

Il farmaco equivalente nella pratica clinica. I risultati di una *survey* in area cardiovascolare presso cooperative di Medici di Medicina Generale

Aronica Alberto¹, Colombo Giorgio L.^{2,3}, Di Matteo Sergio³, Visconti Marco¹ e il gruppo di ricerca MySearch, Co.S - Consorzio Sanità¹

¹Consorzio Sanità - COS, www.cos.it

²Università degli Studi di Pavia, Facoltà di Farmacia

³S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano, Italy

ABSTRACT

Introduzione: L'ingresso dei farmaci generici (equivalenti) nel mercato farmaceutico mondiale è un fenomeno di notevole interesse in termini economico-sociali. Tuttavia appare ancora limitata la documentazione scientifica in Italia a supporto dei potenziali benefici clinici ed economici di un impiego crescente in pratica clinica dei farmaci generici (branded e unbranded).

Obiettivo del lavoro: L'obiettivo del presente lavoro è stato quello di raccogliere, in modo consecutivo per due semestri di osservazione (2010 e 2011), le variabili cliniche e strumentali comunemente correlate all'area cardiovascolare e metabolica unite a quelle consistenti con la diagnosi della stessa, di pazienti assistiti presso un gruppo di ricercatori Medici di Medicina Generale - MMG. Questo al fine di valutare in pratica clinica eventuali differenze di outcome clinico ed economico tra farmaci con il brevetto (In patent) vs. farmaci a brevetto scaduto (Off patent) ed all'interno dell'Off patent fra brand ed unbranded.

Materiali e metodi: 50 MMG ricercatori, aderenti all'area-ricerca "MySearch" del Consorzio Sanità - Co.S, nell'arco di 18 mesi lavorativi (nei periodi da gennaio 2010 a giugno 2010 e da gennaio 2011 a giugno 2011) hanno arruolato 613 pazienti che si sono rivolti all'ambulatorio, utilizzatori di statine ad entrambe le rilevazioni, ed affetti da patologia cardiovascolare e metabolica (CCV e DM). Per individuare le eventuali differenze statisticamente significative tra il gruppo dei pazienti trattati con farmaco In patent e quello degli Off patent e tra il sottogruppo Off patent Brand vs. generico puro è stato impiegato il test χ^2 che si basa sulla statistica di chiquadro e sulla sua relativa distribuzione di probabilità; il livello di significatività considerato è stato quello convenzionale dello 0,05%.

Risultati: Tra i gruppi di pazienti all'arruolamento (farmaci In patent vs. farmaci Off patent) e nel sottogruppo Off patent brand vs. generico puro, non si riscontrano differenze statisticamente significative per età, per sesso e per diagnosi principale. Dopo sei mesi di osservazione non si rilevano nei gruppi di osservazione differenze statisticamente significative negli esiti clinici; questo sia nel gruppo dei pazienti trattati con farmaco In patent vs. Off patent che nel confronto diretto tra pazienti trattati con Off patent Brand vs. generico puro. Le principali variabili cliniche impiegate in medicina

generale nel controllo e monitoraggio dei pazienti non appaiono diverse in funzione della tipologia di trattamento somministrato nei gruppi di osservazione.

Conclusioni: La sostanziale sovrapposibilità dei parametri clinici all'arruolamento e al termine del periodo di osservazione suggerisce che l'impiego esclusivo di farmaci Off patent in medicina generale avrebbe consentito un risparmio del 38% dei costi complessivi a carico del SSN, aumentando potenzialmente il numero di pazienti trattati, senza sostanziali modifiche degli indicatori di esito clinico. L'impiego di farmaci generici puri avrebbe inoltre consentito un ulteriore risparmio di spesa a carico del cittadino. Alla luce dell'analisi proposta, il farmaco generico puro appare un'opportunità terapeutica di elezione in funzione degli esiti clinici e delle ricadute economiche sia per il SSN sia per il cittadino.

Key words: Costs and Cost Analysis; Drug Costs, Generic drug; Economics, Pharmaceutical; General Medicine

INTRODUZIONE

L'ingresso dei farmaci equivalenti (o generici) nel mercato farmaceutico mondiale è un fenomeno di notevole interesse in termini economico-sociali, che ha modificato significativamente sia le strategie aziendali, sia i comportamenti di tutti gli attori coinvolti nella spesa sanitaria e nella prescrizione dei farmaci (Davit et al 2009; Puig-Junoy, 2010). Il passaggio dalla specialità coperta da brevetto (*In patent*), prodotta e commercializzata praticamente dalla sola azienda farmaceutica innovatrice, al farmaco equivalente (*Off patent*, a brevetto scaduto), prodotto potenzialmente da un numero illimitato di imprese, ha cambiato infatti la struttura del mercato di riferimento (Simoens, 2008). La presenza del mercato competitivo dei farmaci generici ha permesso di ridurre alla scadenza del brevetto del 40-60% circa il prezzo dei farmaci rispetto al prezzo precedente alla scadenza di brevetto (OSMED, vari anni). Come noto, il farmaco equivalente è un medicinale a base di uno o più principi attivi, prodotto industrialmente, non protetto da brevetto o da certificato protettivo complementare, identificato dalla denominazione comune internazionale del principio attivo o, in mancanza di questa, dalla denominazione scientifica del medicinale, seguita dal nome del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (A.I.C.), che sia bioequivalente rispetto ad una specialità medicinale già autorizzata con la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche (Peters et al 2009).

I farmaci *Off patent* (a brevetto scaduto) rappresentano ad oggi in Italia quasi la metà del consumo territoriale e circa il 28% della spesa, anche se la maggiore prescrizione si concentra ancora sui prodotti *branded* (a marchio commerciale) a differenza di quanto avviene in altri Paesi europei dove si privilegia il farmaco equivalente puro (*unbranded*). Il percorso che ha portato a queste quote di mercato dal 2000 a oggi testimonia un lento sviluppo del mercato, che aumenterà progressivamente nei prossimi anni di fronte a nuove scadenze brevettuali. Tra i farmaci Off patent, i farmaci equivalenti puri (*unbranded*) in Italia sono tuttavia ancora un mercato relativamente minore (12% circa a quantità e il 6% della spesa) se ci confrontiamo con altri Paesi

europei, dove rappresentano ormai a quantità il 60% - 80% del mercato e il 30- 40% della spesa (Assogenerici, vari anni). Esiste infatti un'importante letteratura clinica di supporto alla piena sostituibilità tra farmaco equivalente vs. brand nelle patologie cardiovascolari (Simoens, 2007, Kesselheim et al 2008; Atar et al 2009). Esiste però una scarsa documentazione scientifica in Italia sui costi sanitari e sociali e sugli *outcomes* in pratica clinica conseguenti alla sostituzione del trattamento con farmaci equivalenti che determina nella classe medica e nei pazienti ancora una certa diffidenza vs. le potenzialità dei farmaci generici. La presenza di una quota rilevante del mercato dei farmaci equivalenti puri (*unbranded*) è tuttavia una condizione necessaria affinché la concorrenza di prezzo nel settore si possa dispiegare e le aziende alla scadenza brevettuale inizino a competere sul prezzo con forti riduzioni e con contemporanei benefici per il sistema sanitario pubblico (Lexchin, 2004).

Il Consorzio sanità (Co.S S.c.a.r.l.) è un Consorzio Nazionale di Cooperative di medici di famiglia, distribuite in tutta Italia, che ha come oggetto sociale quello di produrre per i loro soci (coop di MMG) servizi di varia natura (info-telematici, organizzativi, di acquisto beni e strumenti, servizi consulenziali su temi fiscali, giuridici ecc.) utili all'acquisizione in forma mutualistica dei fattori di produzione necessari all'esercizio della professione medica. Nucleo centrale di queste Cooperative è il Presidio Territoriale (PTMG) dove operano MMG stabili e dove vengono accentrati i servizi diagnostici territoriali per gli assistiti di tutti i medici presenti in quel territorio. Il Presidio Territoriale ospita anche la continuità assistenziale – CA (ex Guardia Medica), che garantisce attraverso i MMG e quelli di CA un punto di primo soccorso operativo 24 ore su 24. Il Presidio territoriale diviene inoltre la sede degli ambulatori per patologia dove, a cadenze predefinite, i soggetti affetti da malattie cronico-degenerative (diabete, ipertensione, BPCO, cardiopatia) vengono seguiti secondo protocolli diagnostico-terapeutici (PDTA) condivisi in co-presenza del MMG e dello specialista, nella logica dell'EBM e della medicina di iniziativa.

Alla luce della propria evoluzione il Co.S ha istituito una specifica area-ricerca, denominata "MySearch", il cui obiettivo prioritario è lo studio di quanto i modelli organizzativi, in primis quello associativo di tipo cooperativo, incidano sulla qualità delle cure. Ogni cooperativa aderente ha quindi selezionato un gruppo di 10 medici-ricercatori dotandoli degli strumenti che consentono la condivisione dei dati dei singoli MMG aderenti all'area-ricerca "MySearch". I ricercatori inviano al DBase "MySearch" i dati clinici prescrittivi e diagnostici che stanno realizzando, così come mappe epidemiologiche territoriali dinamiche che sono accessibili alla consultazione da parte dei soci Co.S., delle istituzioni scientifiche e di ASL e Regioni che potranno utilizzarle ai fini programmatici e assistenziali dei propri cittadini.

MATERIALI E METODI

L'obiettivo del presente lavoro è stato quello di raccogliere in modo consecutivo per i primi due semestri in due anni di osservazione, all'interno della popolazione di pazienti assistita presso il gruppo di ricercatori "MySearch", le variabili cliniche

e strumentali comunemente correlate all'area cardiovascolare e metabolica, unite a quelle consistenti con la diagnosi della stessa, al fine di valutare in pratica clinica eventuali differenze di *outcomes* clinico ed economico tra farmaci con il brevetto (In patent) vs. farmaci Off patent (*branded* – a marchio commerciale o *unbranded* - generico puro).

Il presente lavoro è stato condotto presso gli ambulatori di 50 Medici di Medicina Generale - MMG, iscritti al Consorzio Sanità italiano e aderenti all'area-ricerca "MySearch", per 2 semestri complessivi in un intervallo temporale di 18 mesi lavorativi (nei periodi da gennaio 2010 a giugno 2010 e da gennaio 2011 a giugno 2011). I professionisti che hanno aderito a questo progetto hanno arruolato nello studio (previo consenso informato) un minimo di 10 pazienti consecutivi che si sono rivolti presso l'ambulatorio, utilizzatori di statine ad entrambe le rilevazioni, ed affetti da patologia all'area cardiovascolare e metabolica (CCV), ossia HBP (*high blood pressure*), CHD (*Coronary heart disease*), stroke e DM (diabete mellito).

I centri d'arruolamento sono situati a: Milano (cooperativa CMMC), Lecco (cooperativa COSMA), Varese (cooperativa COSMA 2000), Vittoria (Coop Vittoria RG), Lugo di Romagna (cooperativa Medicina Futura).

I dati di ogni paziente sono stati registrati nella Cartella Clinica Elettronica (CCE) abitualmente in uso al medico nella quotidiana attività di studio, nel campione in oggetto: Koinè2 e Millewin. Nel corso della visita medica all'arruolamento di ogni paziente sono state rilevate le variabili cliniche e strumentali: pressione arteriosa, colesterolo, glicemia, microalbuminuria, creatina, e GFR (*glomerular filtration rate*). Periodicamente i medici hanno inviato i dati al portale "MySearch" attraverso uno strumento, denominato OSM-Connector®, in grado di uniformare in un unico tracciato i dati provenienti da CCE diverse e di inviarli attraverso tunnel VPN criptato al dbase centralizzato. Il portale MySearch ha consentito tra l'altro sia al singolo medico, sia al gruppo di appartenenza, attività di self audit rispetto ai dati inseriti. (<http://mysearch.cos.it>)

Il presente lavoro è stato condotto seguendo le linee guida del Ministero della Salute – circolare n. 6 del 2.09.02 – GU n. 214 del 12.09.02, facendo in modo che la prescrizione del farmaco avvenisse all'interno delle indicazioni registrate, l'assegnazione dei pazienti a ciascuna strategia terapeutica seguisse la normale pratica medica e non fosse decisa in anticipo in base a un protocollo, che la prescrizione di un farmaco fosse chiaramente separata dalla decisione di arruolare o meno i pazienti nello studio ed infine che non si effettuassero procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive.

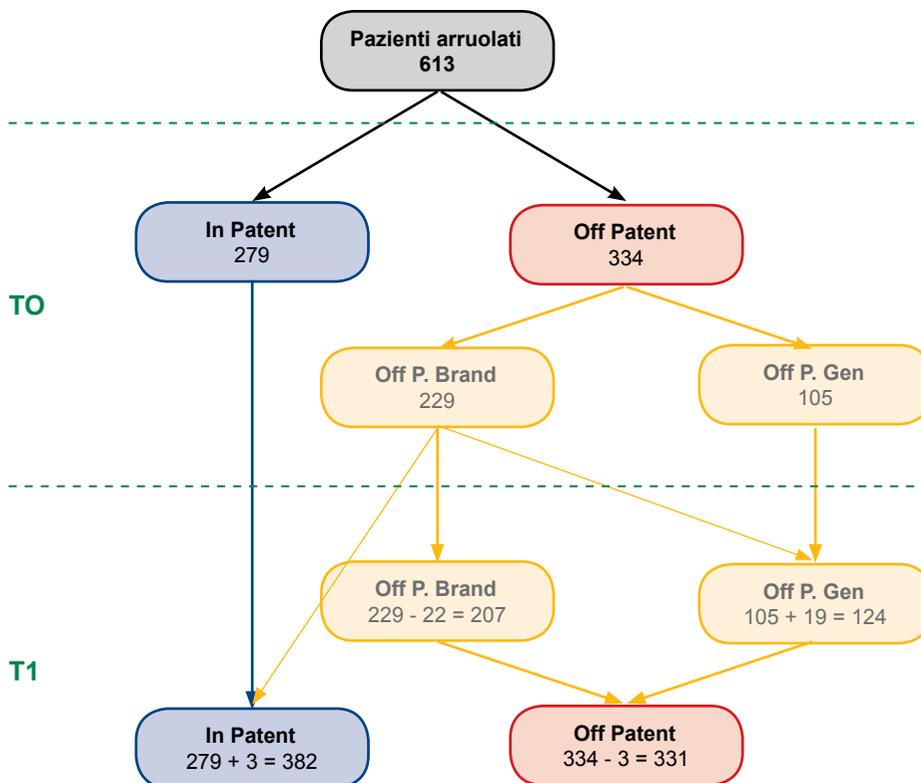
Per cogliere le eventuali differenze statisticamente significative tra il gruppo dei pazienti trattati con farmaco In patent e quello degli Off patent (brand vs. generico puro) è stato impiegato il test χ^2 che si basa sulla statistica di chiquadro e sulla sua relativa distribuzione di probabilità; il livello di significatività considerato è quello convenzionale dello 0,05%.

RISULTATI

In **Figura 1** è riportato l'andamento dei pazienti nell'arco delle due rilevazioni temporali; è specificata anche la distinzione in Off patent brand e Off patent generico. In **Tabella 1 e 2** sono invece mostrati i dati anagrafici e le caratteristiche generali della popolazione arruolata che include complessivamente pazienti di età media superiore a 55 anni di cui il 53% maschi. Sia per le fasce di età considerate che per il genere non si riscontrano differenze statisticamente significative tra i diversi gruppi di pazienti oggetto di indagine. Sempre in **Tabella 1 e 2** è possibile osservare la stratificazione dei pazienti in funzione della diagnosi principale. L'HBP è la maggiormente rappresentata con il 77% dei pazienti, seguita da DM (30%), CHD (20%) ed Stroke (6%); dalle percentuali riportate emerge con evidenza la presenza nei pazienti di contemporaneità di più diagnosi. I pazienti considerati nei diversi gruppi non presentano però differenze statisticamente significative in funzione della diagnosi principale.

La **Tabella 3** valuta invece le caratteristiche cliniche dei pazienti arruolati sia al Tempo 0 – (1° semestre 2010) sia al Tempo 1 – (1° semestre 2011). Le caratteristiche non sembrano discriminare i pazienti al trattamento nei gruppi In patent vs. Off patent, infatti i due gruppi risultano essere diversi statisticamente solo per quanto riguarda la microalbuminuria. In **Tabella 4** viene effettuato il confronto tra il gruppo dei pazienti trattati con farmaco a brevetto scaduto (Off patent) suddividendo tra Branded (a mar-

Figura 1 Numero dei pazienti e andamento nell'arco delle due rilevazioni.
Confronto tra farmaci in patent e farmaci Off patent (brand e generico puro).



chio) vs. Unbranded (generico puro). Anche in questo caso non si osservano differenze statisticamente significative tra le principali variabili cliniche oggetto di rilevazione tra i due gruppi; questo dato supporta ancora una volta che in pratica clinica nei pazienti trattati con i farmaci a brevetto scaduto (Off Patent) non ci sono differenze significative cliniche tra Off Patent brand e Off Patent puri.

La **Tabella 5** analizza infine la spesa conseguente all'uso di statine da parte dei pazienti con patologia cardiovascolare. I costi associati alle diverse strategie permettono di ricavare la stima del costo per il Servizio Sanitario Nazionale dei 613 pazienti trattati dai MMG partecipanti allo studio. La spesa complessiva, per ciascun semestre, dunque per 12 mesi di trattamento con statine, è risultata complessivamente nel gruppo osservato pari a 176.000 euro.

Tabella 1 Caratteristiche dei pazienti arruolati al tempo 0 (1° sem. 2010)

	I sem 2010									
	In Patent		Off P. Brand		Off P. Gen.		Off Patent		Totale	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
M	139	50%	134	59%	52	50%	186	56%	325	53%
F	140	50%	95	41%	53	50%	148	44%	288	47%
Eta` <45	1	0%	2	1%	1	1%	3	1%	4	1%
Eta` 45-54	12	4%	9	4%	2	2%	11	3%	23	4%
Eta` 55-74	138	49%	118	52%	61	58%	179	54%	317	52%
Eta` >74	128	46%	100	44%	41	39%	141	42%	269	44%
HBP	224	80%	158	69%	93	89%	251	75%	475	77%
CHD	63	23%	48	21%	14	13%	62	19%	125	20%
STROKE	16	6%	12	5%	11	10%	23	7%	39	6%
DM	92	33%	55	24%	34	32%	89	27%	181	30%
Tot	279	100%	229	100%	105	100%	334	100%	613	100%

Tabella 2 Caratteristiche dei pazienti arruolati al tempo 1 (1° sem. 2011)

	I sem 2011									
	In Patent		Off P. Brand		Off P. Gen.		Off Patent		Totale	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
M	142	50%	114	55%	69	56%	183	55%	325	53%
F	140	50%	93	45%	55	44%	148	45%	288	47%
Eta` <45	0	0%	2	1%	2	2%	4	1%	4	1%
Eta` 45-54	12	4%	6	3%	5	4%	11	3%	23	4%
Eta` 55-74	145	51%	106	51%	66	53%	172	52%	317	52%
Eta` >74	125	44%	93	45%	51	41%	144	44%	269	44%
HBP	268	95%	184	89%	121	98%	305	92%	573	93%
CHD	74	26%	56	27%	18	15%	74	22%	148	24%
STROKE	22	8%	21	10%	16	13%	37	11%	59	10%
DM	103	37%	74	36%	42	34%	116	35%	219	36%
Tot	282	100%	207	100%	124	100%	331	100%	613	100%

Considerando che i dati di *outcomes* nella pratica clinica tra i due gruppi di pazienti sono risultati sostanzialmente sovrapponibili, nonostante non ci fossero differenze di gravità all'arruolamento, è possibile effettuare sulla base dei dati osservati alcune simulazioni di ordine farmaco-economico: ad esempio, qualora si fosse scelto di trattare tutti i pazienti, in via esclusiva, con farmaci Off patent, la spesa complessiva a carico del SSN sarebbe stata di circa 110.000 euro, con conseguente risparmio del 38% dei costi complessivi. Questo equivale ad affermare, che data la omogeneità nei dati di *outcomes*, a parità di spesa sostenuta dal SSN si sarebbero potuti trattare con statine complessivamente 983 pazienti, ossia 370 pazienti aggiuntivi spostando la spesa a favore di farmaci a brevetto scaduto (*branded* e *unbranded*).

DISCUSSIONE

Dal lato socio-economico il farmaco a brevetto scaduto (Off patent *branded* e *unbranded*) è uno strumento di grande utilità, che porta ad ottenere la medesima efficacia terapeutica, migliorando però l'impatto sui payers (ossia sui ns. sistemi sanitari - SSN). I farmaci Off patent (a brevetto scaduto) rappresentano ad oggi in Italia quasi la metà del consumo territoriale e circa il 28% della spesa, anche se la maggiore prescrizione si concentra ancora sui prodotti Off patent *branded* (OSMED, vari anni) a differenza di quanto avviene in altri Paesi europei dove si privilegia il farmaco equivalente puro

Tabella 3 Risultati indicatori di esito intermedio: confronto in Patent vs. Off Patent

Area cardiovascolare e metabolica	Periodo					
	I sem 2010			I sem 2011		
	Numero Pazienti					
CCV (HBP - CHD - STROKE - DM)	In Patent	Off Patent	p	In Patent	Off Patent	p
PA sis 120-140	55	60	0,98	68	74	0,69
PA sis 141-160	21	22		25	35	
PA sis mag 160	5	6		8	8	
PA dia 80-89	29	43	0,68	45	56	0,06
PA dia 90-99	5	7		14	9	
PA dia mag 100	5	2		0	4	
Col. Tot min 201	97	104	0,81	87	96	0,66
Col. Tot mag 200	34	39		32	40	
Col. HDL min 31	1	2	0,61	4	6	0,63
Col. HDL mag 30	127	136		117	128	
Glicemia min 126	91	108	0,44	95	110	0,77
Glicemia mag 125	47	46		31	39	
Microalbuminuria min 31	51	60	0,01	55	58	0,9
Microalbuminuria mag 30	12	3		13	13	
Creatinina min 1.6	105	110	0,89	103	121	0,72
Creatinina mag 1.5	8	9		11	15	
eGFR min 61	64	63	0,62	61	73	0,9
eGFR mag 60	48	54		51	59	

(unbranded) (AIFA, 2010). Purtroppo tra gli operatori sanitari ed i pazienti esiste ancora una grande diffidenza nell'uso dei farmaci equivalenti che porta il nostro Paese ad essere nelle ultime posizioni, tra le nazioni europee, per utilizzo di questo strumento clinico considerato dall'OMS "strumento fondamentale per garantire appropriatezza ed eticità delle cure" (Dylst et al 2011).

Tabella 4 Risultati indicatori di esito intermedio: confronto Off Patent Brand vs. Off Patent generici

Area cardiovascolare e metabolica	Periodo					
	I sem 2010			I sem 2011		
	Numero Pazienti					
CCV (HBP - CHD - STROKE - DM)	Off P. Brand	Off P. Gen.	p	Off P. Brand	Off P. Gen.	p
PA sis 120-140	36	24	0,46	48	26	0,74
PA sis 141-160	15	7		20	15	
PA sis mag 160	5	1		5	3	
PA dia 80-89	29	14	0,40	36	20	0,91
PA dia 90-99	6	1		6	3	
PA dia mag 100	2	0		3	1	
Col. Tot min 201	71	33	0,30	64	32	0,07
Col. Tot mag 200	23	16		20	20	
Col. HDL min 31	1	1	0,68	3	3	0,51
Col. HDL mag 30	87	49		81	47	
Glicemia min 126	73	35	0,77	72	38	0,20
Glicemia mag 125	30	16		21	18	
Microalbuminuria min 31	41	19	0,95	37	21	0,50
Microalbuminuria mag 30	2	1		7	6	
Creatinina min 1.6	71	39	0,90	70	51	0,25
Creatinina mag 1.5	6	3		11	4	
eGFR min 61	41	22	0,86	44	29	0,92
eGFR mag 60	36	18		35	24	

Tabella 5 Risultati: analisi dei costi e considerazioni farmaco-economiche

	I sem 2010			I sem 2011			12 mesi
	In Patent	Off Patent	TOTALE	In Patent	Off Patent	TOTALE	TOTALE
Totale pazienti	279	334	613	282	331	613	
Giorni trattamento	180			180			
Costo trattamento per DDD (statine)	€ 1,16	€ 0,50		€ 1,16	€ 0,50		
Costo a carico del SSN	€ 58.255,20	€ 30.060,00	€ 88.315,20	€ 58.881,60	€ 29.790,00	€ 88.671,60	€ 176.986,80
Potenziale spesa per il SSN (100% farmaci off patent)			€ 55.170,00			€ 55.170,00	€ 110.340,00
Potenziale risparmio per il SSN (100% farmaci off patent)			€ 33.145,20			€ 33.501,60	€ 66.646,80

Nel lavoro proposto si sono voluti analizzare due gruppi di pazienti con patologie cardiovascolari e metaboliche, consumatori di statine, al fine di valutare eventuali differenze negli esiti clinici tali da giustificare l'impiego di farmaci In patent vs. farmaci Off patent e tra questi confrontare gli Off patent branded vs. gli Off patent unbranded (generici puri). I dati di outcome nella pratica clinica reale tra i due gruppi di pazienti sono risultati sostanzialmente sovrapponibili, nonostante non ci fossero differenze di gravità all'arruolamento. Gli indicatori di outcomes orientati al paziente utilizzati nel presente lavoro ci hanno inoltre permesso di identificare eventuali forme di non appropriatezza, quantificare l'allontanamento dagli standards terapeutici e, se necessario, ridefinire i criteri di allocazione delle risorse. In particolare, lo spostamento della spesa a favore di farmaci Off patent avrebbe determinato un risparmio del 38% dei costi complessivi a carico del SSN. Questo equivale ad affermare che, data la omogeneità nei dati di outcomes, a parità di spesa sostenuta dal SSN si sarebbero potuti trattare con statine 370 pazienti aggiuntivi spostando in via esclusiva la spesa a favore di farmaci a brevetto scaduto (branded e unbranded) e mantenendo lo stesso livello di spesa sanitaria. Il risparmio di costo derivante dall'impiego maggiore di farmaci a brevetto scaduto verrebbe ulteriormente amplificato considerando anche l'elemento di compartecipazione alla spesa da parte del paziente. In Italia, tramite il meccanismo del prezzo di riferimento, la differenza di prezzo tra il farmaco Off patent Brand e i farmaci Off patent unbrandend sono a carico del cittadino. Purtroppo in questo lavoro non è stato possibile calcolare questo ulteriore risparmio di spesa a favore del cittadino in quanto nei 18 mesi di rilevazione si sono modificati i prezzi dei farmaci, con conseguente difficoltà nella rilevazione del dato aggregato. Tuttavia questo elemento di spesa ulteriore a carico del cittadino per effetto di una prescrizione maggiore di farmaci Off patent branded verso i generici puri non è un fenomeno neutro nella clinica dei pazienti. E' ormai consolidata l'evidenza che nei pazienti in trattamento per la prevenzione del rischio cardiovascolare l'aderenza alle terapie è un fattore fondamentale per l'efficacia del trattamento (Cramer et al 1995). Infatti nel trattamento di molte condizioni patologiche croniche, come l'iperlipidemia o l'ipertensione, esiste un notevole divario tra le raccomandazioni evidence-based e la pratica clinica corrente (Mazzaglia et al 2009; Caetano et al 2006). E' stata confrontata da molti lavori l'aderenza dei pazienti con l'incidenza a lungo termine di eventi cardiovascolari acuti: solo il gruppo di pazienti maggiormente aderenti alla terapia ha riportato un rischio significativamente più basso di eventi cardiovascolari acuti rispetto al gruppo basso aderente (Di Matteo et al 2002; Hess et al 2006; Sabate et al 2003).

Studi riferiti al contesto degli Stati Uniti fanno emergere in modo abbastanza chiaro che la quota sui farmaci a carico del cittadino (ticket) può concorrere ad una aderenza non ottimale alle terapie farmacologiche e persino alla loro cessazione. Nei lavori di Roblin et al 2005 e di Ellis et al 2004 è stata analizzata l'aderenza alla terapia in funzione dei livelli di compartecipazione alla spesa da parte dei pazienti. Nel lavoro di Ellis, mantenendo il ticket per il paziente invariato o pari a zero a 2 anni di trattamento, più del 70% dei pazienti rimane ancora in terapia con statine, mentre a ticket mensili superiori a 20 dollari (14.60 euro) corrisponde l'aderenza alla terapia solo per meno del 30% dei pazienti originariamente in trattamento sempre con statine. Lo stesso concetto si verifica

per gli ipoglicemizzanti orali dove l'aumento di compartecipazione alla spesa intorno ai 10 e 20 dollari (ossia circa euro 7.30 ed euro 14.60) riduce in modo statisticamente significativo la quantità di farmaco assunto giornalmente dal paziente.

Dal punto di vista economico, il maggiore impiego di farmaci generici puri (a brevetto scaduto ossia principio attivo + nome azienda) rispetto a farmaci generici *branded* (sempre a brevetto scaduto ma con nome commerciale) che presentano però una quota a carico del paziente, può rivelarsi una scelta ottimale in un ottica di aderenza alla terapia. In Italia oggi il prezzo di riferimento e la differenza di questo con le specialità a brevetto scaduto *brand* possono far sostenere una spesa al paziente (copayment) tra i 10 e 20 euro mensili a seconda della terapia prescritta (ad esempio una terapia a base di statine + un ace inibitore generico puro vs. una statina generica *branded* + un ace inibitore *branded*). Questi valori sono in linea con quanto emerge dagli studi americani sopra proposti. Si rende pertanto necessario attivare, anche nel contesto italiano, degli studi più approfonditi sul tema dell'aderenza dei pazienti alle terapie croniche, con particolare riferimento ai meccanismi di compartecipazione alla spesa, al fine di valutare, anche per il ns. Paese, la reale e critica non aderenza alla terapie in funzione dell'entità di risorse a carico del paziente, soprattutto alla luce delle necessità urgenti di contenimento della spesa pubblica e del maggiore ricorso nel tempo a farmaci a brevetto scaduto.

Accanto a queste importanti osservazioni, dobbiamo però considerare alcuni limiti presenti in questo lavoro. Innanzitutto le variabili cliniche considerate potrebbero non essere complete per definire il campione di confronto; ad esempio non sono stati considerati la familiarità, la storia clinica del paziente e gli stili di vita. La numerosità campionaria e il tempo di osservazione (18 mesi) potrebbero inoltre essere al momento limitate soprattutto se consideriamo l'importanza delle patologia oggetto di questa rilevazione. Tuttavia il gruppo di ricerca MySearch aderente al Consorzio Sanità (Co.S www.cos.it) ha previsto un'estensione nel tempo di questo lavoro di ricerca con l'ampliamento ulteriore delle variabili cliniche ed economiche oggetto di rilevazione, che sicuramente permetteranno di validare e integrare i risultati presentati in questo primo lavoro. La simulazione farmacoeconomica rende tuttavia ancora più evidente la necessità di proseguire in Italia verso una maggiore incentivazione dell'uso dei farmaci equivalenti; in questo modo si potrebbero raggiungere considerevoli risparmi per il SSN. Questa valutazione dimostra che se l'Italia si allineasse alla media dei Paesi europei avanzati, dove il farmaco generico puro è una realtà consolidata e culturalmente accettata, il SSN si gioverebbe di risorse incrementali non di poco conto, che potrebbero essere destinate al rimborso e all'impiego di terapie innovative. Nel lungo periodo, infatti, l'introduzione di una percentuale crescente nella prescrizione da parte del medico di farmaci equivalenti comporta risparmi diretti e indiretti per il SSN e per il cittadino che, in ultima istanza, libera risorse da investire maggiormente nella ricerca e nell'innovazione.

BIBLIOGRAFIA

- AIFA (DL78 GIUGNO 2010 / Art. 11, comma 7b: Sintesi dei possibili risparmi ottenibili <http://www.agenziafarmaco.it>
- Assogenerici, Associazione Nazionale Industrie Farmaci Generici www.assogenerici.it
- Atar D, Carmena R, Clemmensen P, K-Laflamme A, Wassmann S, Lansberg P, Hobbs R. Clinical review: impact of statin substitution policies on patient outcomes. *Ann Med.* 2009;41(4):242-56.
- Caetano PA, Lam JM, Morgan SG, Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: examples from research on statin and antihypertensive utilization. *Clin Ther* 2006; 28: 1411-1424.
- Cramer JA, Relationship between medication compliance and medical outcomes. *An J Health Syst Pharm* 1995; 52(14 Suppl 3): 527-29.
- Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, Yang Y, Yu Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *LX, Woodcock J. Ann Pharmacother.* 2009 Oct;43(10):1583-97.
- Di Matteo ML, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW, Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care* 2002; 40: 794-811.
- Dylst P, Simoens S Does the market share of generic medicines influence the price level? A European analysis, *Pharmacoeconomics*, 2011; 29 (10): 875 - 882
- Ellis JJ, Erickson SR, Stevenson JG, Bernstein SJ, Stiles RA, Fendrick AM Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations. *J Gen Intern Med.* 2004 Jun; 19(6):638-45
- Gruppo di lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale. Anno 2009. Roma, Luglio 2010, OSMED, AIFA, www.agenziafarmaco.it
- Hess IM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC, Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1280-1288.
- Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudhry NK, Shrank WH. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2008 Dec 3;300(21):2514-26.
- Lexchin J. The effect of generic competition on the price of brand-name drugs. *Health Policy.* 2004 Apr;68(1):47-54.
- Marinelli G.R., Casaroli C., Vita N., Finessi R., Fiorini A., Levato F., Campi A., Foglietta F., Colombo G.L. The Hypertension Project in AIL (Local Supplementary Agreements) between the Italian Federation of Family Doctors (FIMMG) and the Local Health Authority (AUSL) of Ferrara: results of an experience, *Pharmacoeconomics – Italian Research Articles* 2009; 11 (3): 1-9
- Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, Borghi C, Brignoli O, Caputi AP, Cricelli C, Mantovani LG, Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients, *Circulation.* 2009 Oct 20; 120(16):1598-605
- Peters JR, Hixon DR, Conner DP, Davit BM, Catterson DM, Parise CM. Generic drugs: safe, effective, and affordable. *Dermatol Ther.* 2009 May-Jun;22 (3):229-40.
- Puig-Junoy J, Impact of European pharmaceutical price regulation on generic price competition: a review. *Pharmacoeconomics.* 2010;28(8):649-63
- Roblin DW, Platt R, Goodman MJ, Hsu J, Nelson WW, Smith DH, Andrade SE, Soumerai SB Effect of increased cost-sharing on oral hypoglycemic use in five managed care organizations: how much is too much? *Med Care.* 2005 Oct; 43(10):951-9
- Sabate E, Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003.
- Simoens S. Generic medicine pricing in Europe: current issues and future perspective. *J Med Econ.* 2008;11(1):171-5
- Simoens S. International comparison of generic medicine prices. *Curr Med Res Opin.* 2007 Nov;23(11):2647-54.

