aveva a disposizione. In seguito divenne compito dello speziale, precursore del moderno farmacista, allestire tali medicamenti

nella sua bottega. Affinché medico e speziale non facessero comunella, l'imperatore Federico II di Svevia già nella prima metà del XIII secolo aveva ribadito che le due professioni dovevano rimanere separate: al medico spettava la prescrizione della terapia, allo speziale l'allestimento e la vendita del preparato. Oggi lo speziale è diventato farmacista e produce pochi farmaci nella sua officina o laboratorio. Con l'avvento dell'era industriale e dell'automatizzazione, infatti, i farmaci hanno iniziato a essere prodotti e confezionati dalle aziende farmaceutiche e l'attività manuale dell'antico speziale è praticamente scomparsa.



L'etichetta di un farmaco galenico

L'etichetta segue regole ben precise e deve contenere le seguenti informazioni:

- il nome e cognome del paziente e del medico prescrittore;
- il nome e la quantità delle sostanze contenute (principio attivo ed eccipienti);
- la dose da somministrare;
- la via di somministrazione;
- la data di preparazione;
- il prezzo praticato, con indicazione specifica di:
 - importo complessivo delle sostanze;
 - importo complessivo degli onorari professionali;
 - costo del recipiente, quando sia fornito dal farmacista.



L'eventuale presenza di sostanze velenose deve essere evidenziata in modo visibile con un simbolo o con il termine "veleno".

Dell'attività preparatoria del farmacista oggi rimane assai poco. Può però ancora capitare che il farmacista prepari a mano, nel laboratorio posto in genere sul retro della farmacia, i cosiddetti farmaci galenici, distinti in “galenici magistrali”, se destinati a un preciso paziente e allestiti dietro prescrizione medica, e “galenici officinali”, se preparati su larga scala e messi a disposizione dei clienti della farmacia.

Farmaci di origine industriale

Oggi quasi la totalità dei medicinali è confezionata industrialmente (o nella sua produzione interviene un processo industriale). A questo tipo di preparati è dato un nome di fantasia non confondibile con la denominazione comune oppure una denominazione comune o scientifica che deve essere affiancata dal marchio o dal nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, quindi del responsabile della sua commercializzazione. A differenza del galenico, il medicinale industriale per entrare in commercio deve infatti presentare domanda alle autorità competenti (All'AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco, o all'EMA, European Medicines Agency) e ottenere l'autorizzazione del Ministero della Salute (AIC - Autorizzazione all'Immissione al Commercio). L'azienda titolare ha quindi l'obbligo di rispettare norme ben precise per la produzione e l'allestimento, e l'azienda è oggetto di ispezioni periodiche da parte delle autorità competenti.

La confezione

Anche la confezione dei preparati industriali deve sottostare ad alcune regole: determinate informazioni devono essere riportate obbligatoriamente, altre invece sono facoltative. Vediamo quali.

Sulla faccia principale della confezione di un medicinale si trovano:

- **il nome del farmaco**, cioè il nome con cui il farmaco è noto. Per esempio Aspirina® è il nome commerciale dato al farmaco a base di acido acetilsalicilico scoperto dalla Bayer nel 1897. Accanto al nome commerciale, in alto a destra, è presente il simbolo di marchio registrato ®;
- **il principio attivo**, cioè la sostanza attiva contenuta nel farmaco, quella responsabile dell'azione farmacologica. Per esempio l'acido acetilsalicilico nell'Aspirina® o il paracetamolo nella Tachipirina®; se si tratta di un farmaco generico-equivalente (vedi [capitolo 5](#)), il nome del farmaco coincide con il nome del principio attivo;



- **il dosaggio**, cioè la quantità di farmaco contenuta nella singola unità; se per esempio si tratta di compresse, “10 mg” indicherà i milligrammi di principio attivo contenuto in ogni unità. In caso invece di uno sciroppo o di gocce, il dosaggio verrà espresso con un rapporto (per esempio “120 mg/5 ml”, che significa che 5 ml di quello sciroppo contengono 120 mg di principio attivo);
- **la forma farmaceutica**, cioè la forma con cui si presenta ed è venduto il farmaco, per esempio compresse, capsule, granulato, gocce, sciroppo, crema, gel, pomata, spray, cerotti, supposte, fiale, flaconcini. Spesso accanto alla forma compare anche la modalità d’uso: orale (cioè da assumere per bocca: inghiottire, bere o masticare) oppure esterno (da applicare o usare su pelle e mucose ma, in ogni caso, da non ingerire);

- **la casa farmaceutica**, cioè l'azienda farmaceutica titolare del farmaco, che ne è responsabile a tutti gli effetti e ne ricava i profitti.

Sulle facciate laterali e su quella posteriore del farmaco si trovano invece le seguenti informazioni:

- **la composizione**, cioè l'elenco delle sostanze contenute oltre al principio attivo. Si tratta dei cosiddetti "eccipienti", sostanze prive di azione farmacologica, ma utili per la preparazione e la conservazione del farmaco stesso; fanno parte degli eccipienti gli zuccheri (come il lattosio o il sorbitolo), i coloranti, i conservanti e gli aromatizzanti;
- **il numero AIC e il titolare AIC**, cioè il numero di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) e il nome dell'azienda titolare dell'AIC, che in genere coincide con il nome della casa farmaceutica riportato nella faccia principale della confezione. In caso contrario sarà indicato il nome del concessionario per la vendita in Italia;
- **il numero di lotto**, cioè un numero identificativo che consente di risalire all'intero processo produttivo di quella confezione (molto utile in caso di problemi produttivi o di difetti qualitativi che emergono dopo la commercializzazione);
- **la data di scadenza**, cioè la data (in genere espressa in mese/anno, talvolta in giorno/mese/anno) entro la quale il farmaco dev'essere utilizzato senza che sorgano problemi di stabilità e quindi di efficacia. La data stampata vale solo per le confezioni integre e conservate alle temperature indicate o quelle in cui ogni unità, per esempio ogni compressa, è sigillata una per una;
- **il prezzo al pubblico**, cioè quanto ci costa il farmaco se lo acquistiamo di tasca nostra. Se il farmaco è rimborsabile e viene ritirato in farmacia con ricetta del Servizio Sanitario Nazionale, si paga solo una quota pari al ticket oppure non si paga nulla se si gode di qualche esenzione. Ricordiamo che per i farmaci di automedicazione (acquistabili senza ricetta medica) il prezzo è libero e quindi potrebbe variare rispetto a quanto indicato sulla confezione;
- **il codice a barre**, cioè un codice alfanumerico (fatto di lettere e numeri) che serve a identificare ogni singola confezione presente sul mercato italiano. Questo bollino autoadesivo è prodotto dall'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato (IPZS) e riporta le seguenti informazioni:
 - il nome della confezione;
 - il codice AIC, Autorizzazione all'Immissione in Commercio, determinato dall'AIFA al momento del rilascio dell'autorizzazione a entrare sul mercato italiano;
 - il nome del titolare AIC;
 - il numero di targa, cioè il numero unico di identificazione della singola scatola.

Le **altre diciture** stampate sulla confezione dei medicinali sono:

- “Attenzione: leggere il foglio illustrativo prima dell’uso” oppure “Attenzione: per l’uso leggere attentamente il foglio illustrativo”, si rimanda quindi alla lettura del foglietto incluso nella scatola: questo foglio contiene informazioni importanti, vidimate dall’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA);
- “Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini” (da tenere sempre presente, anche se si tratta di farmaci a loro destinati: i casi di avvelenamento accidentale nei bambini sono frequenti);
- “La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato” (viene specificato che la validità del medicinale si riferisce al prodotto integro e ben conservato);
- “Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica” (obbligatoriamente per i farmaci che richiedono la prescrizione medica);
- “Medicinale non soggetto a prescrizione medica” oppure “Medicinale di automedicazione” con il simbolo rosso con la faccina sorridente (per i farmaci da automedicazione, acquistabili senza ricetta medica, in farmacie, parafarmacie e ipermercati);
- “Conservare a temperature comprese tra +2 e +8 °C” (per i farmaci da tenere in frigorifero) oppure “Conservare nella confezione originale” (a volte si precisa “per proteggere il prodotto dall’umidità”) o “Conservare a temperatura non superiore a 30 °C”.



Il simbolo che identifica i farmaci di automedicazione (a sinistra) e il simbolo presente sui medicinali che potrebbero dare positività ai test antidoping (a destra)

Talvolta si possono trovare alcune frasi che richiamano al rispetto ambientale:

- “Dopo l’uso, non disperdere nell’ambiente il contenitore vuoto o i residui del medicinale” (o, più semplicemente, “Non disperdere nell’ambiente”);
- “Utilizzare gli appositi contenitori per la raccolta differenziata dei medicinali”.

Tra i **pittogrammi**, cioè i disegni e i simboli che si possono trovare stampati, segnaliamo il simbolo presente su confezioni di farmaci che potrebbero dare risultati positivi ai test antidoping. Si trova, per esempio, sui medicinali che curano l’ipertensione, l’asma e su alcuni farmaci contenenti ormoni.

Quando scadono?

La data di scadenza riportata sulle confezioni si riferisce al prodotto integro correttamente conservato. Dal momento dell’apertura ogni farmaco ha una durata differente, prima di diventare inefficace o addirittura nocivo.

La durata non è uguale per tutti i farmaci: una volta aperte le confezioni, la data di scadenza si riduce per alcune forme farmaceutiche come per esempio le fiale, i colliri, le gocce, gli spray.

La durata di un farmaco

Forma farmaceutica	Validità
Fiale e siringhe	Pochi minuti
Granulati e polveri da sciogliere	5 giorni
Pomate vaso	Dai 5 ai 15 giorni
Spray e gocce per naso	Dai 15 ai 20 giorni
Colliri	Dai 15 ai 20 giorni
Gocce e sciroppi	Da 1 a 2 mesi
Pomate	Da 2 a 3 mesi
Comprese in flaconcino	Da 4 a 6 mesi

Fonte: AIFA – www.agenziafarmaco.gov.it

Lo specchietto ricavato dal sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco elenca il periodo di validità dei farmaci più comuni, rispetto alla data di scadenza stampata, una volta aperta la confezione.

I farmaci di importazione parallela

Non c’è da insospettirsi se vediamo un farmaco rivestito da una seconda confezione esterna, diversa da quella sottostante e con le scritte informative in un’altra lingua. È tutto in regola: si tratta di un caso, previsto dalla legge, di **importazione parallela**.

Ma che cos’è l’importazione parallela? È un’attività commerciale che trae origine dal principio di libera circolazione delle merci nel mercato dell’Unione Europea. In Italia è autorizzata e strettamente controllata dall’AIFA e regolamentata dal D. M. 29/08/97.

Per essere autorizzato alla procedura di importazione parallela, un farmaco deve risultare registrato ed essere regolarmente in commercio in uno Stato membro dell’UE. Praticamente, il farmaco importato è il parallelo dello stesso farmaco che troviamo nelle farmacie italiane, con lo stesso nome, la stessa composizione, fabbricato secondo la stessa formula e con identici effetti terapeutici. Sulla confezione presenta il codice a barre e il corrispondente codice AIP (un codice di lettere e numeri seguito dalla P di “parallelo”); inoltre è presente il nome dell’importatore, spesso preceduto dalla dicitura “importato da”.

Lo smaltimento dei farmaci scaduti

A luglio 2018 è uscito il rapporto ISTAT sulle abitudini delle famiglie italiane nel differenziare i propri rifiuti.

Così come la maggior parte degli italiani ha imparato a raccogliere in maniera differenziata vetro (84,1% delle famiglie), carta (84,8%) e plastica (85%), anche rispetto ai farmaci scaduti il comportamento negli anni continua a migliorare.

L’85,3% delle famiglie nel 2017 ha smaltito i farmaci in modo corretto (nel 2012 erano solo il 60,8%), cioè ha portato i farmaci scaduti nel bidone situato fuori dalle farmacie o in appositi raccoglitori presenti in aree dedicate alla raccolta differenziata dei rifiuti. Diversi i risultati di un’indagine statistica sulle abitudini degli italiani in materia di salute e utilizzo di medicinali effettuata da Altroconsumo nel corso del 2017 dalla quale è emerso che il 59% non li butta sempre in modo appropriato e il 39% li smaltisce almeno ogni tanto nell’indifferenziata.

The image displays two boxes of Voltaren Emulgel 1% - 50g gel. The top box is the original product, featuring the text 'Gel 1% - 50 g', 'A.I.C. n. 034548014', and 'Titolare A.I.C.: Novartis Farma S.p.A. Origgio (VA)'. The bottom box is an imported and reboxed version, with text including 'Gel 1% - 50 g', 'Importato da: Farma 1000 S.r.l. Via Camperio, 9 - Milano', and 'Riconfezionato da: Fiege Logistics Italia S.p.a.'. Both boxes show the 'Voltaren Emulgel' branding and a barcode with the AIP number A037117013/P.

Riconoscere il farmaco importato

Due confezioni di Voltaren emulgel 1% a confronto: la prima dall'alto è entrata in commercio seguendo la via tradizionale (AIC n. A034548014; titolare, Novartis SpA), la seconda è stata importata dalla Farma 1000 (AIP A037117013/P) e riconfezionata dalla Fiege Logistics Italia. Farma 1000 è un importatore parallelo autorizzato a operare in Italia.

È possibile e assolutamente legale trasferire farmaci nell'ambito dell'Unione Europea: l'importazione parallela nasce con l'obiettivo di acquistare un medicinale in un paese dell'UE dove il costo è più basso (così è stato deciso dal produttore, per logiche commerciali) e rivenderlo nel proprio paese di origine dove i prezzi sono più alti, ottenendo un guadagno sul differenziale di prezzo. In pratica, il farmaco che si vuole importare e che ha già ottenuto l'AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio) nel paese d'origine deve ottenere una seconda autorizzazione, l'AIP (Autorizzazione all'Immissione in Commercio Parallela) per entrare in un altro Stato europeo. Requisiti essenziali per conseguire l'AIP sono possedere già l'AIC nello Stato membro di origine ed essere analogo a un prodotto che ha già ricevuto l'AIC nel paese di destinazione.

L'AIFA acquisisce quindi dal paese importatore la scheda tecnica del farmaco e verifica la sovrapposibilità del prodotto commercializzato all'estero con quello registrato in Italia. Per tutelare la reputazione del marchio del prodotto già commercializzato in Italia, l'importatore deve inviare al titolare dell'AIC

del prodotto italiano un campione del prodotto, riconfezionato e rietichettato. Il titolare dell'AIC gioca un ruolo importante ai fini dell'ottenimento dell'AIP: può anche stoppare la pratica se ravvisa qualche "anomalia". Se invece si ottiene il via libera, l'importatore riceve l'AIP dall'AIFA e il prodotto entra in commercio. In questo modo anche il farmaco importato, una volta autorizzato, è da considerarsi **garantito** al pari di tutti gli altri farmaci in commercio in Italia.

Ma come si riconosce un farmaco di importazione parallela? Il farmaco importato presenta sulla confezione il codice a barre e il corrispondente codice AIP oltre al nome dell'importatore, spesso preceduto dalla dicitura "importato da". In teoria, i vantaggi dell'importazione parallela potrebbero essere molti. In pratica sono poco percepibili: sia perché i farmaci importati sono pochi (e tutti in fascia C, a carico del cittadino), sia perché la differenza di prezzo, molto ampia in partenza, si perde progressivamente lungo la catena distributiva.

Il foglio illustrativo

Il foglio illustrativo, presente obbligatoriamente nella confezione di tutti i medicinali, è una guida all'uso del farmaco. Contiene tutte le informazioni relative alla sua composizione, alle patologie per le quali è indicato, alle modalità di somministrazione e di conservazione, ai rischi che potrebbero verificarsi in caso, per esempio, di sovradosaggio o di interazione con altri farmaci che si stanno assumendo. Infine, contiene anche l'elenco degli effetti indesiderati che potrebbero insorgere durante la cura.

Molta gente, prima di assumere un farmaco, si legge da cima a fondo il foglio illustrativo e spesso, letto il lungo elenco degli effetti collaterali, decide di rinunciare ad assumerlo o aspetta con ansia l'insorgenza di uno di questi effetti. In realtà, bisogna sottolineare che il foglio illustrativo è uno strumento utile se letto nel modo corretto: contiene tutte le informazioni che è importante sapere prima di assumere un farmaco e che sono state raccolte durante la fase sperimentale.

È importante quindi leggerlo, tenendo a mente però che gli effetti collaterali riportati sono tutti quelli riscontrati durante la sperimentazione e che non è detto che debbano per forza insorgere a chiunque inizi la cura.

Il linguaggio con cui sono scritti i fogli illustrativi, un tempo incomprensibili, è leggermente migliorato. In particolare, si è fatto un grosso lavoro per semplificare i fogli dei farmaci di automedicazione che il paziente assume da solo, spesso senza l'intermediazione del medico o del farmacista, mentre i fogli illustrativi dei farmaci da prescrizione sono ancora complessi da capire:

si presuppone che il medico, all'atto della prescrizione del farmaco, informi il paziente su quello che è opportuno che sappia. Visto che, purtroppo, non sempre questo avviene (il medico spesso si limita a scrivere sulla ricetta, senza dilungarsi in spiegazioni), andrebbe migliorata la leggibilità dei foglietti illustrativi anche di questi farmaci (per il confronto vedi la tabella qui sotto).

Ecco le principali informazioni contenute nel foglio illustrativo:

- **composizione:** cosa contiene il farmaco (principio attivo ed eccipienti);
- **forma farmaceutica:** se si tratta per esempio di compresse, gocce, granulato o sciroppo;
- **indicazioni terapeutiche:** per quali malattie o sintomi dev'essere assunto il farmaco;
- **controindicazioni:** condizioni in presenza delle quali il farmaco non dev'essere usato;
- **precauzioni d'impiego:** casi in cui il farmaco deve essere assunto con cautela;
- **interazioni:** con quali alimenti o altri farmaci può interagire il farmaco;

Linguaggi a confronto

Farmaco da prescrizione	Farmaco di automedicazione
Categoria farmacoterapeutica	Che cosa è e a che cosa serve
Controindicazioni	Quando non deve essere usato
Precauzioni per l'uso	Precauzioni per l'uso
Interazioni	Quali medicinali o alimenti possono modificare l'effetto del medicinale
Avvertenze speciali	È importante sapere che
Dose, modo e tempo di somministrazione	Come usare questo medicinale
Sovradosaggio	Cosa fare se avete preso una dose eccessiva di questo medicinale
Effetti indesiderati	Possibili effetti indesiderati
Scadenza e conservazione	Come conservare il medicinale/Contenuto della confezione
Nel caso dei farmaci da prescrizione il linguaggio è tecnico; più immediato e semplice invece per i farmaci di automedicazione.	

- **avvertenze speciali:** cioè le informazioni sull'utilizzo in casi particolari, come per esempio in gravidanza e allattamento o per chi guida e usa macchinari;
- **dose, modo e tempo di somministrazione:** quantità da assumere, frequenza e durata consigliate (distinta per adulti e bambini);
- **sovradosaggio:** cosa succede se si assume più farmaco del dovuto;
- **effetti indesiderati:** elenco delle reazioni che possono insorgere durante l'assunzione del farmaco; in genere è riportata anche la loro frequenza (dalle più comuni alle più rare).

In alcuni fogli illustrativi le reazioni sono raggruppate per organo colpito ed è indicata la loro **frequenza di comparsa:**

- molto comune se riguarda più di 1 persona su 10;
- comune se riguarda più di una persona su 100;
- non comune se riguarda più di 1 persona su 1.000;
- rara se riguarda 1 persona su 10.000;
- molto rara se riguarda meno di 1 persona su 10.000;
- non nota se non sono disponibili dati sulla frequenza.

Perché lo chiamano bugiardino?

C'è chi chiama il foglio illustrativo ancora "bugiardino". Ecco come l'Accademia della Crusca ha spiegato da dove è nato questo curioso nome: "*[...] non c'è dubbio [...] che questo nome voglia puntare l'attenzione sulle prerogative di queste particolari istruzioni per l'uso che, soprattutto negli anni di boom della farmacologia, tendevano a sorvolare su difetti ed effetti indesiderati del farmaco per esaltarne i pregi e l'efficacia. Non erano quindi vere e proprie bugie quelle che vi si potevano leggere, ma nell'insieme il foglietto risultava un bugiardino che diceva piccole bugie o, meglio, ometteva informazioni importanti ma che potevano essere compromettenti per il prodotto.*

Negli anni, grazie all'imposizione di regole più rigide e a una sempre crescente attenzione da parte dei consumatori, il bugiardino si è arricchito di notizie importanti riguardanti i farmaci.

Il difetto principale è che spesso sono incomprensibili ai più, perché molto tecnici e troppo densi di informazioni in così poco spazio. Quindi, l'omissione di informazioni causata dalla poca qualità e quantità continua a giustificare l'appellativo di bugiardino."

Alla fine del foglio illustrativo è riportata l'ultima data di revisione effettuata dall'Agenzia Italiana del Farmaco. L'aggiornamento si rende necessario ogni volta che emergono nuovi effetti indesiderati, non ancora inseriti, oppure per inserire nuove avvertenze che prima dell'aggiornamento non erano state riportate.

Quando e come assumerli

È importante assumere i farmaci in alcuni momenti della giornata piuttosto che in altri? E se non si rispettano le indicazioni fornite, cosa può succedere? La risposta può variare da farmaco a farmaco, da persona a persona e dipende da diversi parametri, tra cui principalmente:

- il tipo di farmaco;
- l'assunzione contemporanea di altri farmaci.

Per quanto riguarda il tipo di farmaco, in linea generale bisogna tener presente che tutti gli antinfiammatori andrebbero assunti a stomaco pieno per evitare effetti indesiderati di tipo gastro-intestinale. Un altro esempio significativo è quello dei farmaci per l'osteoporosi della famiglia dei bifosfonati, da assumere al mattino a digiuno, stando in piedi per circa mezz'ora per facilitare il passaggio attraverso l'esofago e quindi nello stomaco. Ci sono poi farmaci come i diuretici, usati nel controllo dell'ipertensione, che non andrebbero presi di sera per non essere costretti ad alzarsi durante la notte per fare pipì. Questi sono solo alcuni esempi.

Per quanto riguarda le possibili interazioni, se un paziente è in cura con più medicinali, è bene distanziarne l'assunzione di almeno un paio d'ore; regola da tenere in particolare considerazione quando si assumono gli antiacidi, che possono vanificare l'effetto terapeutico dei farmaci presi contemporaneamente, ma si può ritenere valida per tutte le tipologie di farmaci. Se nell'arco della giornata si assumono molti medicinali per terapie croniche, è meglio chiedere al medico curante quali distanziare per evitare interazioni. Anche bevande e alimenti possono interagire con i farmaci. Vediamo come nel prossimo paragrafo.

Con l'acqua è meglio

Le formulazioni per bocca (come le compresse, le capsule o i confetti) andrebbero sempre assunti con un po' d'acqua per facilitare la deglutizione. Ma anche per evitare interazioni pericolose. Non tutte le bevande, infatti, sono innocue.

Deglutire i farmaci insieme a un bicchiere di **succo di pompelmo**, per esempio, può essere controproducente: l'effetto potrebbe alterarsi. Il succo di pompelmo contiene infatti delle sostanze che modificano l'azione di alcuni enzimi, che a loro volta trasformano i farmaci introdotti nell'organismo.

In pratica, bevendo succo di pompelmo l'azione di alcuni farmaci viene modificata e, in particolare, potrebbe provocare un aumento della loro azione, inclusi gli effetti indesiderati. L'interazione (anche a distanza di qualche ora) si verifica sia con il succo di pompelmo sia con il frutto fresco e può durare fino a 24 ore.

L'elenco dei farmaci nemici del pompelmo, da quando è stata scoperta questa rischiosa interazione (cioè dal 1989), è in continua crescita. Ecco quelli noti a oggi:

- **antiaritmici** come amiodarone, propafenone, carvedilolo, chinidina (effetto dell'interazione: aritmia cardiaca);
- **antibiotici** come la claritromicina (effetto dell'interazione: aumento della tossicità);
- **antistaminici** come la terfenadina (effetto dell'interazione: aritmia cardiaca);
- **ansiolitici** come diazepam, midazolam, triazolam e buspironone (effetto dell'interazione: aumento dell'azione del farmaco);
- **calcioantagonisti** come amlodipina, felodipina, nifedipina, nimodipina, diltiazem, verapamil (effetto dell'interazione: tachicardia, pressione bassa);
- **corticosteroidi** come il prednisone e **altri steroidi** come etinilestradiolo e progesterone (effetto dell'interazione: possibile aumento dell'azione del farmaco);
- **statine** come atorvastatina, lovastatina, simvastatina (effetto dell'interazione: problemi muscolari anche gravi, mal di testa);
- **antivirali anti-HIV** come il saquinavir (effetto dell'interazione: aumento della tossicità);
- **immunosoppressori** come la ciclosporina e il tacrolimus (effetto dell'interazione: insufficienza del fegato e dei reni, aumento dell'azione);
- **neurologici** come carbamazepina, fenitoina e clomipramina (effetto dell'interazione: sonnolenza, problemi di coordinazione dei movimenti, nausea, depressione respiratoria);
- **chemioterapici** come la vinblastina (effetto dell'interazione: aumento della tossicità);
- **altri** (farmaci anticoagulanti, farmaci antimpotenza, metadone).

Di recente è stato pubblicato uno studio che ha messo in luce l'interazione tra il **tè verde** e i medicinali contenenti nadololo, un antiipertensivo usato anche per la cura dell'aritmia. In caso di assunzione contemporanea, il nadololo funziona in misura minore a causa di una sostanza contenuta nel tè che interferisce con l'assorbimento del farmaco, non ottenendo l'effetto antiipertensivo desiderato.

Chi assume terapie “naturali” a base di piante è spesso inconsapevole del fatto che anche le **erbe** possono interagire con i medicinali. Ecco alcuni esempi di piante molto utilizzate che possono modificare l'azione dei farmaci.

- **Aglio** Può inibire l'aggregazione piastrinica causando sanguinamento, quindi la somministrazione concomitante di aglio e di farmaci anticoagulanti e antiaggreganti è da evitare.
- **Aloe** Ha un effetto lassativo dovuto alla presenza di aloina. Il suo uso prolungato provoca ipokaliemia (cioè perdita di potassio), per cui è necessario porre particolare attenzione ai pazienti in trattamento con farmaci che possono aggravare tale mancanza, come la digossina (farmaco usato per i problemi di cuore) o i glicosidi cardioattivi, i diuretici tiazidici, liquirizia o cortisonici. Inoltre, il suo utilizzo può ridurre l'assorbimento di farmaci assunti per via orale.
- **Biancospino** La somministrazione concomitante di farmaci antiaggreganti piastrinici e di prodotti contenenti questa erba può comportare un maggiore rischio di sanguinamento. Inoltre bisogna segnalare che

Attenzione ad alcool, caffè e fumo

Il caffè accelera i battiti cardiaci e aumenta la produzione di urina, per cui non andrebbe bevuto in grandi quantità da chi ha problemi di cuore o sta assumendo farmaci diuretici.

Anche il fumo può alterare il metabolismo dei farmaci poiché potenzia l'attività di alcuni enzimi che li degradano, provocando il fallimento di alcune terapie. Più alto è il numero di sigarette fumate al giorno, più forte è l'effetto. I farmaci con i quali il fumo può interferire sono quelli usati per problemi psichiatrici (clozapina, olanzapina), gli antidepressivi, i farmaci usati per ansia e insonnia (benzodiazepine), l'anticoagulante warfarin, i cortisonici usati per via inalatoria, i betabloccanti usati nei problemi di pressione alta e per l'alterazione della frequenza cardiaca. Il fumo può aumentare anche le reazioni avverse associate ai contraccettivi orali, in particolare la formazione di trombi nelle vene, l'ictus e l'infarto.

L'alcool potenzia l'effetto sedativo di ipnotici, sonniferi e antistaminici e contribuisce all'insorgenza di effetti collaterali sul fegato. Da evitare, quindi, se si stanno assumendo medicinali come le benzodiazepine per trattare l'ansia o l'insonnia oppure gli antistaminici per le allergie.

i prodotti a base di biancospino potenziano l'effetto della digossina, aumentando la forza di contrazione del cuore e riducendo la frequenza cardiaca.

- **Iperico** Attraverso l'attivazione di un enzima, l'iperico può ridurre l'efficacia di alcuni farmaci tra cui la ciclosporina (usata per evitare il rigetto dopo un trapianto d'organo), i contraccettivi a base di ormoni (potrebbe quindi causare gravidanze indesiderate) e la digossina.
- **Liquirizia** Può causare ritenzione idrica, aumento della pressione e perdita di potassio. Non dovrebbe inoltre essere assunta da soggetti che soffrono di elevata pressione sanguigna o di patologie cardiache, diabete o malattie renali e da coloro che sono in cura con farmaci per il cuore come la digitale o farmaci anti-ipertensivi, in particolare ACE-inibitori e diuretici di vario tipo (tiazidici, diuretici dell'ansa e diuretici risparmiatori di potassio come lo spironolattone). La liquirizia può aumentare anche i livelli serici dei farmaci cortisonici, aumentando il rischio di reazioni avverse. È quindi molto importante avvisare il medico se si stanno assumendo prodotti a base di erbe; recenti studi italiani hanno messo in guardia dai rischi nel caso di assunzione nel periodo pre-operatorio e mentre si è in cura con farmaci. Accade infatti che i pazienti spesso non avvisino il medico che stanno assumendo farmaci a base di erbe; pensano che, trattandosi di prodotti naturali, non possano dare problemi.

Da una delle indagini, condotta in tre ospedali toscani, su 478 pazienti che si sono presentati per il colloquio pre-operatorio è emerso che la metà dei pazienti (il 49,8%) stava assumendo almeno un prodotto a base di erbe o un integratore.

Poiché sono note le interazioni tra alcune erbe (come il ginkgo biloba, il ginseng, la liquirizia, la valeriana) e farmaci di uso comune (come gli anti-ipertensivi, i diuretici, i farmaci per il cuore, i farmaci antiaggreganti, gli anticoagulanti e i farmaci per l'insonnia), gli autori dello studio raccomandano che i medici si informino bene su cosa stanno assumendo i pazienti (oltre ai farmaci) prima di sottoporli a un intervento chirurgico, pena il rischio di interazioni pericolose.

In gravidanza

Come regola generale, durante la gravidanza è meglio non assumere farmaci che, in maggiore o minore quantità, possono passare al feto con effetti anche molto rischiosi sulla salute del bambino, come quelli "teratogeni", che possono causare malformazioni all'embrione.

È noto, per esempio, l'effetto teratogeno dei farmaci per l'acne a base di isotretinoina da prendere per bocca: chi li assume deve adottare misure contraccettive efficaci per evitare di concepire durante la terapia.

Il problema è che si hanno pochi dati a disposizione su questi effetti. Si hanno dati relativi agli animali, ma non è detto che ciò che risulta dannoso nell'animale lo sia anche nell'uomo (e viceversa).

Ci sono tuttavia delle pazienti che soffrono di malattie croniche, per le quali è importante continuare la terapia farmacologica in atto, anche durante la gravidanza.

Per chi avesse dubbi o volesse informazioni dettagliate sull'uso di farmaci in gravidanza, è possibile contattare i seguenti recapiti per una consulenza telefonica:

- **Centro di Tossicologia Clinica degli Ospedali Riuniti di Bergamo**, numero verde 800 883300 (attivo 24 ore su 24);
- **Telefono Rosso**, tel. 06 3050077. Il servizio dedicato alle future e neo mamme, attivo presso l'Istituto di Ginecologia e Ostetricia dell'Università Cattolica di Roma, con il sostegno della Regione Lazio, offre informazioni e chiarimenti "a domicilio" per la prevenzione dei difetti congeniti del neonato e una valutazione dei rischi teratogeni derivanti dall'assunzione di farmaci in gravidanza. Il servizio (al costo della sola telefonata), attivo dal lunedì al venerdì dalle ore 9 alle 13 e dalle ore 14 alle 16, fornisce consulenze mediche in fase preconcezionale, in gravidanza o durante l'allattamento a chiunque ne faccia richiesta ed è rivolto alle coppie che desiderino avere un figlio o alle donne nelle prime fasi della gravidanza ma anche a medici di base, farmacisti e altri operatori sociosanitari. La consulenza viene effettuata da medici specializzati in ostetricia e ginecologia con particolari competenze nel campo della medicina prenatale, delle gravidanze a rischio e della teratologia clinica;
- **Filo Rosso dell'Associazione Studio Malformazioni (ASM)**, un servizio telefonico di consulenza medica gratuita sulla salute in gravidanza, sui rischi riproduttivi e sulle possibilità di prevenirli. Al Filo Rosso rispondono medici specializzati in ostetricia e ginecologia, con una specifica esperienza sul rischio malformativo (teratologico).
Il servizio ha tre sedi:
 - Milano, Ospedale San Paolo, tel. 02 8910207 (martedì e venerdì: 9:30-14:00);
 - Roma, Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, tel. 06 5800897 (lunedì, martedì, mercoledì, venerdì: 14:00-17:00; giovedì: 10:00-13:00);
 - Napoli, Policlinico Universitario Federico II, tel. 081 5463881 (lunedì: 9:30-13:00; giovedì: 15:00-18:00).

Durante l'allattamento

Quasi tutti i farmaci assunti dalla donna passano nel latte materno, ma nella maggior parte dei casi il neonato ne assume una quantità molto bassa, che non comporta rischi di effetti indesiderati.

Quindi raramente l'assunzione di farmaci richiede la sospensione (temporanea o definitiva) dell'allattamento.

La quantità di farmaco che passa nel latte dipende dal tipo di farmaco, dalla dose assunta e dalla durata della terapia. È perciò consigliabile assumere i farmaci solo se prescritti dal medico, alla dose indicata e per il minor tempo possibile e chiedendo conferma circa i rischi nel proseguire la terapia anche durante l'allattamento.

Si tratta in ogni caso di un bilancio fra i benefici e i rischi: il latte materno è l'alimento ideale per la crescita e una buona salute del bambino. Interromperlo perché si è in cura con un farmaco può essere più dannoso degli eventuali effetti indesiderati causati dal farmaco che passa nel latte. In ogni caso è il medico che segue la donna a dover valutare se è il caso di sospendere o proseguire la terapia farmacologica durante l'allattamento, in quanto alcune terapie per malattie croniche importanti non possono essere interrotte.

Farmaci da mettere in valigia

Di seguito l'elenco dei farmaci più comuni da portare in vacanza, per far fronte a qualsiasi tipo di inconveniente.

- Un antidolorifico/antinfiammatorio/antipiretico, contro dolore e febbre (tra i principali: paracetamolo e ibuprofene).
- Un antiemetico contro il mal di viaggio.
- Un antistaminico, se si soffre di allergie.
- Un collirio, per eventuali irritazioni degli occhi.
- Una crema a base di idrocortisone, per lenire punture di insetto, scottature e eritemi.
- Materiali per il primo soccorso, come cerotti e antisettici o acqua ossigenata.
- Se si segue una terapia cronica, ricordarsi di portare con sé il quantitativo di farmaco necessario a coprire l'intera vacanza.

Al momento dell'acquisto, meglio scegliere farmaci che si è già usati altre volte, onde evitare spiacevoli reazioni allergiche lontani da casa. Acquistare il generico, inoltre, consente di risparmiare.

Per ridurre la quantità di farmaco presente nel latte può essere utile assumerlo subito dopo una poppata e, se possibile, lasciar trascorrere un intervallo di 3-4 ore prima della successiva.

Vale la pena sottolineare che, in particolare durante la gravidanza ma anche in allattamento, meno farmaci si assumono meglio è. Le alternative esistono:

- per raffreddore e tosse, è consigliabile bere molti liquidi e fare lavaggi nasali con la soluzione fisiologica; evitando sciroppi per la tosse e spray decongestionanti;
- per la stitichezza bisogna bere molti liquidi, mangiare frutta e verdura e fare attività fisica. Consigli da tenere presente anche in caso di emorroidi, per le quali sono utili anche semicupi caldi (immergersi dal bacino in giù in acqua calda per dieci minuti più volte al giorno);
- per l'acidità di stomaco evitare le bevande alcoliche, i cibi grassi o speziati e cercare di non coricarsi subito dopo aver mangiato;
- per dolori di varia natura si possono usare gel o creme ad azione locale e, in caso di dolore forte, chiedere un parere al medico curante o al ginecologo (in genere sono da privilegiare farmaci contenenti paracetamolo o ibuprofene, ma la conferma spetta al medico).

L'uso nei bambini

Pochi farmaci sono registrati per l'uso nei bambini. Quasi tutti gli studi disponibili sui farmaci oggi in commercio, infatti, sono stati condotti negli adulti. Per **uso off-label** di un farmaco si intende l'impiego del farmaco per indicazioni o fasce di popolazione o dosaggi non autorizzati dalle autorità regolatorie competenti, per assenza di prove di efficacia e sicurezza ricavate da studi clinici adeguati. Per esempio prendiamo un farmaco la cui dose efficace per abbassare la pressione arteriosa nell'adulto è di 10 mg per 2 volte al giorno e lo utilizziamo per curare la cefalea di un bambino in un dosaggio dimezzato rispetto a quello dell'adulto. In questo caso si parla di modalità off-label perché usato per un'indicazione diversa da quella registrata (cefalea invece di ipertensione), oltre che in una popolazione diversa (bambino invece che adulto) e in un dosaggio (5 mg invece che 10 mg) diverso da quello verificato come efficace durante la sperimentazione clinica nella popolazione adulta.

Il problema dell'impiego off-label dei farmaci nei bambini riguarda l'Italia e l'Europa intera ed è frequente soprattutto in ospedale e in particolare nei reparti di neonatologia: interessa quindi prevalentemente bambini molto piccoli e ricoverati in ospedale. Le aree terapeutiche più interessate dal fe-

nomeno sono l'oncologia e la cardiologia, ma anche le patologie del sistema nervoso centrale e dell'apparato respiratorio.

Il problema dell'uso fuori indicazione si presenta anche sul territorio, cioè negli ambulatori medici, in farmacia e a casa (anche se non sempre se ne ha la percezione) quando il genitore decide di somministrare un farmaco di automedicazione, sperimentato solo nell'adulto, al proprio figlio piccolo. Ma perché sono così pochi i farmaci sperimentati sui bambini?

Sono essenzialmente due i motivi all'origine della mancanza o della scarsità di studi e quindi di dati su efficacia e sicurezza dei farmaci nei bambini.

Il primo è legato a questioni etiche: fare sperimentazione sui minori è complesso e solleva una serie di problemi importanti. Innanzitutto la popolazione di bambini da arruolare in uno studio è spesso esigua perché molte patologie sono rare; andrebbero poi fatti studi specifici per diverse fasce d'età, in quanto il corpo del bambino è in continua evoluzione e le risposte ai farmaci cambiano con la crescita. Sarebbe opportuno studiare formulazioni adeguate, ma è difficile ricavare informazioni sui sintomi e sugli effetti indesiderati da parte di bambini molto piccoli che non parlano o hanno da poco iniziato a parlare. Inoltre, dato che sono i genitori a dover decidere per i figli, l'ottenimento del consenso per coinvolgere i bambini in studi clinici non è facile. Senza entrare nei dettagli della questione, diciamo che oggi la legge tutela i soggetti che si sottopongono a una sperimentazione clinica. Spesso il genitore è reticente a concedere l'autorizzazione a un programma di ricerca, ma se riflettiamo con attenzione i nostri figli sono già sottoposti a una sorta di sperimentazione "non ufficiale": tutte le volte che assumono farmaci non sperimentati "ufficialmente" attraverso la ricerca. L'importante è ricevere un'informazione adeguata sullo studio (sul suo scopo, la sua durata, gli sponsor, vedi [capitolo 2](#)).

Il secondo motivo è che l'industria farmaceutica è scarsamente interessata a una fetta di popolazione poco proficua come quella pediatrica, numericamente inferiore alla popolazione adulta, che soffre di malattie più "redditizie". Non sorprende che il nuovo regolamento europeo sia dovuto ricorrere a un sistema di incentivi finanziari (sostanzialmente consistenti nel prolungamento della copertura brevettuale) per convincere le aziende farmaceutiche a occuparsi anche di bambini.

Fatte queste premesse, possiamo capire come, nella maggior parte dei casi, quando somministriamo un farmaco a un bambino, lo facciamo in via sperimentale, perché non abbiamo a disposizione dei dati (o se ci sono, sono scarsi) che provino qual è la sua efficacia e la sua sicurezza nella fascia d'età sotto i 18 anni (per popolazione pediatrica s'intende la fascia 0-17 anni). Bisogna quindi sempre tener presente che il trattamento farmacologico nei minori potrebbe fallire oppure, peggio, causare effetti indesiderati, sconosciuti e anche gravi, sia per problemi di dosaggio, sia per gli effetti intrinseci che il farmaco può dare in un organismo in crescita progressiva com'è

quello dei bambini. Vediamo nel dettaglio quali sono i principali problemi che i genitori si trovano ad affrontare nella pratica quotidiana, servendoci di esempi concreti.

- **Problemi di dosaggio** Non avendo a disposizione dati specifici sul dosaggio più indicato per i bambini, nella pratica quotidiana il calcolo matematico è il seguente: se un adulto pesa 75 kg e ha bisogno di 30 mg di farmaco al giorno, un bambino che pesa 25 kg necessiterà di $1/3$ della dose, ovvero 10 mg. Nei foglietti illustrativi si trovano indicazioni sul dosaggio pediatrico, distinto da quello per adulti, ma spesso si tratta di una mera estrapolazione numerica, cioè quei numeri non corrispondono ai dosaggi sperimentati, ma sono semplicisticamente adattati in considerazione del minor peso e della minore superficie corporea.

Il calcolo non tiene conto del fatto che i bambini non sono adulti in miniatura: hanno una composizione corporea diversa, una fisiologia diversa e quindi reagiscono ai farmaci in modo differente rispetto agli adulti. Bisogna tener presente che l'attività e la sicurezza di un farmaco sono legate – oltre che alle caratteristiche del farmaco stesso – anche alle diverse capacità di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione. Questo si riflette sul risultato della cura con i farmaci (e quindi sull'efficacia della terapia) e anche sulla sua tollerabilità (cioè sulla sicurezza).

In sostanza, l'impiego di formulazioni farmaceutiche non adatte ai bambini può vanificare o rendere più rischioso il trattamento farmacologico perché il farmaco potrebbe essere assunto dal bambino in dose più bassa, quindi risultare inefficace o, al contrario, essere assunto dal bambino in dose più alta con il rischio di reazioni avverse, anche gravi.

- **Problemi di formulazione** Oltre al dosaggio, che andrebbe opportunamente tarato sui bambini, altri aspetti sono da considerare nella formulazione dei farmaci pediatrici: la facilità di assunzione, la gradevolezza del gusto, l'aspetto piacevole del farmaco. I pochi medicinali appositamente formulati per bambini sono disponibili in forma liquida (gocce o sciroppi), hanno sapore dolce che sa di frutta e spesso contengono coloranti (apprezzati dai bambini, anche se è bene essere consapevoli che queste sostanze possono scatenare reazioni indesiderate in soggetti predisposti). Se invece al bambino, in mancanza d'altro, si deve somministrare un farmaco formulato per l'adulto, può capitare che si debba spezzare una compressa, che però al piccolo risulta difficile da deglutire, oppure che debba essere somministrata una sostanza amara, che complica l'aderenza alla terapia perché il bambino si rifiuta di prenderla. Anche questi aspetti, sebbene di secondaria importanza rispetto alla dose corretta da somministrare, possono compromettere il risultato della terapia. Sarebbe quindi opportuno indagarli nel dettaglio attraverso studi clinici.

- **Problemi di sicurezza** In generale, per tutti i farmaci in commercio, disponiamo di alcuni dati sugli effetti indesiderati che questi possono provocare. Questi dati raccolti durante gli studi clinici sono tuttavia limitati perché le persone coinvolte nella ricerca sono poche e selezionate. Se per i farmaci studiati negli adulti questi dati sono scarsi, figuriamoci allora quanto poco conosciamo sugli effetti indesiderati che possono provocare nei bambini, non disponendo di studi ad hoc. Per questo la sorveglianza sulle reazioni avverse, necessaria per tutti i farmaci in commercio, è ancora più urgente e necessaria quando a usare i farmaci sono i minori.

Nel corso del tempo, l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ha modificato le regole di utilizzo di farmaci nei bambini, sulla base di segnalazioni di problemi.

Per citare qualche esempio recente:

- gli sciroppi mucolitici sono stati vietati ai bambini sotto i 2 anni d'età. La loro efficacia è dubbia e inoltre possono causare effetti respiratori e neurologici gravi (solo il pediatra può prescriberli nei piccoli pazienti);
- tutti i decongestionanti nasali (sia in spray, sia in formulazioni per bocca come compresse e sciroppi) sono stati controindicati in bambini e ragazzi sotto i 16 anni. Sono di dubbia efficacia e inoltre possono causare gravi effetti indesiderati a carico della pelle, dell'apparato respiratorio, del sistema nervoso e del cuore.

Da questi esempi si evince l'importanza della farmacovigilanza sui farmaci usati nei minori: tutti gli effetti indesiderati di cui si viene a conoscenza o si fa esperienza somministrando un farmaco a un bambino andrebbero segnalati alle autorità competenti (l'AIFA in Italia). I professionisti sanitari devono segnalare le reazioni avverse di cui vengono a conoscenza, ma anche i pazienti o, in questo caso, i genitori dei piccoli pazienti possono farlo.

Purtroppo in Italia il numero di segnalazioni provenienti dai pediatri di libera scelta è assai limitato. La maggioranza delle volte riguarda reazioni (gravi e non gravi) insorte dopo la somministrazione di vaccini, per i quali vige l'obbligo di segnalare qualsiasi reazione anche se attesa e non grave (si tratta infatti soprattutto di reazioni non gravi, locali in sede di iniezione del vaccino). Questo non significa che i vaccini siano più pericolosi di altri farmaci, ma che i professionisti sanitari lo fanno in maggior misura rispetto ad altri poiché sono obbligati a farlo. Per gli altri medicinali le segnalazioni sono poche, ma ciò non vuol dire che quei farmaci siano sicuri.

Convinti dell'importanza della farmacovigilanza e del ruolo dei cittadini in questo settore, vi invitiamo a segnalare direttamente all'Agenzia Italiana del Farmaco i problemi riscontrati nell'uso di farmaci per bambini. Esistono una scheda apposita per la segnalazione da parte dei cittadini e una piattaforma online (Vigifarmaco): ne parleremo in dettaglio nel [capitolo 3](#).

Dove conservare i farmaci

Nel 2011 Altroconsumo ha condotto un'indagine per sondare il comportamento in merito alla conservazione dei farmaci. Molti, fra le oltre duecento persone che hanno risposto al questionario, hanno confessato di tenere l'armadietto dei medicinali in bagno o in cucina, i due luoghi meno indicati poiché caldo e umidità accelerano il processo di deterioramento dei farmaci.

Il posto perfetto dove tenere i medicinali è fresco e asciutto, lontano da fonti di calore e al riparo dall'umidità: il salotto o la camera da letto degli adulti, per esempio. Molta gente conserva i farmaci in un cassetto o in una scatola di cartone: un contenitore di metallo o un armadietto, invece, consentono di tenere lontana l'umidità. L'armadietto inoltre può essere chiuso a chiave: una misura cautelativa necessaria se nella casa abitano dei bambini. Ecco qui di seguito i **comportamenti scorretti** più frequenti nella conservazione dei farmaci:

- disordine (farmaci per adulti mescolati con quelli per bambini);
- presenza di farmaci sostanzialmente uguali (con nome commerciale diverso, ma contenenti lo stesso principio attivo);
- presenza di farmaci scaduti da mesi o da anni;
- confezioni di medicinali mai utilizzati;
- presenza di antibiotici ancora intatti prescritti "per ogni evenienza";
- antibiotici residui per interruzione anticipata della cura;
- confezioni aperte con eccedenze per prescrizione di un numero di scatole in eccesso o confezionamenti non adeguati alla cura (per esempio una scatola da 30 buste utilizzata per una cura da 5 giorni che prevede l'assunzione di una busta al giorno).

Alla luce dei risultati dell'inchiesta di Altroconsumo, che ha messo in luce i comportamenti sbagliati della gente, è stato stilato una sorta di **decalogo** per allestire al meglio l'armadietto casalingo.

1. Conservare i medicinali in un armadietto che si può chiudere a chiave se nella casa ci sono dei bambini.
2. Tenere l'armadietto in un luogo fresco e asciutto, al riparo dal calore e dall'umidità.
3. Prima di acquistare un nuovo medicinale, guardare nell'armadietto se per caso non è già presente lo stesso farmaco o uno equivalente.
4. Imparare a riconoscere i farmaci per il principio attivo che contengono: evitare di accumulare doppioni inutili.
5. Organizzare l'armadietto separando i farmaci per bambini da quelli per adulti.
6. Tenere nell'armadietto solo ciò che è necessario: un antidolorifico-antipiretico per adulti e uno per bambini, un antistaminico se si soffre di allergie, un

Attenzione agli antibiotici

Gli antibiotici sono un gruppo di farmaci usati nel trattamento delle infezioni causate da batteri, quindi non sono efficaci nelle infezioni provocate da virus o da funghi.

Eppure molte persone continuano a usarli in caso di raffreddore o influenza, che sono infezioni di origine virale. Inoltre, le inchieste di Altroconsumo hanno messo in luce che molte persone sotto terapia antibiotica interrompono spontaneamente la cura quando sentono di stare meglio, anche se il ciclo prescritto dal medico non è stato completato.

Un cattivo utilizzo, in particolare l'impiego eccessivo anche nei casi in cui non servirebbero, e il mancato rispetto delle dosi e dei tempi prescritti, ha portato negli ultimi decenni all'insorgenza di un grosso problema: la resistenza. Il risultato è che i batteri si sono modificati, sono diventati più forti, resistenti agli antibiotici, che quindi non riescono più a ucciderli o a bloccare il loro sviluppo. Anche perché nel frattempo la ricerca in questo settore è ferma: mancano antibiotici nuovi e davvero efficaci.

Da indagini recenti condotte in Italia, emerge un quadro sconcertante: la gente usa gli antibiotici per trattare condizioni per cui non sono indicati, più della metà dei bambini italiani riceve almeno un antibiotico all'anno e molti cittadini hanno dichiarato di acquistarli senza ricetta in farmacia, anche dietro consiglio di parenti o amici. Tutti comportamenti che contribuiscono ad aumentare il problema della resistenza.

Per convincere tutti i cittadini che è necessario un uso più corretto degli antibiotici è stata istituita una giornata europea che si celebra il 18 novembre di ogni anno: l'obiettivo è quello di rendere tutti più consapevoli che se non impariamo a usare meglio questi farmaci, in futuro potremmo avere un'arma in meno per combattere tutte quelle infezioni che possono mettere a rischio la vita stessa.

Altroconsumo di recente ha svolto un'inchiesta proprio su questo problema, trovando tracce di batteri antibiotico-resistenti in tutti i 42 campioni analizzati di carne di pollo comprata nei negozi. Per questo avevamo deciso in prima battuta di coinvolgere cittadini e pazienti chiedendo loro di sottoscrivere alcuni impegni per un utilizzo più corretto di questi farmaci. La nostra campagna è proseguita con la collaborazione di Slow Medicine e di altre 16 società scientifiche coinvolgendo anche i medici. Abbiamo chiesto loro di scaricare e sottoscrivere il manifesto di impegno all'uso appropriato di antibiotici e alla corretta informazione (scaricabile collegandosi al nostro sito www.altroconsumo.it alla sezione Farmaci, voce Antibiotici: 5 casi in cui non vanno usati).

Chiediamo ai medici un impegno.

- antiacido da usare solo al bisogno, una crema unica contro le punture d'insetto, l'arrossamento della pelle e il prurito; un gel per dolori muscolari.
7. Conservare i medicinali nella loro confezione originale: è possibile consultare il foglietto illustrativo quando se ne avrà bisogno.
 8. Scrivere sulla scatola esterna per cosa è stato prescritto o consigliato il farmaco e quando è stato aperto per la prima volta (per esempio per alcuni farmaci, infatti, la data di scadenza si riduce una volta aperta la confezione).
 9. Controllare la data di scadenza dei farmaci almeno due volte all'anno.
 10. Gettare i farmaci scaduti negli appositi bidoni per lo smaltimento.

Tra gli errori più comuni che la gente commette c'è l'uso scorretto degli antibiotici: vengono assunti anche quando non servono, oppure la cura viene interrotta prima del previsto. Entrambi i comportamenti hanno delle conseguenze da non sottovalutare (vedi riquadro a [pagina 33](#)).

L'omeopatia

Fra tutte le medicine non convenzionali l'omeopatia è sicuramente quella che riscuote il maggiore successo. Molte persone, deluse dalla medicina convenzionale, hanno infatti deciso di cambiare strada e affidarsi a prodotti omeopatici. Le ragioni sono essenzialmente due: la paura degli effetti collaterali dei farmaci tradizionali e la disponibilità che spesso si riscontra nel medico omeopata nell'ascoltare e valutare i pazienti.

Nel Codice Unico del Farmaco l'omeopatico è definito: “ [...] *medicinale ottenuto a partire da materiali di partenza per preparazioni omeopatiche o ceppi omeopatici, secondo un processo di produzione omeopatico descritto dalla farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, dalle farmacopee utilizzate ufficialmente negli Stati membri della Comunità europea; un medicinale omeopatico può contenere più sostanze.*”

L'omeopatia si basa sul principio dei simili: il simile si cura con il suo simile. Ippocrate, medico greco vissuto nel 400 a.C., fu il primo a teorizzare tale concetto. Ai suoi discepoli insegnò che c'erano due vie per curare i malati: la prima consisteva nel curare le malattie con il loro contrario (da cui la medicina tradizionale), la seconda nel curare i sintomi con il loro simile (l'omeopatia).

Fu però un medico tedesco vissuto tra il XVIII e il XIX secolo, Samuel Hahnemann, a sviluppare il concetto di simile, alla base dell'omeopatia. Quando studiò gli effetti del chinino, utilizzato per curare la malaria, scoprì che l'estratto di tale pianta negli individui sani poteva provocare sintomi

Chi li prescrive, come assumerli e conservarli

- Non decidete di assumere medicinali omeopatici di vostra iniziativa, ma affidatevi sempre a professionisti. La prescrizione di medicinali omeopatici è un atto medico, praticabile solo da professionisti iscritti all'Ordine dei Medici.
- Come per i medicinali classici, tenete gli omeopatici lontani da odori forti e fonti di calore, luce intensa ed eccessiva umidità. Rispettate sempre la data di scadenza.
- La maggior parte dei medicinali omeopatici unitari è venduta sotto forma di granuli e globuli; i primi sono confezionati in tubi e devono essere assunti in numero che varia da 3 a 5, utilizzando il tappo dei contenitori. I globuli, invece, si presentano in tubi-dose. Ce ne sono circa 200 e vanno generalmente assunti in un'unica somministrazione. L'assorbimento è per via sublinguale: vanno quindi fatti sciogliere sotto la lingua. I medicinali omeopatici complessi sono venduti anche sotto forma di sciroppo, gocce, fiale o compresse e molti non richiedono la ricetta medica.

simili a quelli della malattia: quella stessa sostanza, diluita e “dinamizzata”, poteva alleviare i sintomi.

I principi dei prodotti omeopatici derivano dal mondo vegetale (quindi possono essere estratti da piante), animali o minerali. Il principio ricavato viene sottoposto a un processo controllato fino ad arrivare alla tintura madre, dalla quale si preparano tutti i medicinali omeopatici.

A ogni passaggio la soluzione viene agitata energicamente (“dinamizzata”): in questo modo, secondo il pensiero omeopatico, ci sarebbe una “trasmissione di energia tra le molecole”.

Per i critici i prodotti omeopatici presentano però alcune debolezze: innanzitutto, come può una sostanza così diluita essere realmente efficace?

In secondo luogo, non esistono dati scientifici sostanziosi a supporto dell'efficacia terapeutica degli omeopatici, che infatti non vengono rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) ma sono a completo carico del cittadino. Questo perché il rimedio omeopatico prescritto può essere diverso in persone con lo stesso problema, per esempio non tutti i mal di testa o i mal di schiena in omeopatia vengono trattati allo stesso modo. Quindi è difficile condurre degli studi clinici che in genere mettono a confronto persone che assumono lo stesso medicinale.

Di certo si sa che non fanno male: sono rarissimi gli effetti indesiderati legati all'uso degli omeopatici.

Infine, ricordiamo che recentemente sono cambiate le normative inerenti agli omeopatici. L'Agenzia Italiana del Farmaco ha chiesto alle Aziende produttrici di presentare un dossier registrativo per l'ottenimento dei provvedimenti autorizzativi (AIC) entro la data del 30 giugno 2017. Il processo di valutazione da parte di AIFA si concluderà entro il primo gennaio 2020 e resteranno in commercio solo i prodotti aventi ottenuto una valutazione favorevole. I medicinali per i quali non sia stato presentato il dossier di registrazione alla data del 30 giugno 2017, perderanno il diritto alla commercializzazione di cui hanno goduto *ope legis*. In futuro, quindi, resteranno in commercio solo omeopatici che abbiano ottenuto un'AIC da parte dell'AIFA.

Lo scopo è la valutazione dell'ente regolatorio della qualità e della sicurezza di ciascun prodotto. Non è prevista un'indicazione terapeutica specifica; ciò significa che non sono stati presentati all'AIFA dati di efficacia ottenuti da studi clinici. L'etichettatura ed eventualmente il foglio illustrativo dovranno recare obbligatoriamente la dicitura: "medicinale omeopatico", seguita dalla frase: "senza indicazioni terapeutiche approvate". Sarà responsabilità del medico definire la modalità di utilizzo.

2

Come nasce un farmaco

La scoperta di un nuovo farmaco può avvenire in diversi modi. Nella maggioranza dei casi, i ricercatori arrivano a selezionare una sostanza promettente a partire da decine o centinaia di molecole ritenute inizialmente interessanti e poi man mano scartate. In altri casi, lo estraggono da una sostanza. È il caso del primo rimedio efficace per il trattamento della malaria: la corteccia della pianta di Chincona. I due chimici francesi P.J. Pelletier e J.B. Caventou, nel 1800 ricavarono dalla corteccia di questa pianta il principio attivo antimalarico in forma pura, un alcaloide che sarà successivamente chiamato “chinino”. Oppure ancora, la scoperta può avvenire accidentalmente, mentre si sta cercando altro. È il caso del dottor Alexander Fleming. Nel 1928, mentre cercava di capire chi fosse l'agente responsabile dell'influenza (allora si pensava fosse un batterio e non un virus): il dottore notò che le sue colture erano state contaminate da una muffa e che nelle aree di contaminazione i batteri non crescevano più. Invece di buttare le piastre, Fleming isolò la muffa, provò a testarla e scoprì che conteneva una sostanza in grado di bloccare la crescita dei batteri.

Nacque così, un po' per caso e un po' grazie allo spirito di osservazione del dottor Fleming, il primo antibiotico della storia: la penicillina.

Il Novecento può essere definito a tutti gli effetti il secolo della farmacologia: nel 1897 era stata prodotta nei laboratori Bayer l'Aspirina® (farmaco a base di acido acetilsalicilico, che deriva dall'acido salicilico estratto da una pianta: il salice), nel 1922 venne scoperta l'insulina e negli anni tra il '40 e il '50 fecero la loro comparsa diversi antibiotici e antitumorali. Molti di questi farmaci sono usati ancora oggi.

Le fasi della ricerca

Il cammino per trasformare una sostanza promettente in un medicinale, disponibile per i pazienti, è lungo e difficoltoso. In media ci vogliono almeno dieci anni: questo è il tempo necessario per scoprire la sostanza e testare la sua efficacia e sicurezza.

Nel lungo periodo di ricerca e sviluppo di un farmaco si possono distinguere due fasi sperimentali: la fase preclinica e la fase clinica.

La **fase preclinica**, detta anche **fase 0**, è condotta in laboratorio: la sostanza viene messa in provetta insieme a cellule o microrganismi per valutare la sua attività. Se la sostanza dimostra di avere degli effetti in provetta, si passa alla sperimentazione sugli animali con l'obiettivo di confermare la sua azione e di escluderne la tossicità. Una fase preliminare della ricerca necessaria prima di passare ai test sull'uomo: se la sostanza si dimostra tossica nell'animale, la sperimentazione finisce qui.

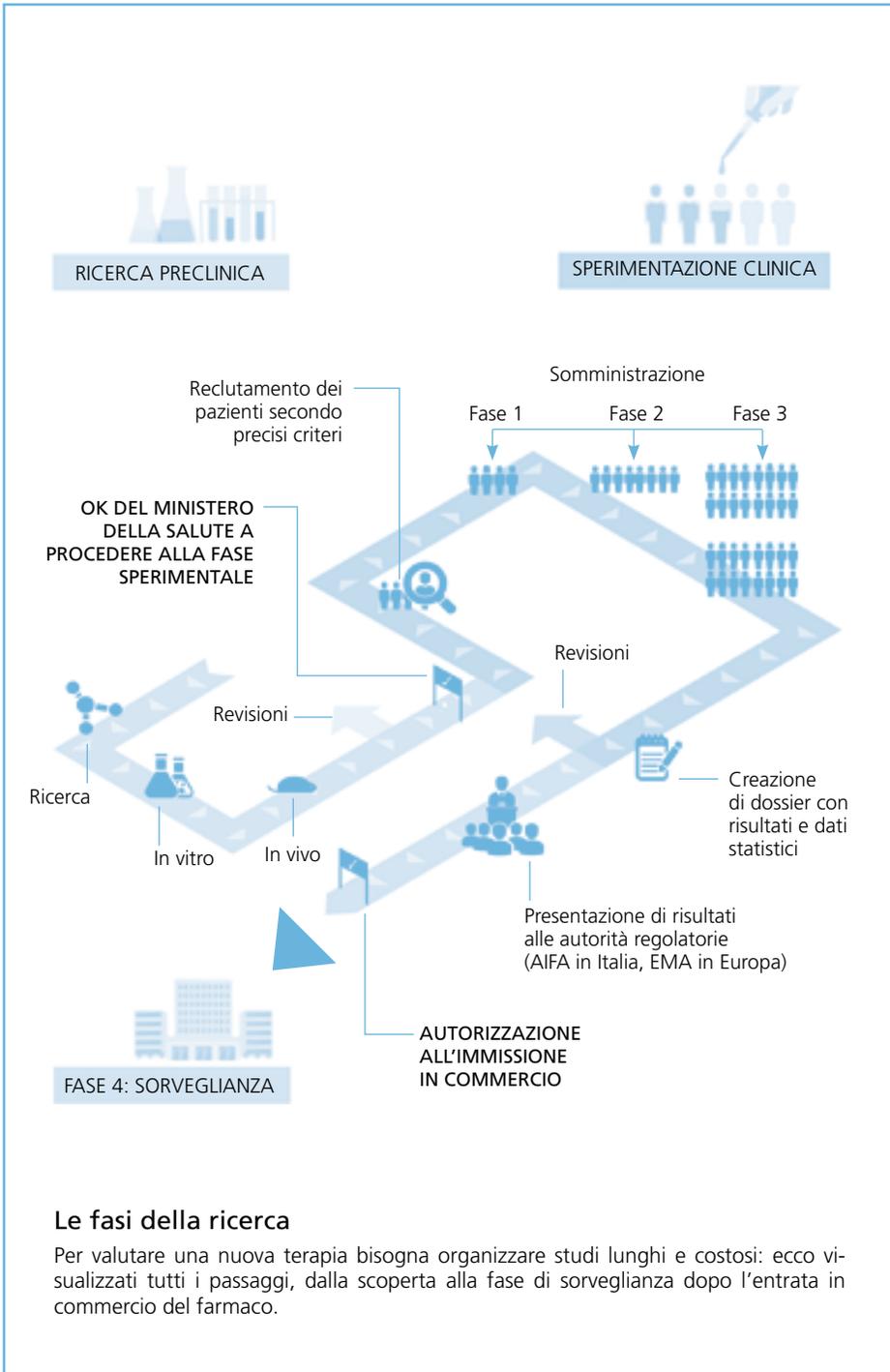
Se invece la sostanza non si dimostra nociva nell'animale, si entra nella fase clinica vera e propria, cioè quella che coinvolge gli esseri umani.

Nella **fase clinica** il farmaco viene prima testato su volontari sani e solo successivamente su pazienti (quindi su persone malate) per verificarne la tollerabilità e l'efficacia.

In questa fase si distinguono:

- la **fase 1** in cui la sostanza viene testata nei volontari sani per definire la sua sicurezza; coinvolge pochi pazienti (qualche decina, circa 20-50 persone), giovani e di sesso prevalentemente maschile. Se si sta testando un farmaco antitumorale o un altro farmaco ad azione potente, questa fase viene saltata e si passa direttamente alla successiva;
- la **fase 2** in cui si prova l'efficacia su un numero ristretto di pazienti (qualche centinaio) che soffrono della malattia per cui il farmaco è proposto. Si confermano inoltre i dati sulla sicurezza ricavati dalla fase 1 e si cerca di definire la dose migliore dividendo i pazienti in gruppi, a ciascuno dei quali viene data una quantità diversa della sostanza testata;
- la **fase 3** in cui l'efficacia e la tollerabilità vengono testate su un numero più ampio di pazienti (qualche migliaio), nei quali l'efficacia della sostanza viene messa a confronto con un placebo (cioè una sostanza inattiva, vedi il paragrafo "L'effetto placebo" a [pagina 47](#)) o con un farmaco di controllo già disponibile per la stessa malattia. Lo studio di riferimento della fase 3 è lo studio clinico controllato e randomizzato.

A questo punto, solo se ha superato tutti i passaggi previsti, la sostanza può diventare medicinale ed entrare in commercio. La sperimentazione, però,



Le fasi della ricerca

Per valutare una nuova terapia bisogna organizzare studi lunghi e costosi: ecco visualizzati tutti i passaggi, dalla scoperta alla fase di sorveglianza dopo l'entrata in commercio del farmaco.

non è ancora conclusa: una volta entrato in commercio, infatti, il farmaco verrà usato da migliaia o addirittura da milioni di persone, mentre durante la ricerca è stato testato su centinaia o al massimo qualche migliaio di pazienti. È importante quindi continuare a raccogliere informazioni anche dopo la commercializzazione del farmaco perché solo in questa importante fase, chiamata di **sorveglianza post-marketing** o **fase 4**, si possono rilevare segnali non emersi durante tutti i passaggi precedenti, in particolare i segnali relativi alla sicurezza del farmaco.

Inoltre è solo in questa fase che si può provare il reale valore terapeutico del farmaco, cioè nelle condizioni più vicine alla realtà: diversamente da quello che succede negli studi clinici, dove i volontari sono sottoposti a controlli costanti da parte di personale specializzato, i pazienti reali soffrono di altre malattie, stanno assumendo altri farmaci, si dimenticano di assumerli o di assumerli nella dose corretta oppure non sempre raccontano al medico tutto quello che fanno. Nella vita reale, cioè, le cose sono un po' più complicate. Per questo segnalare i problemi che si riscontrano nella pratica quotidiana aiuta a usare i farmaci in modo più corretto.

Una parte importante della sorveglianza post-marketing è costituita dalla **farmacovigilanza**, fatta essenzialmente dalle segnalazioni spontanee: tutti coloro che usano, consigliano, prescrivono o somministrano farmaci, quindi tutti i professionisti sanitari, ma anche tutti i cittadini/pazienti che i farmaci li assumono, sono invitati a segnalare alle autorità gli eventuali effetti indesiderati di cui fanno esperienza (diretta o indiretta) e tutte le problematiche riscontrate durante l'utilizzo di un farmaco.

Fino a qualche anno fa questa attività era riservata solo ai professionisti sanitari. Oggi, invece, tutti i cittadini europei sono chiamati a fare la loro parte per migliorare la sicurezza dei farmaci, segnalando direttamente alle autorità competenti effetti collaterali e problemi vari riscontrati durante la terapia (vedi [capitolo 3](#)).

Efficace e sicuro grazie allo studio clinico

Come si può essere sicuri che una cura funzioni, cioè che un farmaco sia efficace nel curare o prevenire la malattia per cui è stato studiato?

Il metodo migliore per verificare è lo studio clinico (*clinical trial*). Il primo test clinico della storia fu condotto dal medico scozzese James Lind che, nel 1747, si trovava su una nave battente bandiera inglese. Il medico di bordo viaggiava con alcuni marinai colpiti dallo scorbuto, una malattia che si manifesta con gengive sanguinanti, perdita di denti ed emorragie. Lind divise i marinai a gruppi di due e a ciascuna coppia somministrò diversi rimedi. Solo i due marinai che ricevettero arance e limoni guarirono dallo scorbuto. Oggi si sa, ma allora non si sapeva, che lo scorbuto è causato da carenza di vitamina

C di cui sono ricchi appunto gli agrumi. Il test fatto sulla nave dal pioniere della ricerca, il dottor Lind, si può definire il primo studio clinico della storia e servì a trovare la cura più efficace per lo scorbuto.

Ancora oggi lo studio clinico è il metodo utilizzato dalla comunità scientifica per stabilire se una cura è efficace e sicura. Deve però rispondere a determinati requisiti: per primo dimostrarsi adeguato agli obiettivi che si

Partecipare alla ricerca

Essere arruolati in una ricerca è un'esperienza forte e importante. Chi partecipa lo fa per ricevere una cura potenzialmente efficace e un controllo costante da parte del personale sanitario incaricato, ma fa anche un dono a tutta la comunità perché il farmaco che sta testando potrà risultare utile anche ad altri pazienti.

Permette quindi di accedere a terapie innovative, ma bisogna tuttavia essere consapevoli che il trattamento potrà causare anche effetti collaterali, oppure che non porterà ad alcun risultato. Rispetto a un trattamento tradizionale, la ricerca clinica richiede più esami e quindi maggior tempo da trascorrere in ospedale. La decisione di prendere parte alla ricerca dev'essere però consapevole e informata; è importante leggere con attenzione la documentazione che viene fornita e farsi spiegare dal medico che guida la ricerca ciò che non è chiaro.

Di seguito un esempio di alcune domande che possono facilitare il dialogo con il medico.

- Qual è lo scopo dello studio?
- Perché i ricercatori ritengono che il trattamento proposto possa essere utile?
- Il trattamento è già stato sperimentato? Se sì, che risultati hanno dato gli altri studi?
- Quali sono gli effetti collaterali del trattamento?
- Quanto dura lo studio?
- Dovrò essere ricoverato in ospedale?
- Chi finanzia lo studio?
- Se la terapia proposta risultasse efficace, mi verrà fornita gratuitamente anche una volta terminata la sperimentazione?
- Sarò rimborsato per eventuali spese sostenute?

È bene sapere che a finanziare lo studio può essere una fondazione, un istituto pubblico o privato di ricerca, un ospedale, un'industria farmaceutica, un'associazione di consumatori o pazienti.

Infine, il consenso è davvero informato se il paziente lo concede, apponendo la firma sul documento cartaceo, solo dopo aver compreso tutte le informazioni ricevute.

vogliono ottenere, cioè deve saper rispondere a una domanda ben precisa e di alto valore clinico.

Per esempio, se si sta testando un farmaco antipertensivo, il farmaco dovrà essere in grado non solo di abbassare la pressione arteriosa, ma anche di evitare ictus e infarti che la pressione alta può causare. Un obiettivo clinicamente rilevante e utile per i pazienti in cura, che eviteranno conseguenze gravi, potenzialmente fatali, che l'ipertensione può provocare.

Il primo passo da fare è quindi la stesura dettagliata del progetto di ricerca da parte dei ricercatori. Il progetto dev'essere letto con attenzione e approvato da un comitato di esperti esterni indipendenti (persone, cioè, che non hanno interessi a far sì che la ricerca sia approvata, ma hanno le competenze per capire se si tratta di una ricerca utile oppure no): è il cosiddetto Comitato etico, garante dell'etica della sperimentazione e anche del rispetto dei diritti e della sicurezza delle persone che partecipano come volontari sani o come pazienti alla ricerca. Fanno parte del Comitato etico non solo professionisti sanitari, ma anche rappresentanti dei cittadini.

Una volta ottenuta l'approvazione dal Comitato etico, i ricercatori possono dare il via alla ricerca che consiste nell'arruolare i pazienti e dividerli in due gruppi: a uno viene somministrato il farmaco da testare e all'altro il placebo o il farmaco di confronto.

Se si sta testando un farmaco nuovo, la cura di confronto è costituita dal placebo, una sostanza non attiva ma all'apparenza del tutto simile al farmaco da mettere alla prova (ne parliamo in dettaglio nel prossimo paragrafo). Se invece esiste già una cura efficace, il confronto dev'essere fatto con il farmaco migliore al momento disponibile per curare quella determinata malattia. Solo così si può capire il valore aggiunto del farmaco nuovo, che dev'essere migliore (più efficace oppure più sicuro) di quello già disponibile.

I ricercatori sceglieranno casualmente a quali pazienti dare il farmaco e a quali il placebo: la scelta casuale, chiamata in gergo tecnico "randomizzazione", serve a garantire che i due campioni di pazienti siano simili e confrontabili tra loro. Se infatti i ricercatori potessero scegliere i pazienti a cui somministrare il farmaco, opterebbero per quelli nelle condizioni migliori in modo da avere una probabilità più alta che il farmaco risulti efficace e sicuro.

Per questo motivo la scelta dei gruppi viene fatta casualmente, proprio come si fa quando si estraggono i numeri della lotteria.

Inoltre, durante la ricerca, né i pazienti né i medici devono sapere chi prende il farmaco e chi invece il placebo (o il farmaco di confronto), per non condizionare i risultati della sperimentazione (in gergo si definisce "test in doppio cieco"). Farmaco e placebo vengono quindi mascherati e entrambi contrassegnati da un codice.

Alla fine dello studio, che può avere una durata che varia da pochi mesi a qualche anno, le cartelle cliniche dei pazienti, che contengono tutti i dati ri-

Conoscere i propri diritti

Il reclutamento di persone idonee a partecipare a uno studio deve avvenire attraverso proposte trasparenti e con i giusti requisiti di serietà. Bisogna diffidare di annunci che sono incompleti, per esempio se non sono specificate le caratteristiche che devono avere i candidati o mancano i soggetti, pubblici o privati, che organizzano la ricerca. Come può essere tutelato chi decide di prenderne parte? Principalmente con l'informazione: sul tipo di studio, sulle sue regole e anche sui propri diritti. Vediamo quali sono.

- Diritto a dare o negare il proprio consenso alla sperimentazione: il medico deve fornire tutte le informazioni possibili e rispondere alle domande in maniera chiara.
- Diritto ad abbandonare in qualsiasi momento la ricerca, senza subire ripercussioni.
- Diritto di chiedere al medico informazioni chiare e complete sullo studio e sul trattamento.
- Diritto a sapere chi propone la sperimentazione, quindi chi conduce lo studio, lo finanzia e ne è responsabile.
- Diritto a conoscere il parere del Comitato etico, cioè una valutazione indipendente su scientificità, eticità e fattibilità dello studio.
- Diritto a dare il proprio consenso informato, attraverso la firma del relativo documento e soprattutto dopo aver ricevuto e capito tutte le informazioni richieste.
- Diritto a sapere se esiste un'assicurazione per il risarcimento di eventuali danni provocati dalla sperimentazione.

levati nel corso della sperimentazione, devono essere analizzate da ricercatori indipendenti esterni: il requisito necessario che serve a garantire un'analisi obiettiva e incondizionata dei risultati.

Per validare i risultati ottenuti, infine, sarebbe bene ripetere la stessa sperimentazione in altri centri (si parla, in questo caso, di ricerca multicentrica) in modo da avere conferma che i dati emersi nel primo studio clinico siano proprio dovuti all'effetto del farmaco e non alla mera casualità.

Quando invece non è efficace

Abbiamo visto come dev'essere condotto uno studio clinico di buona qualità; purtroppo però molte ricerche non vengono condotte correttamente e presentano uno o più punti deboli, che possono falsare i risultati.

Tra le debolezze più frequentemente riscontrate negli studi ci sono:

- la mancata randomizzazione e quindi scelta dei pazienti migliori a cui dare il farmaco test;
- l'uso del placebo come controllo quando esiste già una cura efficace che andrebbe usata per confronto;
- la scelta di obiettivi di ricerca clinicamente non rilevanti e di conseguenza poco interessanti per i pazienti, ma finalizzati soltanto a immettere un nuovo farmaco sul mercato.

Le aziende farmaceutiche, che sono enti di lucro e non filantropici, avviano ricerche finalizzate a registrare le novità: spesso questi farmaci nuovi, però, non sono realmente innovativi, perché ne esistono già di uguali e non portano con sé alcun valore aggiunto. È il caso della ricerca condotta solo con l'obiettivo di dimostrare l'equivalenza o la non inferiorità del nuovo rispetto all'esistente o, peggio ancora, rispetto al placebo. Ecco perché in commercio oggi abbiamo decine e decine di farmaci chiamati in modo improprio "nuovi", ma in realtà copie di altri già esistenti. E, ciliegina sulla torta, spesso il finto-nuovo farmaco è anche più costoso.

Se le aziende fanno il loro mestiere (cioè fare profitti vendendo farmaci), spetta alle autorità regolatorie fare il loro, cioè dare il via libera all'entrata in commercio solo a farmaci davvero utili, efficaci e sicuri.

Obiettività e indipendenza sono dunque requisiti fondamentali per condurre uno studio clinico di buona qualità, dal quale tutta la comunità (sia dei ricercatori, sia dei pazienti) può trarre beneficio.

Se infatti un buon farmaco è un'arma insostituibile contro le malattie, una ricerca di cattiva qualità finisce per danneggiare i pazienti perché porta all'immissione in commercio di soluzioni inefficaci, inutili, costose o, peggio ancora, responsabili di effetti collaterali gravi. E questo non va affatto bene.

Si può fare di più

- **La (poca) ricerca indipendente** In Italia nel 2017 il 74,3% della sperimentazione clinica era ricerca profit, cioè finalizzata al profitto. Detto in altri termini: più del 70% della ricerca in Italia è in mano all'industria del settore (fonte: 17° rapporto nazionale sulla sperimentazione clinica dei medicinali, pubblicato dall'AIFA nel 2017).

Le ricerche indipendenti sono solo una minima parte (23,7%) perché i fondi a disposizione per condurle non ci sono o sono molto pochi. Oggi solo le aziende farmaceutiche hanno i soldi e interesse a finanziare studi sui farmaci. Anche molte aziende sanitarie o ricercatori ben intenzionati avrebbero interesse ad avviare studi di buona qualità, ma spesso non dispongono dei

fondi necessari per farlo. Questo problema può essere risolto in due modi: aumentando i fondi per la ricerca oppure stringendo delle alleanze con i privati, in primis con le aziende farmaceutiche. Il primo intervento spetta alla politica e agli enti competenti. L'Agenzia Italiana del Farmaco, per esempio, è tra i finanziatori di progetti di ricerca no-profit in aree come le malattie rare e la farmacovigilanza.

Per quanto riguarda il secondo modo per gestire la situazione, cioè la possibile alleanza con l'industria, ogni gruppo di ricerca è libero di prendere le sue decisioni: l'aspetto fondamentale da tener presente è la libertà del ricercatore. In altre parole: il finanziatore della ricerca non deve condizionarla, né tantomeno impedire ai ricercatori il libero accesso ai dati clinici raccolti. Ha fatto notizia nel 2013, per citare un caso emblematico, la decisione dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano di non partecipare a un progetto sullo studio di nuovi antibiotici, a causa dei rigidi accordi legali e del problema della confidenzialità dei dati imposti

Farmaci orfani

Il disinteresse delle aziende a commercializzare o a mantenere in commercio farmaci poco redditizi spiega perché esistano i cosiddetti "farmaci orfani", medicinali che nessuna azienda vuole scoprire e sviluppare perché non esiste un mercato appetibile, cioè tale da rendere l'investimento proficuo per l'azienda. In sostanza, orfani di interesse industriale. Sono definiti appunto orfani i farmaci per curare le malattie rare: i pazienti (che l'industria vede come clienti) sono pochi in tutto il mondo perché, appunto, la malattia è poco diffusa e con difficoltà si trovano aziende interessate a investirci. Sono però orfani anche i farmaci per curare malattie che riguardano paesi in via di sviluppo. I pazienti ci sarebbero e sarebbero anche numerosi, ma loro o i loro governi non hanno i soldi per pagare le cure e quindi alle aziende farmaceutiche questi mercati non interessano.

Possiamo considerare altrettanto orfani anche farmaci a cui l'azienda ha rinunciato, lasciando scadere l'autorizzazione all'immissione in commercio, perché non rendono più pur essendo ancora usati da migliaia di pazienti.

Le aziende farmaceutiche hanno iniziato a occuparsi di malattie rare quando la legislazione europea ha introdotto incentivi economici al loro sviluppo. In ogni caso il cancro, l'ipertensione, il diabete e l'ipercolesterolemia sono patologie molto più redditizie e, in genere, a soffrirne sono le persone che abitano nei paesi ad alto reddito, dove si concentrano gli sforzi delle aziende farmaceutiche oggi.

dalla GlaxoSmithKline. L'azienda farmaceutica, infatti, avrebbe controllato il disegno della ricerca e l'accesso ai dati, cosa non accettabile, secondo l'Istituto Mario Negri, in un progetto finanziato in parte da fondi pubblici.

- **Quando “nuovo” è tra virgolette** Dal momento che la gran parte della ricerca è in mano all'industria, la finalità principale sarà registrare “nuovi” farmaci. Le virgolette sono necessarie, perché, come abbiamo visto, nuovo non sempre significa innovativo. Nella maggior parte dei casi nuovo vuole dire soltanto che è stato messo sul mercato da breve tempo. Sempre dall'ultimo rapporto nazionale sulla sperimentazione clinica, in Italia si ricava un altro dato interessante: su 564 sperimentazioni cliniche in corso nel 2017, solo il 11,4% riguardava ricerche di fase 1 (scoperta di una nuova molecola) e il 9,3% ricerche di fase 4 (sorveglianza post-marketing).

Il 34,7% e il 44,2% delle ricerche condotte in Italia nel 2012 hanno riguardato rispettivamente ricerche di fase 2 e di fase 3, cioè quelle finalizzate alla registrazione di nuovi farmaci. L'area dove si concentra la maggior parte della ricerca (42,2%) è quella oncologica, cioè dei farmaci antitumorali, seguita con un certo distacco (9%) da quella delle malattie del sistema nervoso.

La rivista indipendente francese *La Revue Prescrire* (www.prescrire.org/fr) ogni anno dà un voto ai farmaci di nuova introduzione sul mercato, bocciando quelli che non apportano nulla di nuovo, né in termini di efficacia né in termini di sicurezza. Si tratta delle false novità: farmaci solo apparentemente diversi da altri già in commercio, ma in sostanza molto poco innovativi. Secondo un rapporto di *Prescrire*, nell'ultimo decennio solo poco più dell'1% degli oltre mille farmaci immessi in commercio garantiva un reale vantaggio. Nel 2018, *Prescrire* non ha assegnato la “pillola d'oro” (quella innovativa, con valore aggiunto) a nessun farmaco, in quanto erano pochi quelli che avevano realmente apportato qualche beneficio di modesta entità oltre ad avere costi troppo elevati e ingiustificati. Bisogna retrocedere al 2014 e poi al 2017 per trovare una pillola d'oro, che *Prescrire* ha assegnato all'acido carglumico (Carbaglu®), medicinale usato per trattare una malattia rara fatale che colpisce i bambini e per la quale, fino a quel momento, non esistevano cure.

Per riassumere, si possono definire innovativi solo:

- i farmaci che coprono un'area terapeutica fino a quel momento scoperta, cioè sono i primi a curare una malattia o a prevenirla;
 - i farmaci risultati più efficaci di quelli già esistenti;
 - i farmaci più sicuri o meglio tollerabili di quelli già disponibili;
 - i farmaci meno costosi di quelli già in commercio, a parità di efficacia e sicurezza.
- **Donne e bambini esclusi** I volontari sani e i pazienti coinvolti nella ricerca sono in genere persone adulte, non anziane, di sesso maschile. Giovane, sano e senza sbalzi ormonali: il profilo perfetto per uno studio clinico. La maggior parte dei risultati della ricerca, quindi, si ricava testando i farmaci

su persone di sesso maschile. Le donne-pazienti coinvolte nella ricerca sono poche. In particolare, oltre agli anziani, dalla ricerca sono escluse due categorie di persone: donne in gravidanza e bambini. I motivi sono etici in entrambi i casi: non si possono esporre ai potenziali rischi di un farmaco ancora da testare, e quindi ancora in gran parte sconosciuto, le donne gravide (coi loro nascituri) e i piccoli pazienti.

Ne consegue che oggi abbiamo pochi dati a disposizione sull'uso dei farmaci nelle donne in gravidanza e nei bambini e, quindi, è difficile dire con sicurezza, a priori, se un farmaco sia efficace e/o sicuro per loro. Gli unici dati relativi a donne gravide e bambini sono quelli raccolti mediante studi osservazionali (fatti sulla popolazione generale che sta assumendo un farmaco) o attraverso i registri dei medici o degli ospedali, registri che contengono i dati clinici relativi ai pazienti trattati e ricoverati.

Gli studi osservazionali condotti in Italia nel 2017 sono stati soltanto 157.

Per quanto riguarda le donne in gravidanza, è bene ribadire che meno farmaci si assumono durante l'attesa e meglio è per entrambi: madre e bambino. Non è lontano il ricordo dei casi di focomelia (malformazione degli arti) nei bambini di donne che avevano assunto la talidomide durante la gravidanza.

Per quanto riguarda invece i bambini, come già approfondito nel primo capitolo, i dosaggi dei farmaci che vengono utilizzati in pediatria sono stati ricavati da studi condotti negli adulti. Ma il bambino non è un piccolo adulto ed è importante studiare i dosaggi più indicati per lui. Ecco perché è stata accolta con calore l'iniziativa recente dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) di avviare studi appositi per raccogliere dati sull'uso dei farmaci nei bambini, nel pieno rispetto dei codici etici in vigore.

L'effetto placebo

Dare una definizione univoca e soddisfacente di effetto placebo è difficile: quel che è certo è che questo fenomeno esiste, è reale ed è stato misurato diverse volte, non senza difficoltà.

Partiamo dalla **definizione** di placebo. C'è chi definisce placebo una pillola di amido o di lattosio che non contiene sostanze farmacologicamente attive, oppure una flebo di soluzione fisiologica contenente solo acqua e sale, oppure ancora un farmaco inefficace per trattare la condizione per cui è impiegato. In realtà, il placebo è tutte queste cose insieme, come si può capire ripercorrendo la storia della sua definizione.

Del primo utilizzo del termine "placebo" se ne ha testimonianza nel XIV secolo, in particolare nella traduzione latina della Bibbia: *Placebo Domino in regione vivorum* (Sarò gradito al Signore nella terra dei viventi). Cantare il

placebo era una precisa mansione delle prêtiche, cioè delle donne che venivano pagate per piangere ai funerali e lodare i defunti. In seguito assunse un significato più laico e dispregiativo: nel XV indica quindi un ruffiano, un leccapiedi, un parassita.

La prima volta che il termine fu usato in medicina risale al XVIII secolo, per intendere qualunque medicina adatta più per compiacere il paziente che per procurargli un reale beneficio. In effetti, tradotto dal latino, “placebo” letteralmente significa “piacerò”.

Nel 1945 il placebo è definito come “agente totalmente inerte”, definizione superata dieci anni dopo, alla scoperta che inerte non lo era affatto. Il placebo, infatti, pur non contenendo sostanze farmacologicamente attive, non è inattivo dal punto di vista terapeutico, perché in grado di provocare risposte nell'uomo.

In realtà, il placebo, anche se più frequentemente costituito da un composto, può essere un qualsiasi intervento, una qualsiasi terapia diversa dal farmaco. Ecco perché la descrizione più esauriente è probabilmente quella che riunisce diverse definizioni date dallo studioso del fenomeno Howard Shapiro tra il 1964 e il 1971: *“Placebo è ogni procedura deliberatamente attuata per ottenere un effetto o che, anche senza che se ne abbia nozione, svolge un'azione sul paziente o sul sintomo o sulla malattia, ma che oggettivamente è priva di ogni attività specifica nei confronti della condizione che è oggetto di trattamento”*.

L'effetto placebo è registrabile solo nell'uomo cosciente: in soggetti in coma o sotto anestesia generale non evoca risposta alcuna. Quindi solo in un soggetto vigile si può registrare l'effetto placebo. Ma quali sono le risposte evocate dal placebo?

Possono essere soggettive, cioè riferite dai pazienti che assumono il placebo, e oggettive, misurabili o verificabili dall'esterno. Quelle soggettive sono le più semplici da rilevare (per esempio, si chiede al paziente se, dopo l'assunzione del prodotto o dopo l'intervento, i suoi sintomi sono migliorati, oppure gli si fa indicare, tramite una scala predisposta, l'intensità del suo dolore), ma sono anche quelle più condizionabili dalle variabili esterne e difficilmente quantificabili. Le risposte oggettive sono quelle più difficilmente confutabili, in quanto riproducibili: si tratta per esempio della variazione di parametri biochimici o fisiologici.

Gli studi

I **primi studi** sugli effetti del placebo risalgono al 1955 per mano del medico americano Henry Beecher. Il dottore quantificò che, dopo l'assunzione del placebo, circa il 35% dei pazienti considerati aveva visto migliorare i propri disturbi. Lo studio, nonostante contenesse alcune lacune, diffuse la conside-

razione errata che l'effetto globale di un farmaco attivo fosse dovuto al suo effetto specifico o farmacologico sommato all'effetto placebo.

L'informazione, eccessivamente semplicistica, non teneva in conto di altri fattori in gioco, come le aspettative del paziente, il rapporto medico-paziente, il contesto o la variabilità dell'effetto placebo (la risposta può variare nello stesso paziente per la stessa condizione utilizzando lo stesso placebo). Rimane comunque il primo studio.

Tra i successivi ricordiamo quello di JD Levine e colleghi che nel 1978 dimostrarono come l'effetto analgesico del placebo agisca mediante liberazione di endorfine, ovvero gli antidolorifici naturali (simili alla morfina e agli altri farmaci usati contro il dolore), prodotti dal nostro sistema nervoso quando sottoposto a diverse sollecitazioni.

Non mancarono studi che avevano l'obiettivo di comprovare che l'effetto placebo non esisteva, scatenando accesi dibattiti. I danesi Hróbjartsson e Gøtzsche presero in considerazione 114 studi riguardanti l'uso dell'effetto placebo in condizioni cliniche molto diverse tra loro come l'ipertensione, l'asma, l'anemia, l'epilessia e altre ancora. Secondo gli autori, rispetto al "non trattamento", il placebo mostrava poca efficacia clinica, a differenza nel suo impiego contro il dolore, dove i risultati erano invece statisticamente significativi.

Lo studio, per ammissione degli autori stessi, presentava alcuni limiti, tra cui il fatto che i pazienti fossero a conoscenza dello studio, la tendenza a dire che la cura aveva avuto effetto anche se non era vero, la mancanza del dato relativo a eventuali trattamenti concomitanti, la bassa numerosità e la povertà metodologica di alcuni studi; inoltre, non era stato possibile valutare l'effetto della relazione medico-paziente. In conclusione, per gli autori l'impiego del placebo era consigliabile al di fuori della sperimentazione clinica.

In generale, nello studio sull'effetto placebo entrano in gioco molti fattori che variano da condizione a condizione, da paziente a paziente, da contesto a contesto. Le implicazioni psicologiche sono forti e difficili da valutare e quantificare. Inoltre, la risposta dello stesso paziente può risultare diversa in momenti differenti. E nessuno studio ha mai consentito di prevedere con precisione il successo di un placebo.

I principali **detrattori** dell'effetto placebo ritengono che la spiegazione sia dovuta alla storia naturale della malattia, al suo evolversi ciclico. Secondo loro, la remissione spontanea di alcuni disturbi potrebbe essere scambiata per effetto placebo, oppure, nel caso di malattie che hanno un andamento ciclico/periodico (in cui cioè a momenti caratterizzati da sintomi forti si alternano periodi di remissione) l'intervallo asintomatico potrebbe essere confuso.

L'altra obiezione sostenuta dai detrattori è la regressione verso la media: cioè quando un risultato elevato alla prima misurazione tende ad avvicinarsi a valori medi alla misurazione successiva. Per esempio, si rileva un valore ele-

Altri studi sul placebo

Un rimedio usato nell'Ottocento per molte malattie erano i bastoncini metallici applicati in diversi punti del corpo (si supponeva fossero in grado di ridurre i sintomi grazie alle proprietà elettromagnetiche del metallo): nel 1801 John Haygarth trattò cinque pazienti con bastoncini simili ma fatti di legno e rilevò una remissione dei sintomi in quattro pazienti su cinque. Il giorno successivo trattò i cinque pazienti con i bastoncini metallici e ottenne lo stesso risultato. In un modo un po' rudimentale, l'effetto placebo era stato misurato: Haygarth definì il risultato ottenuto come il meraviglioso potere della mente (e in particolare della fiducia e della speranza) sui disordini del corpo, cosa spesso trascurata nella cura delle malattie. Altri studi analoghi vennero condotti nel corso del XIX secolo.

Nel 1938 il placebo fu utilizzato per valutare l'efficacia di un vaccino orale contro l'influenza. La capsula-placebo era esattamente identica a quella del vaccino, però conteneva lattosio. I risultati furono gli stessi: la riduzione dei raffreddori si registrò sia nel gruppo trattato con vaccino sia in quello trattato con placebo e in maniera sovrapponibile.

Fino all'incirca al 1950 il placebo venne utilizzato come un "umile imbroglio", cioè come preparato inerte che non causava danni e poteva dare conforto al paziente. In realtà, impiegandolo sempre di più nella sperimentazione, i ricercatori iniziarono a riconoscere il suo valore terapeutico.

vato di colesterolo nel sangue e si dà un placebo al paziente; se alla seconda misurazione il valore si è abbassato, si attribuisce l'effetto al placebo e non al fatto che, nel tempo, i parametri clinici variano spontaneamente. Questo caso, tuttavia, si verifica quando il valore misurato la prima volta risulta davvero estremo (cosa che succede poco frequentemente) oltre al fatto che si tratta di un problema matematico che si presenta ogni volta si effettua una misurazione, non solo col placebo.

Per sottrarre il peso della storia naturale della malattia e della regressione verso la media dall'effetto placebo vero e proprio, bisognerebbe confrontare in uno studio clinico un gruppo di pazienti simili per condizione e disturbi e sottoporne metà al trattamento con placebo e metà a nessun trattamento (anche se, in realtà, anche il "nessun trattamento" è condizione difficile da realizzare in pratica, perché già l'inclusione in uno studio clinico ha un suo, se pur piccolo, effetto placebo!).

L'impiego del placebo durante le fasi della **ricerca** è una pratica ormai consolidata da decenni. Il suo utilizzo come termine di paragone negli studi

cosiddetti “controllati” è una prova della sua efficacia: impiegando il placebo come trattamento di confronto, lo studio deve dimostrare che la nuova terapia è migliore della precedente.

Ribadiamo, però, che non in tutti i casi è possibile utilizzare il placebo negli studi clinici: se per un disturbo o una malattia esiste già un trattamento efficace, quello nuovo deve dimostrare di essere migliore dell'esistente (più efficace, oppure, a parità di efficacia, più sicuro, cioè con meno effetti indesiderati, oppure, a parità di efficacia e sicurezza, meno costoso), altrimenti “in teoria” il nuovo trattamento non ha senso che entri in commercio.

Solo “in teoria” perché oggi si continuano ad approvare farmaci né più efficaci né più sicuri di quelli già esistenti e spesso anche molto più costosi, la cui superiorità è spesso dimostrata per confronto con placebo e non con il farmaco già esistente.

Le variabili in gioco

All'effetto placebo contribuiscono: il placebo stesso, il paziente, il medico e la relazione medico-paziente, oltre al contesto esterno, ciascuno con le sue caratteristiche, peculiarità, variabilità. Prendiamole in considerazione una per una, premettendo che queste variabili entrano in gioco in qualsiasi terapia, farmaco, placebo o chirurgia che sia, cioè in qualsiasi processo in cui ci si aspetta la guarigione.

- **Il placebo** La risposta sarà diversa se somministreremo una pillola o faremo una puntura, così come se la capsula da ingerire è gialla oppure grigia, o sapere che si sta assumendo un farmaco molto costoso oppure no. Un farmaco iniettato dà una risposta più forte di uno ingerito (e non solo per questioni di farmacocinetica), una capsula gialla ha più effetto di una grigia soprattutto se si cura una patologia che ha a che fare con gli sbalzi d'umore. Quanto alle dimensioni, in alcuni casi la risposta è maggiore se la pastiglia è più grossa, in altri casi se più piccola. Ci sono degli studi, se pur piccoli, che hanno dimostrato questi assunti anche nel caso del placebo, oltre che per i farmaci. Per quanto riguarda i costi, vale la pena di citare uno studio americano in cui ai pazienti era stato detto che si stava testando un nuovo farmaco antidolorifico, che in realtà era un placebo: i suoi effetti sul dolore erano più forti nei pazienti a cui era stato detto che costava molto, meno forti in quelli ai quali era stato detto che lo avrebbero ricevuto con uno sconto (sarà anche per questo fatto che l'impiego dei generici-equivalenti incontra ancora molte resistenze?). Non dimentichiamo infine l'importanza del nome commerciale, che non viene scelto a caso, ma evoca il disturbo per cui si propone come rimedio o la funzione che deve svolgere (e in questo modo probabilmente “aiuta” l'insorgere della risposta). Pensiamo per esempio ai

Che cos'è l'effetto nocebo?

Con effetto "nocebo" si intende il contrario dell'effetto placebo. Può essere una relazione non soddisfacente tra medico e paziente (dove il medico è freddo, scostante e non sa comunicare con il paziente e, di conseguenza, il paziente non riesce a comunicare e ad avere fiducia in lui) che può nuocere al malato, rallentando il processo di guarigione o peggiorandolo ulteriormente. L'effetto nocebo si realizza anche quando un paziente non si fida del farmaco prescritto e la sua risposta al trattamento è minore dell'atteso, oppure quando si lascia condizionare pesantemente dall'elenco di effetti indesiderati descritti nel foglietto illustrativo.

nomi di alcuni farmaci in commercio, come per esempio: Diarstop® usato per bloccare la diarrea, Lendormin® per aiutare a dormire, Spasmomen® per alleviare gli spasmi, cioè i dolori addominali.

- **Il paziente** Fino al XX secolo era credenza diffusa che il placebo dovesse essere utilizzato in pazienti poco intelligenti, ipocondriaci o con nevrosi di vario tipo. Questo pregiudizio si è rivelato errato: numerosi esperimenti condotti per trovare una personalità specifica rispondente al placebo non sono mai riusciti a individuare la personalità del *placebo-responder*. Così come per molto tempo si è creduto che l'effetto placebo fosse presente solo in malattie psicosomatiche, mentre è stato identificato anche in presenza di malattie organiche. È vero che la percentuale di miglioramento è più alta in patologie come ansia, depressione, schizofrenia, colon irritabile e dispepsia non organica (che hanno una componente psicosomatica forte), ma un miglioramento con placebo si registra anche in pazienti affetti da artrite reumatoide, artrosi, ipertensione, ulcera e angina pectoris. Quello che si sa per certo è che a influenzare la risposta del paziente intervengono due fattori: l'aspettativa, ovvero ciò che il paziente si attende dalla cura, e il condizionamento, ovvero il risultato di esperienze precedenti. Se il paziente è fiducioso e si attende un miglioramento, risponderà meglio al placebo di chi è sfiduciato. Se il trattamento precedente si è dimostrato efficace, sarà buona anche la risposta al placebo in presenza dello stesso disturbo. Perché si verifichi la risposta al placebo, il paziente non deve sapere che riceverà una sostanza inattiva, altrimenti non si aspetterà alcun effetto e non si avranno risultati. Negli studi clinici, i pazienti arruolati sono informati che potranno ricevere o un farmaco o un placebo, quindi sanno che hanno il 50% delle probabilità di assumere un farmaco. Nella pratica clinica, il medico raramente spiega al paziente che sta per somministrargli un placebo. Non dimentichiamo, infine, l'importanza della *compliance*, cioè l'aderenza alla terapia, anche nell'effetto

placebo: i pazienti che seguono le prescrizioni, nelle dosi e nei tempi consigliati dal medico, rispondono meglio di chi si dimentica di assumere la dose oppure la assume in modo irregolare.

- **Il medico e la relazione con il paziente** Molti studi hanno dimostrato che l'effetto di una terapia dipende molto dal medico che la propone: un medico caloroso e rassicurante è più efficace, ai fini della guarigione o del miglioramento, di un dottore formale e distaccato. Sono importanti il suo carisma, la capacità di comunicare, oltre al tono della voce e l'aspetto. Tanto che qualcuno ha definito il medico un "placebo che cammina". Ma anche le aspettative del medico sono importanti: se crede in una terapia può influenzare positivamente l'esito della cura, così come i risultati degli studi clinici (ecco perché è importante condurre studi clinici in doppio cieco). Paradossalmente: possono fare di più una buona assistenza e un farmaco mediocre che un farmaco molto efficace e una scarsa assistenza medica. Purtroppo oggi molti medici hanno rinunciato al contatto con il paziente, delegando alla facile e rapida prescrizione di farmaci il succo della relazione. Oppure utilizzando le macchine, strumenti sofisticati per la diagnosi, al posto delle parole per spiegare il disturbo di cui soffre il paziente. È chiaro che, da parte sua, anche il paziente deve avere fiducia nel medico che gli propone la cura o l'intervento: il rapporto è più importante del fattore medico e del fattore paziente presi singolarmente. È comprovato dall'esperienza e da studi clinici: è la sintonia tra medico e malato che conta, il credere l'uno nell'altro.
- **Il contesto** Una cura somministrata in ospedale funziona di più di quella auto-somministrata in casa: l'ospedale in genere viene percepito dal paziente come un ambiente confortante dove lavorano persone competenti. Analogamente, una cura somministrata in un'atmosfera piena di affetto funziona più che una data in un contesto anonimo: ci sono studi che hanno dimostrato che pazienti operati messi in una stanza dalla cui finestra si scorge un prato fiorito soffrono meno e sono dimessi prima di quelli nella stessa stanza con vista sul parcheggio delle automobili. Anche l'assistenza infermieristica gioca un ruolo importante nel processo di guarigione del malato in ospedale: le cure amorevoli di un'infermiera o di un infermiere accelerano la remissione.

Via libera al commercio

Per immettere in commercio un farmaco, è necessario presentare alle autorità competenti tutti i dati relativi alla qualità, alla sicurezza e alla sua efficacia raccolti durante la sperimentazione: sono questi i tre parametri che le autorità competenti valutano prima di poter dare il via libera al medicinale.

L'azienda interessata alla commercializzazione del farmaco deve quindi riunire tutti i dati che ha raccolto durante la sperimentazione del farmaco in un unico documento, che sottoporrà al vaglio delle autorità regolatorie, cioè agli enti competenti per l'immissione in commercio dei medicinali.

A livello nazionale ogni paese europeo ha un'agenzia regolatoria che si occupa di farmaci. In **Italia** la struttura preposta è l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco, www.agenziafarmaco.gov.it), un organismo di diritto pubblico dotato di personalità giuridica che opera in autonomia, sotto controllo del Ministero della Salute. Istituito nel 2003, con sede a Roma, ha diversi compiti: l'autorizzazione all'immissione in commercio di farmaci, la farmacovigilanza, la sperimentazione clinica, le ispezioni alle aziende farmaceutiche, l'informazione al pubblico, la promozione della ricerca, il governo della spesa farmaceutica, l'amministrazione.

L'azienda può quindi richiedere l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (d'ora in poi AIC) in un solo paese oppure in tutta la Comunità Europea.

Per i farmaci registrati con **procedura nazionale**, la richiesta viene fatta direttamente all'agenzia nazionale, quindi in Italia all'AIFA. La Commissione Tecnico-Scientifica dell'Agenzia verifica la conformità della documentazione presentata dalla ditta richiedente, accerta che il medicinale sia prodotto secondo le norme di buona fabbricazione e che i metodi di controllo adottati dall'azienda siano idonei. Se il giudizio è positivo e tutto è in regola con la normativa comunitaria, concede l'AIC all'azienda, valida per commercializzare il farmaco in Italia.

In **Europa** l'ente che si occupa di valutare e registrare i nuovi farmaci è l'Agenzia europea del farmaco: EMA è la sua sigla (*European Medicines Agency*, Agenzia Europea dei Medicinali) e la sua nuova sede è Amsterdam. Dopo la nascita dell'Agenzia, insediata a Londra nel 1995, è stata introdotta la **procedura centralizzata**, che prevede la presentazione della domanda di immissione in commercio direttamente all'EMA. Tale procedura è obbligatoria per i medicinali derivati da procedimenti biotecnologici, terapie avanzate, medicinali orfani, medicinali per il trattamento dell'AIDS, del cancro, dei disordini neurodegenerativi, per le malattie autoimmuni e quelle di origine virale.

Il parere positivo dall'EMA è trasformato in decisione vincolante alla Commissione Europea e l'AIC è valida in tutti gli Stati Membri della Comunità Europea, dove il farmaco entra in commercio.

Il vantaggio di questa procedura è che con un'unica valutazione tecnica è consentito l'accesso simultaneo del farmaco in tutti i paesi dell'UE. La valutazione scientifica sul farmaco (la *European Public Assessment Report*, EPAR) viene pubblicata sul sito dell'EMA www.ema.europa.eu) in formati diversi, accessibili sia ai professionisti sia ai cittadini.

Esistono altre due procedure, oltre alla nazionale e alla centralizzata: la **procedura di mutuo riconoscimento**, basata sul riconoscimento "mutuo" da parte degli Stati membri (in cui l'azienda ha richiesto l'AIC) di un'autorizza-

zione nazionale già ottenuta in uno Stato membro, che diventa il referente del farmaco, RMS (*Reference Member State*). Il RMS stende una relazione di valutazione sul farmaco in oggetto, inviata a tutti gli Stati interessati che devono decidere se riconoscere l'AIC già rilasciata. Se qualche Stato membro interessato solleva obiezioni sulla sicurezza del farmaco e il richiedente non ritira la domanda, la questione sarà deferita all'EMA che seguirà una procedura di "arbitrato" e prenderà una decisione. È la procedura più usata fino a oggi nel caso di farmaci tradizionali (non biotecnologici), con profili di sicurezza in parte sovrapponibili a quelli già commercializzati.

La seconda tipologia è la **procedura decentrata**, che si utilizza quando il farmaco non ha già ottenuto una AIC nazionale da parte di uno Stato membro. L'azienda farmaceutica sottopone la richiesta di AIC a tutti gli Stati membri in cui intende commercializzare il prodotto, scegliendo uno di questi come *Reference Member State*. In pratica, la procedura decentrata è simile al mutuo riconoscimento, con la differenza che la parte nazionale e l'estensione agli altri paesi avvengono contestualmente. Solo in caso di disaccordo la questione è deferita all'EMA per l'arbitrato.

Indipendentemente dalla procedura adottata, se l'autorità competente considera i dati presentati dall'azienda sufficienti ed esaustivi a dimostrare qualità, efficacia e sicurezza del farmaco, allora concede l'autorizzazione a commercializzare il farmaco.

Se i dati presentati sono abbastanza buoni, ma non completi, l'agenzia può chiederne di aggiuntivi ma può dare ugualmente un'autorizzazione "condizionata": il farmaco entra in commercio, ma l'azienda deve presentare i dati richiesti entro un tempo utile. Se il farmaco non ha i requisiti di qualità, efficacia o sicurezza richiesti viene bocciato e non entra sul mercato.

Una volta ottenuta l'AIC, prima che il farmaco possa essere commercializzato con un nome di fantasia (scelto dall'azienda titolare dell'AIC), può trascorrere del tempo, necessario per stabilire il prezzo e la classe di rimborsabilità.

In America

In America l'ente che autorizza i farmaci è la *Food & Drug Administration*, nota con la sigla FDA, istituita nel 1938 con il *Food Drug and Cosmetic Act*.

L'Agenzia dipende dal dipartimento della salute pubblica e si occupa di alimenti, farmaci, prodotti biologici, dispositivi medici, cosmetici, svolgendo attività di informazione diretta ai consumatori. Il sito internet (www.fda.gov) è di facile consultazione, scritto con un linguaggio semplice, adatto a tutti, non solo ai tecnici.

La rimborsabilità o meno del farmaco rimane materia di competenza delle singole autorità regolatorie nazionali, per noi l'AIFA, qualunque sia la procedura registrativa scelta.

Per i farmaci ammessi al rimborso, cioè dispensati gratuitamente al paziente attraverso gli ospedali o le farmacie, l'AIFA contratta il prezzo con l'azienda titolare di AIC. Se invece il farmaco viene inserito in classe C, quella dei farmaci a pagamento, è l'azienda farmaceutica a stabilire il prezzo del suo medicinale. Un tempo, l'AIC andava rinnovata ogni 5 anni su domanda dell'azienda, ma con la nuova normativa, l'AIC va rinnovata una volta sola dopo i primi 5 anni. Una volta ottenuto il rinnovo, dopo rivalutazione del rapporto beneficio/rischio del farmaco, l'autorizzazione ha validità illimitata, salvo un ritiro del farmaco da parte di AIFA per problemi di sicurezza.

In aggiunta a questo, si consideri il fatto che in caso di malattie orfane che non hanno alcuna terapia o in situazioni di estrema urgenza, come un'epidemia influenzale, l'azienda può chiedere una procedura "accelerata". In questo modo il farmaco ottiene l'AIC prima che l'azienda abbia completato gli studi richiesti.

Se questa procedura in teoria consente ai pazienti di avere a disposizione in tempi rapidi un farmaco per una malattia che altrimenti non avrebbe alcuna cura, in pratica è una via spesso usata dalle aziende per far entrare in commercio farmaci non più efficaci di quelli già esistenti o addirittura meno sicuri. Inoltre, una volta ottenuta l'AIC, non sempre le aziende mantengono l'impegno preso con l'autorità regolatoria di portare a termine gli studi iniziati prima della registrazione.

3

La sicurezza

Nessun farmaco è sicuro al 100%: fare questa premessa è fondamentale per mettere subito in chiaro che, quando si assume un medicinale, non si può escludere a priori la comparsa di una reazione indesiderata.

I farmaci, come abbiamo visto, sono sostanze che esercitano un'azione sul nostro corpo. Molte di queste azioni sono note, altre sono sconosciute. L'azione terapeutica, la principale, è l'azione desiderata, quella che ci serve per alleviare un sintomo o curare una malattia. Oltre all'azione attesa, però, il farmaco può causare altri effetti, che non desideriamo e non vorremmo sperimentare, ma che fanno parte dell'azione farmacologica stessa: gli effetti collaterali, secondari o indesiderati (effetti indesiderati o reazioni avverse sono le diciture più corrette).

Facciamo un esempio: gli antinfiammatori agiscono sul dolore perché riducono la sintesi delle prostaglandine, mediatori del dolore, sostanze cioè che quando vengono prodotte in gran quantità provocano dolore. Le stesse prostaglandine, però, hanno anche un'azione protettiva sulla mucosa dello stomaco: quindi, se il dolore passa grazie all'antinfiammatorio, potrebbe accadere che lo stomaco faccia male fino, addirittura, a sanguinare in seguito all'assunzione del farmaco.

Certo, potrebbe: non è detto che succeda, ma ci si può aspettare che accada, visto che è un effetto collaterale abbastanza diffuso. Se invece l'effetto collaterale è raro, non tutti ne faranno esperienza, ma non si può escludere che a qualcuno succeda.

Chiediamoci quindi, ogni volta che prendiamo un farmaco, se ne abbiamo davvero bisogno, e teniamo conto degli effetti indesiderati da mettere in bilancio.

Prendiamo un altro esempio, di diverso impatto: molti farmaci antitumorali, dal momento che agiscono uccidendo sia le cellule malate che quelle sane, possono dare effetti indesiderati pesanti, tra cui la caduta dei capelli. Il gioco in questo caso vale la candela: chi non è disposto a veder cadere i propri capelli in cambio di un'aspettativa di vita più lunga?

Il valore di un farmaco è dato dal suo rapporto beneficio/rischio: più alto è il beneficio, maggiore il rischio che si è disposti a correre. Abbiamo visto che sono le agenzie del farmaco ad autorizzare l'entrata in commercio di un medicinale solo quando tale rapporto è favorevole, cioè quando i rischi sono inferiori rispetto al beneficio atteso. In realtà, vedremo in questo capitolo, esistono alcuni esempi di farmaci più rischiosi che utili, entrati comunque in commercio a danno dei cittadini. I farmaci migliori sono quelli che, a fronte di un rischio accettabile, apportano un notevole beneficio.

Le reazioni avverse

La gente comune li chiama “effetti collaterali”, ma il termine tecnico più appropriato è “reazioni avverse” (dall'inglese ADR, *Adverse Drug Reaction*): “reazioni” perché sono una conseguenza dell'assunzione e degli effetti del farmaco sull'organismo, “avverse” perché sono inattese e in genere anche poco piacevoli, indesiderate.

Se fino a poco tempo fa la reazione avversa da farmaco era definita come “l'effetto indesiderato legato all'uso di un farmaco assunto in maniera corretta”, cioè in pratica un effetto inevitabile, oggi la nuova normativa in vigore in tutta Europa, e quindi anche in Italia, ne ha dato una definizione più ampia, che comprende “*qualunque effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale*”. La definizione ripresa dalla direttiva 2010/84/UE indica con “effetto collaterale negativo” quell'effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso autorizzato di un medicinale a dosi normali, ma anche causato da errori terapeutici e utilizzi non conformi alle indicazioni contenute nell'AIC, incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale.

Di fatto, in tale definizione rientrano gli effetti indesiderati, ma anche le reazioni avverse derivanti da errore terapeutico, da abuso, da cattivo uso, da uso *off label* (cioè fuori dalle indicazioni registrate), da sovradosaggio e da esposizione professionale al farmaco. Spesso sottovalutate, tali reazioni rappresentano una rilevante (ed evitabile) causa di ospedalizzazione e talvolta anche di mortalità. Inoltre sottraggono soldi, tempo e risorse.

Tuttavia alcune si possono prevenire o evitare. Si distinguono le reazioni avverse che:

- **dipendono dal tipo di medicinale usato.** Sono le più comuni, legate al tipo e alla quantità di farmaco assunto e in genere scompaiono con la riduzione del dosaggio o dopo l'interruzione della terapia (per esempio problemi di stomaco da antinfiammatori o tosse da ACE-inibitori, un gruppo di farmaci utilizzati per abbassare la pressione arteriosa).
- **dipendono dal paziente.** Sono meno comuni delle prime, non dipendono dal tipo e dalla dose del farmaco, ma dal paziente e sono in genere serie (per esempio broncospasmo da acido acetilsalicilico, più noto come Aspirina®, o rash cutaneo da amoxicillina, un antibiotico).

Le reazioni avverse, in particolare quelle serie e severe che possono mettere a rischio la vita del paziente, inficiano la qualità di vita stessa dei pazienti e aumentano la spesa per l'assistenza sanitaria. Per quanto possibile, è quindi necessario prevenirle. Quelle "inattese" purtroppo non sono note, non compaiono nella scheda tecnica e nel foglio illustrativo del farmaco e quindi non sono prevedibili e nemmeno si possono prevenire.

Per questo è importante sorvegliare: per scovarle, riconoscerle e quindi diffondere un'informazione tempestiva a tutti gli operatori sanitari e ai cittadini. Ogni farmaco ha due facce: una buona e una cattiva. Quella buona ci serve per guarire o lenire un sintomo, quella cattiva è il prezzo da pagare per ottenere l'effetto desiderato. Anche se usiamo bene un farmaco, cioè anche se ci atteniamo alle indicazioni del medico e seguiamo quanto suggerito nel foglio illustrativo, una reazione avversa può sempre capitare.

Ci sono però dei fattori che aumentano il rischio di avere effetti indesiderati e su quelli si può intervenire:

- allergia a uno o più farmaci;
- assunzione contemporanea di due o più farmaci;
- età pediatrica;
- età avanzata;
- presenza di problemi al fegato e ai reni;
- assunzione di alimenti o bevande che interagiscono negativamente.

È importante quindi che il medico, quando prescrive un farmaco, sia a conoscenza dell'età del paziente, delle malattie di cui soffre, compresa l'eventuale allergia a uno o più farmaci, delle cure in corso o dell'eventuale assunzione di integratori o altre sostanze attive. Fattori da conoscere prima di impostare una terapia, in quanto possono contribuire a modificare l'azione di un farmaco.

Farmaci ritirati

Uno dei primi farmaci ritirati dal mercato per problemi di sicurezza fu la **cerivastatina**, conosciuta con il nome commerciale di Baycol® negli USA e con i nomi di Cervasta®, Lipobay® e Stativa® in Italia. Venne autorizzata nel 1997 con procedura di mutuo riconoscimento (prima in UK e poi negli altri Stati europei) e promossa come un medicinale sicuro per abbassare i livelli di colesterolo nel sangue.

Nella fase post-marketing cominciarono subito a emergere reazioni avverse di vario tipo, tra cui alterazione dei valori epatici e problemi muscolari.

L'unica misura che si decise di prendere fu la revisione delle schede tecniche e dei foglietti illustrativi per invitare a un uso a bassi dosaggi e per evitare l'assunzione contemporanea di altri farmaci attivi sul colesterolo, in particolare i derivati dell'acido fibroico.

La cerivastatina fu ritirata spontaneamente dopo alcuni anni, precisamente nel 2001 dalla Bayer, a causa di una trentina di morti sospette dovute a rhabdmiolisi (cioè rottura delle fibre muscolari) o a insufficienza renale in pazienti che avevano assunto cerivastatina ad alte dosi o associata a un altro farmaco per abbassare il colesterolo (gemfibrozil). Tutto già noto prima del ritiro. Negli anni in cui emersero i primi segnali ci fu però poca comunicazione da parte dell'Agenzia europea ai sanitari e ai cittadini e si passò quindi direttamente dall'uso diffuso del medicinale al ritiro "volontario" da parte dell'azienda. La Bayer ha sempre sostenuto di aver messo sul mercato la cerivastatina sapendo quel che faceva e senza mai ammettere di aver sbagliato; a oggi ha concluso migliaia di azioni legali aperte nei suoi confronti e altrettante sono ancora in sospeso.

Qualche anno dopo, toccò al **rofecoxib-Vioxx®**.

Poiché tra gli effetti indesiderati più frequenti degli antinfiammatori classici ci sono i problemi gastro-intestinali, i nuovi antinfiammatori Coxib vennero accolti con grande entusiasmo appena arrivati in commercio in USA e in Europa nel 2000, poiché capaci di sopprimere il dolore "senza causare danni allo stomaco".

La campagna promozionale delle aziende titolari dei nuovi antinfiammatori si era concentrata proprio su questo aspetto: i Coxib erano da preferire perché davano meno effetti indesiderati sullo stomaco degli antinfiammatori classici. Il Vioxx®, medicinale a base di rofecoxib appartenente alla famiglia dei Coxib, fu registrato in USA nel 1999 e in Italia nel 2000 sulla base dei risultati di uno studio durato 9 mesi. Presto però cominciarono a emergere segnalazioni di problemi cardiovascolari legati al suo utilizzo (così come ad altri Coxib in commercio): alcuni pazienti in cura erano deceduti per infarto. Nel 2004 il farmaco venne ritirato volontariamente dall'azienda Merck, che stava conducendo uno studio (durato 18 mesi) dal quale erano emersi dati poco rassicuranti sulla sicurezza cardiovascolare di rofecoxib. In realtà, si

sospettò che l'azienda conoscesse già i rischi per il cuore del proprio farmaco, ma avesse nascosto i dati sul profilo cardiovascolare al momento della registrazione del medicinale.

Un dirigente della FDA, l'ente statunitense che aveva autorizzato il Vioxx® nel 1999, definì il fatto di aver autorizzato quel farmaco la più grande tragedia riguardante la sicurezza dei medicinali: si stima che, nei suoi quattro anni di commercializzazione, il Vioxx® sia stato assunto da 80 milioni di persone in tutto il mondo e abbia contribuito a causare, negli USA, circa 28.000 attacchi cardiaci. Dopo il ritiro nel 2004, nel 2005 venne tolto dal mercato anche il valdecoxib-Bextra®, appartenente alla stessa famiglia dei Coxib, per gli stessi motivi: gravi reazioni avverse di tipo cardiovascolare. Nel 2007 la Merck ha pagato quasi 5 miliardi di dollari per chiudere le migliaia di dispute legali aperte nei suoi confronti. Altri esempi piuttosto recenti sono il farmaco per l'obesità **rimonabant**-Acomplia®, entrato in commercio in Italia nel maggio 2008 e sospeso dall'EMA (Agenzia Europea dei Medicinali) solo cinque mesi dopo, nell'ottobre 2008, a causa dei suoi effetti indesiderati di tipo psichiatrico (depressione, aggressività, tentativi di suicidio). Utilizzata sempre per combattere l'obesità, anche la **sibutramina** (Ectiva® e Reductil® in Italia) è stata sospesa nel 2010 a causa del rischio di ictus e infarto; l'Agenzia Europea dei Medicinali ha sottolineato come il rischio fosse maggiore del beneficio, in quanto i medicinali a base di sibutramina apportavano solo un modesto contributo nella perdita del peso, a fronte di un aumento di rischi per il cuore. Ancora, i medicinali per il diabete a base di **rosiglitazone**, immessi sul mercato europeo dal 2000 in poi, sono stati ritirati nel 2010 a causa di un aumento del rischio cardiovascolare (in particolare, causavano infarto del miocardio). Dopo questo elenco di farmaci ritirati, è legittimo chiedersi: perché farmaci poco sicuri, e talvolta anche poco efficaci (come la sibutramina), sono stati autorizzati?

Anche se le aziende e gli informatori farmaceutici tendono a farci credere che i farmaci nuovi siano sempre migliori di quelli già in commercio, è vero il contrario, come dimostra la vicenda del Vioxx®.

Le motivazioni sono essenzialmente due:

- appena un farmaco entra in commercio, i dati a disposizione sono limitati (i pazienti coinvolti nella sperimentazione sono pochi e selezionati, e hanno assunto il farmaco per brevi periodi, in genere solo per qualche mese);
- il profilo di sicurezza di un farmaco si conosce solo nel lungo periodo (ci vogliono diversi anni di assunzione da parte di numerosi pazienti perché emergano le reazioni avverse non comuni e rare).

Quindi, in genere, è meglio usare un farmaco già in commercio da anni (chiamarlo "vecchio" ha un'accezione negativa, pertanto non lo chiameremo così), perché il suo profilo beneficio/rischio è meglio noto rispetto a un farmaco di recente introduzione sul mercato.

In sintesi, gli esempi insegnano che:

- la sicurezza di un farmaco non è completamente nota quando entra in commercio;
- non sempre le aziende rendono trasparenti i dati a loro disposizione;
- tutti gli studi clinici devono essere pubblicati, anche se danno risultati negativi;
- non sempre le autorità regolatorie assolvono al loro compito di proteggere la salute dei cittadini.

Il ruolo delle aziende del farmaco

Le aziende farmaceutiche fanno profitti vendendo farmaci. È chiaro e legittimo quindi che i loro sforzi si concentrino nella registrazione di nuovi farmaci (possibilmente efficaci) e nella loro diffusione su larga scala.

Non è invece legittimo escogitare stratagemmi al limite della legalità per aumentare il numero di clienti e nascondere informazioni sulla sicurezza di un farmaco. Eppure queste cose sono successe, più di una volta. Abbiamo visto il caso della cerivastatina della Bayer e del rofecoxib della Merck. Vale la pena citare anche il caso della GlaxoSmithKline, che è stata multata per 3 miliardi di dollari nel 2012 per aver occultato i dati sull'aumento del rischio di suicidio in bambini e adolescenti in cura con la paroxetina, farmaco antidepressivo.

Le aziende hanno l'obbligo di raccogliere dati sulla sicurezza dei farmaci prima e dopo la commercializzazione. In particolare, dopo che il farmaco è entrato in commercio, devono ottenere tutte le informazioni possibili sulla sua sicurezza e renderli noti alle autorità competenti attraverso rapporti periodici. Chiedere però alle aziende di sorvegliare sui propri farmaci è alquanto contraddittorio. Per questo, le autorità competenti devono vigilare sull'operato delle aziende e possono costringerle ad avviare studi ad hoc quando ritengono che non ci siano dati sufficienti sulla sicurezza di un medicinale.

A volte capita che un farmaco manchi dal mercato temporaneamente per ragioni produttive, oppure venga sospeso spontaneamente dall'azienda titolare. Dietro alle ragioni "ufficiali", in realtà potrebbero nascondersi anche problemi di sicurezza. Per evitare questo, di recente è stato introdotto un nuovo obbligo per le aziende: il titolare dell'AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio) di un medicinale ha l'obbligo di informare l'autorità competente specificando se la decisione di ritirare o sospendere la commercializzazione del farmaco è stata presa per ragioni che riguardano l'efficacia del medicinale oppure la sua sicurezza. Nell'ottica di favorire la trasparenza, ogni anno l'Agenzia Europea del Farmaco riceverà dall'Agenzia Italiana del Farmaco l'elenco dei medicinali sospesi o ritirati dal mercato con esplicita descrizione delle motivazioni e lo pubblicherà sul proprio sito.

Abbiamo visto che le maggiori agenzie competenti per l'autorizzazione e la sicurezza dei medicinali sono l'FDA (*Food & Drug Administration*) in USA e l'EMA (*European Medicines Agency*) in Europa. Ogni Stato membro ha inoltre la sua agenzia nazionale, per noi l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), che opera sotto il controllo del Ministero della Salute.

Il loro compito è autorizzare l'immissione in commercio di farmaci di buona qualità, efficaci e sicuri, ma anche quello di tutelare la salute dei cittadini nel senso più ampio del termine. Tradotto in altre parole: è loro dovere autorizzare farmaci efficaci e sicuri e anteporre la sicurezza dei cittadini a qualsiasi altro interesse, soprattutto a interessi di tipo commerciale.

Abbiamo visto e vedremo alcuni esempi di medicinali ritirati poco dopo essere stati autorizzati e questo ci fa dubitare della capacità critica delle agenzie regolatorie: non si sapeva forse già prima di metterli in commercio che quei farmaci erano poco sicuri o addirittura poco efficaci? Perché allora si è deciso di autorizzarli?

Ci sono stati anche casi di farmaci ritirati dopo diversi anni dall'insorgenza di segnalazioni di reazioni avverse gravi: perché le autorità non sono intervenute tempestivamente, lasciando che fossero le aziende a ritirare "volontariamente" il loro farmaco dal mercato?

Infine, perché non si ha il coraggio di ritirare dal commercio farmaci rischiosi di modesta efficacia, anche se esistono valide alternative terapeutiche?

Un esempio: nel marzo 2014 l'Agenzia Europea dei Medicinali ha raccomandato di usare con cautela Protelos® e Osseor®, due medicinali a base di ranelato di stronzio, proposti per la prevenzione dell'osteoporosi, in commercio in diversi paesi europei tra cui l'Italia, a causa dell'emergere costante di segnalazioni di problemi cardiaci. Questi medicinali, stando a quanto dichiarato dagli esperti dell'EMA, hanno un'efficacia modesta e inoltre possono causare infarti.

Allora perché, invece di introdurre restrizioni nell'utilizzo, non si ha il coraggio di ritirarli, visto che sono disponibili altri farmaci più efficaci e più sicuri di Protelos® e Osseor® per la medesima indicazione?

Il sospetto che le agenzie regolatorie a volte antepongano gli interessi (commerciali) delle aziende agli interessi dei cittadini, cioè alla tutela della loro salute, è quantomeno legittimo. Bisogna tener presente, infatti, il conflitto d'interesse: le agenzie regolatorie vivono anche grazie ai soldi che ricevono dalle aziende farmaceutiche per la registrazione dei medicinali.

Il ruolo del medico di base e del farmacista

Il primo referente per decisioni che riguardano la salute dei cittadini è il medico di medicina generale, chiamato anche medico di base. Il medico fa diagnosi di malattie e prescrive farmaci: è importante che il suo rapporto con il paziente sia soddisfacente perché, come hanno messo in luce molte

indagini, è al medico che i cittadini si rivolgono quando devono prendere decisioni inerenti la propria salute.

Anche il farmacista, però, gioca un ruolo molto importante: presta il suo servizio tutti i giorni, e anche di notte, dietro il bancone di una farmacia e, da qualche anno, anche in parafarmacia o nel corner degli ipermercati; dispensa insieme ai farmaci anche consigli utili sul loro utilizzo e sulla conservazione; fornisce indicazioni sul corretto stile di vita.

Medici e farmacisti sono da sempre chiamati ad assolvere il loro compito nella farmacovigilanza, che consiste nel segnalare alle autorità competenti ogni reazione avversa ai farmaci di cui vengono a conoscenza.

Purtroppo, a parte qualche esperienza fortunata di medici ospedalieri coinvolti in progetti di ricerca e per questo stimolati a fare segnalazioni su determinate categorie di farmaci, la farmacovigilanza in Italia è stata sempre sottovalutata.

I medici (specialisti, di base e pediatri) segnalano poco le reazioni avverse da farmaci. I motivi possono essere diversi:

- incertezza circa il legame tra la reazione avversa e il farmaco (anche se, per segnalare, basta solo il sospetto del legame);
- timore di essere coinvolti in cause legali;
- senso di colpa per aver causato problemi al paziente;
- ignoranza circa le procedure di segnalazione;
- mancanza di tempo;
- indisponibilità del modulo di segnalazione;
- disinteresse.

I farmacisti segnalano ancora meno e le motivazioni possono essere simili a quelle riportate per i medici. A queste, si può aggiungere l'erronea convinzione da parte dei farmacisti che la farmacovigilanza sia compito solo dei medici.

La nuova normativa europea ha ribadito l'importanza di segnalare le reazioni avverse da farmaci per tutti gli operatori sanitari: medici, farmacisti, dentisti, infermieri. Inoltre, lo vedremo più avanti, ha sottolineato l'importanza di coinvolgere anche i cittadini, che i farmaci li assumono in prima persona.

La sorveglianza post-marketing

Quando un farmaco entra in commercio, i dati a disposizione, relativi all'efficacia e alla sicurezza, sono quelli rilevati su centinaia o al massimo qualche migliaio di pazienti, in un ambiente protetto e per un periodo limitato.

Ma quando quel farmaco verrà usato da decine, centinaia di migliaia o addirittura da milioni di persone, in condizioni diverse da quelle sperimentali e per tempi più lunghi, potrebbero emergere nuove reazioni, mai viste prima. In particolare, si potrebbero vedere delle azioni rare che fino a quel momento non si erano potute rilevare poiché il farmaco era stato testato su pochi pazienti e per un breve periodo.

La sperimentazione, dunque, non è ancora finita quando il medicinale entra nel mercato: è allora che inizia la quarta fase sperimentale, che si chiama appunto *sorveglianza post-marketing*. In questa fase è importante tenere gli occhi aperti e raccogliere tutti i nuovi segnali che emergono dall'utilizzo dei medicinali su una popolazione numerosa e per periodi prolungati.

Poiché la ricerca, finalizzata a far entrare un farmaco in commercio, si concentra essenzialmente sui dati relativi all'efficacia del medicinale, la quarta fase è fondamentale per mettere a punto il profilo di sicurezza del farmaco e, in particolare, per analizzare i suoi effetti a lungo termine.

Se quindi, come ribadito nella premessa, nessun medicinale può essere definito sicuro al 100%, per rendere più sicuro l'uso del farmaco bisogna conoscere al meglio il suo rapporto beneficio/rischio, raccogliendo in vari modi i dati utili a questo scopo.

I principali metodi utilizzati per raccogliere dati sulla sicurezza di un farmaco una volta entrato in commercio sono:

I rischi della Terapia Ormonale Sostitutiva

Quando ha fatto la sua comparsa sul mercato, alla fine degli anni Novanta, la Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) era stata presentata come una cura efficace contro i disturbi delle donne in menopausa, in particolare contro le vampate e la secchezza vaginale, e utile anche nella prevenzione dell'osteoporosi. I ginecologi entusiasti l'avevano prescritta a milioni di donne in tutto il mondo, convinti della sua efficacia.

Un ampio studio clinico controllato e randomizzato (*Women's Health Initiative*), che ha coinvolto migliaia di donne in terapia con TOS e altrettante donne non trattate come controllo, ha dimostrato come i benefici attesi fossero in realtà minimi a fronte di un rischio maggiore di cancro al seno e problemi cardiovascolari (infarti, ictus ed embolie) nelle donne trattate.

Grazie a questo importante studio clinico, il profilo beneficio/rischio della TOS è stata ridimensionata e oggi è riservata solo per terapie brevi, in donne che in menopausa hanno sintomi molto forti, che compromettono la qualità della loro vita.

Cos'è la farmacovigilanza

È il complesso di attività finalizzate a valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e ad assicurare, per tutti i medicinali in commercio, un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione: ecco il significato attribuito dall'Agenzia Italiana del Farmaco. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità invece, la farmacovigilanza è la scienza e l'insieme di attività correlate alla rilevazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli eventi avversi o di altri problemi legati all'uso dei farmaci. In effetti, secondo la normativa europea da poco recepita in Italia, scopo della farmacovigilanza è quello di rilevare non solo gli effetti indesiderati, ma anche tutti i problemi riscontrati durante l'utilizzo di un farmaco: problemi pratici, reazioni avverse, uso improprio e abuso. In sintesi, tutto ciò che ha a che fare con la sicurezza del farmaco.

Possano e devono contribuire all'uso sicuro dei farmaci:

- le autorità competenti, cioè i Ministeri della Salute e le Agenzie del Farmaco, che hanno il compito di tutelare la sicurezza dei pazienti;
- le aziende titolari, perché sono responsabili legali del loro prodotto;
- i medici, i farmacisti e tutto il personale sanitario, perché prescrivono, consigliano e somministrano farmaci;
- i pazienti, perché i farmaci li usano.

Tutti sono chiamati a esercitare il loro ruolo nella farmacovigilanza: vedremo con quali mezzi ciascuno può contribuire a favore di un uso più sicuro dei farmaci.

- gli studi clinici;
- gli studi osservazionali;
- i dati registrati nei database dei medici e le segnalazioni spontanee, strumento specifico della **farmacovigilanza**.

La tragedia della talidomide

La talidomide, un farmaco con azione antiemetica e sedativa, fu scoperta nel 1954 nei laboratori tedeschi della ditta Grünenthal e venne commercializzata nel 1957 in Europa, Asia, Australia, America e Africa. Tra la fine degli anni Cinquanta e i primi anni Sessanta il farmaco venne prescritto a molte donne gravide per contrastare la nausea e il vomito mattutini.

Un medico inglese, il dottor McBride, il 16 dicembre 1961 pubblicò sulla rivista *The Lancet* una lettera rivolta ai suoi colleghi per chiedere se avessero notato anche loro un aumento di casi di focomelia nei neonati: diversi bambini erano venuti alla luce con malformazioni congenite, soprattutto a braccia e gambe, o con altri tipi di malformazione. Questi bambini erano figli di donne che avevano assunto la talidomide (nome commerciale Distaval®) in gravidanza.

La lettera del dottor McBride può essere considerata il primo esempio di segnalazione spontanea: un medico nota una possibile reazione avversa legata all'uso di un farmaco e decide di rendere pubblica la sua osservazione, anche se si tratta solo di un sospetto.

L'ipotesi si è poi rivelata esatta e, a fine del 1961, la talidomide venne ritirata in Germania e, qualche mese dopo, precisamente nel 1962, anche in Italia e nel resto del mondo, confermando il suo effetto teratogeno: fu dimostrato, cioè, che era stata proprio la talidomide a causare malformazioni nei feti delle donne che l'avevano assunta durante la gravidanza. Purtroppo, troppo tardi fu dimostrato il suo effetto avverso sulla fase più delicata dello sviluppo embrionale (il primo trimestre di gravidanza): è stato stimato che più di 3.500 bambini, nati con malformazioni, siano morti prima di compiere l'anno di età.

Oggi un farmaco come la talidomide non sarebbe mai stato autorizzato perché non avrebbe superato le prime fasi della sperimentazione clinica. Proprio dopo questo tragico evento, nel 1964, nasce nel Regno Unito lo **Yellow Card System**, cioè la possibilità di segnalare alle autorità competenti le reazioni avverse da farmaci. La scheda gialla inglese ha fatto da apripista ad altre iniziative nate pian piano in tutta Europa per raccogliere le segnalazioni sugli effetti indesiderati dei medicinali. La vicenda della talidomide ha anche portato alla nascita di bollettini indipendenti di informazione sui farmaci, di particolare importanza in un campo così delicato e fortemente condizionato dai conflitti d'interesse come quello dei farmaci e della salute. Purtroppo sono pochi i bollettini indipendenti di informazione sul farmaco anche perché è difficile trovare finanziamenti non interessati.

Il triangolo nero: i sorvegliati speciali

Dall'autunno del 2013 sulla scheda tecnica e sul foglio illustrativo di alcuni medicinali è presente un **triangolo nero rovesciato**. Il simbolo contraddistingue quei farmaci che, secondo l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), richiedono un monitoraggio aggiuntivo.

È infatti l'EMA a stilare periodicamente la lista dei farmaci "sorvegliati speciali": medicinali (circa un centinaio in commercio in Europa) di cui è particolarmente importante segnalare le reazioni avverse all'autorità competente.

Questi medicinali recano sul foglio illustrativo il triangolo nero capovolto, accompagnato dalla frase “Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale”. La lista, periodicamente aggiornata, contiene:

- farmaci nuovi (cioè farmaci contenenti sostanze nuove, autorizzate dopo il 1° gennaio 2011);
- medicinali biologici (come i vaccini e i derivati del plasma);
- farmaci per i quali sono disponibili solo pochi dati di sicurezza, o perché al medicinale è stata data un’autorizzazione “subordinata a condizioni” (in tal caso la ditta che commercializza il medicinale è tenuta a fornire ulteriori informazioni sullo stesso) o perché è stato autorizzato in circostanze eccezionali (quando vi sono ragioni specifiche per cui la ditta non può fornire dati completi).

La ditta che commercializza il medicinale è comunque tenuta a svolgere ulteriori studi, per fornire nuove informazioni per esempio sull’uso del medicinale nel lungo termine o su un effetto indesiderato raro osservato nel corso degli studi clinici. In sostanza, per tutti questi farmaci si chiede la collaborazione dei professionisti sanitari e dei pazienti affinché segnalino tutte le reazioni indesiderate di cui vengono a conoscenza o che sperimentano direttamente.

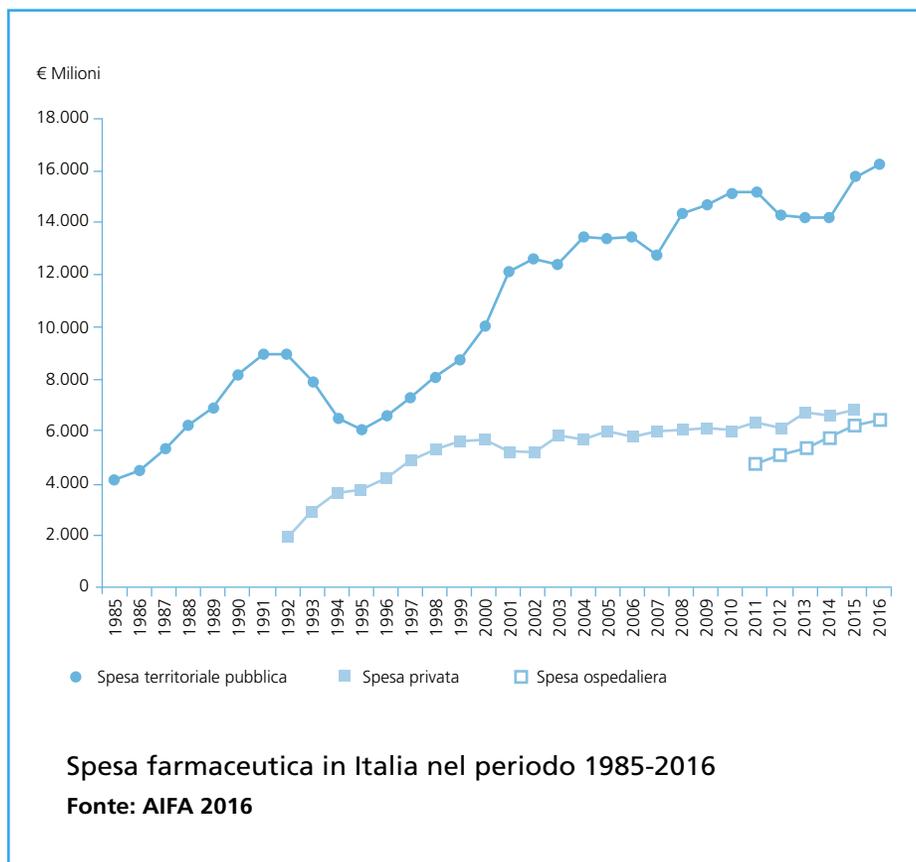
A richiedere questa procedura è la nuova legislazione di farmacovigilanza, che dà inoltre a tutti i cittadini europei la possibilità di segnalare direttamente gli effetti collaterali all’agenzia nazionale competente.

Sul sito di Altroconsumo, www.altroconsumo.it, all’interno delle news della sezione Salute, alla voce Farmaci, è possibile cercare il medicinale di interesse nella banca dati e verificare se è sottoposto a monitoraggio addizionale.

Raggiungere lo standard

L’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stabilito un *gold standard* per la segnalazione in farmacovigilanza: è considerato efficiente un sistema che riesce a raccogliere un numero di segnalazioni annue pari ad almeno 300 per milione di abitanti.

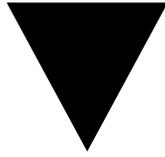
Per anni l’Italia non è riuscita a raggiungere il gold standard definito all’OMS; negli ultimi tempi, invece, grazie a progetti mirati condotti in alcune regioni virtuose, ha superato il livello minimo considerato per definire efficiente un sistema di farmacovigilanza.



Tutti coloro che assumono un farmaco e notano l'insorgenza di un effetto indesiderato sono invitati a mandare una segnalazione all'autorità (per noi l'AIFA), seguendo la stessa procedura prevista per segnalare le reazioni avverse a qualsiasi farmaco.

Ci si potrebbe chiedere perché solo alcuni medicinali siano contrassegnati dal triangolo nero visto che tutti i medicinali nuovi hanno un profilo di sicurezza ancora poco conosciuto. Di fatto per tutti i medicinali bisogna segnalare gli effetti avversi, ma per quelli contrassegnati dal triangolo nero è richiesta un'attenzione particolare.

Nei documenti ufficiali, diffusi insieme alla prima lista di farmaci sottoposti a monitoraggio aggiuntivo, l'EMA ha precisato che le informazioni disponibili su questo tipo di medicinali sono più scarse, anche se non significa che non siano sicuri. In ogni caso, è necessario segnalare tutti gli effetti in modo da aiutare le autorità competenti a stabilire se sono superiori i benefici o i rischi di un medicinale. Ecco in particolare il testo diffuso dall'EMA:



Simbolo a cui prestare particolare attenzione

Questo simbolo compare sul foglio illustrativo dei medicinali sotto monitoraggio.

“Tutti i medicinali autorizzati presenti sul mercato UE sono attentamente monitorati. Se un medicinale è etichettato con il triangolo rovesciato non vuol dire che non sia sicuro; lo scopo del simbolo è quello di incoraggiare attivamente gli operatori sanitari ed i pazienti a segnalare eventuali sospette reazioni avverse osservate con l’uso del medicinale, o perché il medicinale è stato commercializzato di recente, o vi sono limitazioni ai dati disponibili sulla sua sicurezza”.

La contraffazione

Secondo la definizione dell’Organizzazione Mondiale della Sanità, per “contraffatto” si intende *“Un farmaco la cui etichetta è stata deliberatamente preparata con informazioni ingannevoli in relazione al contenuto e alla fonte.”* (OMS, 1992).

La Direttiva 2011/62/UE, introduce una serie di misure di prevenzione e contrasto al fenomeno dei farmaci falsificati e contiene la prima definizione ufficiale di “medicinale falsificato”, vale a dire un medicinale che comporta una falsa rappresentazione rispetto a:

- identità (l’imballaggio, l’etichettatura, la denominazione, la composizione;
- uno qualsiasi dei componenti, compresi gli eccipienti e il relativo dosaggio;
- origine (il fabbricante, il paese di fabbricazione, il paese di origine, il titolare AIC);
- tracciabilità (la sua storia, i registri e i documenti relativi ai canali di distribuzione utilizzati).

I numeri del fenomeno

Poiché la contraffazione è un'attività sommersa, è difficile recuperare dati precisi relativi al fenomeno.

I numeri disponibili sono delle stime, da considerarsi quindi indicative. Questi numeri variano al variare della fonte di provenienza.

Secondo i dati del report OCSE "Illicit Trade. Converging Criminal Networks" del 2016, il valore dei farmaci contraffatti nel 2010 superava i 200 miliardi di dollari l'anno a livello globale. Nel 2002, secondo il Pharmaceutical Security Institute citato nello studio, erano stati registrati 196 eventi criminosi legati a contraffazione, commercio illegale o furto di farmaci. Nel 2014, invece, si registra un'impennata con un dato oltre undici volte superiore (2.177 eventi) e nel 2015 di oltre 15 volte superiore (3.002 eventi). Preoccupanti sono non solo i numeri ma anche le modalità di contraffazione dei medicinali. Secondo lo studio, infatti, il 32% dei farmaci contraffatti analizzati non contiene principio attivo, il 20% ne contiene quantità non corrette, il 21,4% è composto con ingredienti sbagliati, l'8,5% contiene alti livelli di impurità e contaminanti. Infine, il 15,6% di questi prodotti ha le corrette quantità di principi attivi ma un packaging falso.

In Italia, il problema della contraffazione dei farmaci è un problema contenuto. È molto difficile far arrivare i farmaci illegali nella filiera legale e nelle farmacie. Questi prodotti secondo gli esperti trovano comunque canali di distribuzione alternativi come sexy shop, palestre e centri di bellezza. Oppure attraverso siti internet illegali che promuovono e vendono prodotti non controllati. Le percentuali in Italia sono molto basse, inferiori all'1%. Grazie alla tracciatura dei farmaci è più facile controllare e frenare il fenomeno.

Fonte: www.aboutpharma.com/blog/2017/10/16/farmaci-contraffatti

È possibile distinguere diverse tipologie di contraffazione, poiché un farmaco contraffatto può:

- contenere le stesse sostanze del farmaco originale, ma in dosaggi diversi (per esempio il principio attivo, responsabile dell'azione farmacologica, è presente in quantità inferiore o superiore al dichiarato);
- contenere le stesse sostanze del farmaco originale, ma il confezionamento è fuori norma (per esempio manca il numero di lotto, la data di scadenza è falsa oppure manca il foglietto illustrativo);
- contenere sostanze diverse da quelle dichiarate;

- non contenere alcun principio attivo, ma solo eccipienti (cioè sostanze inerti dal punto di vista farmacologico);
- contenere ingredienti pericolosi, non dichiarati.

Tutte le tipologie hanno un comune denominatore: la scarsa qualità del prodotto finale, il che rappresenta una grave minaccia per la salute pubblica. La contraffazione è un problema che interessa tutto il mondo ed è una procedura **illegale**. Il fenomeno è diffuso soprattutto nei paesi in cui i sistemi regolatori e di controllo sono inefficienti o addirittura assenti (per esempio in Asia, America latina, Africa) e riguarda soprattutto i medicinali salvavita quali antibatterici, antimalarici, antitubercolari e antiretrovirali. Laddove questi sistemi funzionano (gran parte dell'Europa, Stati Uniti, Canada, Australia, Nuova Zelanda, Giappone) l'incidenza del fenomeno è più bassa e riguarda soprattutto le *life-style saving drugs* ovvero farmaci per usi non terapeutici e farmaci legati all'affermarsi di determinati modelli sociali. I contraffattori sono molto abili a produrre medicinali in tutto e per tutto simili a quelli autentici, tanto che a occhio nudo è difficile, e in alcuni casi addirittura impossibile, distinguere un farmaco contraffatto da uno normale.

Cos'è un medicinale illegale

Con la definizione di “farmaco illegale”, si è invece soliti riferirsi a un medicinale privo delle necessarie autorizzazioni ai fini della commercializzazione o dell'importazione sul territorio nazionale; al riguardo, la normativa vigente nel nostro paese prevede infatti che l'importazione di farmaci da paesi esteri possa essere effettuata solo in determinati casi e sempre in seguito al rilascio di un'autorizzazione all'importazione da parte delle competenti autorità, ovvero AIFA e Ministero della Salute. Solo un'analisi chimica, effettuata in laboratorio, consente di distinguere la compressa contraffatta da quella “sana”.

La contraffazione può riguardare tutti i tipi di farmaci, sia di marca sia generici. In oltre il 50% dei casi, sostiene l'OMS, i farmaci acquistati su internet da siti illegali (che omettono il loro indirizzo per non essere individuati) sono risultati contraffatti.

Le (possibili) conseguenze

Così come è difficile reperire dati precisi sui numeri della contraffazione, analogamente è difficile definire e quantificare le conseguenze del fenomeno. Le conseguenze sulla salute, inoltre, sono diverse a seconda del tipo di farmaco interessato e del tipo di contraffazione. In ogni caso, a livello teorico e generale, si può affermare che un farmaco contraffatto danneggia

due soggetti: l'azienda produttrice del farmaco originale e il consumatore che lo acquista.

Nel primo caso i problemi che sorgono sono di tipo economico e di credibilità; nel secondo caso, che è quello che più ci interessa, possono sorgere problemi che inficiano il risultato della terapia e talvolta minacciano l'incolumità stessa della persona, oltre a rappresentare anche un problema economico: il paziente ha speso soldi per comprare un prodotto "taroccato" (accollandosi pure le spese di spedizione, spesso elevate).

Se un paziente usa un farmaco contraffatto, in particolare, può rischiare una delle seguenti esperienze.

- **Il fallimento terapeutico** Si verifica sia se il farmaco non funziona (perché non contiene il principio attivo dichiarato) sia se funziona meno di quanto ci si aspetterebbe (perché contiene meno principio attivo di quello dichiarato). In particolare, se il farmaco contraffatto è un antibiotico o un antimalarico, contenente una dose inferiore a quella dimostrata essere efficace, si corrono due rischi: oltre al fallimento della terapia, si rischia la selezione di ceppi resistenti all'antibiotico/antimalarico. I ceppi resistenti si diffondono e il problema del singolo (fallimento della terapia) diventa un problema più ampio, che si ripercuote sulla popolazione: quell'antibiotico o antimalarico non servirà più a debellare quel tipo di microorganismo e quindi, continuando a prescriverlo e a usarlo senza la consapevolezza della resistenza che si è diffusa, si butteranno via soldi, senza ottenere i risultati attesi.

- **Gravi conseguenze per la salute** Se nel farmaco sono presenti ingredienti pericolosi non dichiarati in etichetta. Tra le conseguenze possibili, sottolinea l'Organizzazione Mondiale della Sanità, va incluso anche il rischio di morte.

Inoltre, il fatto che il paziente assuma un farmaco da prescrizione senza farlo sapere al suo medico curante, lo priva di un controllo sanitario da parte di un professionista, ma anche della possibilità di ricevere terapie adeguate al problema (se si tratta di un reale problema di salute).

Segnalare un medicinale illegale o falsificato

Come descritto sul sito dell'AIFA www.aifa.gov.it, sezione Qualità e Ispezioni, alla voce Contrasto al crimine farmaceutico, parte dell'attività di controllo riguarda la gestione delle segnalazioni relative al rinvenimento – in dogana o sul territorio – di farmaci sospetti.

Tale attività si sostanzia, nello specifico, in tutta una serie di verifiche che hanno lo scopo di accertare, laddove possibile, l'origine/la natura dei farmaci e la relativa composizione attraverso le analisi di laboratorio effet-

tuate dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) sulla base della Convenzione tra l'Agenzia e l'ISS. L'Ufficio prende parte attivamente alle attività di controllo annualmente programmate, un cui esempio è rappresentato da PANGEA, l'operazione internazionale di contrasto al traffico illegale di farmaci coordinata da INTERPOL e dall'Organizzazione Mondiale delle Dogane. A livello nazionale le attività sono realizzate in collaborazione con le amministrazioni che aderiscono alla Task Force nazionale antifalsificazione (prima denominata IMPACT Italia) ovvero, oltre ad AIFA, Ministero della Salute, all'Agenzia delle Dogane e dei Monopoli, Carabinieri NAS e ISS per i successivi accertamenti analitici. Nel corso della settimana dedicata ai controlli, presso le sedi doganali individuate, vengono ispezionate tutte le spedizioni che contengono – o che si sospetta contengano medicinali.

I dati delle recenti operazioni confermano come continui a essere elevato il numero di italiani che si rivolgono a canali non ufficiali – come i siti web non autorizzati – per l'acquisto di farmaci. Al primo posto risultano essere i farmaci per il trattamento delle disfunzioni erettili, che rappresentano oltre il 60% dei farmaci sequestrati. Il fenomeno non è tuttavia circoscritto unicamente a questa particolare categoria di prodotto, ma è ben più ampio. Tra gli altri farmaci illegali o falsificati fermati figurano infatti analgesici, antivirali, anoressizzanti e antinfiammatori.

Tipologie diverse dunque, che hanno in comune un aspetto critico essenziale, ovvero la pericolosità per la salute, pubblica e del singolo, riconducibile tanto alle condizioni non controllate, in cui vengono prodotti, che a l'utilizzo improprio, che avviene solitamente senza la supervisione del medico.

Le farmacie online

Da luglio 2015 farmacie e parafarmacie sono autorizzate dal Ministero a vendere i **farmaci senza obbligo di ricetta** anche online. Ma ci sono regole ben precise da rispettare ed è bene accertarsi che vengano seguite, per non incappare in operatori illegali e farmaci contraffatti. Ed il consumatore per autotutelarsi deve prestare attenzione anche ai prezzi che possono variare di molto da un sito all'altro e persino raddoppiare.

A fine 2019 sono 860 i siti autorizzati alla vendita (700 farmacie e 160 parafarmacie). L'elenco aggiornato è disponibile sul sito del Ministero della salute www.salute.gov.it/LogoCommercioElettronico/CercaSitoEComm.

La **vendita online** è riservata soltanto ai **farmaci da banco**, ovvero quelli per cui non serve la ricetta del medico. Ecco le linee guida per un acquisto consapevole.

- Si possono acquistare **antipiretici**, **antinfiammatori** e **antidolorifici**; medicinali come Viagra o antibiotici (entrambi per legge vendibili solo

con ricetta) saranno reperibili online solo presso operatori illegali, da cui stare alla larga.

- Il sito deve essere autorizzato alla vendita dei farmaci online e si può verificare questo requisito grazie al **bollino di sicurezza**: è obbligatorio il bollino con il logo apposito che rimanda tramite link all'elenco pubblicato sul sito del **Ministero**. Solo i siti che presentano questo bollino con link funzionante sono autorizzati a vendere i farmaci. Tutti gli altri, anche se hanno nomi ingannevoli che richiamano alla farmacia (come “reale farmacia”, “farmacia italiana”) non sono autorizzati alla vendita e probabilmente accanto ai farmaci senza ricetta venderanno anche quelli con ricetta illegalmente.
- Le **farmacie** e le **parafarmacie autorizzate** a vendere i farmaci anche online devono avere un **esercizio commerciale fisico** sul territorio italiano autorizzato dalle autorità competenti. In Italia, non è possibile acquistare farmaci da siti basati all'estero. Questo vale per tutti i siti anche quelli autorizzati alla vendita e per tutti i farmaci (anche quelli che possono essere venduti online in Italia): infatti è proibito introdurre farmaci sprovvisti di un foglietto illustrativo scritto in italiano.
- Le farmacie e le parafarmacie che decidono di vendere online articoli come integratori, accessori sanitari, cosmetici, e quindi non farmaci, non hanno bisogno di alcuna **autorizzazione** da parte del Ministero né devono richiedere il bollino di sicurezza. Questa tipologia di prodotti possono



Logo presente sui siti web autorizzati alla vendita online di farmaci

Il Bollino di sicurezza identifica a livello europeo le farmacie e gli esercizi fisici che sono autorizzati alla vendita di farmaci, secondo la normativa nazionale. Per esempio in Gran Bretagna e in Olanda è possibile vendere online anche i farmaci che hanno obbligo di ricetta.

essere venduti anche da altre tipologia siti che non necessariamente devono avere un esercizio fisico. Per questi prodotti il prezzo è libero e può essere differente da quello applicato nel punto vendita fisico.

- Per legge, i farmaci venduti online devono avere esattamente lo **stesso prezzo** che hanno nella farmacia fisica corrispondente. Nelle inchieste di Altroconsumo si è verificato che spesso questo obbligo non viene rispettato in particolare per i siti più convenienti o farmaci in offerta.
- Bisogna verificare quanto sul prezzo incidono le **spese di spedizione** (da 5 euro in su). In generale, vengono annullate sopra una certa cifra: senza aumentare il consumo di farmaci, cercare di accorpate gli acquisti tra loro può essere conveniente.
- Mediamente le farmacie/parafarmacie online sono più convenienti per i farmaci rispetto i punti vendita fisici. Secondo l'ultima inchiesta di Altroconsumo **nel 2017 online si risparmia il 7,6% rispetto alle farmacie fisiche**.

Il valore aggiunto dei cittadini

Altroconsumo si è battuto per anni, in sedi nazionali ed europee, per convincere le autorità competenti dell'importanza di coinvolgere i cittadini nella farmacovigilanza. La resistenza dimostrata dalle autorità sulle segnalazioni provenienti dai cittadini non trova giustificazione; tra le altre cose, esistono molti studi a sostegno dell'importanza del coinvolgimento dei pazienti. Per esempio, in letteratura scientifica, gli studi dimostrano che:

- i pazienti segnalano più velocemente e frequentemente dei medici;
- le segnalazioni dei pazienti apportano benefici, non causano inconvenienti, sono ben documentate e contengono informazioni affidabili;
- le segnalazioni dei pazienti contengono informazioni su qualità della vita, aderenza alla terapia e soddisfazione del paziente.

Grazie a diversi progetti che hanno coinvolto i consumatori, Altroconsumo è riuscito nell'intento di sensibilizzare le autorità sulla necessità di dar voce ai cittadini. Innanzitutto perché sono loro a usare i farmaci e a fare esperienza diretta degli effetti indesiderati; inoltre, se adeguatamente stimolati, i pazienti segnalano in modo preciso e dettagliato, fornendo informazioni su abitudini prescrittive e modalità d'uso dei farmaci, dati che sarebbero difficili da reperire in altro modo. Infine spesso capita che, quando il pa-

ziente decide di informare il medico o il farmacista sulle reazioni avverse sperimentate, non viene ascoltato e la sua voce cade nel vuoto.

L'importante è quindi stimolare i cittadini, così come i professionisti sanitari, a segnalare le reazioni avverse da farmaci, come prevede la nuova normativa comunitaria. La direttiva 2010/84/UE recita infatti: *“È opportuno agevolare sia i professionisti del settore sanitario, sia i pazienti a segnalare sospetti effetti collaterali negativi dei medicinali e mettere a loro disposizione metodi di segnalazione”*. Gli Stati membri devono:

- adottare le misure adeguate per incoraggiare pazienti, medici e farmacisti e altri professionisti del settore a segnalare sospetti effetti collaterali negativi alle autorità competenti;
- facilitare le segnalazioni dei pazienti offrendo loro formati alternativi di segnalazione oltre a quelli via internet;
- garantire che al pubblico vengano fornite le informazioni importanti sui problemi di farmacovigilanza.

Le iniziative di Altroconsumo

- **Il caso delle creme per la dermatite atopica** Nel 2006 Altroconsumo ha avviato un progetto per coinvolgere i cittadini nella segnalazione di effetti indesiderati da farmaci. Ha chiesto a chi stava utilizzando o aveva utilizzato le creme per la dermatite atopica Elidel®, a base di pimecrolimus, e Protopic®, a base di tacrolimus, di raccontare la sua storia attraverso il sito internet di Altroconsumo. I due farmaci, immunosoppressori indicati come terapia di seconda linea nel trattamento della dermatite atopica, erano in quel momento sotto monitoraggio da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Nella comunità scientifica stavano infatti emergendo alcuni sospetti circa il possibile legame tra l'uso di queste creme e l'insorgenza di cancro alla pelle o linfoma. Le raccomandazioni delle agenzie regolatorie (EMA e AIFA) in quel momento ribadivano che i benefici di quei farmaci superavano i rischi, ma, dal momento che non era possibile escludere del tutto il rischio cancro, era necessario prescriberli e usarli nel modo corretto. In sostanza: solo i dermatologi potevano prescriberli e solo nei casi in cui i corticosteroidi topici (cioè le creme a base di cortisone), che rappresentano la terapia di prima linea nel trattamento della dermatite atopica, non avessero funzionato. Controindicazione all'uso: bambini sotto i 2 anni d'età. Le oltre cinquecento storie raccolte da Altroconsumo nel corso di tre anni hanno invece dimostrato che questi farmaci:

- venivano prescritti con leggerezza, anche a bambini di pochi mesi d'età;
- venivano prescritti come terapia di prima linea per la dermatite atopica (senza provare prima i classici cortisonici);

- venivano prescritti anche per patologie diverse dalla dermatite atopica, per esempio per la psoriasi o la vitiligine;
- venivano usati per tempi più lunghi rispetto a quelli indicati o suggeriti;
- potevano causare effetti indesiderati anche gravi.

Le persone che avevano fatto esperienza di effetti indesiderati, però, non avevano ritenuto opportuno parlarne con il medico che aveva prescritto il farmaco: le possibili segnalazioni, quindi, si perdevano in partenza. Nei pochi casi in cui i pazienti ne avevano parlato con il medico, si erano sentiti rispondere che non dovevano badare agli effetti collaterali transitori oppure il medico non aveva creduto alla veridicità delle affermazioni del paziente o aveva minimizzato il problema.

Il progetto ha dimostrato che le segnalazioni dei cittadini sono utili per raccogliere informazioni sugli effetti indesiderati. Fanno emergere casi di prescrizione inappropriata da parte dei medici (un dato altrimenti non reperibile), oltre a dare informazioni su utilizzi scorretti da parte dei pazienti stessi.

- **Il caso isotretinoina** Tra il 2009 e il 2011 Altroconsumo ha raccolto storie di pazienti che stavano assumendo o avevano assunto isotretinoina per bocca, una terapia usata nella cura dell'acne severa.

Il farmaco, disponibile sia come specialità che come generico, è teratogeno: può causare malformazioni fetali nel caso in cui venga assunto da una donna gravida. Inoltre, isotretinoina può causare una serie di effetti indesiderati tra cui: secchezza delle mucose, cefalea, problemi al fegato, disturbi più o meno gravi della sfera psichica. È importante quindi che il medico prescrittore dia alle pazienti indicazioni chiare ed esaustive sull'importanza di evitare di concepire durante la terapia; deve inoltre monitorare mese per mese l'andamento della terapia e verificare che la donna non sia gravida prima di prescrivere una nuova confezione.

Grazie alle oltre trecento segnalazioni raccolte in due anni, Altroconsumo ha potuto constatare che:

- isotretinoina orale veniva prescritta con leggerezza, anche in casi di acne lieve o moderata;
- non sempre il medico dava informazioni accurate sui possibili effetti indesiderati del farmaco;
- non tutte le pazienti che la stavano assumendo adottavano precauzioni contraccettive efficaci;
- la prescrizione a pazienti maschi era più sbrigativa che nel caso di pazienti di sesso femminile, come se oltre agli effetti sul feto il farmaco non potesse causare altri effetti indesiderati;
- l'informazione sull'importanza di non donare il sangue da parte di chi stava assumendo isotretinoina non era quasi mai stata data (per esempio

se un paziente in terapia con isotretinoina dona il sangue a una donna che sta cercando di avere un bambino, il rischio teratogeno esiste comunque perché ha ricevuto sangue da una persona che sta assumendo isotretinoina).

Le esperienze di Altroconsumo dimostrano che coinvolgere i cittadini in farmacovigilanza è essenziale:

- prima di tutto perché sono loro a usare i farmaci e a farne esperienza diretta;
- perché, a dispetto di quanto si crede, riportano con precisione i dettagli relativi all'esperienza;
- perché sono fonte di informazione preziosa non solo sugli effetti indesiderati legati all'assunzione del farmaco, ma anche su prescrizioni anomale, errori, casi di cattivo utilizzo o di abuso.

I cittadini quindi possono giocare un ruolo assai importante in farmacovigilanza, anche se le autorità competenti sembrano non rendersene conto.

Come segnalare: un percorso a ostacoli

Sul sito dell'AIFA (www.aifa.gov.it) sono spiegate le modalità con cui un cittadino o un operatore sanitario (medico, farmacista, infermiere) può segnalare le reazioni avverse osservate in concomitanza o dopo l'assunzione di un medicinale. Per i cittadini le modalità sono le seguenti:

- È possibile scaricare e stampare la scheda di segnalazione di reazione avversa (cartacea) dal link www.aifa.gov.it/en/moduli-segnalazione-reazioni-avverse. Questa scheda, una volta compilata, deve essere inviata via fax al responsabile di farmacovigilanza della propria ASL di appartenenza. La stessa procedura può essere fatta anche online, salvando la scheda di segnalazione di reazione avversa (elettronica) e spedendola via mail al responsabile di farmacovigilanza dell'ASL.
- In alternativa, è possibile compilare un modulo su una piattaforma online chiamata **Vigifarmaco**. Si tratta di una piattaforma molto semplice e intuitiva sia per i cittadini che per gli operatori sanitari, e in caso di bisogno vi è una guida per la compilazione.
- Infine, la segnalazione di sospetta reazione avversa può essere comunicata (via telefono o fax o e-mail) direttamente al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa.

La scheda di segnalazione da reazione avversa, una volta compilata da un cittadino, da un medico o da un farmacista, viene vagliata dal responsabile di farmacovigilanza della ASL di residenza del segnalatore, che provvede a inserirla nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dell'AIFA, accessibile solo agli operatori. Automaticamente, quando viene inserita nella rete nazionale, la scheda è inviata anche a Eudravigilance, la banca dati europea che raccoglie tutte le segnalazioni provenienti dagli Stati Membri. La banca dati europea Eudravigilance, a differenza della RNF italiana, è consultabile online non solo da parte dei professionisti sanitari, ma anche dai cittadini a questo indirizzo internet www.adrreports.eu (è possibile selezionare la lingua italiana).

Tuttavia, anche se l'intento di rendere pubblica una parte dei dati raccolti è lodevole, in pratica i dati a cui si può accedere tramite questo link non consentono di ricavare informazioni dettagliate su un farmaco. La motivazione ufficiale è quella di proteggere la privacy dei pazienti e dei segnalatori, ma un fatto è certo: le informazioni disponibili, così come si possono vedere oggi, non sono di facile interpretazione per un pubblico laico e quindi non sono di grande utilità per i consumatori.

Segnalazioni recenti e raccomandazioni

Sul sito di AIFA www.aifa.gov.it è possibile consultare le notizie di attualità relative ai problemi di sicurezza dei farmaci nella sezione Home, alla voce Alert sui farmaci.

Si tratta di informazioni rivolte per lo più ai medici prescrittori, perché tengano in considerazione alcuni aspetti prima di prescrivere un certo farmaco. Queste informazioni spesso vengono dagli esperti di farmacovigilanza dell'EMA, riuniti nella commissione PRAC che periodicamente rivede il profilo beneficio/rischio di alcuni farmaci e formula delle raccomandazioni rivolte ai medici.

Raramente, in seguito a queste revisioni, i farmaci vengono ritirati, anche se emerge qualche problema di sicurezza. In genere, l'EMA e quindi la Commissione Europea decidono di lasciare in commercio i farmaci inserendo delle avvertenze aggiuntive nella scheda tecnica e nel foglio illustrativo.

Altroconsumo monitora tutte le raccomandazioni emanate dal Prac e pubblica sul sito www.altroconsumo.it nella sezione Salute, alla voce Farmaci, le notizie relative ai farmaci. Nella stessa sezione si trovano notizie di attualità che riguardano farmaci molto usati (per esempio nimesulide, domperidone, zolpidem, le pillole contraccettive ecc.).

È importante tenere sempre alta l'attenzione: vigilare e segnalare.

4

Il prezzo dei farmaci

Non c'è dubbio: i farmaci sono un grande affare.

Secondo il più recente rapporto della società di analisi Pharma Intelligence, i 10 farmaci più venduti al mondo nel 2018 hanno un valore pari a 87 miliardi di dollari, circa 78,1 miliardi di euro; denaro che accresce i fatturati di (pochi) colossi dell'industria farmaceutica e biotecnologica, presenti coi loro farmaci sul mercato dei medicinali globale. Eccoli qui di seguito:

1. **Humira**, antireumatico commercializzato da AbbVie: 20,4 miliardi di dollari;
2. **Revlimid**, antitumorale della Celgene: 9,7 miliardi di dollari;
3. **Opdivo**, antitumorale della Bristol-Myers Squibb: 7,6 miliardi di dollari;
4. **Enbrel**, antireumatico venduto da Amgen in Usa e Pfizer in Europa: 7,5 miliardi di dollari;
5. **Herceptin**, antitumorale della Roche: 7,2 miliardi di dollari;
6. **Keytruda**, antitumorale venduto da Merck: 7,2 miliardi di dollari;
7. **Avastin**, antitumorale della Roche: 7,1 miliardi di dollari;
8. **Rituxan**, antitumorale di Roche: 7,0 miliardi di dollari;
9. **Eylea**, farmaco oftalmologico di Regeneron: 6,7 miliardi di dollari;
10. **Xarelto**, anticoagulante venduto da Bayer in Europa e da Johnson & Johnson in Usa: 6,6 miliardi di dollari.

Una classifica dominata da farmaci biologici, per lo più oncologici, dai prezzi sempre più elevati, nell'ordine delle centinaia o migliaia di euro per dose e delle decine di migliaia di euro all'anno per ogni paziente in trattamento.

Un livello di prezzi che non affligge solo l'area dell'oncologia, ma che sta riguardando tutte i nuovi farmaci, cosiddetti innovativi, anche in aree delicate, come quello delle malattie rare, dove a volte un farmaco può essere la sola e unica scelta terapeutica.

Questo fenomeno è oggi al centro di grandi polemiche, non solo perché pone a rischio la sostenibilità dei servizi sanitari, ma perché mette concretamente a repentaglio l'accesso dei pazienti alle terapie farmacologiche nel momento in cui queste vengono negate per motivi di costo. E negli ultimi anni abbiamo visto questo accadere in più circostanze, non solo in Italia: esemplare è il caso del Sovaldi per la cura dell'epatite C (di cui parliamo più avanti) il cui prezzo elevato costrinse i governi a razionare l'accesso ai soli casi più gravi o del farmaco Orkambi per la fibrosi cistica, che nel Regno Unito è negato ai pazienti da almeno due anni in attesa che le istituzioni e l'azienda trovino un accordo sul prezzo, considerato troppo alto dalle autorità se messo a confronto dei benefici clinici dimostrati. Purtroppo, infatti, sempre di più il prezzo che le aziende richiedono per i farmaci di nuova generazione è slegato dal valore terapeutico, dal grado di novità o dallo sforzo in ricerca e sviluppo messo in campo dalle aziende. Vale a dire che a fronte di prezzi elevatissimi, i pazienti non ottengono benefici altrettanto ampi in termini di efficacia, sicurezza o accettabilità del trattamento, né in termini assoluti, né rispetto a quanto già disponibile sul mercato. È quindi lecito chiedersi se questi prezzi non siano esclusivamente dettati dalla volontà delle aziende di arricchirsi il più possibile sfruttando al massimo la capacità dei servizi sanitari di spendere in cure per la collettività, la quale è impaziente di accedere ai nuovi trattamenti nella speranza di una cura o di una migliore qualità della vita.

Il punto è proprio questo: l'innovazione rappresentata da un nuovo farmaco va premiata, ma solo quando è concreta e significativa per i pazienti. Siamo infatti disposti a spendere molto per avere un farmaco più efficace e/o più sicuro, ma il prezzo deve essere commisurato ai reali sforzi impiegati nel crearlo e al valore del farmaco per i malati.

Definire il prezzo "giusto" non è un'impresa facile. Case farmaceutiche, autorità competenti e consumatori hanno spesso opinioni molto diverse in proposito. Non è solo una questione economica: è anche una questione etica. La cosa certa è che non ha senso pagare moltissimo un farmaco che non apporta nulla di nuovo o non offre alcun vantaggio rispetto a terapie già disponibili, che in genere costano meno. Cosa che si verifica più spesso di quanto crediamo.

Il problema dei prezzi dei farmaci è ormai riconosciuto a ogni livello, anche ai più alti livelli istituzionali internazionali. Può apparentemente sembrare un problema lontano dal quotidiano, ma il tema coinvolge tutti noi. Gli effetti negativi sono subiti da tutti, anche da chi nel corso della propria vita non avrà mai bisogno di questi trattamenti così cari. Infatti, per poter far fronte

a spese sempre più elevate e per un numero crescente di farmaci di nuova generazione, lo Stato deve spostare risorse da aree altrettanto utili e che spesso coinvolgono platee ben più ampie di pazienti. E se le cose dovessero continuare di questo passo, a rischio è la sostenibilità dell'intero sistema sanitario pubblico. Per esempio il crescente costo dei farmaci innovativi ha reso necessario lo stanziamento di fondi dedicati pari a un miliardo di euro all'anno: parliamo di poche decine di farmaci il cui costo è così alto da causare il sistematico sfondamento del tetto per la spesa farmaceutica pubblica. Si tratta di soldi che provengono dalla fiscalità generale, cioè dalle tasse dei cittadini e che non vanno a finanziare altri ambiti sanitari spesso cronicamente carenti o in difficoltà, come la disabilità o il contenimento delle liste d'attesa.

Da cosa dipende il prezzo

Nel 2013 la Corte suprema indiana ha stabilito che un'azienda di generici può produrre a basso prezzo un farmaco costosissimo dell'azienda Novartis, colosso farmaceutico svizzero, titolare del chemioterapico imatinib (nome commerciale: Glivec®), nonostante il medicinale sia coperto da brevetto.

La motivazione era che il Glivec® non era stato ritenuto innovativo rispetto al prodotto di origine del 1993. La Novartis, però, ha cercato di brevettare in India una sua forma beta-cristallina che migliorerebbe la sua biodisponibilità. La Corte suprema indiana ha contestato che questa nuova forma apporti dei reali vantaggi clinici e quindi non ha ritenuto valido il brevetto. Di conseguenza, oggi, un'azienda produttrice di generici indiana può preparare il farmaco imatinib a un costo quindici volte inferiore (175 dollari per mese di terapia, contro i 2.600 dollari in caso di utilizzo del medicinale di Novartis). Quello indiano non è stato il primo caso di battaglia legale persa da una multinazionale del farmaco. Una cosa simile era successa con il chemioterapico sorafenib (Nexavar® della Bayer) e con un interferone per il trattamento dell'epatite C (Pegasys® della Roche).

Troppo spesso l'industria concentra i suoi sforzi nello sfruttamento economico dei medicinali già esistenti piuttosto che sulla ricerca di farmaci innovativi. Così vengono messe sul mercato le false novità, frutto di leggere modifiche a farmaci già disponibili in commercio. La strategia, detta "evergreeing", usata da molte aziende farmaceutiche, è utilizzata per allungare la durata dei brevetti e per mantenere elevato il prezzo dei medicinali.

Anche senza arrivare alle aule di tribunale, sempre più spesso il prezzo delle specialità medicinali che arrivano sul mercato non è giustificato dal livello di novità o dal valore clinico. Secondo la rivista *Prescrire*, bollettino di in-

formazioni sui farmaci francese, ma punto di riferimento internazionale in quanto voce autorevole e indipendente, ogni anno sono riversati sul mercato farmaci per lo più di poco valore.

In un'analisi di tutte le specialità medicinali arrivate sul mercato tra il 2009 e il 2018, delle 922 nuove molecole, solo 12 (circa l'1%) è considerabile vera innovazione terapeutica. Se a questi aggiungiamo quelli con un "potenziale di innovatività" si passa al 7%. Considerando anche quelli con un valore "minimo", arriviamo al 24%. Al contrario, più della metà rappresenta una copia di quanto già disponibile e un sesto sarebbe addirittura un passo indietro. Insomma, gran parte di quanto viene venduto come novità non rappresenta innovazione, cioè vantaggio, per i pazienti. Ma perché allora i prezzi di alcuni medicinali continuano a essere così alti? Difficile dare una spiegazione breve ed esauriente al contempo. L'industria giustifica le sue richieste di prezzo come la contropartita necessaria al mantenimento della macchina dell'innovazione: studiare e creare un farmaco da zero è un'attività molto rischiosa e complessa. Gli investimenti necessari, a loro dire, sono nell'ordine delle centinaia di milioni di dollari per ogni nuova molecola. Denaro che non sempre dà i frutti sperati, per cui ogni nuovo farmaco porta su di sé il peso di tutti quelli che non hanno superato le varie tappe del percorso di sviluppo. Insomma, costano tanto perché il fallimento è dietro l'angolo. Questo argomento non è però convincente: non solo l'industria spende di più in marketing che in ricerca, il doppio secondo stime indipendenti, ma le grandi aziende hanno da tempo smesso di investire in ricerca di base, preferendo comprare molecole promettenti e in fase di studio avanzata da aziende più piccole, a suon di milioni di dollari tra acquisizioni o licenze. Cosa che finisce per inflazionare il costo finale dell'innovazione.

Un comportamento, tra l'altro, più simile a quello delle società finanziarie: e infatti, le stime dell'industria su quanto costi l'innovazione tengono conto dei mancati guadagni che avrebbe potuto ottenere investendo in ambiti diversi dalla ricerca farmacologica. Guadagni elevati, che l'industria si aspetta di avere: stando a uno studio recente, per ogni dollaro investito in ricerca oncologica, le aziende ne intascano 14 dollari dalla vendita degli anticancro (a prezzi stellari). Oltretutto, le aziende traggono profitto dal lavoro imponente e indefesso della ricerca pubblica, che avviene prevalentemente nell'ambito della ricerca di base, da cui nascono idee e derivano scoperte fondamentali, ma anche dal contributo dei professionisti sanitari degli ospedali in cui si svolgono le sperimentazioni e dei pazienti che generosamente partecipano agli studi clinici. Per questo una logica puramente commerciale per calcolare il prezzo dei farmaci è contestabile.

Detto questo, le Agenzie del farmaco di ogni paese si trovano costrette a contrattare i prezzi dei farmaci con aziende che hanno richieste sempre più esose, parandosi dietro lo scudo duplice della protezione brevettuale

(che riduce o a volte inibisce del tutto la concorrenza nel breve e lungo periodo) e a volte dell'assenza di competitor con molecole dal valore equivalente. Niente di sbagliato: la protezione dalla competizione legata a brevetti ed esclusive commerciali è una cosa che è stata decisa dagli enti regolatori del farmaco proprio per premiare le aziende per lo sforzo innovativo, lasciando loro il tempo per recuperare l'investimento e avere un giusto profitto.

Cosa che poi incentiva le aziende a proseguire a innovare. Se però le aziende approfittano di protezione e incentivi per praticare il prezzo più elevato possibile, sfruttando fino all'ultimo la nostra volontà di pagare per le cure, allora questo sistema di incentivazione dell'innovazione non sta funzionando bene per i cittadini. Un'innovazione inaccessibile non è reale innovazione.

Il ruolo dell'AIFA

Anche l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) di recente si è chiesta quale sia il prezzo "giusto" per una terapia farmacologica, analizzando i 30 principi attivi a maggior prezzo e costo per il Servizio Sanitario Italiano. Tra questi ci sono diversi farmaci per le malattie rare e alcuni antitumorali.

Nella classifica dei primi principi attivi, ha quantificato l'AIFA stessa, si oscilla tra un massimo di spesa annua per il SSN di oltre 240 milioni di euro e un minimo di 60 milioni di euro: importi molto impegnativi sul piano della sostenibilità.

Nel nostro sistema universalistico e solidale, la spesa complessiva per farmaci (quindi sia pubblica sia privata) nel 2018 si aggira attorno ai 29 miliardi di euro, di cui il 77% rimborsato dal SSN. In media, per ogni cittadino, la spesa è stata di circa 482 euro. La spesa per l'acquisto di medicinali da parte delle strutture sanitarie pubbliche si aggira attorno ai 12 miliardi di euro. I farmaci antineoplastici e immunomodulatori rappresentano la prima categoria in termini di spesa farmaceutica pubblica (5.659 milioni di euro), seguiti dai farmaci dell'apparato cardiovascolare (3.240 milioni di euro).

Ma questa spesa sarà ancora sostenibile in futuro? Sarà questo il problema di AIFA nei prossimi anni. È l'agenzia nazionale, infatti, a dover contrattare con le aziende i prezzi di ogni farmaco che entra nel prontuario dei farmaci mutuabili. Un confronto dove l'AIFA, nello sforzo di verificare il valore del medicinale e un prezzo commisurato a questo, spesso si trova in una posizione di debolezza davanti alle aziende farmaceutiche, in mancanza di informazioni affidabile e chiare su costi di ricerca e sviluppo, costi produttivi, apporto della ricerca pubblica, e infine, del valore terapeutico del farmaco. Ma procediamo con ordine: chi decide e come si stabilisce il prezzo di un farmaco?

L'abuso di incentivi e protezioni

Se per il settore farmaceutico valessero (sempre) le normali regole del mercato, sarebbe molto difficile imporre prezzi così elevati e spesso ingiustificati. Il paradosso è che l'industria riesce a farlo proprio grazie all'esistenza di protezioni dalla concorrenza offerte dalla legge, sotto forma di brevetti e specifiche protezioni e incentivi. Tra l'incastro di protezioni brevettuali (che proteggono per vent'anni le scoperte dallo sfruttamento industriale altrui), protezione dei dati (che impediscono ai "genericisti" di arrivare sul mercato con degli equivalenti per almeno dieci anni) ed esclusive di mercato conferiti ai farmaci per le malattie rare (dieci anni di monopolio che blocca l'arrivo sul mercato di farmaci simili), i nuovi farmaci hanno davanti a sé qualche anno di protezione dalla competizione. Questo status permette di richiedere un prezzo tanto alto quanto noi siamo disposti a pagare, cioè molto alto, facendo leva sulla capacità di spesa di uno Stato, imparagonabile a quella di singoli pazienti, ai quali certi prezzi non si potrebbero mai imporre. Il risultato è che per ragioni di costo i pazienti possono vedersi negare l'accesso ai trattamenti. È esemplare a questo riguardo lo scandalo dei farmaci di nuova generazione per l'epatite C, arrivati nel 2014 con il primo antivirale, il Sovaldi, subito ribattezzato come "il farmaco da mille dollari a pillola". Il costo di un ciclo di cura di decine di migliaia di euro a paziente ha costretto l'Italia a razionare la somministrazione riservandola inizialmente ai casi più gravi, cosa che costrinse i pazienti non gravi a viaggi in paesi dove le cure costavano di meno o a ordinare versioni generiche della cura da paesi dove il brevetto non fu concesso (In India per esempio). Varie inchieste, tra cui una del senato americano, hanno poi scoperto che il prezzo chiesto dalla casa farmaceutica Biogen era stato scelto non tanto in funzione del valore della terapia (comunque alto, in questo caso) ma in funzione della reazione dei vari attori del mercato (medici e associazioni di pazienti e consumatori compresi) spingendo l'asticella fino al massimo che il mercato avrebbe potuto reggere, senza troppe reazioni negative.

Un altro caso noto è quello dei farmaci oncologici della casa farmaceutica Aspen Pharma, unico produttore di quattro antitumorali irrinunciabili e senza alternative sul mercato. Aspen forzò l'agenzia del farmaco italiana a rinegoziare il prezzo di questi suoi farmaci dal brevetto scaduto dietro la minaccia di interrompere la fornitura dei farmaci in Italia, ottenendo così rincari fino al 1500%. Per questa condotta, l'Antitrust italiano l'ha multata per 5 milioni di euro e il caso adesso è salito all'attenzione dell'autorità garante europea. Ma questo non è l'unico ambito in cui si possono raffigurare comportamenti abusivi o illeciti da parte della aziende. Nel tempo, vari casi sono stati portati all'attenzione delle autorità garanti della competizione (molti grazie ad Altroconsumo). Per esempio, il caso dell'intesa illecita tra le aziende Roche e Novartis, legate tra loro finanziariamente, che si erano

accordate per favorire le vendite del farmaco più caro (il Lucentis) ai danni del più economico Avastin, per la cura di una malattia della retina (la degenerazione maculare senile), dipingendo quest'ultimo di fronte ai medici come meno sicuro, nonostante studi indipendenti ne decretassero la sostanziale sovrapponibilità terapeutica. Questo cartello ha causato un danno ingente alle casse dello Stato e allungato le liste d'attesa di pazienti anziani sulla via di perdere la vista. Per fortuna, l'Antitrust ha multato le due aziende per 180 milioni di euro. Esempi di comportamenti su cui bisogna continuare a vigilare attentamente.

Come si stabilisce

I farmaci, a differenza di altri beni di consumo, hanno prezzi che possono variare da pochi euro a migliaia di euro.

Per citare due esempi emblematici: il vecchio medicinale Coumadin® della BristolMeyerSquibb, un anticoagulante a base di warfarin, costa poco più di 2 euro a confezione (per circa un mese di terapia), mentre il recente Spinraza (a base di nusinersen, per la l'atrofia muscolare spinale) venduto da Biogen costa 70.000 euro a iniezione (ne servono almeno tre all'anno). Entrambi sono farmaci rimborsati dal SSN (il secondo, però, è di esclusivo utilizzo ospedaliero).

Prima di mettere in commercio un farmaco, bisogna definirne la **classe di rimborsabilità**, cioè bisogna decidere se il farmaco sarà a carico del Servizio Sanitario Nazionale (medicinale di classe A o di classe H, distribuito rispettivamente dalle farmacie o dagli ospedali) oppure a carico del cittadino (medicinale di classe C). La classe viene individuata durante la procedura di Autorizzazione all'Immissione in Commercio. In genere, se il farmaco è ritenuto essenziale, lo Stato decide di farsene carico e lo collocherà nella classe A o H a seconda che consideri il suo utilizzo praticabile sul territorio oppure nelle strutture ospedaliere.

In seguito verrà stabilito il **prezzo**, che segue o quanto meno dovrebbe seguire logiche differenti da quelle esclusivamente commerciali: i farmaci, infatti, non sono beni di consumo qualsiasi, ma hanno un valore etico e sociale perché rivolti a persone malate, svantaggiate e che godono del diritto alla salute, indipendentemente dalle loro condizioni economiche.

I prezzi dei farmaci sono definiti in modo diverso a seconda che si tratti di medicinali a carico del cittadino o di farmaci rimborsati dal SSN.

- **Per i medicinali a carico del cittadino** (classe C) sono le aziende farmaceutiche a stabilire il prezzo di vendita; l'AIFA svolge soltanto un'azione di monitoraggio sui farmaci con obbligo di prescrizione (quelli venduti dietro presentazione di ricetta medica), verificando il rispetto di due condizioni:

- il prezzo del medicinale può essere aumentato ogni due anni (a gennaio degli anni dispari);
- l'incremento non può superare l'inflazione programmata. Per quanto riguarda una sottoclasse di questi farmaci, cioè i medicinali senza obbligo di prescrizione o di automedicazione (acquistabili nelle farmacie, ma anche nelle parafarmacie e nei corner della grande distribuzione, senza bisogno di ricetta medica), il prezzo è stabilito liberamente dal produttore e non c'è alcun vincolo o controllo sulle aziende e sui loro prezzi.

- **Per i medicinali rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale** (classe A e classe H) esiste un processo di negoziazione dei prezzi che coinvolge l'AIFA e l'azienda titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC). Si tratta di una vera e propria contrattazione che avviene secondo tempi e regole stabiliti per legge.

La contrattazione

Per capire come avviene la contrattazione tra AIFA e le aziende, e quali sono i criteri presi in esame, riprendiamo parola per parola il testo pubblicato sul sito dell'AIFA www.aifa.gov.it, nella sezione Prezzi e Rimborso alla voce Negoziazione e rimborsabilità: "La negoziazione del prezzo di una nuova specialità medicinale avviene secondo i seguenti criteri, indicati nella deliberazione CIPE n.3/2001":

- rapporto costo/efficacia positivo: il medicinale è ritenuto utile per il trattamento di patologie per le quali non esiste alcuna terapia efficace, o fornisce una risposta più adeguata rispetto a farmaci già disponibili per le medesime indicazioni terapeutiche;
- rapporto rischio/beneficio più favorevole rispetto a farmaci già disponibili per le stesse indicazioni;
- valutazione dell'impatto economico sul SSN;
- costo terapia più favorevole rispetto a prodotti con pari efficacia;
- stima delle quote di mercato acquisibili;
- confronto con i prezzi e i consumi degli altri Paesi europei.

In pratica, le aziende devono dimostrare ad AIFA che il loro medicinale apporta almeno uno dei seguenti benefici:

- è il primo a curare una malattia (cioè per una determinata malattia non esisteva, fino a quel momento, nessun'altra cura);
- è più efficace di una terapia già disponibile;
- è più sicuro o meglio tollerato di un medicinale già disponibile.

L'OsMed

Come dice la parola stessa, si tratta di un Osservatorio permanente sull'uso dei medicinali attivo in Italia, all'interno dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Un gruppo di tecnici esperti monitora la spesa farmaceutica convenzionata, a livello sia nazionale sia regionale, attraverso l'elaborazione di tutte le ricette SSN prescritte dai medici e spedite dalle circa 18.000 farmacie presenti sul territorio.

Controllare la spesa pubblica per farmaci (cioè quella riferita ai farmaci rimborsati dal SSN) è necessario per verificare che non si sfondi il tetto di spesa che viene fissato per legge e, nel caso di superamento dei limiti fissati, per stabilire le misure di ripiano da adottare da parte delle aziende farmaceutiche e/o le Regioni (sistema del cosiddetto *pay-back*). Le finalità dell'OsMed sono:

- descrivere i cambiamenti nell'uso dei farmaci;
- correlare problemi di sanità pubblica e uso di medicinali o categorie terapeutiche;
- favorire la diffusione dell'informazione sull'uso dei farmaci;
- confrontare il consumo dei medicinali in Italia con quello di altri paesi;

Le informazioni gestite ed elaborate dall'OsMed sono periodicamente pubblicate in rapporti nazionali accessibili sul sito dell'AIFA e presentano una sintesi dei dati sull'uso dei farmaci in Italia nella popolazione generale, descritti in termini di spesa totale (pubblica e privata), volumi (cioè numero di confezioni) e tipologia di farmaci. Le analisi, inoltre, offrono spunti per correlare la prevalenza delle patologie nel territorio con il corrispondente utilizzo dei farmaci e propongono l'interpretazione dei principali fattori che influenzano la variabilità nella prescrizione.

Se, però, il nuovo medicinale non è il primo a curare una malattia e non è né più efficace né più sicuro di medicinali già presenti in commercio e proposti per la stessa malattia, allora l'azienda deve dimostrare ad AIFA che il medicinale apporta un altro vantaggio per il SSN e questo vantaggio dev'essere quantificato. L'unica caratteristica per cui il SSN dovrebbe trovare interessante un nuovo medicinale, che non è superiore né per efficacia né per sicurezza ad altri già disponibili, è il prezzo: il nuovo farmaco dovrebbe quindi risultare meno costoso di quelli già disponibili.

Potremmo quindi definire innovativi anche i farmaci generici-equivalenti, quelli non coperti da brevetto. Sono medicinali di efficacia e sicurezza paragonabili a medicinali già in circolazione, sono autorizzati dalla stessa

Trasparenza sui prezzi

Tutti i punti vendita che commercializzano farmaci senza obbligo di ricetta devono:

- esporre al pubblico, in maniera chiara (tramite listini o strumenti simili), i prezzi dei farmaci da banco o di automedicazione (OTC) e di tutti i farmaci non soggetti a prescrizione medica (SOP);
- in aggiunta ai listini, posizionare un cartello informativo ben visibile al pubblico con il prezzo di vendita di 15 confezioni di farmaci OTC e SOP, da selezionare tra le prime 50 presenti nell'elenco dei prodotti più commercializzati, fornito dal Ministero della Salute e aggiornato ogni 6 mesi. È possibile indicare nel cartello il prezzo di ulteriori 5 confezioni di farmaci anche se non presenti nell'elenco ministeriale.

Queste e altre disposizioni sono state previste dal Protocollo di Intesa del 24 settembre 2008, il quale dispone che:

- i punti vendita devono rendere chiaramente noti al pubblico, mediante listini o altre equivalenti modalità, i prezzi da essi fissati per i farmaci da banco o di automedicazione OTC e di tutti i farmaci non soggetti a prescrizione medica SOP;
- nei suddetti listini devono essere riportati i prezzi di tutti i farmaci OTC e SOP commercializzati nel punto vendita, anche se non esposti al pubblico;
- i suddetti listini che contengono i prezzi dei farmaci devono poter essere agevolmente consultabili dagli utenti, anche mediante l'utilizzo dei mezzi informatici;
- nel caso di farmaci esposti al pubblico, i prezzi di vendita debbono essere resi noti mediante l'utilizzo di cartellini da posizionare sugli scaffali in corrispondenza dei farmaci o, in alternativa, possono essere riportati sulla confezione degli stessi;
- nei punti vendita sarà posizionato un cartello informativo ben visibile al pubblico che riporterà il prezzo di vendita al pubblico di 15 confezioni di farmaci, da selezionare tra le prime 50 presenti nell'elenco dei prodotti più commercializzati, fornito dal Ministero e semestralmente aggiornato;
- nel cartello, oltre al prezzo dei prodotti suddetti, il titolare del punto vendita può riportare l'indicazione del prezzo di ulteriori 5 confezioni, anche non incluse nell'elenco fornito dal Ministero e individuate fra quelle che il singolo punto vendita valuta autonomamente come oggetto di maggiore richiesta ovvero che ritiene di proporre come maggiormente vantaggiose per i consumatori.

Fonte: www.salute.gov.it

agenzia che autorizza i farmaci coperti da brevetto, ma in genere costano meno e quindi possono rappresentare una risorsa per il SSN.

Quando stabilisce il prezzo di un farmaco, dunque, AIFA deve individuare il valore aggiunto del nuovo farmaco. Lo fa anche tenendo conto dei dati di consumo e spesa per farmaci a livello nazionale, forniti dall'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali.

Tenuto conto del grado di innovatività del farmaco, del suo eventuale valore aggiunto, del suo posizionamento all'interno del mercato italiano, la Commissione Prezzi e Rimborsi dell'AIFA negozia il prezzo con le aziende farmaceutiche e raggiunge un accordo nel quale vengono specificati i prezzi e le condizioni di ammissione alla rimborsabilità. L'accordo viene quindi ratificato dalla Commissione Tecnico Scientifica dell'agenzia e poi sottoposto all'esame del Consiglio di Amministrazione dell'AIFA stessa, per la successiva delibera che sarà poi pubblicata in Gazzetta Ufficiale. A quel punto il prezzo del medicinale è definitivo e ufficiale.

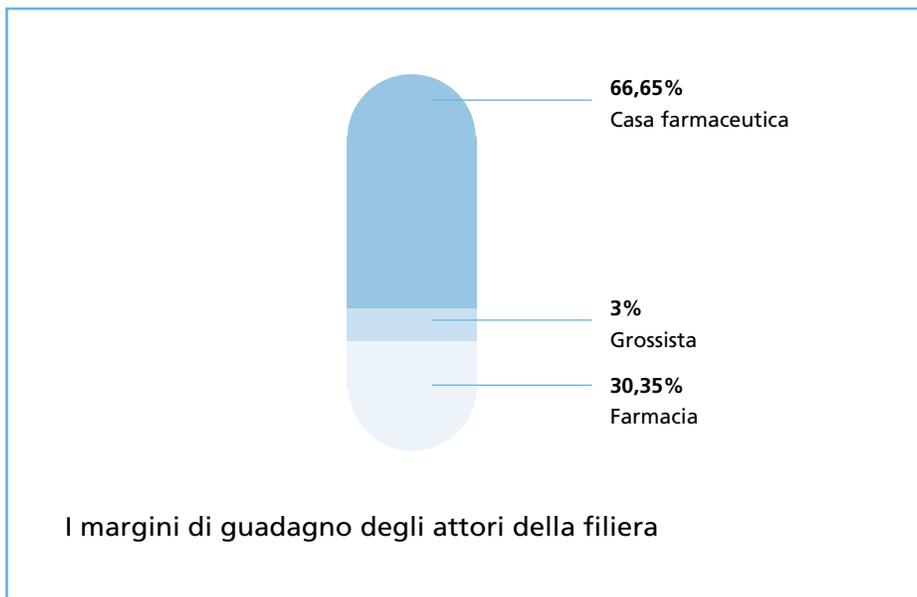
AIFA specifica (fonte: Rapporto OsMed 2018) che in caso di medicinali di classe A dispensati attraverso le farmacie territoriali in regime di erogazione convenzionale, il prezzo pubblicato in Gazzetta Ufficiale coincide con il prezzo al pubblico della singola confezione, comprensivo delle compartecipazioni a carico del cittadino, degli sconti obbligatori a carico dei farmacisti e delle aziende farmaceutiche e dell'imposta sul valore aggiunto. Di conseguenza, il prezzo a carico del SSN coincide con il prezzo al pubblico al netto sia degli sconti, sia di ogni compartecipazione sostenuta dal cittadino. In Gazzetta Ufficiale viene, inoltre, pubblicato il prezzo ex factory, esclusa l'IVA. Per i medicinali di classe A e H acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, il prezzo sostenuto dal SSN coincide con quello ex factory risultante dalle gare d'acquisto o definito ad esito di trattativa diretta dell'azienda sanitaria (o della Regione) con l'azienda farmaceutica, comprensivo dell'IVA.

Queste le procedure di negoziazione del prezzo finora in atto ma che, secondo un recente decreto del Ministero della Salute, sono destinate a cambiare in virtù di una maggiore trasparenza e un migliore adeguamento all'evoluzione della politica del farmaco.

Il Decreto abroga la Delibera CIPE n. 3 del 1 febbraio 2001 modificando i criteri e le modalità con cui l'Agenzia Italiana del Farmaco definisce i prezzi e la rimborsabilità dei medicinali a carico dello Stato mediante negoziazione con le aziende farmaceutiche.

Le novità di maggior rilievo che dovrebbe introdurre il Decreto sono:

- l'estensione delle disposizioni a ulteriori categorie di medicinali (per esempio medicinali nell'elenco della Legge 648/1996 o specifiche categorie di medicinali di fascia C e Cnn da parte degli enti del SSN);
- una maggiore importanza data al valore terapeutico aggiunto del medicinale. In particolare, se il medicinale non garantisce alcun vantaggio



terapeutico aggiuntivo rispetto ai prodotti già disponibili, l'azienda dovrà fornire elementi che esplicitino i vantaggi per il SSN in termini economici;

- l'obbligo delle aziende di fornire informazioni sulla commercializzazione, il consumo e la rimborsabilità del medicinale in altri Paesi e una stima delle quote di mercato che prevede di acquisire nei successivi 36 mesi;
- l'azienda dovrà fornire rassicurazioni sulla propria capacità produttiva e sulla gestione di possibili imprevisti, nonché le attività che intende attuare per garantire l'adeguata fornitura del farmaco al fine di arginare l'annoso problema delle carenze;
- l'azienda dovrà fornire precisazioni sugli eventuali contributi e incentivi pubblici ricevuti per i programmi di ricerca e sviluppo al fine di motivare la proposta di prezzo anche in funzione dei reali costi sostenuti;
- l'obbligo per l'azienda di comunicare ad AIFA, oltre ai dati di vendita e di fatturato, anche i costi di marketing e lo status brevettuale del medicinale in Italia.

Chi ci guadagna

I margini di industrie farmaceutiche, grossisti e farmacie sui **medicinali concedibili a carico del SSN** (classe A) sono fissati per legge nella misura rispettivamente del 66,65%, 3%, 30,35% del prezzo di vendita al pubblico al netto dell'IVA.

Contestualmente il SSN trattiene a titolo di sconto dalla quota dei farmacisti una percentuale pari all'1,82% sul prezzo al pubblico al netto dell'IVA, sconto che nel corso del 2012 è stato aumentato al 2,25% a carico delle farmacie (tale quota non si applica alle farmacie rurali sussidiate – popolazione residente con meno di 3.000 abitanti – con fatturato annuo non superiore a euro 387.324,67 e alle altre farmacie con fatturato annuo in regime di SSN al netto dell'IVA non superiore a 258.228,45 euro).

Le aziende farmaceutiche corrispondono alle Regioni un importo dell'1,83% sul prezzo al pubblico al netto dell'IVA; nel corso del 2012 tale onere è stato temporaneamente aumentato al 4,1%.

Per la farmacia il margine percentuale indicato è un margine lordo, in quanto la quota di spettanza teorica è ridotta dallo sconto che le farmacie sono obbligate a concedere al SSN.

Nel calcolo dello sconto che ciascuna farmacia deve praticare al SSN, infatti, si devono prendere in considerazione due parametri:

- il prezzo del farmaco (maggiore è il costo del farmaco, maggiore è lo sconto che le farmacie devono praticare al SSN);
- il fatturato della farmacia (maggiore è il fatturato, maggiore è lo sconto che le farmacie devono praticare al SSN).

Sui farmaci equivalenti, che non hanno goduto di copertura brevettuale e che sono inseriti nelle liste di riferimento pubblicate periodicamente da AIFA, la quota di spettanza delle industrie farmaceutiche scende al 58,65% e la rimanente quota dell'8% è ridistribuita tra grossisti e farmacisti secondo le regole di mercato. La questione dei margini per industria, grossisti e farmacisti, definiti per legge, non riguarda i medicinali a totale carico del cittadino (classe C). L'unica disposizione normativa applicabile a questi medicinali è da rintracciarsi in un Regio Decreto del 1927, che prevedeva il diritto del farmacista a un margine non inferiore al 25% del prezzo al pubblico. Per riassumere, dalla vendita di un farmaco sono in tanti a guadagnare: l'industria farmaceutica, i grossisti e i farmacisti, ciascuno in percentuali diverse, come abbiamo appena visto.

Fisso o variabile?

I prezzi di alcuni medicinali sono uguali su tutto il territorio nazionale, in altri casi variano. Vediamo come.

- Per i medicinali **rimborsati dal SSN** il prezzo è unico su tutto il territorio nazionale ed è frutto di una contrattazione tra l'AIFA e l'azienda farmaceutica

La procedura standard di segnalazione

Il Ministero della Salute ha stabilito la procedura standard (qui sotto ne sono sintetizzati i passaggi principali) alla quale i farmacisti devono attenersi per segnalare le carenze di medicinali.

Nella segnalazione deve essere indicato il nome del distributore all'ingrosso che non è riuscito a recapitare il farmaco. La fornitura del farmaco da parte del grossista è considerata servizio pubblico.

- Il cittadino si reca in farmacia con la ricetta. Se il farmacista non ha immediatamente a disposizione il medicinale, lo ordina al grossista che ha 12 ore di tempo per recapitarlo.
- Nel caso il grossista non riesca a recuperare il farmaco, deve dare adeguata giustificazione al farmacista.
- Il farmacista a questo punto deve rivolgersi alla casa farmaceutica, che ha 48 ore di tempo per fornire il farmaco.
- Se anche la casa farmaceutica è sprovvista, il farmacista deve obbligatoriamente segnalare la carenza alle autorità competenti (e l'azienda deve giustificare la mancanza).

titolare; il prezzo è stampigliato sulla confezione a cura del produttore e le farmacie possono decidere di applicare sconti quando questi farmaci sono venduti in regime privato, cioè a carico del cittadino, dietro presentazione di ricetta bianca compilata da un medico.

- Per i medicinali **a carico del cittadino acquistabili dietro presentazione di ricetta bianca** il prezzo è stabilito dall'azienda titolare; per legge questo prezzo può essere ridotto quando si vuole (ma è raro che succeda), può essere aumentato solo una volta ogni due anni (a gennaio degli anni dispari) e in misura non superiore alle variazioni dell'indice ISTAT sul costo della vita. Il prezzo è stampigliato sulla confezione a cura del produttore, ma non sempre le confezioni presenti nel circolo distributivo sono aggiornate, è quindi possibile trovare un'etichetta sovrastampata con il nuovo prezzo.
- Per i medicinali **a carico del cittadino e acquistabili senza ricetta in farmacie, parafarmacie e corner della grande distribuzione** (sono i cosiddetti "farmaci di automedicazione") il prezzo è stabilito dal titolare

dell'esercizio; dal 1° gennaio 2008 il prezzo di questi farmaci è stato liberalizzato e le aziende non lo stampano più sulle confezioni; i punti vendita hanno però degli obblighi di trasparenza (vedi riquadro a [pagina 90](#)).

- Per i medicinali **preparati in farmacia** (i cosiddetti “galenici”) il prezzo è stabilito da un apposito tariffario e specificato in dettaglio nell'etichetta applicata sul contenitore.
- Per i medicinali **veterinari** il prezzo indicato dal produttore sulla confezione rappresenta il prezzo massimo fissato dall'azienda, sul quale i titolari dell'esercizio possono effettuare degli sconti.

Canali alternativi e consigli per risparmiare

Il mercato dei farmaci sta vivendo una fase di stallo: i canali alternativi alla farmacia, in assenza di nuovi impulsi e soprattutto di una decisa liberalizzazione, non riescono a garantire i prezzi competitivi di qualche anni fa. In linea generale, ecco qualche consiglio su come risparmiare sui farmaci.

- Memorizzare il prezzo dei farmaci acquistati abitualmente. Nel caso il prezzo sembri troppo alto, provare a controllare se in altri punti vendita il farmaco costa meno.
- Controllare sempre prima di andare in farmacia quello che già si ha in casa (probabilmente si ha già tutto quello che occorre). In questo modo si evita l'effetto accumulo nell'armadietto. Non serve fare scorte: oltre al materiale di primo soccorso (antisettico, cerotti ecc), è bene avere solo i farmaci prescritti dal medico per curare una malattia acuta o cronica e pochi farmaci da banco.
- Non c'è alcun bisogno di avere un analgesico diverso per il mal di denti, il mal di testa e i dolori mestruali. Ne basta uno, nonostante la pubblicità ci faccia credere che ne serve uno diverso per ogni dolore.

Alcuni, pur chiamandosi con nomi diversi, sono praticamente sovrapponibili: hanno effetto analogo, se non addirittura gli stessi principi attivi.

- Per non accumulare a casa doppioni inutili, è fondamentale memorizzare non il nome commerciale, quanto il principio attivo, che è il vero nome del farmaco.

Ricetta sì, ricetta no

I medicinali possono essere classificati anche sulla base della necessità o meno di prescrizione medica.

Tra i medicinali per cui è necessaria prescrizione da parte del medico distinguiamo i seguenti:

- i medicinali prescritti su ricetta SSN (rossa), con validità regionale e che dura 30 giorni;
- i medicinali soggetti a ricetta ripetibile (RR), ricetta che vale 6 mesi per 10 volte. Solo per gli psicofarmaci (prescritti per ansia e insonnia) la validità si riduce a 30 giorni e non è ripetibile per più di 3 volte;
- i medicinali soggetti a ricetta medica da rinnovare volta per volta (RNR), per farmaci con rischi, da tenere sotto controllo. Questa ricetta dura 30 giorni per il numero di confezioni indicate; in caso di prescrizione di isotretinoina per l'acne, la RNR vale solo 7 giorni;
- i medicinali soggetti a prescrizione medica speciale (stupefacenti);
- i medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa (su prescrizione di centri ospedalieri o specialistici).

Tra i medicinali non soggetti a prescrizione medica, si distinguono:

- i SOP (Senza Obbligo di Prescrizione, come per esempio la Tachipirina®) dispensati dal farmacista e non pubblicizzabili;
- gli OTC (*Over The Counter*, da banco) pubblicizzabili e per questo assai noti al grande pubblico.

Le confezioni dei farmaci di automedicazione sono riconoscibili per il bollino bianco e rosso (vedi [capitolo 1](#)).

I farmaci introvabili

Sono migliaia i farmaci che risultano ufficialmente introvabili nelle farmacie di tutta Italia. Farmaci di tutti i tipi (per l'emicrania, antitumorali, antidiabetici, antiasmatici, antiepilettici, antiParkinson ecc) che il cittadino fatica a trovare in farmacia.

Inspiegabilmente. Perché non tutti sono inseriti nella lista dei farmaci carenti che l'AIFA stila periodicamente sul suo sito (per consultarla è necessario collegarsi al sito www.aifa.gov.it, nella sezione Accesso al farmaco alla voce Farmaci carenti).

Altroconsumo negli ultimi anni ha dedicato ampio spazio al tema delle carenze sia sulla rivista *InSalute* che sul sito – interpellando i diversi attori della filiera del farmaco, pubblicando vari articoli e portando la voce dei pazienti alle istituzioni.

Inoltre, sul nostro sito è possibile segnalare la carenza dei farmaci attraverso un form dedicato: www.altroconsumo.it, nella sezione Salute alla voce Farmaci, News, Farmaci introvabili.

Le ragioni che spiegano i motivi per cui i cittadini faticano a trovare determinati farmaci sul mercato sono molte.

Ci sono motivazioni di tipo produttivo (per esempio l'azienda ha difficoltà a reperire la materia prima o a produrre il medicinale finito) oppure di tipo regolatorio (per esempio all'azienda è richiesto di adeguarsi alla normativa e ha bisogno di tempi tecnici per poterlo fare).

Queste sono le motivazioni più frequenti e le aziende devono darne comunicazione all'Agenzia Italiana del Farmaco che provvede a compilare un elenco con tutte le carenze ufficiali.

Questo elenco, periodicamente aggiornato, è disponibile sul sito internet di AIFA e contiene diverse informazioni utili: nome del farmaco, principio attivo, motivazione della carenza (talvolta è indicata anche la durata), presenza o meno di alternative che il paziente può chiedere al medico.

In realtà dietro una carenza ci possono essere altre motivazioni, non ufficiali e difficilmente tracciabili. La prima è l'esportazione parallela: i distributori autorizzati al commercio di farmaci decidono di esportarne una parte all'estero, in paesi dove i prezzi di vendita sono più alti.

Il commercio parallelo è legale, ma entro certi confini: il distributore può esportare i farmaci all'estero, purché questa attività non penalizzi il mercato interno. Chi infrange la regola rischia multe da 3.000 a 18.000 euro e la sospensione di almeno un mese della licenza di commercio.

La licenza può essere addirittura revocata nel caso di violazioni ripetute.

Un'altra possibile motivazione è legata alle case farmaceutiche, che, in alcuni casi, deciderebbero di vendere quote importanti dei loro farmaci in paesi più redditizi dell'Italia.

Queste carenze "non ufficiali" non sono registrate dall'AIFA e quindi non sono monitorate e non è possibile mettere in atto strategie di contenimento del disagio dei pazienti.

Aggiungiamoci poi i traffici illegali. Recentemente è infatti stato scoperto il furto di farmaci in alcuni ospedali italiani. Da qui la decisione dell'AIFA di pubblicare sul proprio sito un elenco dedicato anche a questi casi.

A oggi alcune soluzioni sono state prese. A giugno 2014 il Ministero della Salute ha emanato un provvedimento (D. Lgs. 17/14) che impone ai distributori che esportano di garantire un rifornimento di farmaci sufficiente a coprire le zone da loro servite e ha stabilito delle procedure standard per segnalare eventuali carenze da parte dei farmacisti.

Inoltre, recentemente, in seguito alla conversione in legge del cosiddetto “Decreto Calabria” (D. Lgs. 35/2019) l’Aifa può adottare il provvedimento di blocco temporaneo delle esportazioni di farmaci per limitare gli stati di carenza di un determinato medicinale.

Quanto paga il cittadino

Nel Prontuario Farmaceutico Nazionale sono inclusi i medicinali che lo Stato considera essenziali e che ha quindi inserito nella **classe A**, quella dei **farmaci completamente rimborsati**.

Nella classe C, a carico del cittadino, si trovano:

- i farmaci che hanno una valida alternativa in classe A;
- farmaci di secondaria importanza (non ritenuti essenziali);
- farmaci con prezzo elevato (tra questi, anche quelli per cui la contrattazione con l’azienda non è andata a buon fine);
- farmaci soggetti ad abuso di cui lo Stato non si fa carico (vedi per esempio le benzodiazepine).

Non è un caso se il prezzo dei farmaci di cui lo Stato si fa carico sia stabilito per contrattazione tra AIFA e le aziende, mentre il prezzo dei farmaci che il cittadino paga di tasca sua sia stabilito dalle aziende stesse o, nel caso dei farmaci da banco, dai titolari degli esercizi commerciali.

Semplificando, si può dire che lo Stato rimborsa i farmaci che ritiene davvero importanti e che devono sempre essere prescritti da un medico su ricetta del SSN: questi farmaci vengono consegnati gratuitamente al cittadino, che eventualmente deve compartecipare alla spesa con una piccola quota che equivale al ticket e può variare da regione a regione.

Tutti gli altri medicinali, acquistabili con ricetta bianca o senza ricetta in quanto farmaci di automedicazione, restano a carico dei cittadini, che quando li acquistano li pagano per intero (salvo sconti). Esistono tuttavia casi particolari per quanto riguarda il pagamento dei farmaci:

- i cittadini che hanno ottenuto dalla propria ASL un certificato di esenzione (per patologia oppure per reddito) non pagano il ticket o lo pagano in misura ridotta;
- alcuni medicinali sono rimborsati solo in alcune particolari condizioni (quelle per cui ci sono forti dati a sostegno dell’efficacia del farmaco). Il medico scriverà sulla ricetta del paziente la nota AIFA necessaria per il rimborso di quello specifico farmaco (vale solo per alcune malattie

elencate appunto nelle note dell'Agenzia Italiana del Farmaco); in tutti gli altri casi i pazienti dovranno pagare il medicinale per intero. Per fare un esempio: in genere gli antinfiammatori usati per trattare un dolore acuto sono a carico del paziente, mentre sono rimborsati se usati per trattare un dolore cronico dovuto all'artrosi o a un cancro (il medico apporrà sulla ricetta la nota AIFA n. 66);

- il medicinale di classe A prescritto dal medico ha perso il brevetto e sono entrati in commercio i generici-equivalenti che costano meno. Lo Stato rimborsa solo il generico a minor prezzo e quindi chi ritira il farmaco di marca deve farsi carico della differenza (tra il prezzo del farmaco e la quota rimborsata dallo Stato).

Ticket

In genere, un cittadino non deve pagare un farmaco rimborsato dal SSN, salvo eventuali ticket. Le singole regioni hanno infatti la possibilità di introdurre delle forme di compartecipazione alla spesa da parte dei cittadini, i ticket: una sorta di tassa da pagare quando si ritira un farmaco erogato dal SSN, salvo esenzioni, che può variare da regione a regione.

Anche quando esistono i generici-equivalenti del farmaco prescritto il cittadino deve compartecipare alla spesa.

Nello specifico, se sono disponibili due farmaci con medesimo principio attivo e stesse via di somministrazione, forma farmaceutica e unità posologiche, ma con prezzi diversi, il SSN definisce una quota di rimborso che normalmente corrisponde al prezzo del farmaco equivalente meno caro (lo Stato ci garantisce la stessa efficacia terapeutica).

Se lo Stato rimborsa una quota pari al prezzo del farmaco generico-equivalente a minor costo, può accadere che:

- se il cittadino ritira il farmaco generico-equivalente a minor costo, non pagherà nulla (salvo il ticket);
- se ritira un farmaco più costoso, il cittadino deve pagare una quota pari alla differenza tra il prezzo di quel farmaco e la quota rimborsata dallo Stato (oltre all'eventuale ticket).

Detrazioni

Al momento della dichiarazione dei redditi, per usufruire della detrazione fiscale del 19%, lo scontrino della farmacia (o del supermercato, o degli altri esercizi commerciali autorizzati, compresi quelli online) dovrà indicare (oltre al codice

fiscale dell'assistito) il codice di immissione al commercio (AIC), così da rispettare la privacy del paziente, che in sede di dichiarazione dei redditi non sarà più obbligato a render note le malattie di cui soffre a chi gli presta assistenza fiscale. Deve inoltre indicare una delle seguenti diciture: "farmaco", "medicinale", "med.", "f.co", "otc" e "sop" (sigle che indicano i medicinali di automedicazione, senza prescrizione medica) TK e FC (cioè la notazione con cui la farmacia comunica i dati all'Agenzia delle Entrate), "omeopatico", "ticket" o "preparazione galenica". Tuttavia, nel grande panorama delle merci vendute in farmacia (e non solo) come ausili per la salute, non tutto gode della detrazione fiscale del 19% e non è raro che ci si possa sbagliare.

Rimangono, infatti, escluse dalla detrazione i prodotti definiti come "para-farmaci", "integratori" anche se assunti a scopo terapeutico e prescritti da un medico e i prodotti curativi naturali anche se acquistati in farmacia. Per questi ultimi, nel caso in cui venga indicato sullo scontrino il codice AIC è perché è riconosciuto come medicinale, quindi detraibile.

Occorre fare un discorso a parte per i "dispositivi medici", cioè i prodotti, le apparecchiature e le strumentazioni che rispondono alla definizione di legge e che sono dichiarati conformi alle direttive europee di riferimento.

Per usufruire della detrazione è necessario che dallo scontrino o dalla fattura risulti la persona che sostiene la spesa (cioè, ci deve essere il suo codice fiscale), inoltre serve la dicitura "dispositivo medico con marcatura CE" o la conformità a direttive europee specifiche. Non è detraibile la spesa indicata solo con "dispositivo medico", in questo caso occorre conservare un documento idoneo a dimostrare che il prodotto abbia la marcatura CE (confezione, scheda prodotto, dichiarazione del farmacista...). Se il documento di spesa riporta la dicitura AD o PI, non serve altra indicazione.

In generale la dicitura corretta sullo scontrino o sulla fattura dovrebbe riportare oltre alla dicitura "marcatura CE" anche la conformità alle direttive europee 93/42/CEE, 90/385/CEE e 98/79/CE e successive modifiche e integrazioni. Per facilitare questo compito il Ministero della Salute ha emanato un elenco con i dispositivi detraibili di uso più comune:

- lenti correttive della vista e relative montature;
- occhiali premontati per presbiopia;
- apparecchi acustici;
- cerotti, garze, bende e medicazioni avanzate;
- siringhe;
- termometri;
- apparecchio per aerosol;
- apparecchi per misurare la pressione arteriosa;
- penne pungidito e lancette per misurare la glicemia;
- pannoloni per incontinenti;
- prodotti ortopedici (tutori, ginocchiere, stampelle ecc);

- ausili per i disabili (cateteri, padelle, sacche per le urine ecc);
- lenti a contatto e soluzioni per la loro pulizia;
- prodotti per dentiere (creme adesive, disinfettanti ecc);
- materassi ortopedici e antidecubito;
- contenitori per campioni;
- test di gravidanza, ovulazione e menopausa;
- strisce per determinare il glucosio, il colesterolo e i trigliceridi nel sangue;
- test diagnostici per le intolleranze alimentari;
- test di autodiagnosi per la prostata (PSA);
- test di autodiagnosi per il tempo di protrombina (INR);
- test per la rilevazione del sangue occulto nelle feci;
- test di autodiagnosi per la celiachia.

pagina bianca

5

I farmaci equivalenti (ex generici)

Detto in parole semplici, il generico è un farmaco non coperto da brevetto. Un farmaco, cioè, che tutte le aziende interessate possono commercializzare.

Infatti, finché rimane sotto copertura brevettuale, un farmaco appartiene all'azienda che l'ha scoperto, sviluppato e messo in commercio. E che ne è responsabile, nel bene e nel male. Il brevetto, oltre a garantire il ritorno dei soldi spesi per la ricerca e la produzione, ne garantisce l'esclusività.

Questo significa molto per un'azienda, che ne ricava tutti i benefici, a partire dall'affezione al marchio: molti pazienti e, purtroppo, anche molti medici vi rimangono legati per sempre, anche quando il brevetto scade, e non riescono a vedere nei farmaci generici una risorsa da sfruttare.

Ma procediamo con ordine e vediamo cosa sono, per poi passare a come funziona e quanto dura il brevetto su un farmaco.

Che cosa sono

Nell'articolo 5 del Codice Unico del Farmaco (D. Lgs. 219/06) è riportata la seguente definizione di generico: *“Un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento, nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità.”*

Una definizione che necessita di essere spiegata in dettaglio, perché tutti possano comprendere con esattezza di che cosa si sta parlando.

Partiamo innanzitutto dalla parola “generico”. Una scelta poco felice, che ha contribuito a far nascere pregiudizi nei confronti di questi farmaci.

Molte persone intervistate su cosa fossero i “generici” da poco disponibili sul mercato (si trattava degli anni 2002-2003) risposero che erano farmaci senza un nome preciso e che andavano bene per curare un po’ tutte le malattie.

La parola “generico” deriva dalla traduzione dall’inglese “*generic name*”, termine con cui gli inglesi indicano i farmaci-copia dei medicinali di marca non più coperti da brevetto. La definizione non ha mai convinto fino in fondo nemmeno gli esperti del settore, tanto che nel 2005 si è deciso di sostituire il termine “generico” con il termine “equivalente”. In questa guida noi useremo il binomio generico-equivalente. È tuttavia importante ricordarsi che sulla confezione esterna del medicinale generico-equivalente dev’essere presente, per obbligo di legge, la dicitura “medicinale equivalente”.

Passiamo ora al significato del termine bioequivalenza, presente all’interno della definizione di generico del Codice Unico. Due medicinali sono bioequivalenti se contengono lo stesso principio attivo e se, dopo la somministrazione della stessa dose in identiche condizioni, i loro profili di concentrazione nel tempo (cioè la loro biodisponibilità) sono così simili da non comportare differenze significative in termini di efficacia e sicurezza.

Su questo concetto, piuttosto difficile da comprendere per chi non ha fatto studi di farmacocinetica, torneremo comunque più avanti.

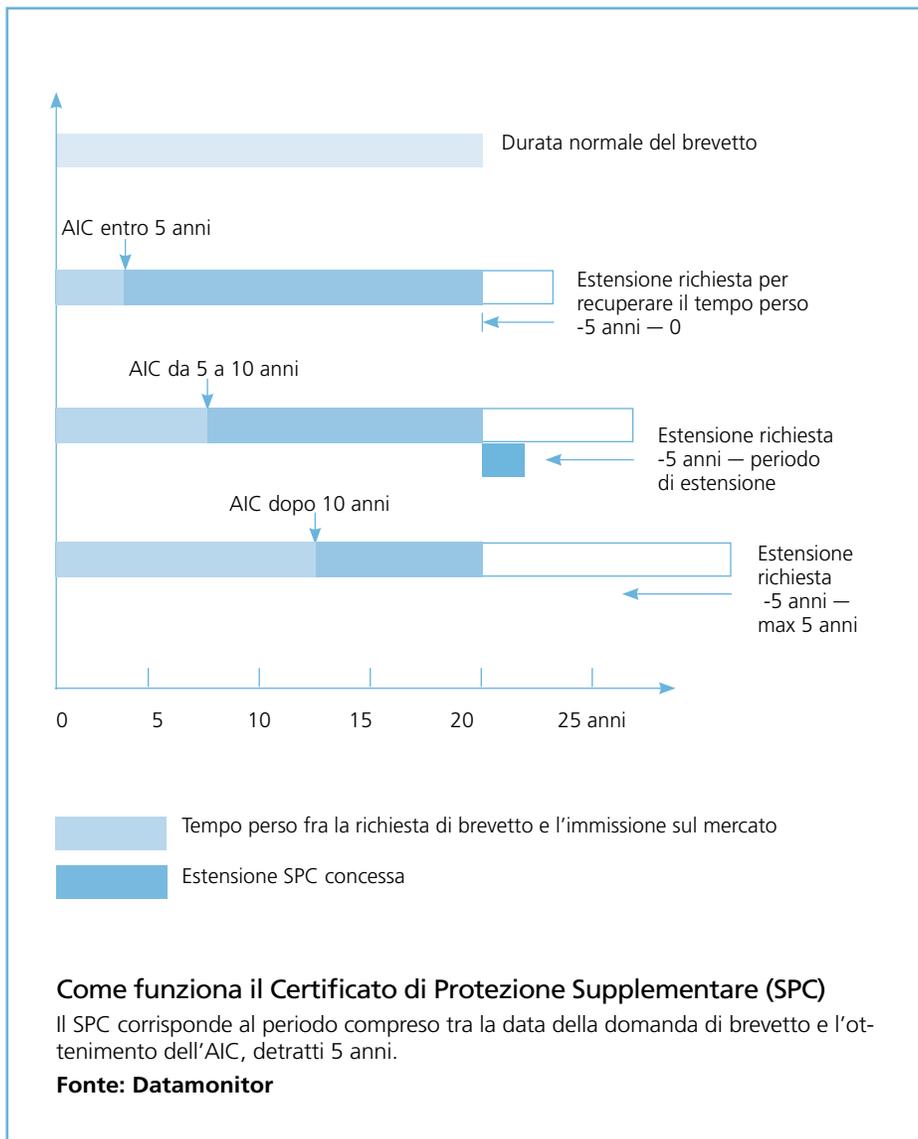
“Generico” è il farmaco non più coperto da brevetto: non ha un nome di fantasia o un marchio esclusivo che lo distingue, bensì prende il nome dal principio attivo che contiene. Per esempio: paracetamolo è il nome generico del più noto farmaco di marca Tachipirina®; diclofenac è il nome generico del più noto farmaco di marca Voltaren®; nimesulide è il nome generico del più noto farmaco di marca Aulin® e così via. Sulle confezioni di questi medicinali, accanto al nome del principio attivo, è indicato quello dell’azienda produttrice, per esempio paracetamolo EG, bromazepam Teva oppure claritromicina Sandoz. Sono diverse le aziende produttrici di generici oggi nel mondo.

Come nascono: brevetto e protezione supplementare

Ogni farmaco è coperto da brevetto; quando scade diventa di dominio pubblico e può essere commercializzato anche da qualunque azienda interessata a produrlo. La brevettabilità su questi prodotti è stata introdotta nel

Protezione Supplementare, che invece prevede un'estensione non superiore ai 5 anni. La figura seguente mostra come funziona il SPC, che corrisponde al periodo compreso tra la data della domanda di brevetto e l'ottenimento dell'AIC del prodotto, detratti 5 anni.

Tuttavia tra il 19/10/91 (cioè la data di introduzione del CPC) e il 2/01/93 (quando è entrato in vigore anche in Italia il SPC) una larga parte dei circa



400 principi attivi presenti allora sul mercato italiano aveva già ottenuto il CPC, trovando così in Italia una copertura notevolmente più lunga in termini di tempo rispetto agli altri paesi europei.

Inoltre, nonostante la legge prevedesse la pubblicazione di un bollettino su cui pubblicizzare i medicinali per cui era stato richiesto il rilascio del CPC, tale bollettino è uscito solo per un breve periodo. Mancano così informazioni precise sulle molecole per le quali il CPC è stato concesso e, soprattutto, sulla durata complessiva del brevetto.

Sicuramente questa è una delle cause che più hanno sfavorito lo sviluppo di un mercato del generico in Italia: le stesse molecole, che avevano perso il brevetto in molti paesi europei, in Italia lo hanno invece mantenuto più a lungo, diventando quindi generiche molto più tardi.

Una risorsa poco sfruttata

I generici-equivalenti oggi in Italia non sono una risorsa pienamente utilizzata per ridurre la spesa per farmaci e liberare risorse economiche per il SSN.

Negli ultimi anni il mercato del generico è cresciuto lentamente, anche se in maniera costante. Partendo da una quota di mercato dell'1% nell'anno 2001, nel 2018 è arrivato a coprire una fetta di mercato del 22% sul totale italiano (senza distinzioni di classi).

Della maggior parte dei farmaci essenziali è oggi disponibile un generico-equivalente. Secondo i dati diffusi da Assogenerici relativamente all'anno 2018, oltre il 52% dei farmaci dispensati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) ha perso il brevetto. Di questi, però, i farmaci generici puri, cioè quelli che prendono il nome dal principio attivo, rappresentano poco più del 22% dei medicinali rimborsati.

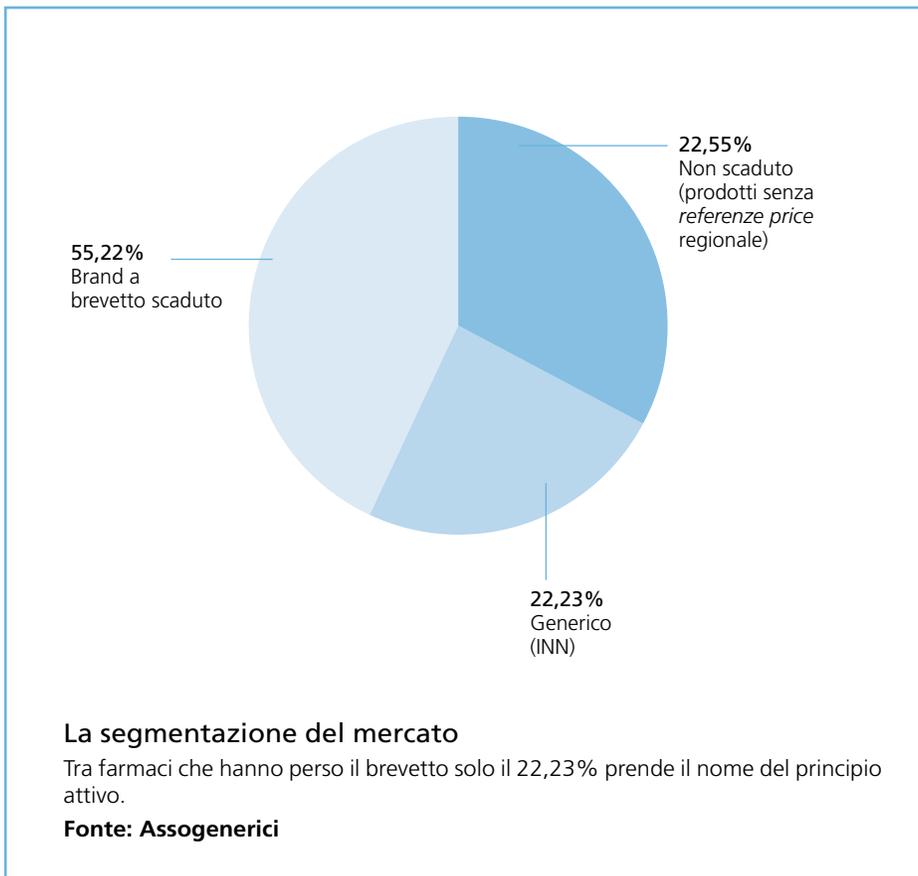
Il farmaco generico ha oggi in Italia un'incidenza limitata nel mercato farmaceutico, lontana da quella detenuta negli altri principali paesi europei. Se in Italia venisse incentivato sempre più l'uso dei farmaci generici-equivalenti, si potrebbero raggiungere considerevoli risparmi per il SSN e le risorse liberate potrebbero essere destinate ad altri capitoli di spesa, come la ricerca per esempio.

Le inchieste condotte da Altroconsumo nel corso degli anni, dalla comparsa dei primi medicinali senza brevetto, hanno messo in luce i principali punti critici legati alla diffusione dei generici-equivalenti.

Innanzitutto: la reticenza di molti medici nel prescriberli o nel consigliarne l'utilizzo. I cittadini, quando operano scelte di salute, ripongono la loro fiducia essenzialmente nel medico che, se esprime delle riserve nei confronti dei farmaci generici-equivalenti, influenza inevitabilmente il cittadino/paziente.

Da parte sua, il farmacista per legge dovrebbe sempre informare il cittadino dell'esistenza del generico-equivalente a minor costo e proporgli la sostituzione, ma non sempre lo fa e, soprattutto, se non c'è stata prima una rassicurazione da parte del medico sulla possibilità di sostituire un farmaco di marca con uno equivalente, è difficile che il cittadino/paziente accetti la sostituzione proposta dal farmacista.

In sostanza, se è il medico stesso a non fidarsi dei farmaci generici-equivalenti e quindi non li prescrive, è poco probabile che il paziente li scelga e li utilizzi come equivalenti dei farmaci di marca che prendeva fino a quel momento. A costo di pagare di più. Perché, in presenza di un generico-equivalente, il Sistema Sanitario Nazionale rimborsa quello che costa meno: se il cittadino vuole ritirare il farmaco di marca, la differenza tra il prezzo del farmaco griffato e la quota di rimborso stabilito dall'AIFA è a suo carico.



Le strategie delle aziende

Oltre al ritardo causato all'allungamento dei brevetti, qualche anno fa la Commissione Europea ha dimostrato, con prove alla mano, che diverse aziende farmaceutiche hanno messo in atto strategie di varia natura per ostacolare o ritardare l'entrata in commercio dei farmaci generici.

Secondo l'indagine, le aziende farmaceutiche adottano diverse strategie per estendere la durata dei brevetti e mantenere così il monopolio sul farmaco e soprattutto il prezzo alto: brevetti multipli, vertenze legali nei confronti delle aziende concorrenti, cattiva pubblicità nei confronti dei generici, tentativo di spostare le prescrizioni verso altri farmaci presentati come innovativi (anche se quasi mai lo sono).

La Commissione si è tuttavia impegnata ad adoperarsi perché i generici siano disponibili il più presto possibile, a fermare le campagne finalizzate a screditare la qualità dei farmaci generici e ad avviare studi clinici per misurare il reale valore aggiunto dei farmaci di nuova immissione sul mercato.

La banca dati di Altroconsumo

Convinti dell'importanza di dare un'informazione completa ai consumatori, Altroconsumo ha pubblicato sul proprio sito internet una banca dati che consente di vedere se di un farmaco esiste un generico-equivalente a minor costo.

La banca dati contiene più di 14.000 farmaci in commercio in Italia, viene aggiornata ogni quindici giorni e contiene informazioni generali sui farmaci: nome del principio attivo o dei principi attivi contenuti, dosaggio, forma farmaceutica, famiglia di appartenenza, necessità o meno di ricetta medica, prezzo al pubblico ed eventuale rimborso, monitoraggio addizionale.

Per i farmaci di libera vendita (cioè quelli che non necessitano di ricetta medica e da qualche anno si possono acquistare, oltre che in farmacia, anche nelle parafarmacie e nei corner della grande distribuzione) non viene indicato un prezzo o viene indicato solamente se l'azienda ne suggerisce uno.

Essendo stato liberalizzato, il prezzo di questi farmaci può variare da un esercizio all'altro. Per accedere alla banca dati (accessibile a tutti) è necessario entrare nel sito di Altroconsumo www.altroconsumo.it, nella sezione Salute, alla voce Farmaci, Calcola e risparmia, Banca dati farmaci.

I dubbi più comuni

Sui farmaci generici-equivalenti circola tanta disinformazione. Nel corso degli anni abbiamo ricevuto molte lettere di persone che ci chiedono chiarimenti su diversi aspetti. Abbiamo quindi raccolto i principali dubbi della gente in materia di generici-equivalenti e li proponiamo qui in forma di 10 domande e risposte.

1. I farmaci generici sono proprio identici ai farmaci di marca corrispondenti?

No, i farmaci generici-equivalenti non devono essere identici ai farmaci di marca, ma devono dimostrare di essere bioequivalenti ai farmaci di marca corrispondenti di cui è scaduto il brevetto. Precisiamo meglio cosa si intende per **bioequivalenza**: per legge, il farmaco generico-equivalente deve contenere lo stesso principio attivo (cioè la stessa sostanza attiva, quella responsabile dell'effetto farmacologico) del farmaco di marca corrispondente, nella stessa quantità e deve avere la stessa forma farmaceutica e quindi la stessa via di somministrazione. Non solo: il generico deve dimostrare di essere bioequivalente al medicinale con brevetto scaduto e questo dev'essere fatto attraverso studi appropriati di biodisponibilità. Per esempio, se un'azienda vuole commercializzare il generico delle compresse dell'antidolorifico Voltaren® da 50 milligrammi di cui è scaduto il brevetto, deve produrre compresse (nella stessa forma farmaceutica) contenenti diclofenac (con lo stesso principio attivo del Voltaren®) nel dosaggio di 50 mg (stesso dosaggio). Inoltre, l'azienda deve avviare uno studio di bioequivalenza che dimostri che i due farmaci (Voltaren® e generico) abbiano la stessa biodisponibilità: cioè dopo essere stati assunti dal paziente devono raggiungere una certa concentrazione nel sangue in modi e tempi molto simili tra loro.

In genere si esegue uno studio con 24 volontari adulti sani (devono essere minimo 12, ma 24 è un numero più adeguato) ai quali viene somministrato sia il medicinale test (il generico) sia il medicinale di riferimento (il medicinale di marca), dopo un adeguato periodo di *wash-out* (cioè di sospensione del trattamento) per far sì che il medicinale precedente venga eliminato. Dopo la somministrazione, al volontario vengono effettuati dei prelievi di sangue periodici per misurare la quantità di farmaco entrato in circolo in tempi diversi. Una volta raccolti i dati relativi ai due medicinali per tutti e 24 i soggetti, vengono costruite delle curve che danno un'idea della concentrazione raggiunta dal farmaco nel sangue in un determinato tempo. Se le curve dei due farmaci risultano sovrapponibili, entro un intervallo accettabile stabilito per legge, allora la bioequivalenza tra i due medicinali è dimostrata.

Questo test ha infatti lo scopo di dimostrare che, a parità di principio attivo, dosaggio e forma farmaceutica, i due medicinali sono anche bioequivalenti. Si presume quindi che anche la loro azione terapeutica (in questo caso l'azione antidolorifica) sia equivalente.

2. È vero, come ha detto il mio medico, che il generico contiene il 20% in meno di principio attivo?

No, questa informazione è sbagliata: per legge la quantità di principio attivo dev'essere esattamente la stessa nel farmaco generico-equivalente e nel farmaco di marca. Stupisce che a diffondere la disinformazione sia un medico. Potremmo pensare che anche i medici talvolta ignorino come si presentano i risultati degli studi di bioequivalenza, che vengono fatti sia sul medicinale generico, sia sul medicinale di marca.

Gli studi di bioequivalenza danno origine a delle curve di concentrazione del farmaco nel tempo, che, se sovrapposte, devono essere contenute nell'intervallo 0.8-1.25 o, detto in altre parole, non possono discostarsi di $\pm 20\%$. Nello specifico, le curve che si ricavano dalle analisi farmacocinetiche del medicinale test e del medicinale di riferimento servono a misurare la quantità di farmaco che, assunto dal paziente, raggiunge la circolazione sanguigna in un certo intervallo di tempo; le curve vengono poi confrontate tra loro e, perché i due farmaci possano essere considerati bioequivalenti, devono risultare sovrapponibili e non devono avere una differenza superiore a $\pm 20\%$ (vedi figura a [pagina 113](#)).

A questa differenza probabilmente si riferiva il medico che ha dato al paziente l'informazione non corretta. In ogni caso, sono le agenzie regolatorie (AIFA in Italia, EMA in Europa, FDA in USA) a stabilire se due formulazioni farmaceutiche possono essere considerate bioequivalenti oppure no, avendo in mano i risultati dei test. È inoltre facoltà delle agenzie competenti stabilire quando, per valide ragioni cliniche, è necessario restringere ulteriormente l'intervallo per considerare bioequivalenti due medicinali.

3. È vero che il trattamento con un farmaco generico deve durare più a lungo perché è meno efficace di un farmaco di marca?

No, questo è un pregiudizio: se l'autorità competente ha autorizzato l'immissione in commercio di un farmaco generico-equivalente, significa che ha analizzato i risultati degli studi di bioequivalenza e li ha considerati accettabili, validi da presumere che ci sia anche un'equivalenza terapeutica (cioè di effetto) tra i due farmaci. È l'ente che autorizza l'entrata in commercio del farmaco generico (AIFA in Italia, EMA in Europa, FDA in USA) a garantire ai cittadini che l'efficacia dei due farmaci (quello di marca e il suo generico-equivalente) sia sovrapponibile.

4. Quanto contano gli eccipienti nell'azione di un farmaco generico?

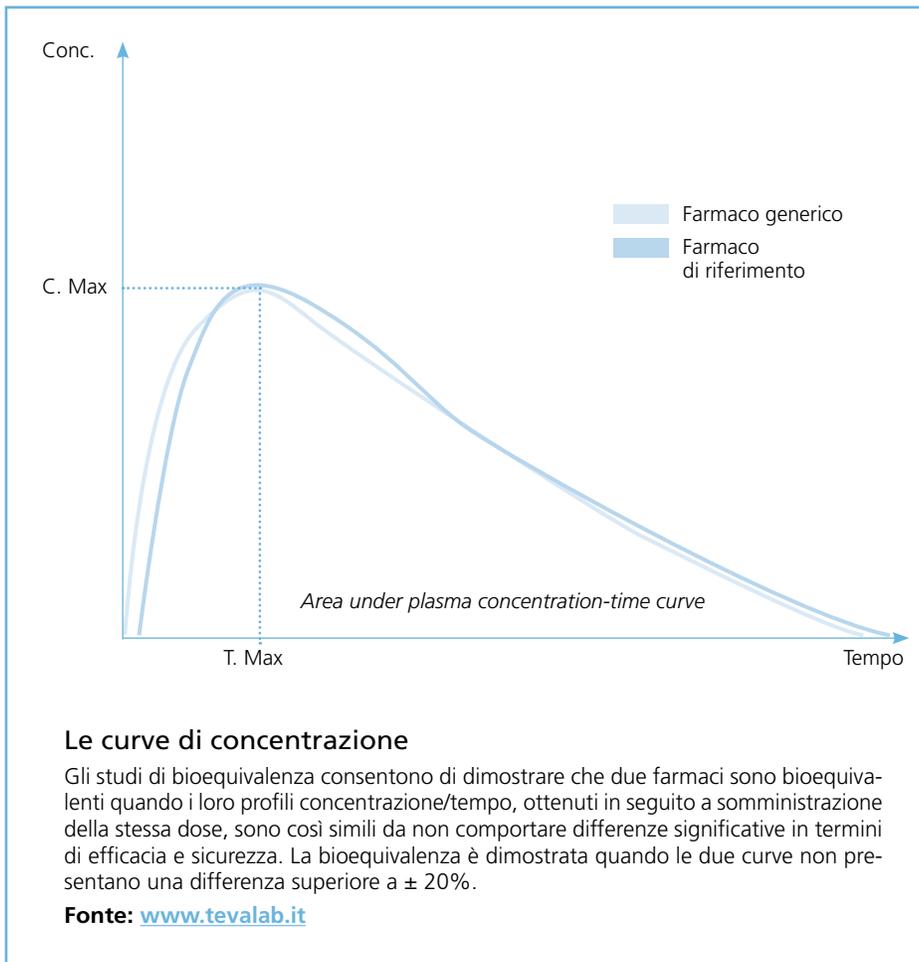
Gli eccipienti sono sostanze inerti, che non hanno azione farmacologica, ma conferiscono al medicinale una forma, un sapore o un colore idonei per la somministrazione, e modulano la liberazione del principio attivo nel sangue. Per preparare una capsula, per esempio, si usano certi eccipienti, diversi da quelli che si usano nella preparazione di una compressa oppure da quelli usati per allestire uno sciroppo. Questo vale sia per i medicinali "griffati", sia per i medicinali generici-equivalenti. Gli eccipienti contenuti in un generico-equivalente possono anche essere diversi dagli eccipienti contenuti nel medicinale di marca corrispondente. La legge dice, infatti, che per essere definiti equivalenti due medicinali devono avere lo stesso principio attivo, lo stesso dosaggio e la stessa forma farmaceutica. Gli eccipienti, quindi, possono anche essere diversi, l'importante è che la bioequivalenza del generico-equivalente rispetto al farmaco di marca sia stata opportunamente dimostrata.

Paradossalmente, due farmaci contenenti lo stesso principio attivo, lo stesso dosaggio, la stessa forma farmaceutica e gli stessi eccipienti potrebbero anche non risultare bioequivalenti, se il processo produttivo è diverso: dev'essere verificato. È come dire, sfruttando un paragone culinario, che date le stesse quantità di riso, olio, cipolla e brodo di carne, due risotti fatti da due persone diverse possono anche non risultare uguali. Allo stesso modo, due medicinali contenenti lo stesso principio attivo, lo stesso dosaggio, la stessa forma farmaceutica ed eccipienti diversi possono risultare bioequivalenti oppure no: questo dev'essere dimostrato con studi appropriati.

Se il farmaco contenente lo stesso principio attivo, nello stesso dosaggio e con la stessa forma del medicinale "griffato" supera il test di bioequivalenza, allora è davvero bioequivalente al medicinale di marca e si può presumere, con un certo grado di sicurezza, che anche la loro azione terapeutica sia equivalente.

5. Mi risulta che le aziende che producono generici non siano aziende farmaceutiche, ma aziende commerciali con sede in paesi come la Cina o l'India. È vero?

Le aziende produttrici di farmaci generici-equivalenti sono aziende farmaceutiche, esattamente come quelle che producono medicinali "griffati". E, analogamente alle aziende che producono medicinali griffati, spesso hanno delle sedi produttive in paesi come l'Asia. Per citare un paio di esempi: la GlaxoSmithKline, multinazionale del farmaco con sede in Inghilterra, ha anche delle sedi in Asia (a Singapore e a Shanghai, in Cina) così come la Roche ha sedi di ricerca e sviluppo in tutto il mondo, compresa la Cina. Analogamente, tra le aziende che producono anche o farmaci generici-equivalenti, la TEVA (che è una delle più grandi aziende



produttrici di generici in Europa) è olandese, ma è dislocata in tutto il mondo, Cina e India comprese, mentre la Ranbaxy, che è indiana, ha diverse sedi anche in Europa e America.

Molte aziende farmaceutiche ricorrono a terzisti, cioè ad aziende che lavorano la materia prima e che sono delocalizzate in ogni parte del mondo; i terzisti riconsegnano il prodotto finito all'azienda che ha commissionato il lavoro e che appone il suo marchio di fabbrica. Infine, non dimentichiamo che in alcuni casi a produrre i medicinali generici-equivalenti sono le stesse aziende produttrici di medicinali griffati, per esempio dietro la DOC generici ci sono le aziende farmaceutiche italiane Zambon e Chiesi oltre al gruppo canadese Apotex; i generici Sandoz sono prodotti dall'azienda Novartis; Angenerico è il generico firmato Angelini.

6. Perché ultimamente sono stati ritirati dei farmaci generici?

Le autorità competenti, cioè le agenzie che si occupano di farmaci, per legge devono effettuare dei controlli periodici sui siti produttivi, sulle materie prime e sui prodotti finiti. Questi controlli riguardano tutte le aziende farmaceutiche, indipendentemente dal fatto che producano medicinali di marca o generici-equivalenti. I ritiri di farmaci per problemi di sicurezza (cioè a causa della comparsa di effetti indesiderati gravi e sconosciuti) riguardano la sostanza attiva e quindi coinvolgono tutti i medicinali che contengono quella sostanza, sia di marca sia generici. Questo succede piuttosto raramente con i farmaci generici, perché i generici contengono principi attivi che sono in commercio da molti anni (almeno da dieci, se non di più) quindi il loro profilo di sicurezza è abbastanza ben conosciuto.

In genere i farmaci ritirati per problemi di sicurezza sono i farmaci nuovi, quelli in commercio da pochi anni, dei quali si conoscono poco gli effetti indesiderati. Può comunque accadere che, in seguito alle ispezioni delle autorità nei siti di produzione, si riscontrino dei problemi di qualità sulla materia prima o sul prodotto finito: in quel caso, vengono ritirati o i singoli lotti di prodotto, se il problema riguarda un lotto specifico, oppure tutta la produzione, se il problema è generale. È accaduto di recente sia con medicinali di marca sia con farmaci generici contenenti dei principi attivi provenienti dalla Cina correlati al rischio di insorgenza di cancro.

In particolare, sono stati ritirati dal commercio alcuni farmaci per la pressione appartenenti alla classe dei sartani (contenenti principi attivi quali, per esempio, valsartan e irbesartan) perché contenevano delle impurezze potenzialmente cancerogene (in particolare la NDEA e la NDMA). Sebbene sia stato confermato tale potenziale rischio – anche se molto basso – tali impurezze non coinvolgevano solo farmaci generici, ma anche tanti farmaci di marca. Per esempio, il Pressloval e il Validroc, prodotti dall'azienda farmaceutica So.se pharm srl; il Valpression e il Combisartan, prodotti dall'azienda farmaceutica Menarini. Questo dimostra che queste problematiche possono coinvolgere sia farmaci di marca che generici.

7. Come viene deciso il prezzo dei farmaci generici?

Per legge i medicinali generici-equivalenti devono avere un prezzo di almeno il 20% inferiore rispetto ai medicinali di marca corrispondenti. Questo abbassamento del prezzo è giustificato perché si tratta di medicinali non più coperti da brevetto. Il brevetto, che conferisce a un'azienda l'esclusività nella produzione di un determinato farmaco, serve a ripagare l'azienda dei costi sostenuti per la ricerca e lo sviluppo del farmaco di cui è titolare. La durata del brevetto è tale da garantire ampiamente all'azienda

farmaceutica il rientro dei costi sostenuti prima di mettere in commercio il farmaco. Con la scadenza del brevetto decadono, quindi, i privilegi detenuti dall'azienda titolare del farmaco di marca e qualunque azienda può produrre il farmaco generico.

Il prezzo del generico dev'essere come minimo il 20% in meno, ma la percentuale può essere ancora più alta.

8. Perché i generici costano poco? Forse perché sono di qualità inferiore?

I farmaci generici possono avere un prezzo competitivo, almeno il 20% inferiore al medicinale griffato, perché le aziende produttrici di generici-equivalenti non devono effettuare ex-novo gli studi di efficacia e sicurezza che sono già stati fatti dall'azienda che possedeva il brevetto sul farmaco di marca. Le aziende che chiedono l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio di un farmaco generico-equivalente non devono investire risorse in ricerca perché il principio attivo è già noto, non devono condurre studi preclinici né studi clinici perché i dati di sicurezza ed efficacia del principio attivo sono già stati condotti dall'azienda che ha registrato il medicinale griffato. Non hanno bisogno quindi di mantenere il prezzo alto, come succede invece per i medicinali di marca, perché non devono recuperare i costi sostenuti per le fasi di ricerca e sviluppo.

I requisiti di qualità richiesti ai generici-equivalenti sono gli stessi richiesti per i farmaci di marca.

9. A chi giova la diffusione dei farmaci generici? Chi ci guadagna?

È lo Stato a guadagnare direttamente dalla diffusione dei farmaci generici. La maggior parte dei farmaci generici (più dell'80%) appartiene infatti alla classe A, quella rimborsata dal SSN. Il resto riguarda farmaci pagati direttamente dai cittadini. Si capisce quindi perché lo Stato possa risparmiare: se fino al giorno X ha dovuto rimborsare un farmaco mutuabile che costava per esempio 10 euro, dal giorno X+1 in cui è disponibile il farmaco generico (che costa per esempio 7 euro) lo Stato rimborsa 7 euro e risparmia 3 euro, che può investire in altro. I soldi risparmiati grazie all'introduzione dei generici vengono investiti in altre aree, in particolare in quelle dei farmaci innovativi e dei farmaci orfani per il trattamento delle malattie rare. Visto che i cittadini pagano le tasse, se lo Stato guadagna, indirettamente ci guadagnano anche i cittadini. Inoltre, se i cittadini utilizzano i generici-equivalenti anche nel caso di farmaci di classe C (cioè quelli che il cittadino paga di tasca sua) possono risparmiare già al momento dell'acquisto del farmaco. Infine, l'entrata in commercio dei generici-equivalenti ha avuto il merito di far abbassare nel tempo il prezzo dei medicinali griffati e di questa diminuzione di prezzo ne beneficia tutta la comunità.

10. Il medico o il farmacista può obbligarmi a ritirare il generico?

No, la scelta del farmaco (di marca o generico che sia) spetta sempre al cittadino. Anche se il medico indica in ricetta un farmaco di marca, oltre al nome del principio attivo, il farmacista deve sempre informare il cittadino dell'esistenza del farmaco generico-equivalente a minor costo e proporgli la sostituzione. Ma è sempre il cittadino, alla fine, che sceglie: nessuno può né deve imporgli niente. C'è un solo caso in cui il medico può intervenire per impedire la sostituzione di un medicinale con un equivalente da parte del farmacista. Se il medico, per valide ragioni cliniche, ritiene che il suo paziente debba continuare a usare un certo medicinale e quindi non vuole che questo venga sostituito in farmacia con un generico-equivalente, scrive sulla ricetta il nome del medicinale e accanto appone la dicitura "non sostituibile", giustificandola in breve. In farmacia, al cittadino verrà consegnato proprio quel farmaco, anche se esistono generici-equivalenti meno costosi; il farmacista non gli proporrà, in questo caso, nessuna sostituzione. Anche in questo caso, però, è bene che la scelta sia sempre condivisa tra medico e paziente, quindi il medico deve spiegare al paziente il perché ha applicato la cosiddetta "clausola di non sostituibilità".

Gli aspetti ancora da chiarire

Accanto ai pregiudizi e a informazioni poco corrette, ci sono alcune questioni che la gente ci pone e alle quali è difficile dare una risposta: le consideriamo quindi domande aperte alle quali anche noi di Altroconsumo vorremmo una risposta dalle agenzie competenti. Risposta che finora non abbiamo avuto.

- **La certezza della bioequivalenza dei generici** Chi garantisce che i medicinali generici-equivalenti siano bioequivalenti ai medicinali di marca corrispondenti sono le agenzie regolatorie che autorizzano l'entrata in commercio dei farmaci: in Italia l'AIFA, in Europa l'EMA, negli USA l'FDA. Le agenzie competenti sono infatti in possesso di tutti i dati di biodisponibilità raccolti dalle aziende farmaceutiche per registrare un medicinale, perché li devono analizzare prima di concedere o meno l'autorizzazione all'entrata in commercio. Altroconsumo, non avendo accesso a questi dati che vengono inspiegabilmente tenuti nascosti, non può fare da garante per la bioequivalenza dei generici, ma ha fatto un atto di fiducia nei confronti dell'AIFA, fin dalla comparsa dei primi farmaci generici, e continua a fare un atto di fiducia nei confronti delle Agenzie Regolatorie

che ci garantiscono che, quando entra in commercio, un farmaco generico è bioequivalente al medicinale di riferimento. Altroconsumo ha sposato la causa dei farmaci generici e continua a sostenere l'utilità della loro diffusione: è il principio attivo che funziona, non la marca.

Tuttavia è evidente la necessità di maggiore trasparenza in questo settore. Lo chiedono i cittadini, lo chiedono i medici prescrittori. Se i risultati dei test di bioequivalenza fossero disponibili, pubblicati nero su bianco, i medici prescriverebbero più volentieri i generici e anche i cittadini (che si fidano soprattutto del medico come garante dei cambiamenti) li userebbero con più frequenza.

- **Diversità tra foglietti illustrativi** Può succedere, leggendo il foglietto illustrativo, che un generico-equivalente abbia indicazioni terapeutiche diverse da quelle del farmaco originatore. Per esempio, confrontando il foglietto illustrativo del medicinale per l'ipertensione Triatec® (a base di ramipril) e i foglietti illustrativi dei suoi generici-equivalenti a base di ramipril disponibili sul mercato, si può notare come in tutti (farmaco di marca ed equivalenti) sia presente l'indicazione "trattamento dell'ipertensione", ma solo per il medicinale di marca Triatec® siano presenti tutte queste indicazioni: "prevenzione cardiovascolare, trattamento delle patologie renali, trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica, prevenzione secondaria dopo infarto miocardico acuto".

Queste differenze sono legate al processo europeo di autorizzazione dei generici, che porta all'approvazione di un foglietto illustrativo "comune" che rappresenta la sintesi di tutti i diversi foglietti autorizzati nei vari paesi europei (e quindi riporta solo le indicazioni che sono comuni a tutti i farmaci). Pur conoscendo la ragione che sta alla base del problema, Altroconsumo con-

Orange Book

Oltreoceano c'è un esempio da imitare: negli Stati Uniti viene pubblicato un testo, chiamato *Orange Book*, liberamente consultabile da chiunque (anche dai cittadini, non solo dai professionisti sanitari) che contiene tutti i risultati dei test di bioequivalenza condotti sui farmaci generici.

Il testo, disponibile anche in internet (si può consultare sul sito www.fda.gov, nella sezione Drugs, alla voce Drug Approvals and Databases/Orange Book search) è un ottimo esempio di trasparenza: purtroppo in Italia stiamo ancora aspettando un suo equivalente, che l'AIFA ha promesso da tempo.

divide le perplessità dei cittadini e dei professionisti sanitari, che si trovano disorientati di fronte a queste differenze.

È fondamentale quindi l'impegno attivo di AIFA nel processo di armonizzazione europeo dei foglietti illustrativi dei farmaci, per superare le differenze di indicazioni riportate sui foglietti illustrativi di farmaci di marca e corrispettivi generici-equivalenti.

- **Dubbi e scarsa reperibilità** Altroconsumo riceve spesso richieste o segnalazioni relative a problemi pratici che i cittadini incontrano quando utilizzano un farmaco generico, ma non ha accesso alla documentazione presentata dalle aziende farmaceutiche per registrare il singolo medicinale, documentazione che invece è nelle mani di AIFA. L'unica cosa da fare, quindi, è girare le segnalazioni all'AIFA. Tempo fa l'AIFA stessa aveva dato ai medici la possibilità di segnalare eventuali problemi (di qualità o di reperibilità) riscontrati con i farmaci generici-equivalenti. Sarebbe auspicabile offrire sia ai professionisti sanitari sia ai cittadini uno spazio aperto per raccogliere queste segnalazioni e prendere gli opportuni provvedimenti, in caso di conferma dell'esistenza di un problema di qualità produttiva o di un altro tipo.
- **I casi critici** Quando nel settembre 2012 sono entrati in commercio i farmaci generici-equivalenti di Keppra® (a base di levetiracetam) e di Topamax® (a base di topiramato), usati nel trattamento dell'epilessia, AIFA, per i pazienti già in terapia con i farmaci di marca (Keppra® o Topamax®) ha sconsigliato di sostituire il farmaco di marca con il generico-equivalente. Per i pazienti ai quali dev'essere impostata una terapia nuova, invece, AIFA ha ribadito che non esiste differenza tra il medicinale di marca e il generico. Gli antiepilettici sono farmaci con un intervallo terapeutico ristretto, per i quali è necessario un determinato tempo prima di raggiungere la concentrazione del farmaco nel sangue adatta al singolo paziente. Le ragioni di AIFA, almeno sulla carta, sono valide ragioni cliniche: per un paziente ben controllato da una terapia con un medicinale non ha senso introdurre delle variazioni che, benché minime, potrebbero causare problemi nel controllo dell'epilessia. Un caso analogo si è ripetuto nel 2013 con i farmaci per problemi alla tiroide a base di levotiroxina: anche qui AIFA ha sconsigliato di passare al generico-equivalente in caso di terapia già impostata con il farmaco di marca. Casi di questo tipo, per i quali vengono adottate precauzioni legittime, contribuiscono però a far nascere dubbi nei confronti dei generici-equivalenti e a fomentare i pregiudizi. È più che legittimo chiedersi, a questo punto, se l'Agenzia che ha autorizzato l'immissione in commercio di questi generici, al momento dell'autorizzazione, aveva preso tutti i provvedimenti cautelativi del caso.

Farmaci biologici e biosimilari

Recentemente si sente sempre di più parlare di farmaci biologici – o biotecnologici – e dei loro fratelli no logo, i biosimilari. Queste medicine, però, hanno un grande difetto: il costo elevato, che sta mettendo a dura prova le tasche già sofferenti del Servizio Sanitario Nazionale. I farmaci biologici sono molto più complessi rispetto a quelli classici e l'introduzione dei loro simili non è così semplice e immediata come quella possibile con i farmaci generici. Così, come è successo in passato per i farmaci tradizionali, anche per i biologici, allo scadere del brevetto, arrivano sul mercato i loro "simili": i biosimilari. I farmaci biosimilari autorizzati dall'Agenzia europea del farmaco (EMA) sono controllati, sicuri ed efficaci al pari dei loro gemelli originali.

Un farmaco biologico è un medicinale derivato da fonti biologiche, come microrganismi, cellule animali o cellule umane. I medicinali biologici hanno una struttura molecolare più complessa di un medicinale non biologico prodotto chimicamente e sono approvati per la cura o la prevenzione di molte malattie quali, per esempio, malattie infiammatorie, autoimmuni, neurologiche e degenerative, insufficienza renale cronica, tumori ecc. La sintesi di un farmaco biologico richiede un processo produttivo molto elaborato.

Un medicinale biosimilare invece è un medicinale biologico altamente simile a uno già approvato di cui è scaduto il brevetto. I biosimilari hanno un profilo di qualità, efficacia e sicurezza simile al medicinale di riferimento. Per essere autorizzato, infatti, un medicinale biosimilare deve dimostrare qualità, efficacia e di sicurezza sovrapponibili a quelle del medicinale di riferimento. Un medicinale biosimilare deve avere la stessa modalità di somministrazione del biologico originatore.

Tutti i medicinali biologici (quindi anche i biosimilari) sono molecole proteiche complesse, prodotte in laboratorio all'interno di sistemi viventi (come le cellule): pertanto, il processo di produzione può determinare minime differenze che si rilevano anche tra i diversi lotti di uno stesso medicinale biologico, sia originatore sia biosimilare. Tuttavia, queste differenze non ne modificano l'efficacia e la sicurezza.

È possibile sostituire un biologico con un biosimilare (cosiddetto "switch"): il medico può decidere sia di avviare una nuova terapia direttamente con il farmaco biosimilare, sia di sostituire in corso di trattamento il biologico con il suo rispettivo biosimilare (e viceversa), fornendo sempre al paziente le informazioni necessarie. Non ci sono basi scientifiche per ritenere che potrebbero verificarsi reazioni avverse a causa del passaggio da un medicinale all'altro. A differenza di quanto avviene per i medicinali equivalenti, il farmacista non può sostituire il medicinale prescritto dal medico con un suo biosimilare.

Il dibattito sui farmaci generici-equivalenti è aperto e vede ancora schierati da una parte i ferventi sostenitori e dall'altra i detrattori.

Siamo convinti dell'importanza di sfruttare questa risorsa, di cui può beneficiare sia il SSN, sia i privati cittadini. Siamo anche convinti che la pubblicazione dei dati di biodisponibilità in possesso dell'Agenzia Italiana del Farmaco sarebbe un'ottima mossa per accrescere la fiducia dei professionisti e dei consumatori nei confronti degli equivalenti, sempre più presenti nel mercato.

Nei prossimi anni, infatti, perderanno il brevetto farmaci molto prescritti e usati; in parallelo, è in bilico la sostenibilità del sistema sanitario.

E sarebbe proprio un peccato non utilizzare questa risorsa.

6

Come raccogliere informazioni

Il campo sanitario in generale e quello dei farmaci in particolare sono fra i settori più rilevanti in termini di spesa pubblica e privata. Facile immaginare quanti siano gli interessi in gioco e gli attori interessati a farne parte.

Questa premessa è necessaria per capire come l'informazione sulla salute e sui farmaci possa essere facilmente viziata da conflitti d'interesse.

Dal momento che non tutti i cittadini sono esperti farmacologi, esiste il pericolo di un'asimmetria informativa di cui qualcuno talvolta approfitta: se il cittadino non sa, non può verificare le informazioni che gli danno e si deve fidare.

Ma di chi può fidarsi il cittadino? Dell'industria produttrice? Del medico o del farmacista? Delle associazioni di pazienti e consumatori? Delle riviste specializzate o di internet?

La voce dell'industria

L'industria farmaceutica, l'abbiamo visto, ha come obiettivo principale il profitto. Quando fa informazione, lo fa tenendo presente il suo scopo: vendere. Quindi il conflitto d'interessi è forte.

I dati e la storia passata lo confermano: l'industria tende a fare un'informazione parziale, a nascondere dati sfavorevoli al proprio prodotto, a esaltarne le qualità. Ecco perché è importante ribadire che l'informazione fatta dall'industria

farmaceutica equivale sostanzialmente alla **pubblicità**. E spesso l'industria fa pubblicità ai propri prodotti travestendola da informazione.

Nel caso dei **farmaci da prescrizione**, non potendo fare pubblicità diretta al pubblico, l'azienda raggiunge i professionisti sanitari attraverso gli informatori medico-scientifici.

Gli informatori del farmaco visitano periodicamente gli ambulatori medici e gli ospedali, propagandando i prodotti dell'azienda per cui lavorano. Certo, lo fanno in modo molto serio. Sono laureati in discipline scientifiche, il loro nome e cognome e l'azienda per cui lavorano sono depositati presso l'Agenzia Italiana del Farmaco, hanno fatto corsi di formazione, lasciano al medico come promemoria copia degli studi clinici finanziati dall'azienda e stampati su carta di qualità. Danno informazioni specifiche sui farmaci di cui è titolare l'azienda che paga il loro stipendio. Ma fanno davvero informazione? Vediamo nel riquadro a **pagina 123** cosa ne pensa il gruppo "No grazie, pago io", nato da una costola dell'Associazione Culturale Pediatri, che annovera fra gli iscritti e i simpatizzanti diversi professionisti sanitari che vogliono tenersi lontani dalle pressioni dell'industria e che si è dotata di un codice comportamentale per evitare la sua influenza.

Per quanto riguarda i **farmaci da banco** (gli OTC, *Over The Counter*), invece, acquistabili senza ricetta in farmacie, parafarmacie e corner della grande distribuzione, la pubblicità diretta al pubblico laico è consentita. Di questi farmaci, quindi, si parla attraverso la pubblicità che sfrutta i diversi canali di informazione come la televisione, la radio, la carta stampata, notizie e siti online.

Farmaci con ricetta non pubblicizzabili

In Europa non è consentito pubblicizzare direttamente ai cittadini i farmaci da prescrizione. Al mondo è possibile solo negli Stati Uniti e in Nuova Zelanda. In entrambi i paesi è stato dimostrato che questo tipo di informazione (leggasi "promozione") non migliora lo stato di salute delle persone, anzi lo peggiora.

La strategia è collaudata: le ditte fanno informazione sui farmaci più prescritti, esaltandone i benefici e omettendone i rischi. I pazienti sollecitano i medici a prescrivere questi farmaci che altrimenti non utilizzerebbero. Il risultato è molteplice: eccesso di medicalizzazione, spreco di risorse (pubbliche e private), ulteriore arricchimento delle aziende ed eventuali reazioni avverse che si sarebbero potute evitare.

Vera informazione?

Sul sito internet dell'associazione "No grazie, pago io" (www.nograzie.eu) è riportato, in merito alla questione degli informatori del farmaco: *"L'obiettivo della visita non è informare i medici sulle novità inerenti i farmaci, ma modificarne le consuetudini prescrittive, incrementandole e orientandole verso i farmaci più cari.*

È in effetti dimostrato che contatti frequenti con i rappresentanti sono associati in maniera significativa per i medici ad una maggior propensione a prescrivere farmaci più nuovi, a soddisfare la richiesta dei pazienti per la prescrizione di un farmaco non utile da un punto di vista clinico, ad utilizzare poco la terapia non farmacologica, anche quando sarebbe sufficiente; a prescrivere poco i farmaci generici e ad accettare la pubblicità e la letteratura promozionale dell'industria [...] Secondo dati raccolti dalla Revue Prescrire, mediamente tra il 25% e il 30% delle indicazioni terapeutiche presentate dagli informatori differivano da quelle contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto; il 15% delle posologie citate si scostavano da quelle raccomandate e i rischi legati all'assunzione erano raramente esposti. In meno del 30% dei casi erano riferiti effetti indesiderati e precauzioni d'uso."

Medici, farmacisti e associazioni

Dall'analisi del rapporto OsMed (vedi [capitolo 4](#)) si traggono informazioni sull'utilizzo dei farmaci in Italia e sulle abitudini prescrittive dei medici. Inoltre si riescono a trarre informazioni su quei medicinali che spesso vengono prescritti in maniera inappropriata o anche quando non necessari (vedi progetto di *Slow Medicine* a [pagina 124](#)). Le motivazioni possono essere diverse: mancanza di aggiornamento, affezione al marchio, resistenza al cambiamento, conflitto d'interesse.

- **Gli operatori sanitari** Per quanto si ritengano immuni da contaminazione, spesso medici e farmacisti (o altri operatori sanitari) vengono influenzati dalle pressioni dell'industria. È stato dimostrato da vari studi che l'invito a convegni, l'offerta di corsi possono influenzare le scelte dei professionisti sanitari più di quanto loro stessi credano.

In Italia sul sito www.nograzie.eu sono presenti notizie che dimostrano come questo legame malsano sia ancora forte e attuale.

Fare di più non significa fare meglio

L'associazione *Slow Medicine*, con cui Altroconsumo collabora, ha avviato un progetto chiamato "Fare di più non significa fare meglio" con lo scopo di sensibilizzare medici e pazienti sull'inutilità di certi interventi sanitari. Tra questi interventi rientrano anche i farmaci che, abbiamo visto, non sempre vengono prescritti o usati in modo appropriato.

Per evitare di prescrivere o usare farmaci quando non servono, i medici di base che aderiscono al progetto di *Slow Medicine* ribadiscono che:

- non bisogna prescrivere di routine **antibiotici** per le infezioni acute delle vie aeree superiori (otiti comprese);
- non bisogna prescrivere di routine **inibitori della pompa protonica** a pazienti senza fattori di rischio per l'ulcera;
- non bisogna prescrivere **antinfiammatori** senza prima valutare la reale indicazione e senza considerare il rischio di effetti indesiderati per il paziente;
- non bisogna prescrivere di routine e come prima scelta i farmaci della famiglia delle **benzodiazepine** per trattare l'insonnia nei pazienti anziani; nel caso, bisogna raccomandarne un uso intermittente.

Ecco qualche esempio significativo:

- a marzo 2014 la FNOMCeO (Federazione degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri) si è accordata con l'azienda Sanofi-Aventis per la distribuzione gratuita agli iscritti di un manuale di pratica medica (distribuito con il logo aziendale);

- a febbraio 2014 l'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato (AGCM) ha condannato la FIMMG (Federazione Italiana Medici di Medicina Generale) e la COGEDI (ditta produttrice di Uliveto e Rocchetta) a pagare una multa (di rispettivamente 30.000 e 100.000 euro) a causa di un accordo commerciale scorretto: la pubblicità ingannevole delle tanto decantate "acque della salute", avvallate dalla federazione senza alcuna prova scientifica di efficacia;

- a novembre 2013 una revisione sistematica, pubblicata sulla rivista online gratuita *Plos Medicine*, ha messo in luce che anche gli infermieri, le ostetriche, i farmacisti e i dietisti sono esposti con frequenza all'interazione con l'industria in diversi modi, sia per quanto riguarda i farmaci, sia per quanto riguarda i sostituti del latte materno.

Per sottrarsi a questo tipo di influenza, spesso sottile, bisogna essere consapevoli del rischio che si corre quando si usano le aziende farma-

ceutiche come fonti di informazione sui farmaci. Non basta. Bisogna anche conoscere gli strumenti con cui le aziende arrivano a estendere la loro influenza. Non solo, quindi, attraverso i regali diretti, ma anche attraverso i doni indiretti: l'offerta di corsi gratuiti, di pranzi di lavoro, di abbonamenti a riviste scientifiche o a banche dati. Chiedersi chi è lo sponsor che paga il proprio aggiornamento è fondamentale per ogni professionista sanitario.

Anche piccoli regali, come possono essere una penna o una tazza, possono recare vantaggi. E ricevere un vantaggio pone nella condizione di volersi sdebitare e quindi di voler ricambiare il favore. Senza rendersene conto, perché ciascuno di noi non è in grado di autovalutare le distorsioni del proprio comportamento.

Tutto questo fa in modo che alcuni farmaci vengano prescritti in misura maggiore rispetto ad altri, riducendo l'attenzione nel momento della scelta decisionale e la qualità di cura fornita al paziente.

- **Associazioni di pazienti** Si tende a pensare che tali **associazioni** siano organizzazioni indipendenti che rappresentano i malati e ne difendono il diritto alla salute. Bisogna tuttavia sempre domandarsi come riescano a finanziarsi. Con le quote dei soci oppure con fondi pubblici? Spesso a finanziarle è l'industria, che sceglie di dare il suo sostegno alle associazioni di pazienti che soffrono di malattie per le quali hanno sviluppato o stanno sviluppando un nuovo farmaco.

Nel 2007, sul *British Medical Journal*, una delle più importanti riviste medico-scientifiche, si è acceso un dibattito sulla legittimità del finanziamento delle associazioni da parte delle aziende. Il problema è che spesso le stesse associazioni sono inconsapevoli del fatto che il conflitto d'interesse possa toccare anche loro. E inoltre, come evidenziato nel sito "Partecipasalute", curato dall'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri di Milano, sono in poche a dichiarare i finanziamenti che ricevono dalle ditte. Su 157 siti di associazioni di pazienti e cittadini italiane, poco meno del 30% dichiara di ricevere soldi dall'industria farmaceutica nonostante tutte siano state finanziate, come risulta dai siti delle industrie farmaceutiche. L'ammontare dei finanziamenti viene riportato solo dal 6% delle associazioni dichiaranti.

Una situazione analoga accade in altri paesi, con qualche differenza: su 69 siti di associazioni di pazienti e cittadini con sede negli Stati Uniti, Regno Unito, Australia, Sud Africa e alcune associazioni internazionali, di cui nessuna italiana, il 45% dichiara di ricevere finanziamenti dall'industria farmaceutica. Ma nessuno dichiara l'entità dei finanziamenti.

Il punto critico della trasparenza non riguarda solo le associazioni di pazienti: dall'indagine dell'Istituto Mario Negri risulta che anche le industrie farmaceutiche, in particolare quelle con sede in Italia, lasciano a deside-

Trasparenza e completezza

La salute non è un argomento neutro: essendoci molti interessi (commerciali) in gioco, un parametro come la trasparenza è cruciale per valutare la qualità dell'informazione. Non dimentichiamo che l'industria della salute (quella che produce farmaci, ma anche dispositivi medici, apparecchiature, test diagnostici ecc.) è uno dei settori economici più floridi del mondo.

Lo spazio dedicato dalla stampa agli effetti indesiderati dei farmaci o in genere ai rischi legati a interventi sanitari è sempre assai ridotto, per non dire inesistente. Si parla male di qualche farmaco solo se emergono dati eclatanti sulla sua sicurezza, quindi in caso di ritiro immediato dal mercato oppure in caso di morte sospetta. In genere, di effetti avversi non se ne parla.

rare riguardo alla completezza delle informazioni sulle sponsorizzazioni riportate sui propri siti. Tra le 17 industrie farmaceutiche considerate, 13 (76%) dichiarano almeno un'associazione finanziata, di queste solo il 15% dichiara l'ammontare dei finanziamenti, il 30% le attività finanziate. Tutte hanno dato soldi ad almeno un'associazione di pazienti o cittadini considerata nell'indagine, come risulta dai siti delle associazioni.

Dall'indagine condotta dall'Istituto Mario Negri emerge, dunque, un problema reale conseguente al legame tra industria farmaceutica e associazioni di pazienti e cittadini. Per questo il progetto "Partecipasalute" ha avviato corsi di formazione dedicati ai rappresentanti delle associazioni per metterli a conoscenza del rischio del conflitto d'interesse, ma anche per informarli su farmaci e pratiche mediche utili e inutili, per far sì che i cittadini/pazienti possano prendere parte ai dibattiti sui temi sanitari. In sostanza, per combattere l'asimmetria informativa.

Diverse persone che lavorano ad Altroconsumo hanno partecipato a questi corsi di formazione.

La stampa

In generale, possiamo distinguere:

- la stampa specializzata, che comprende le riviste medico-scientifiche pubblicate in tutto il mondo (in genere in lingua inglese);

- la stampa generalista, che comprende periodici di vario genere (dai quotidiani ai settimanali ai mensili), nei quali compaiono talvolta anche notizie sulla salute e sui farmaci. Talvolta si tratta di inserti o di vere e proprie testate dedicate alla salute.

Le riviste di settore sono in genere lette dai tecnici del mestiere: sono a pagamento (salvo qualche eccezione), sono scritte in lingua straniera e riportano tabelle con dati statistici. Di conseguenza per comprenderne a pieno i contenuti sono necessari la conoscenza delle lingue e un bagaglio minimo di statistica medica. Tra le più accreditate, possiamo citare queste: *British Medical Journal* (noto con la sigla BMJ), *The Lancet* e *Journal of American Medical Association* (noto con la sigla JAMA).

Per pubblicare gli studi clinici su queste riviste è in vigore un processo di revisione dei *pari*, cioè di lettura critica da parte di scienziati indipendenti che non hanno conflitti d'interesse nella pubblicazione della ricerca.

Questo filtro dovrebbe garantire la pubblicazione di studi clinici di buona qualità e così avviene nella maggior parte dei casi, ma non in tutti. È sempre quindi necessario leggere gli studi clinici pubblicati da giornali e riviste con occhio attento e critico.

Non tutti però, possono farlo. Per questo Altroconsumo, attraverso il supplemento bimestrale *InSalute* (l'ex *Test Salute*) e/o il sito internet, legge questi contenuti e quando ritiene che siano degni di essere diffusi al grande pubblico lo fa attraverso notizie e articoli divulgativi, comprensibili a tutti. Sulla stampa generalista si trovano spesso notizie relative ai farmaci o addirittura articoli interi dedicati. Anche se ogni caso andrebbe trattato a sé, possiamo dire che la tendenza generale è quella di parlare bene di quelli nuovi: si esalta il valore aggiunto del nuovo farmaco, non si parla o si minimizzano gli effetti indesiderati, raramente si citano le alternative disponibili e nemmeno si fa riferimento ai costi. Non è raro trovare, nelle pagine della stessa rivista che parla di un farmaco, anche la pubblicità del prodotto stesso (se si tratta di un farmaco da banco).

Per i farmaci da prescrizione, per cui non è possibile fare pubblicità diretta al pubblico, la strategia che spesso viene usata è quella di parlare della malattia, della sua gravità e di quante persone colpisce, preparando il terreno per poi introdurre il discorso sul farmaco in studio (creando aspettativa nei pazienti) o appena introdotto nel mercato.

Comunque se ne parla, anche senza citarlo apertamente. Spesso, dietro questi articoli "informativi", c'è stata la partecipazione del giornalista al convegno organizzato dalle aziende sulla malattia o sul farmaco che per quella malattia si propone.

È importante chiedersi sempre quindi se le righe che stiamo leggendo contengano davvero informazione oppure non siano altro che promozione mascherata.

Wikipedia, alcune raccomandazioni

Wikipedia è un'enciclopedia online gratuita e volontaria, alla quale può contribuire chiunque. Questo è il suo miglior pregio e il suo peggior difetto.

Il fatto che le sue pagine compaiano sempre molto in alto nell'elenco dei siti presentati da Google non rappresenta una garanzia di qualità dell'informazione fornita: significa solo che Wikipedia è un sito molto visitato e linkato di frequente da altri siti. Anche i soci di Altroconsumo hanno dichiarato di consultarla spesso e di trovarla affidabile, neutrale e indipendente. Però, per quanto riguarda la salute, ci vuole maggiore cautela rispetto a quando Wikipedia è usata per ricerche di storia o letteratura.

Internet

Dalle indagini Censis-Forum per la ricerca biomedica è emerso che i cittadini italiani sentono il bisogno di informarsi sulla salute e lo fanno sempre di più attraverso i siti online. La fascia di popolazione che fa ricerche in rete ha un titolo di studio medio-alto.

Le motivazioni che spingono sempre più italiani a rivolgersi a internet per fare ricerche sulla salute possono essere molto diverse.

La gente continua a cercare perché sente il bisogno di informarsi meglio, nonostante di salute si parli molto, su ogni mezzo. Sembra tuttavia non essere sufficiente per i cittadini, che sentono la necessità di saperne di più. A parte qualche caso positivo, le informazioni sulla salute diffuse dai vari mezzi di informazione sono infatti considerate poco soddisfacenti, perché sono spesso incomprensibili, scarsamente affidabili e non molto adatte alle loro esigenze.

Facendo una ricerca in internet, si ottengono innumerevoli risultati sulla cui attendibilità è giusto dubitare. Non sempre, infatti, il consumatore è consapevole del fatto che chiunque possa inserire dei contenuti nella rete, senza controllo.

Avere le capacità di valutare la qualità delle informazioni ricavate dalla rete non è facile, nemmeno per gli esperti, figuriamoci per un consumatore laico che non ha un background culturale in medicina o farmacia.

Nonostante questa difficoltà molti consumatori, di fronte alla prescrizione di un nuovo farmaco da parte del medico, corrono a digitarne il nome su Google o su qualche altro motore di ricerca.

Wikipedia

Proprio Google viene usato per ottenere un secondo parere medico e anche come fonte di informazione sui farmaci. Uno dei siti a cui frequentemente si arriva, tramite Google, è quello di **Wikipedia**, la libera enciclopedia online nata nel 2001, che oggi rappresenta la principale fonte di informazioni mediche del mondo.

Il contenuto di Wikipedia riguardante i temi di medicina e salute è costituito da circa 25.000 articoli in inglese, consultati 200 milioni di volte in un mese. Gli articoli hanno una lunghezza che varia da poche centinaia di caratteri a oltre 10 mila parole. A livello internazionale, si tratta della risorsa enciclopedica medica più usata in termini di pagine viste e di visitatori unici ed è utilizzata sia da professionisti sanitari, sia da utenti laici.

È il sito più usato dagli studenti di medicina ed è consultato dalla gran parte dei medici che lavorano nei paesi in via di sviluppo.

Ma Wikipedia può essere considerata una fonte di ricerca totalmente affidabile? In genere sì, se stiamo facendo una ricerca in ambito storico o letterario, ma non può esserlo del tutto se stiamo cercando informazioni sui farmaci. O almeno non dev'essere l'unica fonte consultata da un consumatore che vuole saperne di più.

Casi documentati di manipolazione delle informazioni da parte dell'industria farmaceutica rendono anche Wikipedia, l'enciclopedia a cui tutti possono contribuire, una fonte potenzialmente soggetta a "contaminazione".

Grazie a Wikiscanner, programma che consente di tracciare la fonte delle aggiunte a Wikipedia, si è visto che dietro alcune delle modifiche apportate alle pagine informative sui farmaci si nascondevano le aziende produttrici dei farmaci stessi.

Inoltre, al di là delle possibili manipolazioni, non sempre le informazioni sui farmaci offerte da Wikipedia risultano essere esaustive, come dimostra una ricerca effettuata qualche anno fa e pubblicata su *The Annals of Pharmacotherapy*.

Le conclusioni dello studio considerano Wikipedia un utile punto di partenza per i consumatori alla ricerca di informazioni sui farmaci, ma il consiglio degli autori è questo: non considerarla l'unica fonte di informazione sui farmaci, ma valutare anche una fonte di informazione aggiuntiva.

Il rischio è di non essere correttamente informati su questioni importanti, come gli eventi avversi, le controindicazioni, le interazioni con altri medicinali o il loro uso durante la gravidanza.

Lo studio, condotto da un gruppo di ricerca dell'OMS, ha comparato le informazioni relative a 80 farmaci contenute su Wikipedia con quelle di un altro database medico, *Drug Reference* di Medscape.

Interrogati i siti su otto differenti tipologie informazioni mediche (modalità di somministrazione, reazioni avverse, controindicazioni, dosaggio, intera-

zione con altri farmaci, indicazioni terapeutiche, meccanismo d'azione, uso durante la gravidanza o l'allattamento), è risultato che Wikipedia è in grado di rispondere soltanto al 40% di essi, a fronte di un 82,5% di Medscape, tralasciando molte informazioni essenziali per una completa conoscenza del farmaco.

Digitando su un motore di ricerca generalista il nome di un farmaco, escono molti risultati. Non sempre i primi risultati si riferiscono a siti affidabili. I criteri con cui Google indicizza i risultati dipendono infatti da quanto un sito è visitato e da quanta pubblicità ospita.

Qualunque persona si accinga a fare una ricerca su un farmaco in rete è bene che abbia bene presenti queste **raccomandazioni generali**:

- non credere a tutto ciò che si legge;
- non affidarsi a un sito soltanto;
- indagare su chi sta dietro al sito.

Queste raccomandazioni generali da sole non sono sufficienti, però, ad aiutare il consumatore laico a distinguere un contenuto affidabile da uno poco credibile.

Per capire quali siti scartare e orientarsi tra le decine e decine di risultati, troverete nel prossimo paragrafo il decalogo di Altroconsumo, strumento utile nel porsi domande critiche.

Decalogo per “non cadere nella rete”

Avete digitato su Google il nome di un farmaco o di un altro prodotto che ha a che fare con la salute e avete ottenuto un mare di risultati? Riuscire a capire quali sono i siti affidabili sembra impossibile? Per non perdere l'orientamento e riuscire a riconoscere i siti e le informazioni corrette, ecco una serie di domande e risposte che vi aiuteranno a selezionare le fonti giuste.

1. Chi sta dietro il sito?

La presenza di indicazioni di questo tipo, utili e necessarie per capire in quale sito siete finiti, è un segno di trasparenza. Chi finanzia un sito può avere voce in capitolo anche sui contenuti: questo è rischioso a causa del conflitto d'interessi (pensiamo per esempio alle aziende) che può portare il sito di informazione a fare affermazioni di parte sull'utilità e sicurezza di un prodotto commerciale (pensiamo per esempio ai siti delle aziende farmaceutiche).

2. Sono presenti messaggi pubblicitari che si riferiscono a prodotti a pagamento? Sono presenti degli sponsor o messaggi degli

sponsor che possono avere un conflitto di interessi con il tipo di informazioni fornite?

Il rischio principale che può correre chi cerca informazioni sulla salute è imbattersi in un sito che, col pretesto di informare, in realtà fa pubblicità al prodotto che vuole vendere. Un esempio? L'azienda farmaceutica che produce un nuovo farmaco per l'emicrania non è la fonte più affidabile per parlare della terapia farmacologica dell'emicrania. Potrà parlare magari correttamente della patologia (e non sempre, perché esiste comunque il rischio di parlarne in modo parziale), ma quando parlerà di farmaci darà un giudizio sbilanciato a favore del proprio prodotto.

3. Se rimanda, attraverso dei link, ad altri siti di approfondimento, si tratta di siti commerciali pieni di pubblicità? Oppure sono siti istituzionali?

Spesso un sito suggerisce di visitarne altri, inserendo dei link diretti, perché li considera buoni per approfondire l'argomento (per esempio link a siti istituzionali come ministeri, agenzie competenti ecc.). A volte però questo escamotage viene utilizzato con intenzioni subdole: si utilizza un sito per "informare", ma poi si rimanda a un altro sito, in genere commerciale, per vendere un prodotto.

4. Quali fonti vengono utilizzate? Vengono citate le fonti?

È importante che le affermazioni presenti nel sito si basino su dati scientifici, studi clinici, revisioni sistematiche cioè sulla letteratura scientifica e non sul semplice parere personale dell'autore che, per quanto possa dichiararsi esperto, può solo esprimere il suo punto di vista, limitato e soggettivo.

La presenza della bibliografia consultata, oppure l'indicazione degli studi di riferimento, della rivista su cui sono stati pubblicati e dell'anno di pubblicazione, sono indice di trasparenza e oggettività. Attenzione, però: citare uno o più studi non equivale a certificare le informazioni riportate. Non tutti gli studi, infatti, sono di buona qualità, né sono tutti affidabili.

5. Il testo è facile da leggere, è comprensibile? Oppure è infarcito di tecnicismi e termini scientifici?

La leggibilità è un parametro importante perché le informazioni possano essere comprese da tutti gli utenti della rete. Se il contenuto è buono, ma non è sufficientemente chiaro, c'è il rischio di una cattiva interpretazione dei messaggi.

6. Le informazioni sono date in maniera equilibrata, sobria, oppure sono scritte in chiave sensazionalistica o allarmistica per far presa sull'emotività dell'utente?

In medicina raramente si può parlare di “certezza assoluta” o di “rischio zero”. Più che bianchi e neri, ci sono molti grigi, chiari e scuri. Niente guarigioni miracolose. È quindi indice di trasparenza e di franchezza lasciare spazio a dubbi, perplessità, domande aperte, dibattiti in corso.

7. Quando si descrive una cura o un intervento sanitario, vengono elencati i vantaggi e gli svantaggi o le alternative possibili?

Questa è forse la caratteristica più importante: l'informazione deve essere bilanciata, cioè deve riportare e descrivere i potenziali benefici e i possibili danni legati al farmaco, al prodotto o allo specifico intervento sanitario. Se non lo fa, ha probabilmente uno scopo occulto: vendervi un prodotto o sconsigliarvelo. In nostro consiglio quindi è di scartare quell'informazione, anche perché non vi aiuterebbe a fare una scelta ponderata. Ogni intervento sanitario ha un impatto forte sulla persona, dal punto di vista fisico e psicologico. Per poter fare una scelta, bisogna conoscere gli aspetti positivi e quelli negativi di un intervento (che si tratti di un farmaco, di un'operazione chirurgica o di un esame diagnostico), essere informati delle alternative possibili, avere un'indicazione su cosa può succedere se si rinuncia a quell'intervento oppure se si attende qualche mese prima di intervenire.

8. Il sito è aggiornato? Riporta la data di inserimento delle notizie o degli aggiornamenti?

Anche se si tratta di un parametro tecnico che non dice nulla sull'affidabilità dei contenuti, riportare la data è importante per capire se l'informazione è aggiornata, cosa che può valere anche se si fa riferimento a studi datati.

9. È dichiarato esplicitamente che le informazioni fornite non sostituiscono la consultazione diretta con il medico curante?

Questa dovrebbe essere la premessa fondamentale di tutti i siti che si occupano di salute: le informazioni sono di carattere generale, ma vanno poi personalizzate, adattate al singolo individuo, che ha la sua storia clinica, le sue caratteristiche fisiche e psicologiche, note solo a lui e al suo medico curante.

10. Nel caso di richiesta di dati personali, sono presenti informazioni chiare sul trattamento dei dati?

Un cittadino che inserisce il nome di una malattia o di un farmaco nei motori di ricerca generalisti come Google lascia traccia delle sue ricer-

che: è bene quindi che si sappia che Google, così come altri motori, conserva memoria delle nostre ricerche. Alcuni siti, per esempio quelli che danno risposte personalizzate, richiedono l'inserimento di alcuni dati personali. In questo caso il sito dovrebbe sempre chiedere all'utente se è disponibile a lasciare tali dati e, in caso di risposta affermativa, deve indicare chiaramente chi sarà il titolare, che impiego intende farne, quali sono le persone da contattare per modificare o cancellare i dati inseriti.

Ottenere informazioni da fonti affidabili e indipendenti è molto importante; in questo modo ogni cittadino può avere l'opportunità di discutere con il proprio medico, nel caso si presenti la necessità, circa l'opportunità o meno di iniziare una cura. La decisione di assumere un farmaco e soprattutto di iniziare una terapia a lungo termine deve essere sempre un processo condiviso tra il paziente e il proprio medico.

Decidere di seguire una terapia non deve essere una scelta imposta, bensì una decisione presa in maniera consapevole e condivisa. Per fare in modo che questo accada, quindi per fare le scelte più giuste, il cittadino dev'essere informato in maniera esaustiva e indipendente, attraverso i diversi mezzi di informazione. E qui il cerchio si chiude.

pagina bianca

APPENDICE

Lettere consigliate

Di seguito elenchiamo le fonti che sono state consultate, suddivise per articoli, libri e siti web. In seguito, nella sezione intitolata “Informarsi online”, troverete l’elenco delle fonti online di informazione sui farmaci, in lingua italiana, che sono state ritenute affidabili. In genere si tratta di siti internet di tipo governativo o istituzionale, oppure enti di ricerca indipendente.

Articoli

- “Dalla disinformazione al terrorismo. Cronaca della cerivastatina”, *Dialogo sui farmaci*, luglio-agosto, 2001.
- Cagliano, Stefano; Bozzini, Luigi. “L’opacità della lista di trasparenza”, *Dialogo sui farmaci*, n. 1, 2011.
- “Dalla padella alla brace” (editoriale), *Dialogo sui farmaci*, n. 5, 2011.
- Amadei, Sara et al. “Perché parlare ancora di farmaci equivalenti?”. *Dialogo sui farmaci*, n. 5, 2011.
- Cartabellotta, Nino. “L’EBM e l’etica dei costi.” *Va’ Pensiero*, n. 534, 2012.

Libri

- Cagliano, Stefano; Liberati, Alessandro. *I farmaci*. Ed. Il Mulino, 2001.
- Cassels, Alan; Moynihan, Ray. *Farmaci che ammalano*. Nuovi Mondi Media, 2005.

Web

- www.accademiadellacrusca.it
Setti, Raffaella. *Perché il foglietto illustrativo dei farmaci viene chiamato bugiardino?*, 3 giugno 2005.
- www.agcm.it
Farmaci: Antitrust sanziona Roche e Novartis per un cartello che ha condizionato le vendite dei principali prodotti destinati alla cura della

vista, Avastin e Lucentis. Oltre 180 milioni di euro di multa, comunicato stampa del 5 marzo 2014.

• www.agenziafarmaco.gov.it

Equivalenti o generici: tutto quello che il paziente deve sapere, 4 settembre 2012;

Specialità medicinali contenenti levetiracetam e topiramato, 17 settembre 2012;
L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto nazionale anno 2018, OsMed luglio 2019.

Sezioni: Cos'è un farmaco, Il foglio illustrativo, La sicurezza dei farmaci, Andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse in Italia, Medicinali sottoposti a monitoraggio aggiuntivo, Elenco dei segnali di farmacovigilanza, Farmaci e sostenibilità del sistema, il prezzo dei farmaci, la regolazione del prezzo dei farmaci, Equivalenti e generici: tutto quello che il paziente deve sapere, Specialità medicinali contenenti levetiracetam e topiramato.

• www.assogenerici.com

I generici equivalenti in Italia: ruolo nella spesa sanitaria pubblica.

• www.dialogosuifarmaci.it (sito al momento della stampa non attivo)

Dalla disinformazione al terrorismo. Cronaca della cerivastatina, luglio-agosto 2001.

• www.english.prescrire.org

The Annual Prescrire Awards.

• www.fcr.re.it

Il prezzo dei farmaci. Farmacie Comunali Riunite di Reggio Emilia.

• www.federfarma.it

Sezione: Farmaci e farmacie, alla voce Margini e sconti (aggiornamento gennaio 2019).

• www.informazionisuifarmaci.it

Dopo i medici, ora anche i cittadini, n.1/2007.

• www.nograzie.eu

- *La visita dei rappresentanti delle case farmaceutiche* (n.d.);

- *Regali e pranzi*, 30 dicembre 2008;

- *La rottura della partnership tra un istituto di ricerca e un'industria farmaceutica*, 29 novembre 2013;

- *Mettere GlaxoSmithKline alla prova sulla paroxetina*, 24 febbraio 2014.

- www.partecipasalute.it

- Sezione: Partecipa alla ricerca, alla voce “Come si fa un farmaco”;
- Sezione: Associazioni, alla voce Inchieste e approfondimenti, “Associazioni di pazienti: una questione di trasparenza”.

- www.quotidianosanita.it

- Rita, Viola. *Da Facebook a Wikipedia: il mondo del farmaco entra nei social media. Rapporto dell'IMS Institute*, 26 gennaio 2014;
- *I dieci farmaci al mondo che guadagnano di più*, marzo 2014;
- *Farmaci scaduti: il 61% delle famiglie italiane li cestinano correttamente*, 9 aprile 2014.

- www.salute.gov.it

- Sezione: Temi e professioni, alla voce Piani, finanziamenti e monitoraggio del SSN, Tracciabilità del farmaco, “Trasparenza sui prezzi dei farmaci senza obbligo di ricetta” (aggiornamento aprile 2019);
- Sezione: News e media, alla voce Notizie, Notizie dal Ministero, “Elenco dei 50 SOP e OTC più venduti al 2° semestre 2013” (data di pubblicazione: 28 maggio 2013).

- www.slowmedicine.it

Slow Medicine è una rete di professionisti e cittadini per una cura sobria, rispettosa e giusta; ha lanciato in Italia nel dicembre 2012 il progetto “Fare di più non significa fare meglio”, in analogia all’iniziativa *Choosing Wisely* già in atto negli Stati Uniti.

- www.who.int/medicines/en

Sezione: Areas of work, alla voce Safety and Vigilance, “Medicines Safety”

Informarsi online

- www.agenziafarmaco.gov.it

È il sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), l’autorità nazionale competente in tema di autorizzazione e vigilanza sui farmaci. Riporta notizie aggiornate su sicurezza e consumo di farmaci ed è accessibile a tutti.

- assr.regione.emilia-romagna.it

È il sito gestito dall’Azienda Sanitaria dell’Emilia Romagna, una delle più attive in termini di diffusione di informazioni basate sulle prove di efficacia. I pacchetti informativi sui farmaci, di libero accesso, sono però destinati solo ai professionisti sanitari.

- www.farmacovigilanza.eu

È curato dai Centri Regionali di Farmacovigilanza delle regioni Veneto, Lombardia, Toscana, Emilia Romagna e Campania. Sul sito vengono pubblicate le notizie aggiornate sulla sicurezza dei farmaci, oltre al bollettino d'informazione indipendente Focus (ad accesso libero), rivolto essenzialmente ai professionisti sanitari.

- www.informazionisuifarmaci.it

È il sito gestito dal Servizio Ricerca e Documentazione delle Farmacie Comunali Riunite di Reggio Emilia e ha una sezione di “informazioni per il paziente”. L'omonima rivista (a pagamento) appartiene al circuito dei bollettini indipendenti d'informazione sui farmaci ed è destinata principalmente ai professionisti sanitari.

- www.partecipasalute.it

È il sito rivolto ai cittadini/pazienti gestito dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano, insieme al Centro Cochrane Italiano, per informare i cittadini sulla ricerca e sul loro possibile coinvolgimento. Pur essendo rivolto ai cittadini, spesso i contenuti sono molto tecnici.

- www.ricercaepratica.it

È il sito collegato a una rivista (a pagamento) destinata ai professionisti sanitari, facente parte del circuito dei bollettini indipendenti d'informazione sul farmaco e curata dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri. Alcuni contenuti sono di libero accesso.

Come si può constatare dall'elenco precedente, manca nel panorama italiano una rivista o un sito divulgativo, dedicato all'informazione sui farmaci, affidabile e indipendente e rivolto esclusivamente ai cittadini/pazienti/consumatori. Un sito che quindi utilizzi un linguaggio semplice, non solo comprensibile ai professionisti del settore.

Altroconsumo, sul sito www.altroconsumo.it, sezione Salute, alla voce Farmaci, e grazie al supplemento *InSalute*, si inserisce in questo mondo, cercando di colmare il vuoto lasciato da una informazione troppo tecnica. L'obiettivo è dare informazioni esaustive sui farmaci, indipendenti e dirette al consumatore/paziente. L'informazione diffusa da Altroconsumo, divulgata attraverso diversi canali, si basa sulla letteratura scientifica primaria, sulle fonti sopra citate, su indagini e inchieste mirate. Il linguaggio è chiaro e comprensibile a tutti.

Il prossimo elenco contiene alcune delle fonti internazionali d'informazione sui farmaci ritenute affidabili.

- www.ema.europa.eu/ema

È il sito dell'Agenzia Europea del Farmaco, destinato principalmente ai professionisti sanitari, ma accessibile a tutti. I contenuti restano comunque

molto tecnici e in lingua inglese, anche se alcune parti sono tradotte in tutte le lingue della Comunità europea.

- www.english.prescrire.org/en

Il bollettino indipendente francese *Prescrire* d'informazione sui farmaci pubblicato in lingua inglese.

- www.fda.gov

È il sito della *Food and Drug Administration* statunitense; ha una sezione appositamente dedicata ai consumatori ("*For consumers and patients*") che ospita contenuti scritti con un linguaggio semplificato. Per comprenderli però bisogna conoscere la lingua inglese.

- www.prescrire.org/fr

È il sito del bollettino indipendente francese d'informazione sui farmaci destinato a medici e farmacisti; è a pagamento, ma alcune parti sono liberamente consultabili.

- www.worstpills.org

È il sito dell'associazione no profit americana *Public Citizen*, che contiene informazioni sui farmaci. L'associazione pubblica anche il bollettino indipendente d'informazione *WorstPills, BestPills* (a pagamento, ci si può abbonare anche tramite il sito). Tuttavia alcuni dei contenuti presenti online, destinati ai consumatori, sono di libero accesso.

Indice analitico

A

Acqua, 22, 27, 28
ossigenata, 27
Aglio, 24
Adverse Drug Reaction (ADR), 58
Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA),
12-19, 22, 31, 36, 39, 44, 45, 54, 56,
62, 63, 66, 69, 72-74, 77, 78, 80, 85,
87, 88, 89, 91-93, 96-99, 108, 111,
116-118
Alcool, 24
Allattamento, 21, 28
Allergia, 59
Aloe, 24
Ansiolitici, 23
Antiarritmici, 23
Antibiotici, 23, 33, 37, 45, 74, 124
Antidolorifico, 9, 27, 34, 51
Antiemetico, 27
Antinfiammatorio, 27
Antistaminico, 27, 34
Antivirali anti-HIV, 23
Armadietto, 32
Aspirina®, 12, 37, 59
Associazioni di pazienti, 86, 119,
125, 126
Automedicazione, *vedi* Farmaci di
automedicazione

Autorizzazione all'Immissione in
Commercio (AIC), 12, 18, 36, 54-56, 62,
70, 87, 88, 100, 105
Autorizzazione all'Immissione in
Commercio Parallela (AIP), 17-19
Avastin®-Lucentis®, 82, 87
Avvertenze, 20, 22, 80

B

Bambini, 15, 22, 28-32, 34, 46, 47,
62, 67, 77
Banca dati, 68, 80, 109
Biancospino, 24, 25
Bioequivalenza, 103, 104, 110-113,
116, 117
Biosimilari, 119
Brevetto, 86, 89, 91, 99, 103-108, 110,
114, 115, 119, 120
Bugiardino, 21

C

Caffè, 24
Calcioantagonisti, 23
Casa farmaceutica, 13, 14, 86,
92, 94
Carenze
di farmaci, *vedi* Farmaci carenti
Cerivastatina, 60, 62

Certificato di Protezione Complementare (CPC), 104-106
 Certificato di Protezione Supplementare (SPC), 105, 106
 Chemioterapici, 23
 Classe, 55, 56, 86, 87, 88, 91, 92, 95, 98, 99, 114, 115
 A, 87, 88, 91, 92, 98, 99, 115
 C, 56, 87, 93, 98, 115
 H, 87, 88
 Codice a barre, 14, 17, 19
 Collirio, 27
 Comitato etico, 42, 43
 Composizione, 14, 17, 19, 20, 30, 70, 73, 103
 Confezione, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 34, 78, 87, 90, 91, 94, 95, 100, 104
 Contraffazione, *vedi* Farmaci contraffatti
 Contrattazione, 88, 93, 98
 Controindicazioni, 20, 129
 Corticosteroidi, 23, 77

D

Data di scadenza, 14-17, 34, 35, 71
 Detrazione fiscale, 99, 100
 Diciture, 15, 57, 100
 Dosaggio, 10, 13, 19, 20, 21, 28-30, 58, 59, 70, 109-112, 129
 Durata
 del brevetto, *vedi* Brevetto
 della terapia, *vedi* Terapia

E

Effetti
 collaterali, *vedi* Reazioni avverse
 indesiderati, *vedi* Reazioni avverse
 placebo, *vedi* Placebo
 Equivalenti, *vedi* Farmaci equivalenti
 Erbe, 24, 25
 Etichetta, 70, 73
 European Medicines Agency (EMA), 12, 47, 54, 55, 61, 63, 67, 69, 77, 80, 111, 116, 119

F

Farmaci
 carenti 96
 contraffatti, 71, 74
 da banco, *vedi* OTC
 da prescrizione, 19, 20, 122, 127
 di automedicazione, 14, 15, 19, 20, 94, 96, 98
 di importazione parallela, 17, 19

galenici, 10, 12
 generici-equivalenti, 51, 89, 99, 107, 110, 112-122
 introvabili, *vedi* Farmaci carenti
 omeopatici, 34-36
 orfani, 45, 54, 115
 ritirati, 60, 63, 80, 114
 senza obbligo di prescrizione (SOP), 88, 96, 106, 107
 scaduti, 17, 32, 34
 veterinari, 95
 Farmacia, 10, 12, 14, 29, 33, 64, 75, 76, 93-96, 99, 100, 109, 116, 128
 online, 74
 Farmacista, 10, 11, 12, 19, 64, 64, 77, 79, 80, 93, 94, 96, 100, 108, 116, 119
 Farmacovigilanza, 31, 40, 45, 54, 64, 66, 68, 76, 77, 79, 80

Fase

 clinica, 38
 di sorveglianza post-marketing, 40, 46, 64, 65
 preclinica, 38
 Foglio illustrativo, 15, 19, 20-22, 36, 59, 67, 68, 70, 80
Food and Drug Administration (FDA), 55, 61, 63, 111, 116, 117
 Frequenza di comparsa, 21
 Fumo, 24

G

Galenico, *vedi* Farmaci galenici
 Generico, *vedi* Equivalente
Gold Standard, 68
 Gravidanza, 21, 25, 26, 28, 47, 67, 101, 129, 130

I

Immunosoppressori, 23, 77
 IMPACT Italia, 74
 Importazione parallela, *vedi* Farmaci di Importazione Parallela
 IMS *Institute*, 138
 Indicazioni terapeutiche, 20, 36, 88, 117, 123, 130
 Interazioni, 20, 22, 25, 129

L

Liquirizia, 24, 25
 Logo (vendita autorizzata), 75
 Lotto (numero di), 14, 71, 114

M

Medico, 10, 11, 19, 20, 22, 25, 27, 28, 33-36, 40, 41, 43, 48, 49, 51-53, 59, 63, 64, 67, 73, 74, 77-80, 94-100, 107, 108, 107, 108, 111, 116, 117, 119, 122, 125, 126, 128, 129, 132, 133
di base, 26, 63, 64, 84, 124
omeopata, 34

N-O

Neurologici, 23, 31
Nocebo, 52
Off-label, 28
Omeopatia, *vedi* Farmaci omeopatici
Orange Book, 117
Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), 66, 68, 70, 73
Orfani, *vedi* Farmaci orfani
OsMed, 89, 91, 123
OTC, *Over The Counter*, 90, 96, 100, 122, 138

P

Parafarmacia, 15, 64, 74-76, 88, 94, 100, 109, 122
Placebo, 38, 42, 44, 47-53
Pompelmo, 23
Precauzioni d'impiego, 20, 123
Prescrizione, *vedi* Farmaci da prescrizione
Prezzo, 14, 18, 19, 55, 56, 59, 76, 81-101, 108, 109, 114, 115
Principio attivo, 12, 13, 14, 20, 32, 34, 37, 71-73, 95, 97, 99, 104, 107, 109-112, 115-117
Pubblicità, 95, 109, 122-124, 127, 130, 131

R

Reazioni avverse, 24, 25, 30, 31, 57-67, 69, 70, 77, 79, 119, 122, 129
Reference Member State (RMS), 55
Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), 80
Ricerca, 9, 10, 29, 31, 33, 38, 40-47, 50, 54, 64, 65, 82-85, 92, 103, 107, 112, 114, 115, 127-130, 132
indipendente, 44
Ricetta, 14, 15, 20, 33, 35, 74, 75, 87, 88, 90, 94, 96, 98, 99, 11, 116, 122
bianca, 94, 98
ripetibile (RR), 96
rossa, 96

S

Segnalazioni, 31, 40, 60, 63, 64, 66-68, 73, 76-78, 80, 118
Sibutramina, 61
Sicurezza, 28-31, 36, 38, 40, 42, 46, 47, 51, 53, 55-80, 82, 89, 104, 112, 114, 115, 119, 126, 130
Simbolo
antidoping, 15
automedicazione, 14, 15
marchio registrato, 15
tringolo nero, *vedi* Triangolo nero
Smaltimento dei farmaci scaduti, 17
Somministrazione, 19-21, 24, 31, 35, 86, 99, 104, 110, 112, 119, 129
dose, 10, 21, 27, 28, 30, 35, 38, 40, 53, 59, 73, 81, 104
Sorveglianza post-marketing, *vedi* Fase di sorveglianza post-marketing
Sovradosaggio, 19-21, 58
Sperimentazione, 19, 28, 29, 38, 41-44, 46, 49, 50, 53, 54, 61, 65, 67
SSN (Servizio Sanitario Nazionale), 14, 35, 85, 87-89, 91-93, 96, 98, 99, 107, 115, 119, 122
Statine, 23
Studio clinico, 38, 40, 41, 43, 44, 46, 50, 65

T

Tachipirina®, 12, 96, 104
Talidomide, 47, 66, 67
Terapia, 11, 26, 27, 30, 33, 40, 41, 48, 51-54, 59, 65, 73, 76-79, 83, 85-88, 118, 119, 123, 131, 133
antibiotica, 33
cronica, 27
Ormonale Sostitutiva (TOS), 65
Tè verde, 23, 64
Ticket, 14, 98, 99, 100
Trasparenza, 62, 90, 91, 95, 117, 125, 126, 130-132
Triangolo nero, 67-69

V-W

Vaccino, 10, 31, 50, 68
Viagra®, 74
Wikipedia, 128-130

CONOSCERE I FARMACI

Dal produttore al consumatore

Come nasce un farmaco, come viene stabilito il prezzo e chi ci guadagna, quali comportamenti può adottare il consumatore per contribuirne alla sicurezza: sono solo alcuni degli argomenti affrontati nell'edizione aggiornata di questa guida. Uno strumento versatile e di facile consultazione, scritto con un linguaggio semplice e immediato, realizzato per offrire una chiave di lettura critica e completa su tutto ciò che il mercato propone. Un manuale che aiuta a "fare ordine" ... partendo dall'armadietto dei farmaci in casa.

AL SUO INTERNO

- Risponde a molti dubbi che ruotano intorno al mondo dei farmaci
- Spiega con chiarezza argomenti delicati e complessi
- Propone informazioni indipendenti

Tutte le altre guide InPratica di Altroconsumo su

www.altroconsumo.it/inpratica