

Confronto tra medicinali generici e medicinali branded a brevetto scaduto: studio retrospettivo osservazionale sui dati amministrativi di 5 Aziende Sanitarie Locali in Lombardia

Giorgio L. Colombo^{1,2}, Enrico Agabiti-Rosei³, Alberto Margonato⁴, Claudio Mencacci⁵, Carlo Maurizio Montecucco⁶, Roberto Trevisan⁷

1 Facoltà di Farmacologia, Università degli Studi di Pavia, **2** S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano, **3** Divisione di Medicina e Chirurgia, Spedali Civili, Brescia, **4** Divisione di Cardiologia, Ospedale Universitario San Raffaele, Milano, **5** Dipartimento di Neuroscienze, A.O. Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano, **6** Divisione di Reumatologia, IRCCS Policlinico S. Matteo, Università degli Studi di Pavia, **7** Unità di Diabetologia, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo

Abstract

La documentazione scientifica a supporto dei potenziali benefici clinici ed economici di un impiego crescente in pratica clinica dei farmaci generici è al momento ancora limitata in Italia.

Metodi: Abbiamo confrontato le differenze di outcome tra medicinali generici e medicinali a marchio commerciale a brevetto scaduto (branded) nella pratica clinica reale. Gli outcome sono stati i seguenti: persistenza e compliance alla terapia, mortalità, altro consumo di risorse (ospedalizzazioni, visite specialistiche, altri farmaci) e costi totali. L'analisi retrospettiva è stata sviluppata attraverso l'impiego dei database amministrativi di 5 Aziende Sanitarie Locali (ASL) (Lecco, Bergamo, Pavia, Milano e Milano2) della Regione Lombardia, in Italia. I dati provenienti dalle 5 ASL sono stati aggregati tramite una meta-analisi, fornendo in questo modo un indicatore di stima della differenza media o percentuale fra i due gruppi di confronto (branded vs. generici) e il rispettivo test di significatività. Le aree terapeutiche e i farmaci tracciati sono stati: Diabete: metformina - A10BA02; Ipertensione: amlodipina - C08CA01; Dislipidemia: simvastatina - C10AA01; Psichiatria: sertralina - N06AB06; Cardiologia: propafenone - C01BC03; Osteoporosi: alendronato - M05BA04.

Risultati: Le 5 ASL rappresentano una popolazione di 3.847.004 abitanti. Il campione selezionato è stato di 347,073 pazienti, pari al 9,02% della popolazione, di cui il 67% trattato con farmaci branded a brevetto scaduto (off-patent). L'età media è risultata di 68 anni senza differenze tra i due gruppi. Dopo 34 mesi di osservazione, compliance e persistenza sono risultate a favore dei farmaci generici in tutte le aree terapeutiche, e statisticamente significativi nei gruppi metformina, amlodipina, simvastatina e sertralina. Gli esiti clinici (ospedalizzazioni, mortalità e altri costi sanitari) non hanno evidenziato differenze significative fra i medicinali generici e branded off-patent.

Conclusioni: Il farmaco generico appare anche in Italia un'opportunità terapeutica di elezione in funzione degli esiti clinici e delle ricadute economiche sia per il Servizio Sanitario Nazionale sia per il cittadino, tenendo in considerazione che la differenza di prezzo fra i farmaci branded e generici è completamente a carico del paziente.

Citazione: Colombo GL, Agabiti-Rosei E, Margonato A, Mencacci C, Montecucco CM, et al. (2013) Off-Patent Generic Medicines vs. Off-Patent Brand Medicines for Six Reference Drugs: A Retrospective Claims Data Study from Five Local Healthcare Units in the Lombardy Region of Italy. PLoS ONE 8(12): e82990. doi:10.1371/journal.pone.0082990

Editor: Alberico Catapano, Università degli Studi di Milano

Ricevuto il 5 giugno 2013; **Accettato** l'8 novembre 2013; **Pubblicato** il 18 dicembre 2013

Copyright: © 2013 Colombo et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Sovvenzioni: Il presente lavoro è stato sostenuto da un finanziamento non discrezionale per la formazione da parte di DOC Generici, Milano (Italia). I finanziatori non hanno svolto alcun ruolo nel disegno dello studio, nella raccolta e nell'analisi dei dati, nella decisione di pubblicare né nella preparazione del manoscritto.

Conflitti di interesse: L'autore GLC è anche direttore scientifico di S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano (Italy). Non vi sono brevetti, prodotti in corso di sviluppo o prodotti commercializzati da dichiarare. Questo non modifica l'adesione degli autori a tutte le politiche PLOS ONE sulla condivisione di dati e materiali.

* E-mail: giorgio.colombo@unipv.it

Introduzione

L'ingresso dei farmaci generici nel mercato farmaceutico mondiale ha modificato significativamente sia le strategie aziendali, sia i comportamenti di tutti gli attori coinvolti nella spesa sanitaria e nella prescrizione dei farmaci [1,2]. 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 farmaceutico di riferimento [3].

La presenza del mercato competitivo dei farmaci generici ha permesso infatti in Italia di ridurre del 40-60% circa il prezzo dei farmaci rispetto al prezzo

precedente alla scadenza di brevetto [4,5]. Come noto, il farmaco generico 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 a una specialità medicinale già autorizzata con la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche [6]. 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 generico (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 generici (unbranded) in Italia sono tuttavia ancora un mercato relativamente minore (il 15% circa a quantità e il 7% 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 [7]. Esiste infatti un'importante letteratura clinica di supporto alla piena sostituibilità tra farmaco generico e branded off-patent nelle patologie cardiovascolari [8,9,10,11]. In Italia, però, la documentazione scientifica sui costi sanitari e sociali e sugli outcome in pratica clinica conseguenti alla sostituzione del trattamento con farmaci generici è scarsa, il che determina nella classe medica e nei pazienti ancora una certa diffidenza rispetto alle potenzialità dei farmaci generici. La presenza di una quota rilevante del mercato dei farmaci generici 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 [12].

Nell'attuale contesto di riduzione e contenimento della spesa sanitaria pubblica nelle nostre Aziende Sanitarie Locali (ASL) si sono dotate nel tempo di strumenti di controllo della spesa che si basano su database amministrativi (Banca dati Assistito – BDA) che registrano e monitorano i consumi e i rimborsi del paziente da parte del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) [13]. I database amministrativi offrono infatti informazioni a basso costo, dal momento che sono già disponibili, tendenzialmente relative a tutti i servizi presenti in un determinato contesto sanitario [14,15]. Queste fonti e la loro integrazione costituiscono un potente strumento da affiancare ai metodi classici degli studi epidemiologici.

Materiali e metodi

Obiettivo del presente lavoro è quello di confrontare le differenze di outcome tra medicinali generici e branded off-patent nella reale pratica clinica. Gli outcome sono stati i seguenti: persistenza e compliance alla terapia, mortalità, consumo di risorse e altri costi sanitari (ospedalizzazioni, visite specialistiche, altri farmaci). L'analisi retrospettiva è stata sviluppata attraverso l'impiego dei database amministrativi di 5 Aziende Sanitarie Locali (Lecco, Bergamo, Pavia, Milano, Milano2) della Regione Lombardia. I database amministrativi impiegati sono stati: flusso della Farmaceutica Territoriale, Database Anagrafica Assistiti, flusso della Specialistica Ambulatoriale e della Diagnostica Strumentale, Flusso Scheda Dimissione Ospedaliera (SDO) e Schede di Mortalità. Nel rispetto della legge sulla privacy (legge 196 del 30 giugno 2003), l'analisi è stata interamente condotta all'interno delle singole ASL, che hanno fornito dati aggregati seguendo gli output richiesti. I dati provenienti dalle 5 ASL sono stati quindi successivamente aggregati tramite una meta-analisi, fornendo in questo modo un indicatore di stima della differenza media o percentuale fra i due gruppi di confronto (branded e generico) e il rispettivo test di significatività (Tabella 1). Le aree terapeutiche e i farmaci in studio sono stati:

- Diabete: metformina - A10BA02
- Ipertensione: amlodipina - C08CA01
- Dislipidemia: simvastatina - C10AA01
- Psichiatria: sertralina - N06AB06
- Cardiologia: propafenone - C01BC03
- Osteoporosi: alendronato - M05BA04

I farmaci traccianti per l'analisi sono stati identificati considerando che al momento dell'estrazione dei dati (anno 2008) fosse presente nell'area terapeutica considerata un volume di prescrizione di farmaci generici non inferiore al 10% del totale.

Criteri di selezione dei pazienti

Sono stati inclusi tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una esitazione di uno dei farmaci in studio appartenenti alle aree sopra descritte, da gennaio 2008 a dicembre 2008. La data di prima esitazione del farmaco viene considerata come data indice. I pazienti sono stati osservati per un periodo pari a 34 mesi a partire dalla data indice (data indice compresa). Allo scopo di prendere in considerazione solo pazienti nuovi, abbiamo applicato un periodo di wash-out di 12 mesi in cui i pazienti non hanno avuto una esitazione di uno dei farmaci in studio. Abbiamo inoltre escluso i pazienti con una sola prescrizione dei farmaci in studio (pazienti sporadici) e quelli che, nel periodo di osservazione, hanno ricevuto sia la prescrizione di un farmaco off-patent sia nella versione generica che nella versione branded. Sono state definite alcune coorti, per evitare eventuali bias indotto dalla presenza di polimorbilità che avrebbero potuto avere un forte impatto sulla variabilità degli obiettivi primari. Per la coorte psichiatrica abbiamo considerato solo la sertralina 50 mg e la sertralina 100 mg, per escludere i pazienti affetti da ansia. Nella coorte trattata con propafenone, abbiamo escluso i pazienti con almeno una esitazione di una formulazione a rilascio prolungato, in quanto la formulazione a rilascio prolungato non è ancora disponibile per il generico. Infine, per la coorte alendronato, abbiamo escluso i pazienti con una esitazione di corticosteroidi sistemici nei due mesi prima della data indice, in modo da non considerare i pazienti affetti da osteoporosi indotta da corticosteroidi.

Indicatori di outcome

La persistenza è il periodo di giorni di terapia fra la prima dispensazione e l'interruzione della terapia. La persistenza è calcolata come variabile continua, come numero di giorni di terapia per i quali la terapia è disponibile, senza interruzioni. Il numero totale di giorni in terapia dei pazienti è stato analizzato attraverso l'utilizzo dei "Defined Daily Dose" (DDD) [16]. Sono stati definiti gli intervalli di tempo massimi (maximum allowed gaps, GAP) a seconda del tipo di terapia analizzata; gli intervalli massimi di tempo fra due esitazioni sono stati definiti al fine di considerare le interruzioni di terapia (Tabella 2).

La compliance alla terapia è stata calcolata utilizzando la tecnica del Medical Possession Rate (MPR), che si definisce come il rapporto tra il numero di confezioni dispensate durante il periodo di persistenza moltiplicato per il numero di DDD per confezione, diviso per il numero totale di giorni fino al cambiamento della terapia (cioè la persistenza) (Tabella 3).

Per confrontare l'uso dei generici con l'uso dei medicinali branded sono stati analizzati anche molti altri outcome. Il tasso di ospedalizzazione, ossia il numero di dimissioni ospedaliere, è stato analizzato considerando i pazienti persistenti per un periodo di almeno 6 mesi (1 anno per i pazienti in terapia con simvastatina o propafenone). Abbiamo considerato le dimissioni ospedaliere nel periodo di terapia e il ricovero in ospedale per qualsiasi causa. Come i tassi di ospedalizzazione, anche il numero medio di visite specialistiche è stato calcolato considerando i pazienti persistenti nel periodo di terapia e le visite specialistiche per qualsiasi causa. I dati sulla mortalità dei pazienti sono stati calcolati in base ai pazienti persistenti nello stesso periodo considerato per le ospedalizzazioni e, anche in questo caso, abbiamo considerato la mortalità per qualunque causa.

Tab. 1 - Caratteristiche dei pazienti arruolati

Assistiti totali (5 ASL)		3.847.004									
		Metformina	Amlodipina	Simvastatina	Sertralina	Propafenone	Alendronato	Total			
ATC		A10BA02 (%)	C08CA01 (%)	C10AA01 (%)	N06AB06 (%)	C01BC03 (%)	M05BA04 (%)				
N pazienti arruolati (campione)		43.493	97.950	53.491	20.497	5.010	12.794	61,8%	233.235	67%	
Generic		31.930	18.224	37.565	15.086	3.116	7.917	38,2%	113.838	33%	
Total		75.423	116.174	91.056	35.583	8.126	20.711	100,0%	347.073	100%	
Prevalenza campione pazienti arruolati		1,96%	3,02%	2,37%	0,92%	0,21%	0,54%	9,02%			
Distribuz per sesso pazienti arruolati (campione)		21.451	47.652	25.259	6.186	2.580	1.238	51,5%	104.366	45%	
Brand (male)		15.249	9.098	18.128	4.631	1.207	775	38,7%	49.088	43%	
Generic (male)		66,31	69,91	69,54	61,13	72,91	73,63	N.S.			
Età media pazienti arruolati (campione)		65,61	68,77	68,36	61,73	74,06	73,29	68,64			

5 ASL: Milano; Lecco; Bergamo; Pavia; Milano 2

I dati sulla mortalità dei pazienti sono stati calcolati in base ai pazienti persistenti nello stesso periodo considerato per le ospedalizzazioni e, anche in questo caso, abbiamo considerato la mortalità per qualunque causa. I decessi sono stati presi in considerazione dalla data indice alla fine del follow-up. Per quanto riguarda le analisi dei costi, abbiamo definito un costo totale per paziente, stratificato per pazienti trattati con farmaco generico e trattati con farmaco branded, considerando la somma dei costi totali di tutte le prescrizioni, ricoveri ospedalieri per qualsiasi causa, servizi ambulatoriali per qualsiasi causa ed esami per qualsiasi causa durante il periodo di persistenza di un anno. È stata eseguita un'altra analisi dei costi su uno scenario comprendente solo prescrizioni correlate alla malattia e solo ospedalizzazioni correlate alla malattia, con dati per qualsiasi causa per servizi ambulatoriali ed esami. Tutti i costi sono stati valutati dal punto di vista del Sistema Sanitario Nazionale italiano.

Analisi statistica

Le variabili qualitative sono state mostrate attraverso l'utilizzo di metodologie statistiche descrittive come le frequenze e le percentuali. Il profilo demografico dei pazienti per ogni area terapeutica è stato espresso in termini di genere (numero e percentuale) e per classi di età (numero e percentuale) alla data indice. Le prescrizioni sono state stratificate per area terapeutica, molecola e numero di confezioni (numero totale di confezioni, numero di pazienti, numero medio di confezioni a paziente e numero medio di DDD a paziente). Il costo totale del trattamento (ospedalizzazioni, prestazioni ambulatoriali, altri farmaci) è stato stratificato per area terapeutica e molecola (in euro). Le variabili quantitative sono state descritte in termini di medie, valori minimi e massimi e deviazione standard. L'obiettivo della meta-analisi è stato quello di combinare le statistiche riassuntive di differenti studi, tutti con il medesimo scopo, in modo da avere un effetto medio con associata una potenza statistica maggiore. In questo modo vi è stata la possibilità di trovare un risultato statisticamente significativo che gli studi singoli non potrebbero trovare. In generale i problemi maggiori dell'utilizzo di questa tecnica statistica sono il recupero di tutte le fonti d'informazioni, sia pubblicate sia non pubblicate, per evitare il "selection bias", la valutazione della loro qualità e la definizione di un outcome comune a tutte le analisi [17,18]. Poiché la meta-analisi realizzata riguarda problemi clinici differenti, ma ben definiti, che sono stati studiati in cinque diverse ASL lombarde (Milano Città, Bergamo, Pavia, Milano2, Lecco), non vi è stata necessità di eseguire una ricerca bibliografica. Inoltre, nessun problema è stato riscontrato per la ricerca di un risultato comparabile tra le analisi delle singole ASL, in quanto sono stati utilizzati gli stessi procedimenti analitici di estrazione. Le singole analisi presentavano, inoltre, statistiche di diversi outcome divisi per farmaco branded o generico; per tale ragione, si è scelto di crearne la differenza, in modo da ottenere per ogni indicatore in analisi un'unica misura di riferimento. Ne consegue che nella meta-analisi viene fatto riferimento a differenze medie o differenze di proporzioni a seconda dell'outcome analizzato. Le deviazioni standard associate sono state ottenute attraverso:

$$\sqrt{\frac{p_{T_i}q_{T_i}/n_{T_i} + p_{C_i}q_{C_i}/n_{C_i}}{}} \text{ per la differenza tra proporzioni e}$$

$$\sqrt{s_{p_i}^2 \left(\frac{1}{n_{T_i}} + \frac{1}{n_{C_i}} \right)} \text{ dove } s_{p_i}^2 = \frac{(n_{T_i} - 1)s_{T_i}^2 + (n_{C_i} - 1)s_{C_i}^2}{n_{T_i} + n_{C_i} - 2} \text{ per la diffe-}$$

renza tra medie.

Dopo aver definito su quali risultati riassuntivi sviluppare la meta-analisi, è stato necessario definire come pesare le statistiche nei differenti studi, cioè scegliere quale modello di analisi utilizzare: a effetti fissi o a effetti casuali. Il primo prevede che non vi siano variazioni intra studio, ipotizzando che il vero effetto ricercato sia condiviso da tutti gli studi; pertanto i pesi vengono assegnati semplicemente in base alla variabilità riscontrata nella coorte impiegata in ogni studio. Il secondo invece ammette la possibilità che l'effetto ricercato sia differente tra gli studi, assegnando dei pesi che tengano conto della varianza sia all'interno sia tra gli studi.

Tab. 2 - Analisi della persistenza in terapia: proseguimento della terapia (durata DDD) per il periodo di tempo raccomandato.

	GAP	Tipologia	N	Min	ASL associata al min	Max	ASL associata al max	Mean Diff.	SD	IC 95% Low. Lim.	IC 95% Upp. Lim.	p-value
Metformina	90 die	Branded	6410	305,7	Milano città	435,5	Lecco	67,23	6,56	54,38	80,08	< 0.0001
A10BA02		Generico	7688	254,3	Lecco	508,4	Melegnano					
Amlodipina	90 die	Branded	11435	367,8	Milano città	441,9	Bergamo	78,69	6,74	65,47	91,91	< 0.0001
C08CA01		Generico	5101	441,6	Milano città	535,5	Bergamo					
Simvastatina	90 die	Branded	6355	281,15	Milano città	365,2	Melegnano	79,79	5,89	68,25	91,33	< 0.0001
C10AA01		Generico	10133	348,7	Milano città	428,1	Melegnano					
Sertralina	30 die	Branded	3822	144,9	Milano città	183,1	Melegnano	23,48	5,21	13,28	33,68	< 0.0001
N06AB06		Generico	3176	119,2	Lecco	231,7	Melegnano					
Propafenone	30 die	Branded	805	197,1	Milano città	291,9	Bergamo	9,07	21,08	-32,24	50,39	N.S.
C01BC03		Generico	328	137,5	Lecco	274,0	Bergamo					
Alendronato	60 die	Branded	1821	281,4	Pavia	369,1	Melegnano	41,07	11,66	18,22	63,91	0.0004
M05BA04		Generico	1605	328,1	Milano città	401,1	Lecco					

5 ASL: Milano; Lecco; Bergamo; Pavia; Milano 2

Proprio perché si sono impiegati dati provenienti da analisi condotte nelle medesime condizioni e con medesimi obiettivi, si è optato per l'utilizzo del più semplice modello a effetti fissi. Di conseguenza, le differenze di medie o di proporzioni saranno legate considerando le varianze a esse associate. Più formalmente, il peso W_i è definito come $W_i = \frac{1}{Var_i}$ dove Var_i è la varianza intra studio,

mentre l'effetto generale pesato \bar{T}_i , è definito come $\bar{T}_i = \frac{\sum_{i=1}^k W_i T_i}{\sum_{i=1}^k W_i}$.

È possibile infine ottenere l'intervallo di confidenza per \bar{T}_i , essendo lo

scarto quadratico combinato dell'effetto pari a $s_{\bar{T}_i} = \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^k W_i}}$

e calcolare la statistica z complessiva, come $z = \frac{\bar{T}}{s_{\bar{T}}}$.

In questo modo, il test riguardante l'effetto medio studiato, che sia differenza tra medie o differenza tra proporzioni, verificherà se vi è uno scostamento significativo del soggetto con il valore zero. In altre parole, il test dirà, per ogni outcome analizzato, se esistono differenze significative tra farmaco branded e generico [17,18].

Tab. 3 - Analisi della compliance dei pazienti persistenti (MPR - Medical Possession Ratio)

	Tipologia	N	Min	ASL associata al min	Max	ASL associata al max	Mean Diff.	SD	IC 95% Low. Lim.	IC 95% Upp. Lim.	p-value
Metformina	Branded	6410	0,47	Milano città	0,55	Lecco	0,03	0,01	0,02	0,04	< 0.0001
A10BA02	Generico	7688	0,46	Lecco	0,58	Melegnano					
Amlodipina	Branded	11435	0,75	Milano città	0,84	Melegnano	0,04	0,01	0,04	0,05	< 0.0001
C08CA01	Generico	5101	0,79	Milano città	0,87	Melegnano					
Simvastatina	Branded	6355	0,42	Milano città	0,48	Melegnano e lecco	0,03	0,01	0,02	0,04	< 0.0001
C10AA01	Generico	10133	0,45	Milano città	0,50	Melegnano					
Sertralina	Branded	3822	0,63	Milano città	0,68	Bergamo e Melegnano	0,03	0,01	0,01	0,04	0.0003
N06AB06	Generico	3176	0,63	Lecco	0,72	Melegnano					
Propafenone	Branded	805	0,62	Milano città	0,72	Melegnano	0,04	0,02	-0,01	0,08	N.S.
C01BC03	Generico	328	0,65	Lecco	0,83	Melegnano					
Alendronato	Branded	1821	0,68	Pavia	0,73	Melegnano	0,01	0,01	-0,01	0,03	N.S.
M05BA0	Generico	1605	0,69	Milano città	0,74	Bergamo					

5 ASL: Milano; Lecco; Bergamo; Pavia; Milano 2

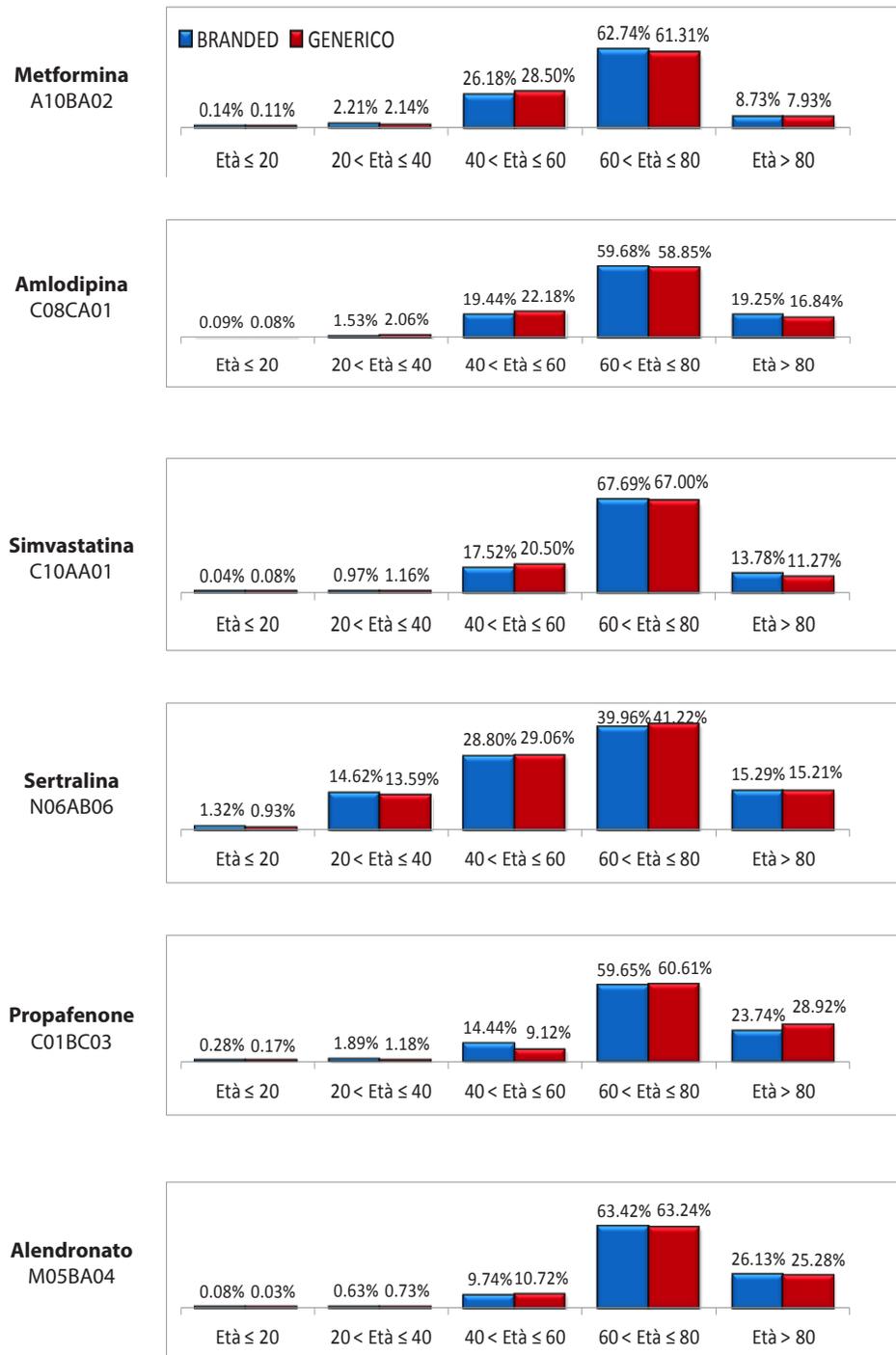


Fig. 1 - Distribuzione del campione per classe di età e farmaco tracciante.

Risultati

Caratteristiche dei pazienti arruolati

Le 5 ASL coinvolte nella rilevazione rappresentano una popolazione di 3.847.004 abitanti. Il campione selezionato è stato di 347.073 pazienti pari al 9,02% della popolazione, di cui il 67% trattato con farmaci

branded off-patent. L'età media è risultata di 68 anni senza differenze tra i due gruppi; il gruppo con un'età compresa tra 60-80 anni è risultato il più numeroso in termini percentuali. In Tab. 1 e Fig. 4 vengono riportate le caratteristiche dei pazienti analizzati. Sia per le fasce di età considerate che per il genere non si riscontrano differenze statisticamente significative tra due gruppi di pazienti oggetto di indagine.

Tab. 4 - Ospedalizzazioni nei pazienti persistenti (numero medio ricoveri ordinari)

	Tipologia	N	Min	ASL associata al min	Max	ASL associata al max	Mean Diff.	SD	IC 95% Low. Lim.	IC 95% Upp. Lim.	p-value
Metformina	Branded	1408	1,13	Lecco	1,33	Pavia	0.03	0.02	-0.01	0.07	N.S.
A10BA02	Generico	1490	1,20	Bergamo	1,28	Lecco e Pavia					
Amlodipina	Branded	3832	1,26	Melegnano	1,31	Pavia e Milano città	-0.02	0.03	-0.07	0.04	N.S.
C08CA01	Generico	677	1,18	Lecco	1,32	Pavia e Bergamo					
Simvastatina	Branded	1657	1,20	Lecco	1,28	Milano città	-0.01	0.02	-0.05	0.03	N.S.
C10AA01	Generico	1391	1,21	Pavia	1,29	Lecco e Melegnano					
Sertralina	Branded	310	1,14	Pavia	1,26	Lecco	-0.04	0.04	-0.13	0.04	N.S.
N06AB06	Generico	313	1,06	Lecco	1,47	Pavia					
Propafenone	Branded	127	1,00	Pavia	1,40	Melegnano	-0.03	0.06	-0.14	0.08	N.S.
C01BC03	Generico	101	1,00	Melegnano	1,50	Pavia					
Alendronato	Branded	310	1,07	Lecco	1,30	Milano città	0.002	0.04	-0.08	0.08	N.S.
M05BA04	Generico	234	1,12	Melegnano	1,31	Bergamo					

5 ASL: Milano; Lecco; Bergamo; Pavia; Milano 2

Persistenza, compliance alla terapia e indicatori di outcome

Il numero di giorni in cui i pazienti sono risultati persistenti è stato compreso tra 267 e 376 nei due gruppi. Da osservare (Tab. 2) una migliore persistenza di circa 49 giorni dei pazienti con farmaci generici, con differenze statisticamente significative. La compliance dei pazienti è risultata invece compresa tra il 61% e il 69% (Tab. 3), con differenze significative anche in questo caso a favore del gruppo trattato con generici, salvo nel gruppo propafenone (C01BC03) e alendronato (M05BA04), sebbene in questo caso la differenza non fosse significativa.

I dati relativi alle ospedalizzazioni e alle visite specialistiche dei soli pazienti persistenti non sono risultati differenti tra i due gruppi (Tab. 4 e 5). Le differenze nella mortalità sono a favore del gruppo generici, con l'eccezione dei pazienti trattati con propafenone (C01BC03) (Tab. 6). La Tab. 7 mostra i costi sanitari medi per i soli pazienti persistenti in un anno di osservazione, nonché le differenze relative fra i gruppi. Il costo

annuo medio nel gruppo branded è risultato pari a 784 eur, contro il 739 eur nel gruppo generico. È importante notare, tuttavia, che le differenze di costo non sono risultate significative, con l'eccezione del gruppo propafenone (C01BC03).

Discussione

I farmaci generici, nonostante siano stati ormai introdotti in terapia da molti anni, e nei Paesi più avanzati dal punto di vista della sanità costituiscano ormai oltre il 50-70% delle prescrizioni, in Italia sono ancora circondati da un certo scetticismo da parte sia dei medici specialisti e di medicina generale, sia del pubblico. Questo porta il nostro paese a essere nelle ultime posizioni, tra le nazioni europee, per utilizzo di questo strumento clinico, nonostante secondo l'OMS "Tutti i sistemi sanitari, ovunque, potrebbero utilizzare le risorse in modo più efficiente, sia migliorando le pratiche di approvvigionamento oppure attraverso un più ampio uso di prodotti generici..." [19]. L'FDA, sia

Tab. 5 - Visite specialistiche nei pazienti persistenti (numero medio visite specialistiche)

	Tipologia	N	Min	ASL associata al min	Max	ASL associata al max	Mean Diff.	SD	IC 95% Low. Lim.	IC 95% Upp. Lim.	p-value
Metformina	Branded	11645	2,50	Bergamo	3,10	Melegnano	0.02	0.03	-0.04	0.08	N.S.
A10BA02	Generico	11585	2,54	Bergamo	3,00	Milano città					
Amlodipina	Branded	21350	2,61	Pavia	3,24	Lecco	-0.05	0.06	-0.17	0.06	N.S.
C08CA01	Generico	3369	2,65	Milano città	2,95	Melegnano					
Simvastatina	Branded	10554	2,55	Pavia	3,30	Lecco	-0.01	0.04	-0.11	0.07	N.S.
C10AA01	Generico	8988	2,66	Pavia	3,00	Melegnano					
Sertralina	Branded	1868	2,81	Pavia	3,64	Lecco	0.15	0.09	-0.03	0.34	N.S.
N06AB06	Generico	2261	2,86	Lecco	3,59	Melegnano					
Propafenone	Branded	1002	3,62	Pavia	6,39	Bergamo	-0.1	0.27	-0.63	0.44	N.S.
C01BC03	Generico	776	4,79	Pavia	6,12	Lecco					
Alendronato	Branded	2607	2,56	Pavia	3,21	Milano città	-0.02	0.09	-0.19	0.15	N.S.
M05BA04	Generico	1976	2,62	Pavia	3,14	Bergamo e Melegnano					

5 ASL: Milano; Lecco; Bergamo; Pavia; Milano 2

Tab. 6 - Numero di pazienti deceduti nei pazienti persistenti

		Min	ASL associata al min	Max	ASL associata al max	Differenza %	p-value
Metformina	Branded	0,0485	Pavia	0,0906	Lecco	-0,23	N.S.
A10BA02	Generico	0,0437	Pavia	0,0878	Lecco		
Amlodipina	Branded	0,0699	Pavia	0,1191	Melegnano	-1,93	< 0.0001
C08CA01	Generico	0,0613	Pavia	0,0975	Bergamo		
Simvastatina	Branded	0,0517	Pavia	0,0850	Bergamo	-1,35	< 0.0001
C10AA01	Generico	0,0492	Pavia	0,0697	Melegnano		
Sertralina	Branded	0,0900	Pavia	0,1603	Lecco	-1,15	N.S.
N06AB06	Generico	0,0803	Pavia	0,1161	Melegnano		
Propafenone	Branded	0,0543	Pavia	0,0895	Milano città	3,09	0.0119
C01BC03	Generico	0,0893	Milano città	0,1797	Melegnano		
Alendronato	Branded	0,6940	Pavia	0,1200	Bergamo	-1,06	N.S.
M05BA04	Generico	0,0689	Milano città	0,1034	Bergamo		

5 ASL: Milano; Lecco; Bergamo; Pavia; Milano 2

per rassicurare i prescrittori che per testare la propria politica verso i generici, ha condotto, ad esempio, un importante lavoro [20] che ha rivalutato tutti gli studi di bioequivalenza (2070) condotti in un periodo di 12 anni (1996-2007) per far approvare i generici per uso orale, sia a rilascio immediato (1788 studi) che a rilascio modificato (282 studi). Nel 97.6% degli studi, l'AUC del generico differiva da quella del prodotto innovatore per meno del 10% [20]. In uno studio retrospettivo del 2008 [9] è stata inoltre valutata l'equivalenza clinica tra farmaci generici e farmaci branded nell'ambito delle patologie cardiovascolari, prendendo in considerazione 47 articoli pubblicati nella letteratura recente riguardanti nove sottoclassi di farmaci cardiovascolari (betabloccanti, ACE-inibitori, calcioantagonisti, antiipstrinici e statine); la maggior parte (81%) di questi studi era rappresentata da studi clinici randomizzati e controllati. I risultati di questa imponente rassegna evidenziano che, dal punto di vista dell'efficacia clinica,

degli effetti terapeutici e della sicurezza non esistono differenze misurabili fra farmaci originatori (branded) ed equivalenti generici. [9]. Anche in ambito del sistema nervoso centrale, la terapia antidepressiva con un SSRI o SNRI generico non risulta essere associata a una maggiore probabilità di interruzione della terapia ed è correlata a una riduzione significativa dei costi sanitari [21]. I farmaci generici, a motivo del loro basso costo di acquisto, completamente, o quasi, rimborsato dal SSN, potrebbero inoltre favorire una migliore aderenza al trattamento, poiché è noto che il paziente chiamato a contribuire anche parzialmente alla spesa per i farmaci può non aderire in modo ottimale alla terapia [22,23,24,25]. Da una coorte di 39.714 pazienti olandesi che avevano iniziato la terapia antipertensiva, sono stati individuati 463 pazienti successivamente passati ai generici e 595 pazienti di controllo: nel primo gruppo è risultato non aderente il 13,6 % dei pazienti e nel secondo gruppo il 18,7%, con il limite di un orizzonte

Tab. 7 - Costi sanitari annui medi per paziente associati ai soli pazienti persistenti

	Tipologia	N	Costo medio visite per paziente	Costo medio altri farmaci	Costo medio Ospedalizzazioni	Costo medio Totale
Metformina	Branded	13473	€ 393,40	€ 208,83	€ 157,83	€ 760,06
A10BA02	Generico	12950	€ 391,05	€ 184,79	€ 196,97	€ 772,81
Amlodipina	Branded	33965	€ 438,52	€ 315,50	€ 177,98	€ 932,00
C08CA01	Generico	4868	€ 402,40	€ 286,99	€ 226,35	€ 915,73
Simvastatina	Branded	13679	€ 430,53	€ 180,35	€ 218,18	€ 829,05
C10AA01	Generico	11642	€ 411,39	€ 153,49	€ 179,93	€ 744,81
Sertralina	Branded	1801	€ 392,32	€ 260,15	€ 37,56	€ 690,03
N06AB06	Generico	1987	€ 388,15	€ 234,48	€ 23,21	€ 645,85
Propafenone	Branded	1408	€ 503,43	€ 201,89	€ 23,48	€ 728,80
C01BC03	Generico	1002	€ 428,70	€ 149,48	€ 22,46	€ 600,64
Alendronato	Branded	3008	€ 398,53	€ 336,81	€ 32,64	€ 767,99
M05BA04	Generico	2226	€ 431,12	€ 294,31	€ 29,25	€ 754,68

temporale di 6 mesi di osservazione [26].

Nonostante questi dati rilevanti in letteratura si è impostato un lavoro di ricerca per verificare, in un ampio contesto prescrittivo italiano (3.847.000 abitanti), eventuali differenze tra farmaci generici e farmaci branded off-patent, al fine di individuare eventuali differenze di outcome che riescano a spiegare l'attuale scarso ricorso a farmaci generici (15% a quantità e il 7% della spesa, [4]). Nel lavoro proposto si sono voluti analizzare due gruppi di pazienti con patologia metabolica, cardiovascolare, psichiatrica e osteoporotica, tramite la definizione di un farmaco tracciante, al fine di valutare eventuali differenze nella compliance e nella persistenza in trattamento, nella mortalità e nel ricorso maggiore/minore al consumo di altre risorse sanitarie. I dati di outcome nella pratica clinica reale tra i due gruppi di pazienti sono risultati sovrapponibili dal punto di vista statistico e non vi erano differenze in termini di età media e genere all'arruolamento. I dati su compliance e persistenza e su mortalità non risultano diversi tra i due gruppi (generici vs. branded off-patent); a tutto questo occorre aggiungere il potenziale risparmio di risorse per il paziente derivante dall'impiego maggiore di farmaci generici off-patent, includendo 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 branded off-patent e i farmaci generici sono a completo carico del cittadino; nel 2012, i dati di AIFA [4] hanno stimato un costo a carico del cittadino pari a circa 1 miliardo di Euro l'anno per il maggiore ricorso a farmaci branded off-patent rispetto a farmaci generici.

Tuttavia, questo elemento di spesa ulteriore a carico del cittadino per effetto di una prescrizione maggiore di farmaci branded off-patent rispetto ai farmaci generici potrebbe non essere un fenomeno neutro nella storia clinica dei pazienti. È ormai consolidata l'evidenza che nei pazienti in trattamento per la prevenzione del rischio cardiovascolare l'aderenza alle terapie è un fattore fondamentale per valutare l'efficacia di un trattamento [27]. 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 [28,29]. Molti lavori hanno confrontato l'aderenza dei pazienti con l'incidenza a lungo termine di eventi cardiovascolari acuti; solo il gruppo di pazienti con elevata aderenza alla terapia ha riportato un rischio significativamente più basso di eventi cardiovascolari acuti rispetto al gruppo con bassa aderenza [30,31,32].

Studi riferiti al contesto degli Stati Uniti fanno emergere in modo abbastanza chiaro che la quota sui farmaci a carico del cittadino (in Italia chiamata ticket) può concorrere ad una aderenza sub-ottimale alle terapie farmacologiche e persino alla loro cessazione. In questi lavori [23,24] è stata analizzata l'aderenza alla terapia in funzione dei livelli di compartecipazione alla spesa da parte dei pazienti. Secondo Ellis et al. [23], 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 ticket mensili superiori a 20 dollari (Eur 14,60) riducono l'aderenza alla terapia a meno del 30% dei pazienti originariamente in trattamento con statine. Lo stesso si verifica per gli ipoglicemizzanti orali,

dove un aumento intorno ai 10 e 20 dollari (ossia circa 7,30 Eur e 14,60 Eur) della compartecipazione alla spesa riduce in modo statisticamente significativo la quantità di farmaco assunto giornalmente dal paziente.

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 state considerate la familiarità, la storia clinica del paziente e gli eventuali elementi dello stile di vita che potrebbero influenzare il confronto. La gravità dei pazienti è infatti stata valutata tramite strumenti surrogati (ospedalizzazioni, visite e consumo di altri farmaci). Il periodo di osservazione, anche se rilevante (34 mesi), potrebbe non essere sufficiente per convalidare gli indicatori di outcome considerati. Gli studi osservazionali condotti tramite l'utilizzo di banche dati amministrative presentano inoltre alcune limitazioni. I dati raccolti provengono direttamente dalla fatturazione delle farmacie: si ha pertanto una stima reale dei farmaci dispensati ma non dell'uso effettivo dei medicinali da parte dei pazienti. Vi è inoltre una mancanza di dati clinici; nascendo per scopi contabili, infatti, questi database tralasciano completamente dati relativi alle abitudini di vita del paziente, ai sintomi e alle diagnosi, nonché agli indicatori di esito intermedio (parametri vitali o livelli biochimici) [33].

Dopo l'applicazione dei criteri di esclusione volti a ottenere due gruppi di confronto omogenei, i pazienti effettivamente analizzati per determinare la compliance e la persistenza sono stati il 16,90% dei pazienti arruolati (347.075). Nonostante questi limiti, lo studio dimostra che se l'Italia si allineasse alla media dei paesi Europei avanzati, il SSN si gioverebbe di risorse incrementalmente non di poco conto, che potrebbero essere destinate al rimborso o all'impiego di terapie innovative. Dal lato socio-economico il farmaco generico appare uno strumento di grande utilità, che porta a ottenere la medesima efficacia terapeutica, migliorando però l'impatto economico sui pazienti nonché, in ultima istanza, sul servizio sanitario nazionale. Un recente documento dell'OMS [19] fornisce numerosi esempi su come migliorare l'efficienza dei sistemi sanitari, a parità di risorse spese, eliminando sprechi e razionalizzando inefficienze, e identificando 10 fattori chiave di inefficienza dei sistemi sanitari; al primo posto viene indicato un insufficiente impiego di farmaci generici [19]. Il generico può portare a un aumento dell'efficienza dei sistemi sanitari e incrementare la proporzione della popolazione che beneficia di una copertura sanitaria. Nel lungo periodo, infatti, l'introduzione nelle prescrizioni mediche di una percentuale crescente di farmaci generici comporta risparmi diretti e indiretti per il SSN e per il cittadino, liberando quindi maggiori risorse da investire nella ricerca e nell'innovazione [34]. I generici sono farmaci ad alto valore sociale perché rappresentano la principale via di accesso sostenibile alle terapie per le patologie più critiche in tutte le realtà socio-economiche, a fronte di una domanda di salute costantemente in crescita.

Contributi degli autori

Analisi dei dati: GC EAR AM CM CMM RT. Stesura del testo: GC EAR AM CM CMM RT.

Bibliografia

- Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH et al. (2009) 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.* Oct; 43(10):1583-97.
- Puig-Junoy J. (2010) Impact of European pharmaceutical price regulation on generic price competition: a review. *Pharmacoeconomics.* 28(8):649-63.
- Simoens S. (2008) Generic medicine pricing in Europe: current issues and future perspective. *J Med Econ.* 11(1):171-5.
- AIFA Italian Medicines Agency - Gruppo di lavoro OSMED, L'uso dei farmaci in Italia, Rapporto OsMed (gennaio-settembre 2012), Dicembre 2012. Available: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-gennaio-settembre-2012>. Accessed 28 February 2013.
- AIFA Italian Medicines Agency, Decreto legge 31 maggio 2010, n. 78 in Supplemento ordinario n. 114/L alla Gazzetta Ufficiale serie generale - n. 125 del 31 maggio 2010; Art. 11, comma 7b: Controllo della spesa sanitaria. Available http://www.dps.tesoro.it/documentazione/uval/DL_78_2010.pdf. Accessed 30 October 2013
- Peters JR, Hixon DR, Conner DP, Davit BM, Catterson DM et al. (2009) Generic drugs: safe, effective, and affordable. *Dermatol Ther.* May-Jun; 22(3):229-40.
- Assogenerici, Associazione Nazionale Industrie Farmaci Generici. Available: www.assogenerici.it. Accessed 28 February 2013
- Simoens S. (2007) International comparison of generic medicine prices. *Curr Med Res Opin.* Nov;23(11):2647-54.
- Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA et al. (2008) Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and metaanalysis. *JAMA.* Dec 3;300(21):2514-26.
- Atar D, Carmena R, Clemmensen P, K-Laflamme A, Wassmann S et al. (2009) Clinical review: impact of statin substitution policies on patient outcomes. *Ann Med.* 41(4):242-56.
- Aronica A, Colombo GL, Di Matteo S et al. (2011) Il farmaco equivalente nella pratica clinica. I risultati di una survey in area cardiovascolare presso cooperative di Medici di Medicina Generale. *ClinicoEconomics - Italian Articles on Outcomes Research.* 6: 15-26.
- Lexchin J. (2004) The effect of generic competition on the price of brand-name drugs. *Health Policy.* Apr; 68(1):47-54.
- Cerra C, Lottaroli S (2004) Utilizzo di banche dati amministrative per il calcolo dei costi di patologie croniche e/o degenerative. Un metodo per la mappatura dei consumi sanitari degli assistiti dal SSN. [Use of administrative databases for calculating the cost of chronic pathologies]. *Pharmacoeconomics- Italian Research Articles.* 6(3):141-149. Italian.
- Ruggeri I, Bragato D, Colombo GL, Valla E, Di Matteo S (2012) Cost and appropriateness of treating asthma with fixed-combination drugs in local health care units in Italy. *Clinicoecon Outcomes Res.* 4:375-82.
- Colombo GL, Rossi E, De Rosa M, Benedetto D, Gaddi AV (2012) Antidiabetic therapy in real practice: indicators for adherence and treatment cost. *Patient Prefer Adherence.* 6:653-61.
- Osterberg L, Blaschke T (2005) Adherence to medication. *N Engl J Med.* 4:353:487-497.
- Borenstein M, Hedges L, Rothstein H (2009) *Introduction to Meta-Analysis.* Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc.
- Normand SLT, (1999) Tutorial in Biostatistics; Meta-Analysis: Formulation, Evaluating, Combining, and Reporting. *Statist. Med.* 18, 321-359.
- WHO - World Health Organization, The world health report - Health systems financing: the path to universal coverage, World health report 2010. Available: <http://www.who.int/whr/2010/en/>. Accessed 28 February 2013.
- Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH et al. (2009) 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.* Oct;43(10):1583-97.
- Vlahiotis A, Devine ST, Eichholz J et al. (2011) Discontinuation Rates and Health Care Costs in Adult Patients Starting Generic Versus Brand SSRI or SNRI Antidepressants in Commercial Health Plans. *J Manag Care Pharm.* 17: 123-32.
- Shrank WH, Hoang T, Ettner SL et al. (2006) The Implications of Choice. Prescribing generic or preferred pharmaceuticals improves medication adherence for chronic conditions. *Arch Intern Med.* 166: 332-33.
- Ellis JJ, Erickson SR, Stevenson JG, et al. (2004) Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations. *J Gen Intern Med.* Jun; 19(6):638-45.
- Roblin DW, Platt R, Goodman MJ, Hsu J, Nelson WW et al. (2005) Effect of increased cost-sharing on oral hypoglycemic use in five managed care organizations: how much is too much? *Med Care.* Oct; 43(10):951-9.
- Ahrens W, Hagemeyer C, Mühlbauer B et al. (2007) Hospitalization rates of generic metoprolol compared with the original beta-blocker in an epidemiological database study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 16: 1298-307.
- Van Wijk BLG, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A (2006) Generic Substitution of Antihypertensive Drugs: Does It Affect Adherence? *Ann Pharmacother.* 40:15-20.
- Cramer JA, Relationship between medication compliance and medical outcomes. (1995) *An J Health Syst Pharm.* 52(14 Suppl 3): 527-29.
- Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E et al. (2009) Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients, *Circulation.* Oct 20; 120(16):1598-605.
- Caetano PA, Lam JM, Morgan SG (2006) Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: examples from research on statin and antihypertensive utilization. *Clin Ther.* 28: 1411-1424.
- DiMatteo ML, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW (2002) Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care.* 40: 794-811.
- Hess IM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC (2006) Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother.* 40: 1280-1288.
- Sabate E (2003) *Adherence to long-term therapies: evidence for action.* Geneva: World Health Organization.
- Catapano AL, Casula M, Tragni E (2010) Indicatori di appropriatezza prescrittiva per la valutazione della qualità assistenziale [Indicators of appropriateness for the assessment of quality of care]. *CARE.* 6:33-35. Italian.
- Dylst P, Simoens S (2011) Does the market share of generic medicines influence the price level? A European analysis, *Pharmacoeconomics.* 29 (10): 875-882.

