

## Effetti dell'introduzione del prezzo di riferimento per gli inibitori di pompa protonica sul comportamento diagnostico-terapeutico in Medicina Generale

Giovanna Sini, Giampiero Mazzaglia, Iacopo Cricelli, Lorenzo Mantovani\*, Enzo Ubaldi\*\*, Claudio Cricelli\*\*

Health Search, Società Italiana di Medicina Generale; \* Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoecologia e Farmacoutilizzazione, Università di Napoli "Federico II"; \*\* Società Italiana di Medicina Generale

### Introduzione

Già da qualche anno si sta sviluppando l'uso dei farmaci generici che a parità di efficacia terapeutica dovrebbero garantire un risparmio nella spesa farmaceutica non trascurabile per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN). La normativa sui farmaci generici è entrata a pieno regime in Italia in seguito all'emanazione della Legge 405/2001. A seguito di tale normativa le Regioni hanno emanato una serie di provvedimenti volti a favorire la diffusione di tali farmaci nella pratica prescrittiva dei medici. Uno di questi provvedimenti è stato l'introduzione del "prezzo di riferimento". Il prezzo di riferimento è un meccanismo di regolamentazione che consiste nella determinazione di un prezzo massimo di rimborso dei farmaci a carico del SSN per tutti i prodotti sostituibili e inseriti in uno stesso gruppo di riferimento. Qualora il prezzo del farmaco prescelto e/o prescritto sia superiore, la differenza è a carico del paziente. Una delle ultime opportunità in ordine di tempo atto a favorire la diffusione dei generici è stata l'uscita della copertura brevettuale del lansoprazolo nella primavera del 2006, un farmaco appartenente alla classe degli inibitori di pompa protonica (IPP). Gli IPP inibiscono la secrezione degli acidi gastrici bloccando il sistema enzimatico idrogeno-potassio adenosintrifosfatasi (la pompa protonica) delle cellule parietali gastriche. Essi sono efficaci nel trattamento a breve termine dell'ulcera gastrica e duodenale; sono usati anche per l'eradicazione di *Helicobacter pylori* in combinazione con antibiotici e possono essere utilizzati nel trattamento della dispepsia e della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) <sup>1</sup>. Tali farmaci hanno una differente farmacocinetica che si traduce in una differenza nel tempo di insorgenza dell'effetto antisecretorio e nella entità della inibizione della pompa protonica nelle prime ore di terapia. Alla luce di una presunta equivalenza terapeutica <sup>2,3</sup> durante i primi sei mesi del 2007 otto regioni hanno introdotto il prezzo di riferimento per gli IPP. Con tale legislazione, pertanto, tutti i pazienti possono ricevere una prescrizione di IPP rimborsata al costo del lansoprazolo, mentre il costo addizionale determinato dall'uso degli altri IPP viene coperto dagli stessi pazienti <sup>4</sup>. In questo contesto assume un certo interesse verificare come l'introduzione del prezzo di riferimento ha modificato l'atteggiamento prescrittivo dei Medici di Medicina Generale (MMG) in confronto ai MMG che operano in regioni dove non è stata adottata tale legislazione.

### Metodi

#### Fonte dati

Per tale studio sono stati selezionati, sulla base della qualità di registrazione delle informazioni presenti nei loro archivi, 508 MMG che fanno confluire le informazioni contenute nei propri archivi al database Health Search/Thales (HSD). Il database contiene informazioni demografiche, cliniche (es. diagnosi, indagini di laboratorio, ricoveri ospedalieri, mortalità), terapie, dati di prevenzione (es. pressione arteriosa, fumo, indice di massa corporea [BMI], fattori di rischio) e viene continuamente sottoposto a controlli di qualità per valutare la validità dell'informazione in esso contenuta. Farmaci e terapie sono già classificate in accordo alla Classificazione Internazionale delle Patologie, 9° revisione (ICD-9) ed alla Classificazione Anatomico-Clinica Terapeutica (ATC), rispettivamente. La potenzialità dell'HSD per studi epidemiologici è stata già dimostrata da indagini precedenti <sup>5,6</sup>.

#### Selezione dei pazienti

A partire dagli archivi dei MMG, sono stati identificati tutti i pazienti che hanno avuto una diagnosi di MRGE (ICD-9: 530.x) nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2004 ed il 31 dicembre 2006. La scelta di selezionare dei soggetti in trattamento incidente è derivata dalla necessità di condurre un'analisi su campioni omogenei. La lunghezza del periodo di arruolamento, tuttavia, ha permesso la selezione di un campione sufficientemente ampio per il raggiungimento degli obiettivi dello studio. Da tale popolazione i soggetti sono stati suddivisi in due gruppi:

- 1. intervento:** tutti i soggetti con diagnosi di MRGE residenti nelle regioni (i.e. Liguria, Lazio, Abruzzo, Molise, Puglia, Calabria, Sicilia, Sardegna) che hanno introdotto il prezzo di riferimento. La data di introduzione del prezzo di riferimento all'interno di ogni singola regione fungerà da data indice per l'analisi dei trend temporali;
- 2. controlli:** tutti i soggetti con diagnosi di MRGE appaiati ai casi per età, sesso, macroarea e data indice, appartenenti a regioni nelle quali tale decreto non è stato applicato.

Dall'analisi sono stati esclusi tutti i soggetti con MRGE ai quali non è stata dispensata alcuna prescrizione di IPP nei sei mesi precedenti alla data indice.

**TABELLA I**

**Descrizione generale sulle modalità di trattamento dei pazienti con MRGE ed IPP nel periodo successivo all'eventuale introduzione del prezzo di riferimento.**

	<b>Intervento (n = 7059)</b>	<b>Controllo (n = 10699)</b>	<b>p-value</b>
<b>Nessun trattamento*</b>	2154 (30,5)	3847 (36,0)	< 0,0001
<b>Mantiene il trattamento precedente</b>	2957 (41,9)	5829 (54,5)	< 0,0001
Brand → Brand**	667 (22,6)	2827 (48,5)	< 0,0001
Generico → Generico**	2290 (77,4)	3002 (51,5)	< 0,0001
<b>Cambia il trattamento*</b>	1948 (27,6)	1023 (9,6)	< 0,0001
Brand → Generico***	1726 (88,6)	521 (50,9)	< 0,0001
Brand → Brand***	84 (4,3)	220 (21,5)	< 0,0001
Generico → Brand***	138 (7,1)	282 (27,6)	< 0,0001

\* La percentuale è calcolata sul totale dei pazienti in trattamento nei 6 mesi precedenti alla data indice; \*\* La percentuale è calcolata sul totale dei pazienti che mantiene il trattamento; \*\*\* La percentuale è calcolata sul totale dei pazienti che vanno incontro a Switch.

**TABELLA II**

**Regressioni logistiche multivariate sulle caratteristiche (inclusa l'introduzione del prezzo di riferimento) demografiche e cliniche dei pazienti con MRGE associate alle modalità di trattamento con IPP nei sei mesi successivi alla data indice.**

<b>Variabili</b>	<b>OR (IC 95%)*</b>		
	<b>Switch (totale)</b>	<b>Brand → Generico</b>	<b>Brand → Generico → Brand***</b>
<b>Sesso</b>			
Maschi	1,00	1,00	1,00
Femmine	1,03 (0,95-1,12)	1,04 (0,95-1,15)	1,28 (1,01-1,64)
<b>Fasce di età</b>			
< 35	1,00	1,00	1,00
36-55	1,26 (1,04-1,52)	1,26 (1,01-1,57)	0,85 (0,52-1,39)
56-75	1,25 (1,03-1,52)	1,31 (1,05-1,63)	0,82 (0,5-1,34)
76+	1,17 (0,95-1,44)	1,23 (0,97-1,57)	0,86 (0,5-1,48)
<b>Introduzione del prezzo di riferimento</b>			
Controllo	1,00	1,00	1,00
Intervento	3,66 (3,36-3,98)	6,38 (5,74-7,09)	4,73 (3,65-6,14)
<b>Patologie concomitanti</b>			
Osteoartrosi	1,08 (0,99-1,19)	1,17 (1,05-1,3)	1,14 (0,89-1,47)
Ulcera peptica gastro-duodenale	1,21 (0,94-1,55)	1,14 (0,86-1,52)	2,48 (1,33-4,65)
Altre malattie gastrointestinali	1,22 (1,11-1,35)	1,04 (0,93-1,17)	1,17 (0,9-1,51)
<b>Farmaci concomitanti</b>			
Corticosteroidi	0,79 (0,64-0,98)	0,75 (0,59-0,96)	0,79 (0,45-1,39)
<b>Ricoveri**</b>			
0	1,00	1,00	1,00
1+	1,34 (1,15-1,56)	1,25 (1,05-1,49)	1,51 (1,03-2,21)
<b>N. di farmaci distinti***</b>			
< 5	1,00	1,00	1,00
5+	1,23 (1,11-1,37)	1,17 (1,04-1,32)	1,66 (1,22-2,24)

\* Tutte le stime sono state aggiustate per le variabili presenti in Tabella più la presenza di ulteriori malattie concomitanti (artrite reumatoide, dorsopatie, reumatismo articolare, malattie respiratorie), farmaci concomitanti (acido acetilsalicilico [ASA], anticoagulanti, antidiabetici, farmaci anti-infiammatori non steroidei [FANS], antireumatici), Charlson Index e presenza di 0,2 fattori di rischio di sanguinamento; \*\* Ricoveri nei reparti di gastroenterologia, chirurgia generale, chirurgia d'urgenza, registrati nell'anno precedente alla data indice; \*\*\* Registrati nei sei mesi precedenti alla data indice.

### Modalità di trattamento

A partire dalla data indice ed in relazione ad un periodo omogeneo di sei mesi di follow-up, per ogni singolo soggetto arruolato è stata valutata la modalità di trattamento, suddivisa in base ai seguenti criteri: 1. *nessun trattamento*: i soggetti nel periodo di follow-up non ricevono alcuna prescrizione di IPP; 2. *mantenimento del trattamento*: i soggetti nel periodo di follow-up mantengono il trattamento precedente; 3. *cambio di trattamento*: i soggetti nel periodo di follow-up passano al trattamento con farmaci generici; tale categoria è stata ulteriormente suddivisa in base al mantenimento del generico o il ritorno al brand. Sono stati considerati come generici sia gli *unbranded* (i.e. quando il nome della confezione è equivalente al nome del principio attivo) che i farmaci copia (i.e. in presenza di un nome di fantasia diverso dal nome del principio attivo).

### Analisi statistica

Tutti i risultati sono stati descritti mediante statistica descrittiva per variabili categoriche (frequenza assoluta, relativa, intervalli di confidenza al 95%) e per variabili continue (media, mediana, deviazione standard). Le principali modalità di trattamento sono state trattate sotto forma di variabili binarie sulle quali sono stati sviluppati modelli di regressione logistica multivariata per definire la potenziale associazione tra modalità di trattamento ed introduzione del prezzo di riferimento, anche in relazione alle caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti.

### Risultati

Per tale analisi sono stati selezionati un totale di 17.758 pazienti, di cui 7.059 appartenenti al campione delle regioni di intervento e 10.699 nelle regioni di controllo. Sul totale dei soggetti, il 50,4% risultava in trattamento con generici, di cui il 49,1% nelle regioni di intervento ed il 51,3% nelle regioni di controllo. La Tabella I descrive le modalità di trattamento nel periodo successivo all'introduzione del prezzo di riferimento. Sul totale dei soggetti arruolati, il 30,5% dei pazienti nel gruppo intervento ha interrotto il trattamento con IPP (vs. 36,0% nel gruppo di controllo), mentre il 27,6% ha cambiato strategia terapeutica

(vs. 9,6% nel gruppo di controllo). Di quest'ultimo gruppo oltre l'80% è passato al farmaco generico. Sul totale dei soggetti in trattamento al follow-up, 241 (4,9%) nel gruppo di intervento ed 80 (1,2%) nel gruppo di controllo hanno effettuato dopo un periodo di passaggio al generico un nuovo trattamento con il farmaco brand.

La Tabella II conferma che l'introduzione del prezzo di riferimento è risultato il fattore predittivo indipendente alla base della modifica del comportamento dei MMG. Tale fattore influenza sia il passaggio dal brand al generico (OR: 6,38; IC 95%: 5,74-7,09), sia la modalità di passaggio brand → generico → brand (OR: 4,73; IC 95%: 3,65-6,14). Tra gli altri fattori è di rilievo osservare che il ritorno al brand è fortemente associato alla presenza di ulcera peptica (OR: 2,48; IC 95%: 1,33-4,65), nonché ad un precedente ricovero in un reparto di gastroenterologia o chirurgia (OR: 1,51; IC 95%: 1,03-2,21). La Tabella III descrive il consumo di risorse sanitarie nei soggetti con MRGE, stratificati per presenza del prezzo di riferimento. Non si notano differenze significative nel consumo di IPP, nelle richieste di visite specialistiche, nelle prestazioni specialistiche, nei ricoveri globali o per sanguinamento gastrointestinale. Viceversa, si osserva una richiesta media significativamente superiore nel gruppo di intervento rispetto al controllo nel numero medio di visite dal MMG (9,0 vs. 7,8). Tale differenza si mantiene statisticamente significativa anche suddividendo i pazienti in base a differenti livelli di severità clinica, definiti tramite il Charlson index.

### Conclusioni

I risultati che emergono da questa analisi confermano un forte effetto dell'introduzione del prezzo di riferimento per gli IPP sul comportamento dei MMG in Italia; tale effetto risulta improntato ad un uso sempre più prevalente di farmaci generici. È tuttavia da rilevare che una proporzione di pazienti variabile dall'1,2 al 4,9% (in particolare i pazienti affetti da ulcera peptica ed i pazienti in politerapia), ritorna farmaco brand dopo un periodo di trattamento con generici. Tale scelta potrebbe essere imputabile alla scelta del MMG di trattare con farmaci brand soggetti con un grado di severità clinica maggiore e con un alto rischio di interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti. Infine, è inte-

**TABELLA III**  
Consumo di risorse sanitarie nei sei mesi successivi alla data indice.

	Intervento (n = 7059)	Controllo (n = 10699)	p-value
Consumo di IPP (DDD/1000 pazienti con MRGE)	328,5	331,7	= 0,6013
N (%) pazienti con almeno una visita specialistica	3416 (48,4)	5135 (48,0)	= 0,6016
N (media x 100 anni-persona) prestazioni specialistiche*	1686 (48,4)	3247 (61,5)	= 0,0123
Media (DS) visite dal MMG per paziente	9,0 (6,4)	7,8 (5,8)	< 0,0001
N (%) pazienti con almeno un ricovero	474 (6,7)	691 (6,5)	= 0,4996
Tassi (x 100.000 anni-persona) di UGIB**	229,8	208,5	= 0,8338

\* Rx esofago-stomaco-duodeno, ecocardio addome superiore, esofago-gastro-duodenoscopia, urea breath test per *Helicobacter pylori* (HP), ricerca HP nelle feci; \*\* Sanguinamento gastrointestinale. DDD = defined daily dose - dose giornaliera definita.

ressante osservare come l'introduzione del prezzo di riferimento non modifica significativamente il consumo di risorse nei due gruppi osservati, sebbene si osserva un significativo aumento del numero di prestazioni e del numero medio di visite a carico del MMG. Non esistono infatti differenze tra Regioni che hanno applicato il prezzo di riferimento e le restanti considerando i costi sanitari diretti.

### Ringraziamenti

Studio realizzato con il supporto di AstraZeneca.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA. *Guida all'uso dei farmaci 4, anno 2007*. Roma: Elsevier Masson 2007.
- <sup>2</sup> Goldstein JL, Miner PB Jr, Schlesinger PK, Liu S, Silberg DG. *Intragastric acid control in non-steroidal anti-inflammatory drug users: comparison of esomeprazole, lansoprazole and pantoprazole*. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1189-96.
- <sup>3</sup> Fennerty MB, Johanson JF, Hwang C, Sostek M. *Efficacy of esomeprazole 40 mg vs. lansoprazole 30 mg for healing moderate to severe erosive oesophagitis*. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:455-463.
- <sup>4</sup> Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali – OsMed. *L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale anno 2007*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2008.
- <sup>5</sup> Cricelli C, Mazzaglia G, Samani F, Marchi M, Sabatini A, Nardi R, et al. *Prevalence estimates of chronic diseases in Italy: exploring the differences between self-report and primary care databases*. *J Public Health Med* 2003;25:254-7.
- <sup>6</sup> Mazzaglia G, Sessa E, Samani F, Cricelli C, Fabiani L. *Use of computerized general practice database for epidemiological studies in Italy: a comparative study with the official national statistics*. *J Epidemiol Commun Health* 2004;58(Suppl 1):A133.

