
3. Approfondimenti

3.1 Genericazione dei farmaci: l'esempio degli Inibitori di pompa protonica

Premessa

Gli Inibitori di pompa protonica (IPP) sono farmaci utilizzati per il controllo dell'acidità gastrica e il trattamento o la prevenzione di patologie ad essa correlate. Le Note AIFA 1-48 regolano il rimborso di questi farmaci da parte dell'SSN. La Nota 1 limita il rimborso alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto digestivo superiore nei pazienti in trattamento cronico con farmaci antiinfiammatori non steroidei o aspirina a basse dosi in presenza di particolari condizioni cliniche che aumentano il rischio di lesioni gastrointestinali. La Nota 48, invece, prevede la rimborsabilità degli IPP in presenza di malattie dell'apparato digerente, quali l'ulcera gastrica o duodenale positive o negative ad *Helicobacter pylori*, la malattia da reflusso gastroesofageo, la sindrome di Zollinger-Ellison. Gli IPP comprendono cinque molecole diverse tra loro, pantoprazolo, omeprazolo, lansoprazolo, esomeprazolo e rabeprazolo, che per le indicazioni terapeutiche e le modalità d'uso previste dalle Note AIFA 1-48 possono essere considerate clinicamente sovrapponibili e intercambiabili fra di loro quando somministrate a dosi equivalenti (Vergara et al, 2003; FCR, 2013).

A partire dal 2006 (ASL Brescia 2011), con la genericazione dell'IPP omeprazolo, i brevetti degli IPP sono scaduti in sequenza. Nel 2012 tutte queste molecole sono diventate "genericabili": un farmaco equivalente poteva essere commercializzato. Pertanto, il farmaco prodotto dall'industria farmaceutica precedentemente detentrica del brevetto poteva essere sostituito da un farmaco equivalente, una "copia" prodotta da un'altra azienda e commercializzata con un costo approssimativamente inferiore del 20% rispetto all'*originator*.

Alla luce degli elevati consumi associati all'uso degli IPP (v. anche OsMed, 2014) la scelta da parte del medico e del farmacista di prescrivere/dispensare una molecola di cui è disponibile il farmaco equivalente, nonché del paziente di accettarla o richiederla, influenza una componente rilevante della spesa farmaceutica, sia pubblica sia privata.

Infatti, per tutti i farmaci a brevetto scaduto, l'SSN concede il rimborso di un prezzo fisso corrispondente al farmaco equivalente con il prezzo più basso fra quelli presenti sul mercato (legge 16 novembre 2001, n. 405). Inoltre, ai fini della rimborsabilità, al momento di iniziare una nuova terapia con un farmaco a brevetto scaduto, è attualmente previsto l'obbligo per il medico prescrittore di indicare sulla ricetta il principio attivo del farmaco prescritto (decreti-legge del 24 gennaio 2012, n. 1 e del 6 luglio 2012, n. 95). Il farmacista, a sua volta, è tenuto a consegnare al paziente il farmaco dal prezzo più basso contenente quel principio attivo. Tuttavia, il medico prescrittore può stabilire

la non sostituibilità dello specifico farmaco prescritto, sia esso branded o equivalente, specificandone il nome commerciale sulla ricetta e riportando una adeguata motivazione. Al paziente rimane comunque il diritto di richiedere al farmacista il farmaco branded, o comunque uno equivalente a maggior costo, facendosi carico della differenza rispetto al prezzo rimborsato dall'SSN che in ogni caso rimane lo stesso.

Relativamente ai pazienti già in trattamento al momento della genericazione vi è l'invito a passare al farmaco equivalente, ma la valutazione dell'opportunità di questo cambiamento può essere più complessa, in quanto più strettamente legata alle caratteristiche cliniche del paziente ed alle peculiarità farmacologiche della molecola (SIF, 2010).

In generale, le analisi sul rapporto costo-efficacia di questa scelta mostrano risultati favorevoli all'uso dei farmaci equivalenti rispetto ai farmaci branded (Remak et al, 2005; Gawron et al, 2014). Questo vale anche per gli IPP (Motola, De Ponti, 2006).

A confortare ulteriormente questa affermazione, recenti valutazioni nel contesto della medicina generale italiana non hanno riportato differenze sostanziali nei livelli di aderenza al trattamento con le due tipologie di IPP (SIMG, 2014): questa osservazione supporta la tesi che i pazienti non subiscano maggiori effetti collaterali, né sperimentino una minore efficacia.

L'obiettivo dell'analisi di questo approfondimento è quello di valutare l'utilizzo dei singoli IPP in Toscana prima e dopo la scadenza dei relativi brevetti.

Metodi

Considerando i cinque IPP attualmente in commercio in Italia come farmaci equivalenti (pantoprazolo, omeprazolo, lansoprazolo, esomeprazolo e rabeprazolo), sono state calcolate la prevalenza d'uso ed i volumi di consumo (DDD per 1.000 abitanti/die) trimestrali tra il 2004 e il 2014, mettendo in evidenza il trimestre corrispondente alla scadenza brevettuale di ciascuna molecola. Il numero di abitanti (denominatore) è la popolazione registrata nell'anagrafe assistibili al primo gennaio del relativo anno.

Inoltre, i soggetti utilizzatori di IPP in ciascun anno dal 2006 al 2014 sono stati suddivisi a seconda della prima molecola utilizzata nell'anno e sono state rappresentate le percentuali di ciascuna categoria. I pazienti sono stati suddivisi tra "nuovi utilizzatori", cioè senza dispensazione di IPP nei 365 giorni precedenti alla prima prescrizione nell'anno in studio, e "soggetti già in trattamento", cioè già in terapia nell'anno precedente.

È stato infine valutato, seguendo i pazienti per 365 giorni dalla prima prescrizione dell'anno (escludendo quindi l'anno 2014), il numero di utilizzatori

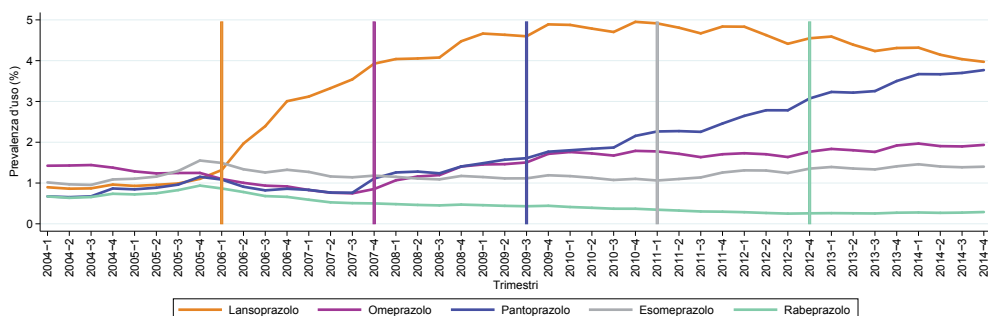
- di soli IPP ancora coperti da brevetto
- di soli IPP privi di brevetto
- switcher da IPP coperto a libero da brevetto, ossia soggetti che, nel corso del medesimo anno, hanno una prescrizione di IPP coperto da brevetto e, successivamente, di un IPP senza brevetto
- switcher da IPP senza a IPP con brevetto

Anche qui i pazienti sono stati divisi in nuovi utilizzatori e soggetti già in trattamento.

Risultati

In **Figura 3.1** è riportata la prevalenza d'uso in Toscana dei diversi IPP in commercio in Italia in funzione della data di scadenza brevettuale (linee verticali) del rispettivo farmaco branded di riferimento. Nel corso dei primi semestri in analisi le prevalenze d'uso dei diversi IPP non mostrano differenze particolari, oscillando tra lo 0,5 e l'1,5%, con un lieve picco dell'esomeprazolo. Per contro, con la scadenza brevettuale del lansoprazolo (febbraio 2006) e quindi la disponibilità del farmaco equivalente per questa molecola, si osserva un sensibile aumento degli utilizzatori prevalenti di lansoprazolo che resta superiore agli altri IPP, le cui prevalenze d'uso mostrano invece un andamento decrescente nei trimestri successivi. Al momento della scadenza del brevetto di pantoprazolo e omeprazolo (ottobre e novembre 2007, rispettivamente), anche gli utilizzatori di queste due molecole mostrano un incremento, anche se meno repentino e intenso rispetto al lansoprazolo. Anche alla scadenza della quarta molecola, l'esomeprazolo (aprile 2011) si osserva un incremento dei suoi utilizzatori, sebbene molto modesto. Gli utilizzatori dell'ultima molecola a scadere, il rabeprazolo, continuano a decrescere anche dopo la genericazione.

Figura 3.1
Prevalenza d'uso delle cinque molecole di IPP – Periodo 2004-2014*



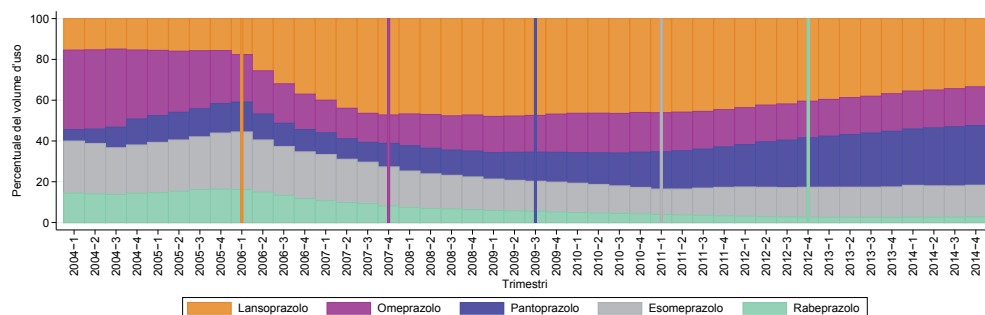
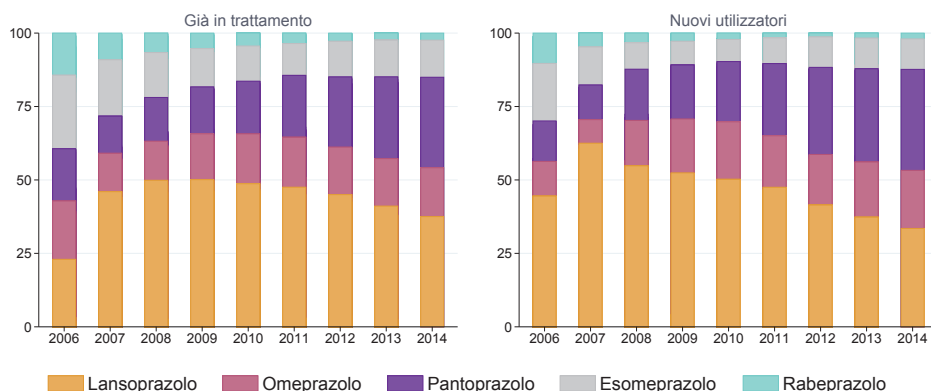
*I diversi periodi di scadenza dei brevetti sono indicati dalle linee verticali del colore corrispondente.

Questi risultati sono confermati valutando i volumi di prescrizioni, espressi come DDD per 1.000 abitanti/die come riportato in **Figura 3.2**.

Abbiamo poi considerato i nuovi utilizzatori (soggetti senza prescrizione di IPP nell'anno precedente) e i soggetti già in trattamento di IPP dal 2006 al 2014. Si osserva per quasi tutte le molecole, ad eccezione del rabeprazolo, un aumento della percentuale di utilizzo a seguito della genericazione (**Figura 3.3**).

Figura 3.2**Percentuale delle DDD per 1.000 abitanti/die delle cinque molecole di IPP - Periodo 2004-2014***

*I diversi momenti di scadenza dei brevetti sono indicati dalle linee verticali del colore corrispondente.

**Figura 3.3****Soggetti utilizzatori di IPP in ciascun anno, divisi a seconda di quale farmaco hanno utilizzato per primo nell'anno stesso – Periodo 2006-2014***

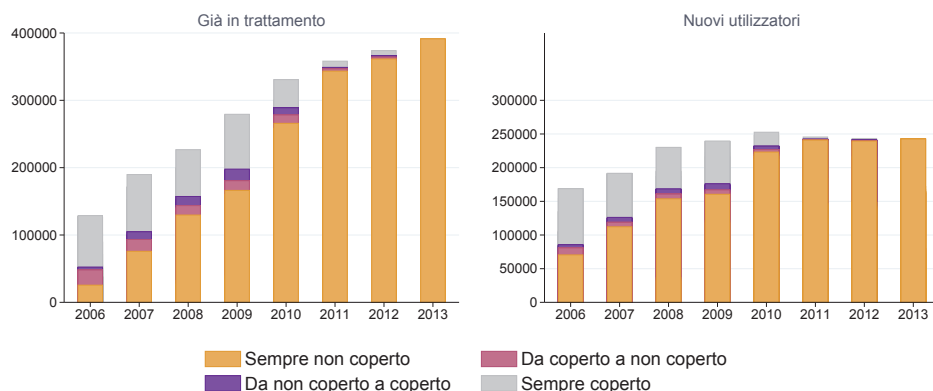
Fonte: SPF – FED e Anagrafe

*A sinistra i soli pazienti che già utilizzavano IPP nell'anno precedente, a destra i soli nuovi utilizzatori.

Interessante è la valutazione dei livelli di switching, del passaggio dal trattamento con un IPP branded a quello con equivalente e viceversa, negli utilizzatori di IPP, già in trattamento o nuovi (**Figura 3.4**). Qui abbiamo seguito gli utilizzatori per 365 giorni a partire dalla prima prescrizione dell'anno, abbiamo classificato le molecole in “branded” o “equivalenti”, a seconda che nel corso dell'anno fossero ancora coperte da brevetto oppure no. Ciò che si osserva per entrambi i sottogruppi è un aumento della prescrizione degli equivalenti nel corso degli anni ed una riduzione dei branded così come degli

switcher da equivalente a branded. Tuttavia anche tra i nuovi utilizzatori persiste fino al 2010 una quantità non trascurabile di soggetti (nell'ordine delle decine di migliaia) che cominciano la terapia con un farmaco branded. Contemporaneamente si osserva una piccola quota di switcher tra le due tipologie, principalmente da branded a equivalente.

Figura 3.4
Numero di soggetti utilizzatori, suddivisi per tipologia di switching – Periodo 2006-2014*



Fonte: SPF – FED e Anagrafe

*Le molecole sono state classificate come “coperte da brevetto” nell'anno se sono rimaste coperte da brevetto almeno per dieci mesi. A sinistra i soli pazienti che già utilizzavano IPP nell'anno precedente, a destra i soli nuovi utilizzatori.

Commento

Questi risultati presentano degli elementi di discussione rilevanti. Come indicato nell'introduzione, non vi sono evidenze che dimostrino un profilo di efficacia significativamente diverso tra gli IPP disponibili sul mercato italiano (Vergara et al, 2003; FCR, 2013). La prescrivibilità, e quindi la dispensazione di questi farmaci, è perciò guidata da fattori che dipendono dall'attenzione del medico nel considerare l'efficacia ed accettabilità del farmaco nei soggetti già trattati, dal ruolo del farmacista nel consigliare un farmaco meno costoso ma equivalente dal punto di vista terapeutico, e dalla tendenza del paziente all'accettare un trattamento con una “nuova” terapia, anche alla luce dell'importo addizionale a suo carico qualora rimanga fedele al farmaco già utilizzato. Ciò è particolarmente evidente nella quantificazione degli switcher. Infatti, presso gli utilizzatori già in trattamento, un'importante presenza di utilizzatori di branded può essere interpretata come riconducibile ad uso consolidato del farmaco da parte del paziente e quindi una maggiore tendenza a mantenere la terapia da parte del medico (come spesso richiesto anche dal paziente). Invece, il fatto che il numero di nuovi utilizzatori di farmaco branded abbia continuato, per alcuni anni, a mantenersi importante, nonostante l'assenza di evidenze di efficacia sfavorevoli per i farmaci

equivalenti, risulta essere un fenomeno più difficile da interpretare come comportamento prescrittivo appropriato.

Un caso particolarmente interessante è rappresentato dall'aumento degli utilizzatori di esomeprazolo, osservato in concomitanza della riduzione degli utilizzatori di omeprazolo nel periodo immediatamente antecedente alla scadenza del brevetto di quest'ultimo. Essendo le due molecole commercializzate dalla stessa azienda farmaceutica, come spiegazione di questi risultati si potrebbe ipotizzare una strategia aziendale per cui la promozione presso i medici dell'omeprazolo, la cui scadenza di brevetto era già prossima, sia stata ridotta in favore dell'esomeprazolo.

In generale, i risultati ottenuti da questo approfondimento possono essere considerati confortanti mostrando come, in Toscana, a seguito della scadenza brevettuale del primo IPP (lansoprazolo), la prevalenza d'uso di questi farmaci abbia subito un sensibile incremento, dapprima trainato dal solo lansoprazolo e successivamente anche dagli altri IPP a brevetto scaduto. Complessivamente i volumi di prescrizione di questi farmaci si sono concentrati sulle molecole a basso costo, garantendo, a parità di efficacia di trattamento, un effetto positivo sulla spesa farmaceutica.