

G. Zanchetta¹;
A. Salvador²; L.
Bozzini³; M.
Font⁴; L.
Mezzalira⁴

1. Farmacista.

2. Specializzanda in
farmacia ospedaliera.

Università di Padova;

3. Farmacista. Verona;

4. Farmacista ULSS 20
Verona

L'USO DEI GENERICI E LA LISTA DI TRASPARENZA

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), oltre a elencare la classe di farmaci totalmente a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), predispone mensilmente **la lista dei farmaci equivalenti vale a dire dei prodotti che**

presentano la stessa composizione qualitativa e quantitativa in sostanze attive del medicinale di riferimento od *originator*, detto anche di *marca* o *branded* o *griffato*. Quest'ultimo ha goduto di copertura brevettuale e vendita in esclusiva da parte dell'azienda titolare per un periodo di tempo prestabilito e, alla sua scadenza, ha permesso l'autorizzazione in commercio (AIC) dei medicinali equivalenti, detti anche *generici* o *unbranded* o *non di marca* o *non griffati*, presenti in farmacia col nome del principio attivo secondo la Denominazione Comune Internazionale (DCI), senza l'aggiunta di nomi di fantasia.

La lista di trasparenza¹ dei farmaci equivalenti elenca i prodotti attualmente disponibili ed il loro prezzo che il SSN è disposto a rimborsare (**prezzo di riferimento**). Se l'azienda farmaceutica decide di non allineare il prezzo di vendita al pubblico con il prezzo di riferimento stabilito, il differenziale è a carico del paziente .

Secondo i dati dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) AIFA² dei primi 9 mesi del 2015, i medicinali senza copertura brevettuale hanno rappresentato, in volume (unità o pezzi), il 76% complessivo dei prodotti utilizzati, in Italia, in regime di assistenza convenzionata. Di questo 76%, il 24,5% è costituito da farmaci equivalenti, mentre il resto, 51,5%, continua ad essere rappresentato da *branded* (*originator* o copie degli stessi).

Da un punto di vista economico, i farmaci senza brevetto costituiscono in Italia, nei primi 9 mesi del 2015, il 53,7% della spesa per

farmaci in regime di assistenza convenzionata, di cui gli equivalenti o *unbranded* rappresentano solamente il 15,3%, mentre i *branded* costituiscono il 38,4%.

La conclusione che se ne deduce è ovvia: l'impiego maggioritario dei farmaci di cui è scaduta la protezione brevettuale è spostato verso i prodotti *branded*, molti dei quali continuano ad avere un prezzo superiore (anche di molto) a quello di riferimento, per cui spetta al cittadino farsi carico del differenziale.

Tra gli interventi per la *governance* della spesa farmaceutica previsti dal DL Enti Locali n. 78/2015, convertito dalla legge n. 125/2015, era previsto anche la modifica al ribasso da parte dell'AIFA del prezzo di riferimento dei prodotti della lista di trasparenza. Di 5.881 confezioni presenti nella lista del 16 novembre 2015, è stato ridotto il prezzo di riferimento di 1.257 confezioni, ma il 33% di esse (414/1257) non ha ridotto il prezzo di vendita al pubblico del *branded*³. Di conseguenza, la differenza rispetto al prezzo di riferimento è rimasta, addirittura maggiorata, a carico del paziente⁴.

Nell'anno 2015, la spesa a carico dei cittadini per il pagamento dei differenziali tra prezzo di riferimento e *originator*, di cui le aziende farmaceutiche hanno deciso di non ridurre il prezzo, ha superato **1 miliardo di euro**.

Da parte della Conferenza delle Regioni sono state di recente avanzate proposte per la riforma della *governance* farmaceutica. Una di loro, relativa alle liste di trasparenza AIFA, mirata a limitare la differenza fra il prezzo degli *originator* e il prezzo di riferimento degli equivalenti al fine di ridurre sensibilmente la spesa a carico del cittadino⁵.

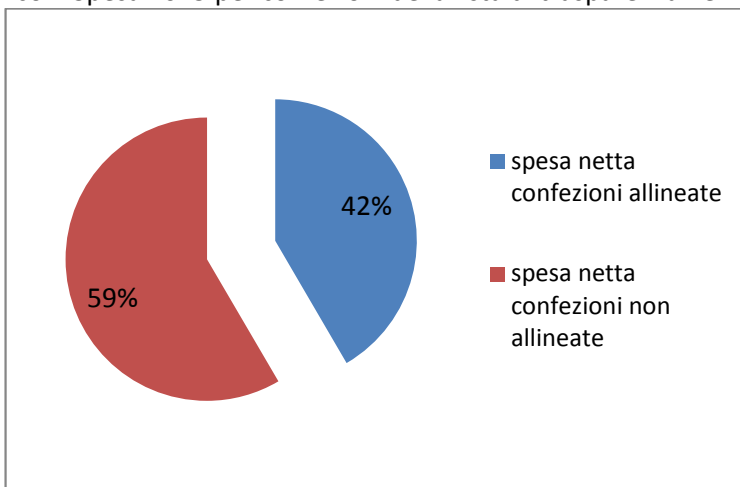
Un'altra possibilità più drastica, ma di sicuro impatto per un deciso contenimento della spesa farmaceutica, sarebbe quella di escludere dalla rimborsabilità a carico del SSN quelle confezioni il cui prezzo superi di una determinata percentuale (ad esempio 25%) quello di riferimento.

La lista di trasparenza di maggio 2016 e suoi riflessi nel Veneto

La lista di trasparenza di maggio 2016 contiene 6.074 confezioni, il 3,2% in più rispetto a quella del 16 novembre 2015. Il 65% circa di esse risulta allineata al prezzo di riferimento, mentre il 35% comporta un differenziale a carico del cittadino¹. Sono tuttavia questi prodotti non allineati, in generale *branded*, ad

essere maggiormente utilizzati per cui appare tuttora elevato il contributo complessivo pagato dai cittadini. Nel Veneto, nel 2015, l'importo è risultato di oltre 64 milioni di euro, circa il 22% della spesa netta per questi medicinali (vedi grafico 1).

Grafico1. Spesa 2015 per confezioni della lista di trasparenza nel Veneto



All'aggravio del contributo a carico dei cittadini concorrono vari fattori di seguito riportati.

1. Principi attivi privi di confezioni allineate al prezzo di riferimento

Sono 59 i principi attivi senza nessuna delle corrispondenti 241 confezioni allineate al prezzo di riferimento; alcune di esse presentano differenziali di entità non trascurabile. Per alcuni di tali principi attivi

(ad es, benazepril e loratadina) la spesa 2015 a carico del cittadino è risultata addirittura superiore a quella del SSN. Per un farmaco essenziale quale l'isoniazide, anche se di basso costo, appare quantomeno paradossale che l'unica specialità disponibile non sia allineata al prezzo di riferimento (vedi tabella 1)

Tabella 1: Spesa farmaceutica a carico del SSN e dei cittadini per alcuni principi attivi senza confezioni allineate

PRINCIPIO ATTIVO	numero di specialità	Δ vs prezzo di riferimento	Spesa SSN 2015 euro	Spesa a carico dei cittadini (% vs spesa SSN) euro
Benazepril	8	1.95 - 5.12	48.940	52.754 (108%)
Ciproterone	3	2.88 - 8.73	443.580	102.976 (23%)
Estradiolo	2	2.03	25.099	12.013 (48%)
Isoniazide	1	1.63	9.629	3.822 (40%)
Isotretinoina	8	1.44 - 2.52	179.760	21.892 (12%)
Loratadina	6	1.64 - 5.17	47.481	73.789 (155%)
Ondansetron	14	1.44 - 12.83	314.839	58.858 (9%)

2. Elevato divario fra prezzo al pubblico e prezzo di riferimento

Nella lista di trasparenza sono tuttora presenti 185 confezioni con differenziale di prezzo superiore ai € 5 rispetto a quello di riferimento.

Molte di esse appartengono a classi terapeutiche di largo impiego: farmaci antiipertensivi, ipolipemizzanti, antiglaucoma, antidepressivi. Si tratta di prodotti non

disponibili in distribuzione diretta, o distribuzione per conto (DPC), da parte delle Regioni, e quindi il differenziale di prezzo, a totale carico del paziente, può comportare un serio problema di accessibilità al trattamento e/o compromettere la continuità terapeutica per interventi di natura cronica. In altri termini, si può verificare anche in Italia il fenomeno di rinuncia alla terapia come già avviene in altri paesi, Stati Uniti compresi. Alcuni di questi esempi sono rappresentati in tabella 2.

Tabella 2: Principi attivi con confezioni a differenziale di prezzo anche elevato

PRINCIPIO ATTIVO	Numero confezioni allineate	Numero confezioni non allineate	Δ confezioni non allineate (€)	% vendite spec. non allineate (Veneto 2015)
Bisoprololo	41	37	0,24 - 5,91	52%
Candesartan+ idroclorotiazide	25	9	0,78 - 16,67	73%
Citalopram	31	32	0,51 - 20,06	90%
Duloxetina	21	10	0,94 - 33,36	100%
Formoterolo	2	6	1,77 -14,7	65%
Latanoprost + Timololo	11	2	5,31 - 16,10	71%
Mesalazina	14	41	0,4 - 19,85	85%
Paroxetina	12	4	0,01 - 22,08	54%
Perindopril + Indapamide	17	6	4,5 - 5,17	54%
Sodio ibandronato	11	3	3,1 - 8,6	65%
Sodio Risedronato	26	12	1,0 - 7,11	61%

Per inciso si segnala che, nel 2015 nel Veneto la totalità della prescrizione dell'associazione telmisartan più idroclorotiazide, un prodotto di largo impiego con 23 confezioni allineate e 9 non allineate, è stata limitata a quelle non allineate.

Nella lista di trasparenza di maggio 2016 sussistono ancora 469 confezioni di cui il prezzo al pubblico è superiore del 50% a quello di riferimento, un divario troppo rilevante che meriterebbe un deciso intervento da parte dei responsabili della sanità. Non risulta che la manovra di fine anno sulla lista di trasparenza abbia modificato il prezzo di questi prodotti, o li abbia esclusi dalla rimborsabilità. Per alcuni di essi la Determina AIFA del 24 novembre 2015³ aveva stabilito la corresponsione di *pay*

back da parte delle aziende farmaceutiche per singola Regione. Il *pay back* di fatto appare spesso un valore simbolico rispetto al contributo dei cittadini. Ad esempio, quello per trandolapril a favore del Veneto per il 2015 è stato di soli €435, mentre la spesa dei cittadini per lo stesso è risultata superiore ai €13.000. E' evidente che, stando così le cose, per altri medicinali con quote di mercato rilevanti, i produttori sono scarsamente o per nulla incentivati ad abbassare il loro prezzo.

3. Non sostituibilità di alcuni medicinali

Negli ultimi anni, alcuni principi attivi, per la maggior parte con ristretto margine terapeutico, hanno comportato delle eccezioni di sostituibilità tra prodotti equivalenti disponibili nella lista di trasparenza. Si tratta di: tacrolimus, ciclosporina, topiramato, levetiracetam, levotiroxina e

pregabalin. Pur riconoscendo la possibilità di rendere non sostituibile un prodotto corrispondente a tali principi attivi, l'AIFA ha lasciato alle Regioni la facoltà di rendere rimborsabile o meno il differenziale.

Per levetiracetam e topiramato, due anticonvulsivanti, l'AIFA raccomanda ai prescrittori di avvalersi della facoltà di rendere **non sostituibile** il farmaco in determinate circostanze: nella terapia iniziale; in pazienti già in terapia e adeguatamente controllati; in soggetti che presentano un significativo miglioramento. Qualora la prescrizione da non rendere sostituibile riguardi gli *originator*, rispettivamente Keppra® (leviracetam) e Topamax® (topiramato), il Veneto rende tali *originator* totalmente rimborsabili solo per i pazienti con codice di esenzione 6R2, vale a dire soggetti con reddito familiare non superiore a €12.000/anno.

Il differenziale di prezzo oscilla da €6,9 a €8,71 per confezione per Keppra® e da €7,5 a €18,5 per Topamax® a seconda del dosaggio.

Per le specialità contenenti ciclosporina, la sostituzione può essere automatica per le indicazioni **non trapiantologiche**. Per quelle relative a trapianti (con codici di esenzione 052), è possibile il totale rimborso della specialità *branded*. Non è però prevista l'esenzione per trapianto di cornea per cui, in caso di prescrizione del *branded*, il paziente deve pagare da €12,42 a €67,64 a seconda del dosaggio. Nel caso dell'altro immunosoppressore, tacrolimus, l'AIFA raccomanda di mantenere i pazienti in una sola formulazione. In caso che il medico decida la non sostituibilità del farmaco *branded*, questo è concedibile attraverso la DPC.

Relativamente alla levotiroxina, di cui si raccomanda di mantenere il trattamento iniziale, il differenziale di prezzo delle confezioni non *branded* rispetto alle specialità Eutirox® e Tirosint®, sono a carico dell'assistito (differenziale <€1 ma terapia cronica).

Per quanto concerne il pregabalin, si tratta di un farmaco con due indicazioni: trattamento del dolore neuropatico e trattamento anticonvulsivante.

Per la prima indicazione (dolore neuropatico),

il prodotto *branded* (Lyrica®) è interamente rimborsato; invece come anticonvulsivante, non essendo il *branded* più protetto dal brevetto, è sostituibile e pertanto la differenza rispetto al prezzo di riferimento (da €3,66 a €81,33) è a carico del cittadino.

Attesa l'eterogeneità e complessità di queste regole per i vari principi attivi, sarebbe auspicabile l'esclusione della lista di trasparenza dei *branded* "non sostituibili", rendendo così più equo l'accesso a questi farmaci.

Politica dei generici ed equità

Nel 2015, la spesa netta nel Veneto per i farmaci non più sotto brevetto è stata di €291.571.149, di cui €64.094.580 a carico dei cittadini (circa il 20%). Dopo più di 10 anni dalla formulazione in una unica lista dei farmaci senza protezione brevettuale (lista di trasparenza), alcune delle anomalie finora descritte avrebbero dovuto essere superate rendendo meno gravoso l'onere economico a carico dei cittadini. La cosa più ovvia è di rendere disponibili **per tutti i principi attivi e relativi dosaggi, confezioni** allineate al prezzo di riferimento **e di rendere totalmente rimborsabili le specialità non sostituibili**.

Più complesso è il motivo per il quale i prodotti equivalenti continuano ad essere relativamente poco utilizzati rispetto a quelli *branded*, di solito gli *originator*, che per molti principi attivi continuano a vantare il primato di vendite.

Pur ammettendo che il paziente abbia la possibilità di scegliere, in farmacia, una specialità allineata, è altrettanto vero che altri fattori possono ostacolare o rendere difficile questa opzione: il senso di agire in modo discordante rispetto alla volontà del prescrittore, oppure l'*ammissione* esplicita di una certa difficoltà economica. La prescrizione ingiustificata o acritica di un *branded* diventa in certo modo condizionante per il paziente, contribuendo a mantenere un livello di sfiducia verso l'impiego dei farmaci equivalenti. Sarebbe pertanto necessaria una maggior consapevolezza, da parte dei prescrittori, dei riflessi economici sfavorevoli per i pazienti della prescrizione dei farmaci *branded*.

In una nota del 08.06.2016 la Regione ha ricordato ai prescrittori che i medicinali equivalenti rappresentano, non solo una scelta di tipo economico ma soprattutto di tipo etico nell'interesse della sostenibilità del SSN. Perciò si consiglia d'iniziare, laddove è possibile, il trattamento con il farmaco equivalente nei pazienti naive e di valutare l'eventuale sostituzione del farmaco non allineato con quello a prezzo di riferimento al fine di non arrecare disagio economico al paziente⁶.

Per quanto riguarda la scelta del medico, un atteggiamento prescrittivo, dettato da motivi etici e di appropriatezza non dovrebbe essere estraneo alle indicazioni sopra riportate.

In ogni caso, interventi sulla lista di trasparenza tesi a ridurre ancora di più il prezzo di riferimento, oppure l'imposizione di un *pay back* sicuramente favorevole all'azienda produttrice, piuttosto che la riduzione del prezzo, come è successo con l'ultima manovra del 2015, sono scelte decisamente inique. Questa politica sugli equivalenti, che ha tanto contribuito alla riduzione del tetto di spesa territoriale, risponde sicuramente agli obiettivi di risparmio del SSN ma sicuramente meno agli interessi dei cittadini.

Riferimenti bibliografici

1. Liste di trasparenza AIFA.
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/liste-di-trasparenza-e-rimborsabilit%C3%A0>
2. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed (gennaio - settembre 2015).
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/rapporti-osmed-luso-dei-farmaci-italia>
3. Determina n. 1525/2015 del 24 novembre 2015. Procedura di pay-back (articolo 9 -ter , commi 10, lettera b) e 11 del decreto-legge n. 78/2015, convertito con modificazioni dalla legge n. 125/2015) - Anni 2015-2016-2017. GU n.282 del 03.12.2015.
4. A. Salvador, L. Bozzini, M. Font: Farmaci meno costosi per chi? InfoFarma 2015, 6:18-21.
5. Ester Maragò . Governance farmaceutica. La rivoluzione delle Regioni in nove mosse. Il farmacista online. 05.05.2016.
http://www.quotidianosanita.it/regioni-e-asl/articolo.php?articolo_id=39364
6. Farmaci equivalenti e contributo del cittadino. Comunicazione n. 223890 del 08.06.2016. Regione Veneto.