

Regione Lombardia: prescrizione di farmaci generici nel diabete e outcomes clinici



R. Trevisan

rtrevisan@fastwebnet.it

USC Malattie Endocrine – Diabetologia, AO Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Parole chiave: Prescrizione di farmaci generici, Regione Lombardia, Diabete, Mortalità

talità

Key words: Prescription of generic drugs, Lombardy Region, Diabetes, Mortality

Riassunto

Le banche dati amministrative sono un importante strumento per tracciare una mappa dell'assistenza erogata e per fornire indicazioni utili a pianificare politiche di cura e assistenza coerenti con un uso appropriato delle risorse. I farmaci genericostituiscono una notevole opportunità di ridurre la spesa sanitaria. Per verificare se l'assunzione di farmaci generici possa in qualche modo essere associata a un peggioramento degli esiti clinici nei pazienti affetti da malattie croniche, è stato condotto in Regione Lombardia uno studio sull'efficacia della terapia con farmaci generici versus "branded" attraverso un'analisi sui data base amministrativi di cinque Asl lombarde. Per il diabete è stata scelta la metformina. I dati su 75.589 diabetici, di cui il 57,5% assumeva il farmaco "branded", hanno dimostrato che il farmaco generico garantisce una maggiore aderenza e compliance alla terapia, un aspetto fondamentale in una popolazione con una malattia cronica come il diabete. Inoltre l'efficacia e la sicurezza del generico è confermata dalla assenza di alcun peggioramento degli "hard outcomes", quali l'ospedalizzazione e la mortalità per tutte le cause. È auspicabile che aumenti la prescrizione di farmaci generici e che le risorse risparmiate siano destinate ad una maggiore facilità di prescrizione per i farmaci innovativi.

Summary

Administrative databases are an important tool not only to get information about health care provision, but also to support a better planning of people health in the presence of decreasing financial resources. Generic drugs are a good opportunity to reduce health system expenses. To evaluate whether generic drug use was associated to worse clinical outcomes in patients with chronic diseases, a study was performed in Lombardy Region to assess the efficacy between off-patent generic drugs and off-patent brand medicines by using the administrative databases of five Asl. In the diabetic patients, the reference drug was metformin. The data from 75.589 diabetic patients, of whom 57.5% were prescribed the "branded" drug, demonstrated that generic metformin was able to ensure a better adherence and compliance to the therapy, an important factor in a population with a chronic disease such as diabetes. Moreover the efficacy and safety of generic version of metformin was confirmed by the lack of any increase in adverse events such as hospitalization or all-cause mortality. We hope for an increase in the prescription of generic medicines. By this way the spared financial resources could be devoted to an easier prescription of innovative drugs for diabetes.

Introduzione

Il diabete è una patologia cronica in crescente e costante aumento, con un carico clinico-assistenziale ed economico notevole per il sistema sanitario. Il diabete di tipo due rappresenta più del 90% dei casi. Secondo stime ISTAT la prevalenza del diabete in Italia, riferita all'anno 2010, è intorno al 5%⁽¹⁾ e, secondo le proprie proiezioni dell'IDF potrebbe superare nel 2030 il 10% nelle età compresa tra i 20-79 anni. Le cause di questo fenomeno sono attribuibili soprattutto all'invecchiamento della popolazione, all'aumento dell'obesità e a una più lunga aspettativa di vita dei pazienti diabetici⁽²⁾.

L'epidemiologia del diabete in Lombardia: l'importanza delle banche dati

Le banche dati amministrative rappresentano un importante strumento per tracciare una mappa dell'assistenza erogata e per fornire indicazioni utili a pianificare politiche di cura e assistenza coerenti con un uso appropriato delle risorse. Dalla lettura epidemiologica dei dati sull'intera coorte dei pazienti diabetici residenti in Regione Lombardia emerge che dal 2000 al 2007 la prevalenza del diabete è aumentata mediamente del 4,0% per anno e si stima che l'11,1% dei soggetti oltre i 30 anni nel 2030 sarà affetto da questa patologia (Figura 1)⁽³⁾.

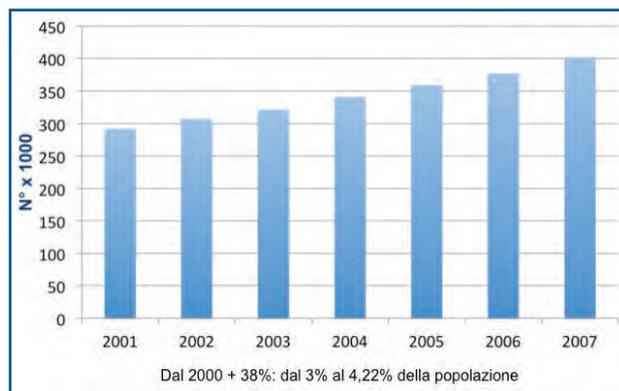


Figura 1. Prevalenza di diabete noto in Regione Lombardia (2001-2007).

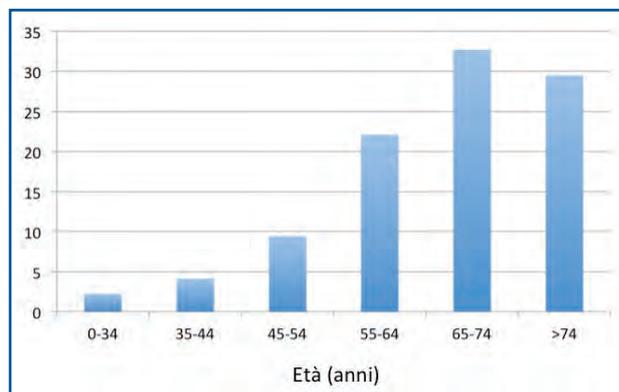


Figura 2. Prevalenza (%) del diabete noto in Lombardia (2007) per fascia d'età.

La prevalenza del diabete noto in Lombardia per fasce d'età dimostra un aumento progressivo con le decadi di vita con la massima prevalenza tra i 65 e 74 anni (Figura 2). In questa fascia d'età circa il 32% della popolazione risulta affetto da diabete mellito di tipo 2. L'età media della popolazione con diabete nella regione Lombardia è di 66 anni. L'incidenza è rimasta sostanzialmente stabile e complessivamente la mortalità nei diabetici si è ridotta annualmente del 3,0%.

Nonostante il dato positivo di una ridotta mortalità, a conferma di un miglioramento delle cure globali al paziente diabetico, questo non significa che il diabete non comporti un grande aumento del rischio, soprattutto cardiovascolare, rispetto alla popolazione non diabetica. Sempre grazie ai dati amministrativi della regione Lombardia è emerso che l'incidenza di infarto miocardico e di malattia coronarica è di circa 2 volte più elevata nei diabetici di breve durata rispetto alla popolazione generale (Figura 3). Questo conferma la necessità di un intervento precoce e aggressivo su tutti i fattori di rischio fin dall'esordio di malattia.

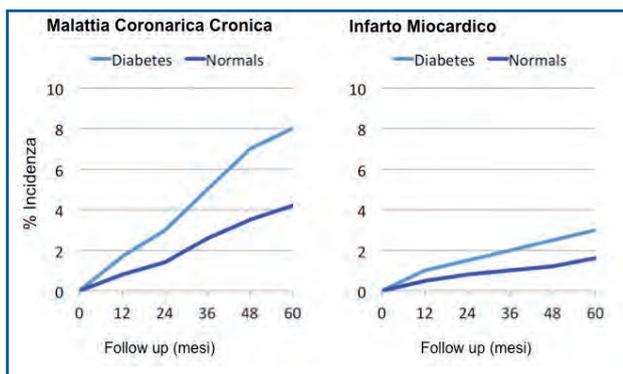


Figura 3. Elevato rischio di eventi cardiovascolari in soggetti con diabete di nuova diagnosi. Dati: Data Base Regione Lombardia 2002-2007 - 158.426 diabetici di nuova diagnosi e 314.115 non diabetici (dati non pubblicati).

Spesa sanitaria, farmaci generici e diabete

Di fronte a questi dati epidemiologici preoccupanti, è importante tenere conto che le risorse dello Stato disponibili per la spesa sanitaria sono in contrazione per la presenza di una riduzione o troppo lenta crescita del PIL. I dati prevedono comunque che nei prossimi anni ci sia un aumento del rapporto spesa sanitaria sul PIL (Figura 4). Quest'aumento è legato soprattutto alla crescita della spesa sanitaria per le malattie croniche, di cui il diabete non è solo una delle più comuni, ma anche una di quelle che dimostra un maggior incremento.

Le simulazioni che tengono conto dell'aumentata prevalenza del numero di malati di diabete in Italia prevedono che nel 2050 ci sarà una spesa annuale maggiore di circa 2.3 miliardi di euro legata alla malattia diabetica con un'incidenza sulla spesa sanitaria sul PIL pari al 9.8%.

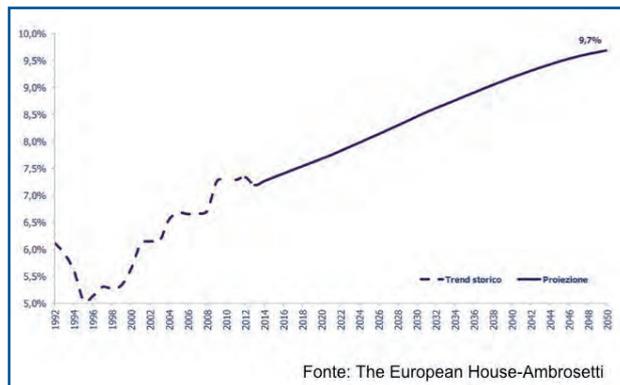


Figura 4. Evoluzione del rapporto spesa sanitaria pubblica sul PIL nel periodo 1992-2011 e proiezione al 2050. Fonte: The European House-Ambrosetti

Appare sempre più chiaro che lo Stato Italiano, nel tentativo di evitare l'aumento del debito pubblico, dovrà ridurre la percentuale di risorse destinate alla sanità. Di conseguenza la spesa aggiuntiva ricadrà sempre di più sui cittadini. Già adesso, per quanto riguarda la spesa farmaceutica, è sempre più elevata la quota pagata dai cittadini con l'aumento dei ticket sulle ricette per i farmaci.

Farmaci generici: le criticità in Italia

I farmaci generici (cioè le molecole scadute di brevetto) costituiscono una notevole opportunità di ridurre la spesa sanitaria. Nella comunità europea i farmaci generici coprono circa il 50% dei volumi dispensati, anche se contano solo per il 20% del valore del mercato. È interessante notare che Grecia, Spagna, Portogallo, Italia, paesi europei con il maggiore debito pubblico e riduzione dell'aumento del PIL negli ultimi anni, sono quelli che hanno dei volumi di farmaco generico ancora inferiori al 20% e quindi molto lontani dai volumi dispensati nel resto dei paesi della comunità europea. In Italia, nonostante un trend in aumento, il mercato dei generici è ancora molto modesto: nel 2011 la quota del mercato del generico superava di poco l'11% del volume totale (Figura 5) (Fonte Farminindustria su dati IMS Health). I dati non sono però omogenei: nel Nord la prescrizione del generico è molto più elevata che nelle regioni del sud. Per esempio a Bergamo, i dati dell'ASL mostrano

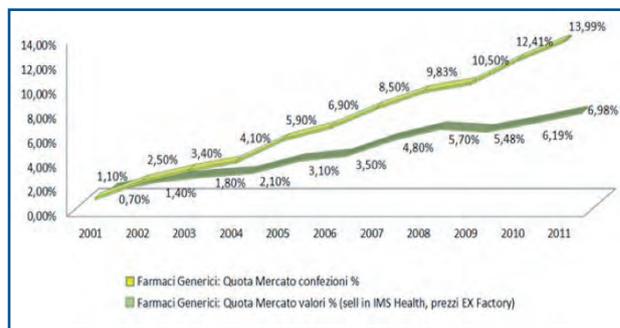


Figura 5. Il farmaco generico in Italia: andamento mercato generici 2000/2011.

che almeno il 50% dei farmaci prescritti ai pazienti diabetici (sia che siano seguiti da centri specialistici, sia che siano seguiti dal medico di medicina generale) sono generici (dati personali non pubblicati).

Questa criticità del sistema italiano legata al basso livello di prescrizione di farmaci generici è dovuta a più fattori, tra i quali gioca sicuramente un ruolo importante la “disinformazione” anche da parte dell’industria farmaceutica.

C’è sicuramente una mancata conoscenza delle caratteristiche dei farmaci equivalenti fino ad arrivare ad affermazioni del tipo: “... come dice la stessa definizione, non sono uguali ma equivalenti e quindi ci sono delle differenze di quantità del principio attivo perché si ammette la tolleranza del 20% di farmaco attivo in meno...”.

Non è assolutamente vero che i farmaci più valenti contengono il 20% di principio attivo in meno. Due farmaci sono considerati, valenti quando le differenze riscontrate dal confronto della loro biodisponibilità non superano il limite prefissato di più o -20%, che equivale all’intervallo 0,8-1,25 su scala logaritmica. Tale intervallo è stato scelto dalle agenzie regolatorie internazionali e sono della stessa portata di quelli che si riscontrano: a) tra lotti diversi dello stesso farmaco brand (originatore); b) tra diversi individui trattati con lo stesso farmaco; c) nello stesso individuo che assunto il farmaco in condizioni diverse.

Vengono riferiti frequenti casi di efficacia inferiore o di comparsa di effetti collaterali, anche importanti, con l’uso di farmaci equivalenti, ma non risultano pervenute al Servizio Farmaceutico Territoriale maggiori segnalazioni per i farmaci generici di sospette reazioni avverse, previste per legge. Si ricorda che i medici e tutti gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare le sospette reazioni avverse di cui vengono conoscenza nell’ambito della propria attività. Dal 21 luglio 2012, in base alla nuova normativa in vigore in materia di farmacovigilanza, è possibile effettuare la segnalazione di sospetta reazione avversa anche on-line compilando la “nuova scheda elettronica” disponibile sul sito dell’AIFA e dell’Asl. Si fa inoltre presente che le sospette reazioni avverse segnalate, ivi compresa l’inferiore efficacia terapeutica, possono originare segnali di allerta che -una volta approfonditi nelle sedi opportune (Centri Regionali di Farmacovigilanza, AIFA, EMA) -consentono alle autorità regolatorie di intraprendere le azioni opportune alla tutela della salute pubblica. A tutt’oggi però nessuna segnalazione pervenuta ha fatto originare il sospetto che ci siano maggiori reazioni avverse o ridotta efficacia nei farmaci generici in commercio.

Malattie croniche e farmaci generici: i dati della letteratura

L’aumento della spesa farmaceutica da parte del cittadino potrebbe esporre le persone affette da patologie croniche e quindi ad alto rischio di morbilità e mortalità precoci, al rischio di non poter affrontare i costi diretto del farmaco e di conseguenza di non curarsi adeguatamente e con continuità. Questo importante problema è stato affrontato in modo rigoroso nell’articolo di Goldman et al., pubblicato

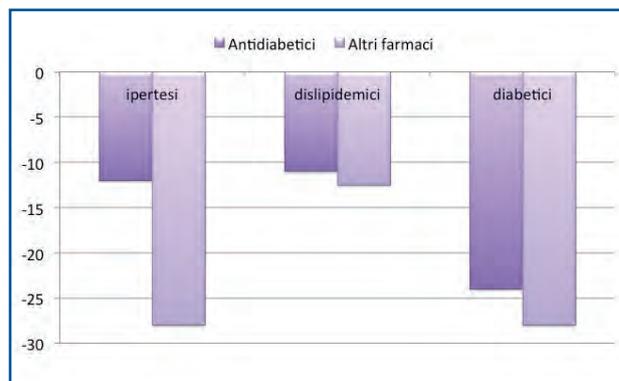


Figura 6. Riduzione (%) nell’assunzione dei farmaci consigliati nei pazienti con prescrizione di farmaci branded. Modificato da JAMA 291:2344-2350, 2004.

da JAMA⁽⁴⁾, che ha valutato l’impatto del costo diretto dei farmaci sul loro utilizzo da parte di pazienti affetti da patologie croniche negli Stati Uniti. Lo studio è rilevante in quanto ha preso in considerazione più di mezzo milioni di individui di età compresa tra i 18 e i 64 anni, affetti da patologie croniche che richiedono l’assunzione continuativa di farmaci. Tutti i pazienti avevano una assicurazione sanitaria che nel corso dello studio, durato quattro anni, hanno aumentato la quota di spesa farmaceutica a diretto carico del paziente. I farmaci presi in considerazione erano quelli tipici di malattie croniche quali antipertensivi, ipoglicemizzanti, antidepressivi, antiasmatici, ipolipemizzanti e antinfiammatori. I risultati dello studio sono preoccupanti perché dimostrano che l’aumento della compartecipazione alla spesa dei farmaci conduce a una riduzione dell’assunzione dei farmaci stessi (Figura 6). In particolare in questo studio desta preoccupazione il dato che siano soprattutto i diabetici ad assumere meno farmaci se costretti a pagare un costo più alto. Poiché il diabete è una condizione cronica progressiva, ciò sicuramente rischia di accelerare la comparsa delle complicanze micro- e macroangiopatiche. È interessante in questo studio che i pazienti, se costretti a contribuire maggiormente al costo dei farmaci, tendono a sostituire i farmaci brevettati, cosiddetti di marca, con i farmaci equivalenti, i cosiddetti generici di più basso costo.

Appare pertanto evidente un altro potenziale vantaggio dei farmaci equivalenti non solo nel ridurre la spesa farmaceutica, ma anche nel garantire una maggiore *compliance* nell’assunzione dei farmaci soprattutto nelle malattie croniche.

In Italia, il ticket è una modalità importante con cui i cittadini contribuiscono alla spesa sanitaria: l’utilizzo dei farmaci equivalenti o “generici” con un costo minore sicuramente è in grado non solo di ridurre la spesa farmaceutica, ma anche e soprattutto di aumentare l’adesione alle terapie da parte dei pazienti cronici.

I dati della Regione Lombardia: farmaci generici nel diabete e “outcomes” clinici

Per verificare se l’assunzione di farmaci generici possa in qualche modo essere associata a un peggioramento

degli esiti clinici nei pazienti affetti da malattie croniche, è stato condotto in Regione Lombardia uno studio sull'efficacia della terapia con farmaci generici versus "branded" attraverso un'analisi sui data base amministrativi di cinque Asl lombarde. Di seguito saranno presentati i dati sul diabete, in cui il farmaco analizzato è stata la metformina. I dati dello studio sono appena stati pubblicati (5).

Lo scopo dello studio è stato di confrontare l'efficacia sugli "outcomes" clinici dei farmaci generici rispetto ai farmaci "branded". In particolare sono stati paragonati i seguenti "outcomes" clinici: aderenza e persistenza alla terapia, la mortalità totale, il numero di ospedalizzazione, di visite specialistiche e l'impatto sul consumo di risorse.

I pazienti sono stati selezionati dai data base regionali: tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno una esitazione del farmaco (metformina) da gennaio 2008 a dicembre 2008 sono stati inclusi nello studio e sono stati poi osservati per un periodo di almeno 34 mesi. I pazienti diabetici selezionati erano 75.589, la maggior parte dei quali appartenenti alla Asl di Milano città, seguiti dall'Asl di Bergamo, di Pavia, di Melegnano e infine i pazienti di Lecco.

Il 57,5% della coorte di pazienti assumeva il farmaco "branded", il restante la versione generica (Figura 7).

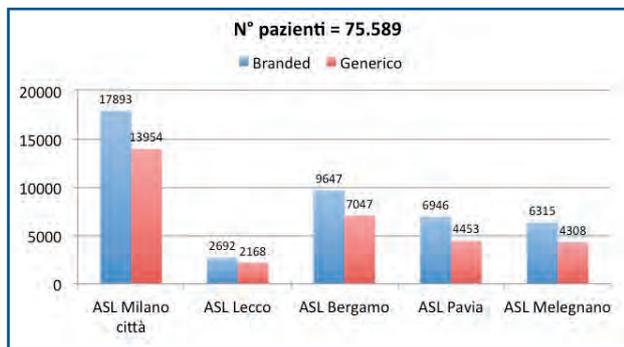


Figura 7. Caratteristiche della coorte. Numero di pazienti che assumevano metformina generica o "branded".

L'età media (di circa 65anni) e il sesso non erano diversi tra coloro che assumevano il farmaco "branded" o il generico.

L'analisi della persistenza, e cioè della continuazione della terapia per il periodo di tempo consigliato (sono stati considerati 90gg di mancato ritiro del farmaco come un indice di mancata aderenza della terapia) ha rilevato che questa era significativamente maggiore nei pazienti che assumevano il farmaco generico (Figura 8). Anche la compliance alla terapia, definita come assunzione del farmaco ai dosaggi indicati, è risultata maggiore nei pazienti che assumevano il farmaco generico.

Per quanto riguarda il numero medio di ricovero ordinari (Figura 9) e di day hospital durante il periodo di osservazione non sono emerse differenze tra i due gruppi.

Anche la mortalità totale, valutata durante il periodo di osservazione, non è risultata diversa tra chi assumeva il farmaco "branded" o il farmaco generico (Figura 10).

Infine i costi totali (in termini di prescrizioni, rico-

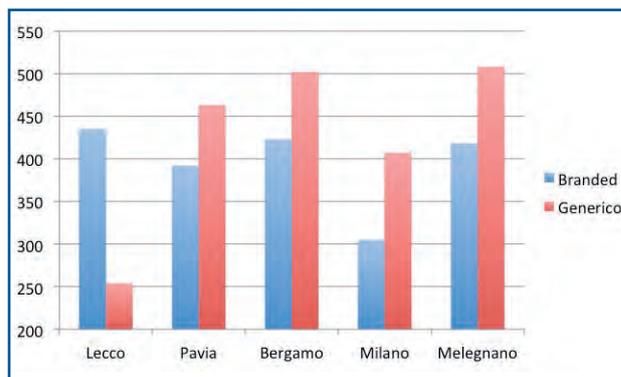


Figura 8. Analisi della persistenza/continuazione della terapia per il periodo di tempo consigliato (sono stati considerati 90 gg di mancato ritiro del farmaco come un indice di mancata aderenza alla terapia).



Figura 9. Ospedalizzazione: numero medio di ricoveri ordinari. (Popolazione: diabetici persistenti che assumono il farmaco per almeno 6 mesi).

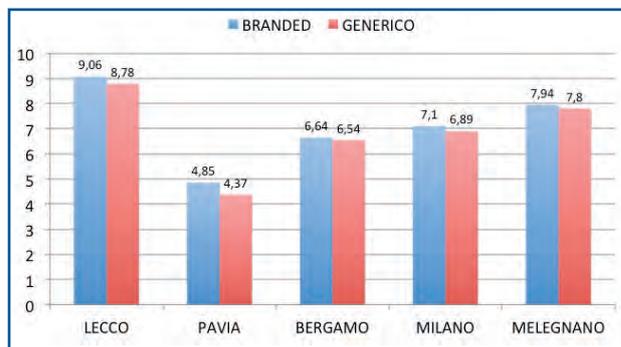


Figura 10. Mortalità totale (%) in 34 mesi. (Popolazione: diabetici persistenti che assumevano il farmaco per almeno 6 mesi).

veri, visite specialistiche ed esami di laboratorio e strumentali) sostenuti dalle due coorti erano sovrapponibili (Figura 11).

Questi dati, ottenuti in una numerosa coorte di pazienti diabetici della Regione Lombardia, ha dimostrato con chiarezza e, a nostro avviso, definitivamente, che il farmaco generico (o equivalente) garantisce una maggiore aderenza e compliance alla terapia, un aspetto fondamentale in un popolazione con una malattia cronica come il diabete. È importante ricordare che tutti gli studi di intervento hanno dimostrato l'importanza dell'assunzione precoce e continuativa del trattamento farmacologico per la riduzione delle

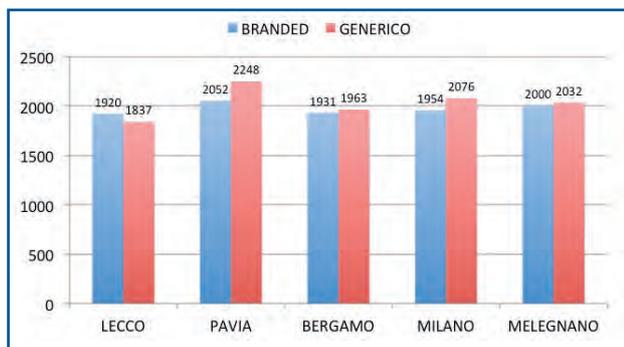


Figura 11. Costi totali in Euro. Prescrizioni, ricoveri, visite specialistiche, esami. (Popolazione: diabetici persistenti che assumevano il farmaco per almeno 1 anno).

complicanze legate alle patologie croniche. Nel diabete solo un trattamento precoce e aggressivo volto mantenere un buon controllo glicemico, lipidico e pressorio è in grado di ridurre in modo significativo la comparsa delle complicanze micro- e macroangiopatiche⁽⁶⁾. Un intervento tardivo, contrario, non si associa a rilevante riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare⁽⁷⁾.

Inoltre viene confermata l'efficacia e la sicurezza della formulazione generica in quanto non si sono osservati alcun peggioramento degli "hard outcomes", quali l'ospedalizzazione e la mortalità per tutte le cause. È auspicabile che aumenti la prescrizioni di farmaci generici e che le risorse risparmiate siano destinate ad una maggiore facilità di prescrizione per i farmaci innovativi.

BIBLIOGRAFIA

1. <http://www.epicentro.iss.it/igea/PrimoPiano/prevalenza.asp#ISTAT>
2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*; 87:4-14, 2010.
3. Monesi L, Baviera M, Marzona I, Avanzini F, Monesi G, Nobili A, Tettamanti M, Cortesi L, Riva E, Fortino I, Bortolotti A, Fontana G, Merlini L, Roncaglioni MC. Prevalence, incidence and mortality of diagnosed diabetes: evidence from an Italian population-based study. *Diabet Med*. 29(3):385-92, 2012.
4. Goldman DP, Joyce GF, Escarce JJ, Pace JE, Solomon MD, Laouri M, Landsman PB, Teutsch SM. Pharmacy benefits and the use of drugs by the chronically ill. *JAMA*. 19;291(19):2344-50, 2004.
5. Colombo GL, Agabiti-Rosei E, Margonato A, Mencacci C, Montecucco CM, Trevisan R. 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*. Dec 18;8(12):e82990, 2013.
6. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 7;358(6):580-91, 2008.
7. Del Prato S. Megatrials in type 2 diabetes. From excitement to frustration? *Diabetologia*. 52(7):1219-26, 2009.

Il valore del farmaco generico per la sostenibilità della spesa nel sistema sanitario italiano



G.L. Colombo

giorgio.colombo@unipv.it

Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia; S.A.V.E. - Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano

Parole chiave: Farmaci generici, Farmacoeconomia, Costi sanitari.

Key words: Generic drug, Pharmacoeconomics, Healthcare Cost.

Riassunto

L'ingresso dei farmaci off-patent generic nel mercato farmaceutico mondiale è un fenomeno di notevole interesse in termini economico-sociali. Il farmaco off-patent generic appare anche in Italia un'opportunità terapeutica di elezione in funzione degli esiti clinici e delle ricadute economiche sia per il National Health Service sia per il cittadino. Il farmaco off-patent generic può portare ad un aumento dell'efficienza dei sistemi sanitari e aumentare la proporzione della popolazione che beneficia di una copertura sanitaria.

Summary

The appearance of off-patent generic drugs in the world pharmaceutical market is a highly interesting fact from the socio-economic point of view. Off-patent generic drugs appear to be a therapy option of choice in Italy as well, based on clinical outcomes and economic consequences, both for the National Health Service and for citizens. Off-patent generic drugs can bring about an increased efficiency in health systems and increase the percentage of population benefitting from a medical care plan.

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⁽¹⁾. Il passaggio dalla specialità coperta da brevetto, prodotta e commercializzata praticamente dalla sola azienda farmaceutica innovatrice, al farmaco equivalente, prodotto potenzialmente da un numero illimitato di imprese, ha cambiato infatti la struttura del mercato di riferimento^(2,3). Il monopolio che permetteva all'azienda farmaceutica innovatrice di recuperare, tramite il prezzo, gli investimenti effettuati in ricerca e sviluppo è stato sostituito da un mercato competitivo in cui le aziende si concentrano sui processi produt-