

Elena Tragni, Manuela Casula

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

Rischio-beneficio di diacereina per il trattamento dell'osteoartrite

Panova E, Jones G

Benefit-risk assessment of diacerein in the treatment of osteoarthritis

Drug Saf 2015; 38:245-52

RIASSUNTO

Introduzione

L'osteoartrite (OA) è la forma più comune di artrite. La sua prevalenza è notevolmente aumentata a causa dell'invecchiamento della popolazione. Complessivamente, il 10% della popolazione mondiale di età uguale o superiore a 60 anni ha dolore o disabilità provocati dall'osteoartrite. I consigli dell'*Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) per il trattamento dell'OA all'anca e al ginocchio si suddividono in trattamenti farmacologici, non farmacologici e chirurgici. Il trattamento farmacologico attuale è per lo più palliativo, con analgesici e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori della ciclossigenasi (COX), a supporto della terapia. Nessuno di questi farmaci è in grado di modificare l'andamento della malattia colpendo i processi patologici responsabili di OA.

La ricerca negli ultimi due decenni, soprattutto su animali, ha dimostrato che la citochina interleuchina-1-beta (IL-1 β) gioca un ruolo chiave nella degenerazione della cartilagine, nel rimodellamento osseo subcondrale, nell'apoptosi dei condrociti e nell'infiammazione delle articolazioni, anche se è solo raramente rilevabile nel sangue di pazienti con OA. Diacereina inibisce la produzione di IL- β ed è stato ipotizzato che sia in grado di modificare l'andamento della malattia in modelli sperimentali e in soggetti con OA all'anca e al ginocchio. A seguito di una revisione condotta sui medicinali contenenti diacereina nel marzo 2014, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha ristretto l'utilizzo di tali farmaci. La review è stata avviata per le preoccupazioni sollevate dall'Agenzia dei medicinali francese in merito alla frequenza e alla gravità degli effetti collaterali gastrointestinali, come diarrea e patologie epatiche.

Diacereina

Nonostante diacereina sia sul mercato da 20 anni, esiste un numero piuttosto ristretto di studi randomizzati controllati (RCT) sull'OA di qualità accettabile. Gli studi sono limitati all'OA al ginocchio e all'anca e sono di breve durata, eccetto uno che ha seguito i pazienti per

tre anni per *outcome* strutturali. Alcuni studi hanno concluso che diacereina è un agente con un'azione lenta di modifica dei sintomi di OA con effetto *carry-over* (ossia il perdurare dell'effetto anche quando non c'è più trattamento); altri hanno riportato risultati negativi in merito agli effetti sintomatici e strutturali.

Efficacia sintomatica

Uno studio *dose-ranging* di fase II condotto da Pelletier et al., con l'obiettivo di individuare una differenza nella valutazione VAS del dolore al movimento di 10 mm (la scala analogica visiva è rappresentata da una linea di 10 cm, da "assenza di dolore" a "il dolore peggiore mai sentito"; il paziente mette un segno sulla linea nel punto che esprime il livello di intensità del proprio dolore: la distanza del punto dall'inizio della linea viene misurato in millimetri) fra trattamento e placebo, ha mostrato la superiorità di diacereina verso placebo nel gruppo con 100 mg/giorno. Altri due gruppi in trattamento con diacereina (a dosi di 50 e 150 mg/giorno) hanno mostrato una tendenza al miglioramento, ma non statisticamente significativa nei confronti del placebo. Lo studio ECHODIAH di Dougados et al., progettato per dimostrare una differenza nella progressione del restringimento dello spazio articolare (JSN), ha valutato anche il dolore come esito secondario ma non sono stati evidenziati miglioramenti statisticamente significativi nei punteggi del dolore VAS o nella compromissione funzionale, misurata con indice Lequesne. Lo studio condotto da Pavelka et al., progettato per dimostrare la superiorità di diacereina vs placebo a 6 mesi, con l'obiettivo di valutare l'effetto *carry-over* di diacereina, con l'ultima dose somministrata al terzo mese ha mostrato variazioni percentuali statisticamente significative del dolore (misurate utilizzando il punteggio WOMAC A) e nei punteggi totali WOMAC dal basale a 5 mesi. Le differenze diventavano significative al secondo mese. La superiorità di diacereina vs placebo è stata raggiunta a 2 mesi e rimaneva di grandezza simile fino al termine dello studio.

Efficacia strutturale

Due studi hanno valutato l'azione di diacereina come modifica strutturale. Lo studio ECHODIAH ha esaminato l'OA all'anca misurando la progressione radiografica (JSN) come endpoint primario. La significatività statistica è stata raggiunta solo al terzo anno ed è stata osservata solamente in una sottopopolazione (50,7% nel gruppo diacereina di 221 pazienti vs 60,4% nel gruppo placebo di 225 pazienti) e in un'analisi più completa (131 pazienti nel gruppo diacereina e 138 nel gruppo placebo), ma non nella popolazione originale (221 e 225, rispettivamente). Inoltre, lo studio ha esaminato la richiesta

per protesi totale d'anca (THR). La probabilità di una richiesta di THR era del 19,8% nel gruppo placebo vs 14,5% nel gruppo diacereina, ma questa differenza non era statisticamente significativa. Lo studio condotto da Pham et al., che aveva una misura di esito strutturale come *outcome* primario, insieme a misure sintomatiche, ha osservato un peggioramento significativo della larghezza dello spazio articolare (JSW) nei tre gruppi, ma le progressioni delle incidenze non erano significativamente differenti (17,7% con acido ialuronico, 18,9% con diacereina e 20,3% con placebo).

Sicurezza

Tutti gli RCT di breve durata hanno mostrato che i numeri di pazienti con esperienza di qualche evento avverso (EA) erano simili nei gruppi diacereina e comparatori (placebo o attivo). Nello studio più lungo, durato tre anni, si sono evidenziate incidenze significativamente più elevate di EA nel gruppo diacereina (95%) vs placebo (84%). Questo era dovuto largamente ad una più alta percentuale di diarrea (46% gruppo diacereina vs 12% gruppo placebo) e ad una maggiore presenza di disturbi cutanei e di appendicite. Risultati analoghi sono stati riportati nello studio di un anno da Pham et al., nel quale la diarrea si era manifestata nel 41% del gruppo diacereina e nell'8% del gruppo placebo, mentre le percentuali di disturbi cutanei erano 8 e 1%, rispettivamente. Solo questi due studi riportavano come EA significativo il disturbo cutaneo. Sembra probabile che una lunga esposizione a diacereina possa quindi provocare reazioni cutanee in alcuni pazienti.

Valutazione rischio-beneficio di diacereina comparata ad altre terapie

Diacereina vs Piroxicam

Un trial di 16 settimane, con un FANS come controllo attivo, ha esaminato l'efficacia, la sicurezza e l'effetto *carry-over* di diacereina vs piroxicam per OA al ginocchio. Lo studio è stato progettato per mostrare la non inferiorità di diacereina comparata a piroxicam. I risultati delle analisi delle popolazioni per *intent to treat* e per *protocol* sono stati molto simili. I punteggi del dolore WOMAC A durante il periodo di trattamento sono diminuiti a livelli simili (dato forse biologicamente inverosimile) in entrambi i gruppi. A 16 settimane, il punteggio VAS è sceso da un basale di 275,2±65,0 mm a 84,7±85,8 mm nel gruppo diacereina e da 275,2±63,0 mm al basale a 70,7±70,0 mm nel gruppo piroxicam. Piroxicam ha un meccanismo d'azione più rapido, dimostrando superiorità alla settimana 4, ma i valori erano molto simili alle settimane 8, 12 e 16. Il mantenimento della risposta nel gruppo diacereina alle settimane 20 e 24 ha confermato l'effetto *carry-over*. L'incidenza di eventi avversi era simile in entrambi i gruppi di trattamento, ma gli eventi più gravi sono stati osservati nel gruppo in FANS, con una ospedalizzazione dovuta a emorragia gastrointestinale. Un numero maggiore di pazienti ha sofferto di diarrea (36 vs 10,6%) e di scolorimento delle urine (50 vs 8,2%) nel gruppo diacereina rispetto al gruppo piroxicam.

Diacereina vs acido ialuronico e placebo

Il secondo trial condotto su pazienti con OA al ginocchio comparava un composto di acido ialuronico (NRD101) con diacereina e placebo. Lo studio aveva un disegno di non-inferiorità e utilizzava la variazione del dolore VAS tra il basale e la visita finale per ogni gruppo come criterio principale. Gli end point primari per eventi strutturali erano JSN tra il basale e la visita finale e la percentuale di pazienti con progressione strutturale. Si è evidenziato un miglioramento significativo nel punteggio VAS rispetto al basale in tutti e tre i gruppi; tuttavia nessuna differenza è stata osservata tra i gruppi a 1 anno.

Il numero di pazienti con esperienza di qualunque AE era simile nei tre gruppi. Molti tra questi eventi erano da lievi a moderati. Il dolore al ginocchio durante o dopo l'iniezione era significativamente maggiore nel gruppo NRD101, e diarrea e scolorimento delle urine erano più frequenti nel gruppo diacereina.

Opinioni e conclusioni

Diacereina esercita un effetto modesto ma significativo sul dolore nell'OA. I suoi effetti sulla funzionalità non sono chiari. Nel complesso, si può ottenere un leggero effetto sulla progressione strutturale valutata mediante radiografie, ma questo risultato è discutibile. La sua efficacia comparativa è simile a quella di molte altre terapie attuali per OA. La tossicità principale è la diarrea da lieve a moderata, con il rischio che aumenti al crescere della dose e della durata della esposizione. Le percentuali di interruzione non aumentano nel breve termine, bensì nel lungo termine.

L'EMA ha rimosso l'indicazione terapeutica per i pazienti di età uguale o superiore a 65 anni, ma le ragioni dietro questa decisione non sono chiare poiché non sono state evidenziate variazioni in termini di efficacia o di aumento del rischio di diarrea in questa fascia di età. L'EMA ritiene anche che i pazienti dovrebbero iniziare il trattamento con metà della dose normale (cioè 50 mg/die invece di 100 mg/die) e dovrebbero interrompere l'assunzione in caso di diarrea. Inoltre suggerisce che i farmaci contenenti diacereina non devono essere utilizzati nei pazienti con disturbi epatici o storia di malattia epatica, e che i pazienti dovrebbero essere monitorati per rilevare tempestivamente disturbi epatici.

Concludendo, diacereina può avere un ruolo nel trattamento dell'OA al ginocchio e all'anca in alcuni gruppi di pazienti. Questi includono pazienti con problemi gastrointestinali superiori noti o malattia cardiaca nei quali i FANS e gli inibitori della COX-2 non possono essere utilizzati. Diacereina dovrebbe essere evitata nei pazienti con una nota tendenza alla diarrea e deve essere interrotta nei pazienti con diarrea persistente e fastidiosa (ma può essere di beneficio nei pazienti con stipsi). Sarebbe opportuna, in primo luogo, una terapia iniziale di 4 settimane, e potrebbe essere ragionevole l'interruzione a 8 settimane, dato l'effetto terapeutico *carry-over*.

Farmacogenetica ed effetti analgesici degli antidepressivi nella gestione del dolore cronico

Rodieux F, Piguet V, Berney P, et al.

Pharmacogenetics and analgesic effects of antidepressants in chronic pain management

Personalized Med 2015; 12:163-175

RIASSUNTO

Introduzione

La gestione del dolore cronico è una questione importante nella pratica clinica. Diverse terapie a base di farmaci non oppioidi possono essere utili. Le linee guida basate sull'evidenza corrente raccomandano l'uso di antidepressivi, in particolare gli antidepressivi triciclici e gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI), per il trattamento di vari tipi di dolore cronico, compreso il dolore neuropatico, il dolore muscoloscheletrico come il mal di schiena, la sindrome da dolore centrale e la fibromialgia.

Dati sperimentali e clinici suggeriscono che gli antidepressivi hanno effetti analgesici che differiscono dalla loro azione classica sull'umore. Infatti, gli studi hanno dimostrato che l'analgesia viene spesso raggiunta con dosi inferiori a quelle richieste per la depressione e che l'effetto iniziale può essere ottenuto più rapidamente rispetto all'effetto antidepressivo. Inoltre, l'effetto analgesico può essere presente senza un effetto sull'umore. Tuttavia, il preciso meccanismo analgesico d'azione dei farmaci antidepressivi rimane dibattuto.

L'efficacia degli antidepressivi triciclici amitriptilina, clomipramina, imipramina, desipramina, nortriptilina e doxepina sul trattamento del dolore cronico e neuropatico è stata dimostrata in numerosi studi. Tuttavia, i nuovi antidepressivi sono efficaci anche per le altre condizioni di dolore cronico e sono sempre più utilizzati in pazienti con dolore cronico grazie alla loro migliore tollerabilità. Questi composti appartengono al gruppo degli SNRI (ad esempio venlafaxina, duloxetina e milnacipran) e al gruppo degli antidepressivi atipici (come bupropione e mirtazapina).

Un'efficace gestione del dolore deve fornire adeguata analgesia senza eccessivi effetti indesiderati. In questo ambito, l'utilizzo degli antidepressivi è complicato dalla grande variabilità interindividuale nella risposta alla terapia. Poiché i fattori genetici sembrano essere gli elementi più stabili e prevedibili, un approccio farmacogenetico può aiutare l'individualizzazione del trattamento.

Discussione

Diversi geni sono coinvolti nella variabilità interindividuale della risposta antidepressiva. I geni meglio caratterizzati codificano enzimi coinvolti nel metabolismo e nel trasporto dei farmaci, come ad esempio la superfa-

miglia del citocromo (CYP) e la glicoproteina P (P-gp). La maggior parte dei dati provengono da studi effettuati in pazienti trattati per la depressione, e la generalizzazione al contesto del dolore non è sempre possibile. Come per l'effetto antidepressivo, numerosi studi hanno indicato una relazione tra l'effetto antidolorifico e la concentrazione del farmaco nel siero, in particolare con gli antidepressivi triciclici.

Sistema enzimatico del citocromo p450

La superfamiglia CYP è un grande gruppo di enzimi responsabili dell'ossidazione e della riduzione dell'80% di tutti i farmaci prescritti. Gli enzimi CYP principali coinvolti nel metabolismo dei farmaci antidepressivi sono CYP1A2, CYP2D6 e CYP2C19. Bupropione è metabolizzato da CYP2B6. Il gene che codifica per CYP2D6 è altamente polimorfico, con un massimo di 80 varianti alleliche attualmente descritte. Queste varianti provocano differenze di attività enzimatica che variano dall'1 al 200%, determinando diversi stati di *metabolizer*. Possono essere identificati quattro fenotipi: *ultrarapid metabolizer* (UM), *extensive metabolizer* (EM), *intermediate metabolizer* (IM) e *poor metabolizer* (PM). La prevalenza del CYP2D6 PM, in altre parole la carenza totale dell'enzima, è stimata essere del 5-10% nelle popolazioni caucasiche, ma è rara (3%) in altre etnie. Gli IM, che hanno ridotta attività enzimatica, rappresentano il 10-15% dei caucasici, ma fino al 50% degli asiatici. Gli EM, con normale attività enzimatica, rappresentano il 60-70% dei caucasici. Gli UM, con un aumento del metabolismo, rappresentano solo l'1-10% dei caucasici, ma potenzialmente fino al 30% delle popolazioni africane e arabe del Nord. Le varianti genetiche del CYP2D6 possono influenzare le concentrazioni plasmatiche degli antidepressivi con grandi variazioni, fino a 30-40 volte a parità di dosi. Poiché le concentrazioni plasmatiche di farmaco influenzano la risposta agli antidepressivi e la comparsa di effetti collaterali, questi farmaci mostrano efficacia e tollerabilità variabili. Poiché CYP2D6 è coinvolto nel processo di sintesi endogena della morfina e poiché è stato dimostrato che i CYP2D6 PM possono essere meno tolleranti ad alcuni stimoli dolorosi, come il dolore tonico, rispetto agli EM indipendentemente dal trattamento analgesico, i risultati suggeriscono che il gene CYP2D6 può essere un candidato per la modulazione della soglia di sensibilità al dolore.

Variazioni genetiche associate ai fenotipi EM, PM e UM sono stati descritti anche per CYP2C19. Studi hanno dimostrato che le concentrazioni plasmatiche di antidepressivi substrati del CYP2C19 sono ridotte in pazienti UM, mentre il genotipo PM può essere associato ad un aumento della concentrazione di sei volte.

CYP1A2 gioca un ruolo importante nel metabolismo di duloxetina. Ci sono differenze interindividuali marcate dell'attività di CYP1A2 nell'uomo, con 15 SNP descritti per il gene codificante. Inoltre, il fattore più importante per la variabilità dell'attività di CYP1A2 è l'induzione provocata dagli idrocarburi poliaromatici presenti nel

fumo di sigaretta. Il fumo può infatti indurre una riduzione del 50% delle concentrazioni plasmatiche di duloxetina. L'influenza di queste differenze nell'attività di CYP1A2 sull'efficacia o la tolleranza per duloxetina non è stata esaminata nella gestione del dolore.

A fronte dei dati noti su CYP, sono state sviluppate le raccomandazioni per i dosaggi antidepressivi sulla base del fenotipo/genotipo CYP2D6 e CYP2C19. Certamente, un approccio terapeutico ragionevole è l'uso di una dose iniziale più bassa, con aggiustamenti di dosaggio in base alla risposta clinica e alla concentrazione plasmatica in individui PM e l'esclusione della molecola per gli individui UM. La validità di questi approcci non è stata sistematicamente testata in situazioni cliniche in cui gli antidepressivi sono utilizzati come antidolorifici, ma si può ipotizzare negli individui PM l'utilizzo iniziale di una dose bassa con eventuali aggiustamenti del dosaggio, anche se per i triciclici sono già utilizzate dosi molto basse.

Glicoproteina P

La P-gp è un trasportatore di membrana plasmatica codificata dal gene *ATP-binding cassette ABCA1*, che si esprime in vari tessuti umani, tra cui la placenta, il tratto gastrointestinale, i reni e le membrane luminali delle cellule endoteliali nella barriera emato-encefalica. La funzione di P-gp è di esportare farmaci dalle cellule contro il gradiente di concentrazione. Ad oggi, sono stati descritti 30 polimorfismi genetici di *ABCB1*, e questo alto numero di polimorfismi possono spiegare la variabilità interindividuale nell'espressione e funzione della P-gp. Precedenti studi sull'uomo suggeriscono che i pazienti con una minore espressione di P-gp richiedono dosi inferiori di morfina e sono a maggior rischio di effetti avversi. Allo stesso modo, la percentuale di pazienti che presentano sonnolenza e confusione è maggiore nei pazienti in cui l'espressione della P-gp è inferiore. Un certo numero di antidepressivi sono substrato della P-gp e una serie di studi hanno indagato l'influenza dei polimorfismi funzionali di P-gp su livelli plasmatici di farmaco antidepressivo, risposta e profilo di effetti collaterali, riportando risultati contraddittori. Nessun legame tra queste mutazioni e l'efficacia o tollerabilità degli antidepressivi è stata dimostrata fino ad oggi in pazienti con dolore cronico o depressi. Tuttavia è ragionevole credere che una maggiore esposizione centrale agli antidepressivi, a causa di una bassa attività della P-gp potrebbe aumentare il rischio di effetti avversi, come è stato descritto per altre sostanze psicotrope.

Prospettive future

L'effetto degli antidepressivi o analgesici mostra molta variabilità nell'efficacia o nella tollerabilità interindividuali. Poiché la metà dei pazienti trattati per il dolore cronico non ottengono benefici e una porzione sostanziale sviluppa effetti avversi che portano alla sospensione del trattamento, l'esplorazione della causa di questa variabilità deve essere condotta in modo più sistemati-

co nella pratica clinica. Gli antidepressivi interagiscono con diversi bersagli molecolari, e quindi la loro capacità di alleviare il dolore non può essere attribuibile ad un singolo meccanismo molecolare. L'identificazione di biomarcatori genetici che possano predire la risposta al trattamento antidepressivo e guidare geneticamente la prescrizione di farmaci potrebbe migliorare in modo rilevante la pratica clinica.

Nel paziente che richiede un trattamento a lungo termine, i test genotipici o fenotipici hanno un ruolo importante, in particolare nell'esplorazione delle cause di una bassa concentrazione e per escludere la questione dell'aderenza. Questi approcci sono i primi passi verso la medicina individualizzata, in particolare in un'area dove non sono disponibili molti test oggettivi per aiutare a guidare il trattamento. I test farmacogenetici possono limitare gli effetti avversi correlati alle terapie, migliorare la selezione del farmaco e ridurre l'impatto clinico ed economico del dolore cronico.

Valutazione delle politiche a favore dei farmaci generici

Kaló Z, Holtorf AP, Alfonso-Cristancho R, et al.
Need for multicriteria evaluation of generic drug policies
Value Health 2015; 18:346-51

RIASSUNTO

Introduzione

I responsabili delle politiche farmaceutiche tendono a concentrarsi sul miglioramento delle politiche relative al farmaco coperto da brevetto, perché risentono della pressione di pazienti, medici e aziende verso l'aumento dell'accesso alle nuove terapie. La maggior parte dei pazienti, tuttavia, è trattata con farmaci non protetti da brevetto; pertanto, il successo dei programmi di sanità pubblica per migliorare lo stato di salute della popolazione è fortemente dipendente dalla efficienza delle politiche relative ai farmaci generici.

Il differenziale di prezzo tra i prodotti farmaceutici originatori e i generici è di solito significativo, ma spesso estremamente variabile e, in una certa misura, dipende dalla forza della regolamentazione dei prezzi. A causa della scarsità di risorse sanitarie, i farmaci *brand* sono destinati a quei pazienti che non possono beneficiare dei farmaci generici esistenti a basso prezzo.

Componenti delle politiche relative ai farmaci generici

I criteri di autorizzazione all'immissione in commercio per i farmaci generici sono semplificati rispetto a quelli per i prodotti farmaceutici originali. Dopo l'ingresso sul mercato, la sostituzione con medicinali generici, la prescrizione per principio attivo, il controllo dei prezzi per i medicinali generici, i prezzi di riferimento e le gare per il rimborso sono misure ampiamente utilizzate per promuovere la diffusione di farmaci generici al costo più

basso. I *policy maker* hanno diverse opzioni per incentivare le parti interessate a rispettare le politiche sui farmaci generici. Tali strumenti sembrano influenzarsi reciprocamente; così, queste politiche spesso comprendono approcci multipli, applicati dai decisori con l'obiettivo finale di accelerare l'erosione dei prezzi e la penetrazione dei farmaci generici.

Gli strumenti politici sono usati per aumentare il risparmio derivante dall'uso di farmaci generici e sostenere gli obiettivi di contenimento dei costi. L'erosione dei prezzi e la quota di mercato dei farmaci generici sono perciò spesso considerate un *proxy* per il successo delle politiche farmaceutiche da parte dei *policy maker*. Non ci sono molte prove, tuttavia, che uno di questi parametri sia anche un indicatore di raggiungimento di un buono stato di salute, obiettivo politico principale nei sistemi sanitari di tutto il mondo. Gli interventi a favore dei farmaci generici hanno lo scopo di assicurare che i risultati di salute siano mantenuti, o addirittura migliorati, in parallelo con la riduzione della spesa sanitaria. Pertanto, l'efficacia di queste politiche può essere definita come riduzione della spesa sanitaria, senza compromettere i risultati di salute. Può essere definita anche dal punto di vista degli investimenti, che possono essere spostati dai farmaci *brand* e veicolati a favore di un migliore accesso alle cure da parte dei pazienti, senza aumento della spesa sanitaria.

Diversi fattori possono attenuare l'efficacia delle politiche dei farmaci generici, in relazione sia ai risultati di salute che agli obiettivi di spesa sanitaria:

- La prova della bioequivalenza al prodotto originale o di riferimento è un requisito obbligatorio per la registrazione dei farmaci generici nella maggior parte dei Paesi; tuttavia, le evidenze di equivalenza terapeutica possono essere limitate. Inoltre, anche se due diversi farmaci generici possono essere bioequivalenti al farmaco di riferimento, potrebbero non essere bioequivalenti tra loro. Il profilo di efficacia e sicurezza dei pro-

Interventi di politica sanitaria per i farmaci generici e benefici attesi

| Interventi di politica sanitaria | Benefici attesi | | | |
|--|---|---|--|--|
| | Aziende farmaceutiche | Prescrittori | Farmacie | Pazienti |
| Registrazione basata su prove di bioequivalenza rispetto all'originatore | Riduzione dei costi di sviluppo per i generici; aumento della competizione | Aumento delle alternative terapeutiche | Opportunità per la sostituzione tra farmaci | Aumentata accessibilità a farmaci a basso costo |
| Riduzione dei prezzi obbligatoria per i nuovi generici rispetto ai prodotti di riferimento | Continua erosione del prezzo dei generici con la commercializzazione di nuovi generici | Aumento delle alternative terapeutiche in base allo stato socioeconomico dei pazienti | Opportunità per la sostituzione tra farmaci in base allo stato socioeconomico dei pazienti | Riduzione dell'onere economico a carico dei pazienti |
| <i>Reference pricing</i> internazionale | Effetto domino nella riduzione del prezzo dei generici negli altri Paesi | NA | NA | Riduzione dell'onere economico a carico dei pazienti |
| Gara per il rimborso pubblico | Massimizzazione della riduzione del prezzo eliminando il rimborso per competitor fuori brevetto più costosi | Ridotta variabilità nella prescrizione | Ridotta variabilità nella prescrizione | Minimizzazione della partecipazione alla spesa |
| Prescrizione per principio attivo e sostituibilità da parte del farmacista | Riduzione degli investimenti per ECM e delle attività di marketing | Riduzione dell'impatto delle attività di ECM e marketing sui prescrittori | Incentivi alla dispensazione del generico meno caro | Aumento dell'utilizzo dei generici |

dotti generici non bioequivalenti può essere diverso, e ciò può limitare la loro intercambiabilità. Questo è particolarmente vero per i farmaci con una finestra terapeutica stretta (ad esempio, warfarin e ciclosporina). Anche le differenze di somministrazione del farmaco, come con i dispositivi inalatori, possono influenzare l'equivalenza terapeutica, con possibili conseguenze negative per la salute nel caso di sostituzione con i generici.

- La carenza di farmaci è diventata una crescente preoccupazione nella cura della salute globale. Le conseguenze sono un limitato l'accesso a terapie efficaci e un aumento dei costi per l'acquisto di farmaci sostitutivi. Questa situazione si verifica più frequentemente con i farmaci meno costosi, e le ragioni sono spesso collegate alle politiche per l'ottenimento dei prezzi più bassi. I farmaci a più basso costo sono acquistati da diversi Paesi o fabbricati localmente e non hanno una produzione adeguata a soddisfare la domanda, con conseguente scarsità del farmaco o prodotti di qualità inferiore.
- La frequente sostituzione tra farmaci generici può determinare un aumento degli effetti avversi e una diminuzione della tollerabilità, oltre a confusione per il paziente. Inoltre, la sostituzione del farmaco generico negli ospedali può provocare errori terapeutici da parte del personale.
- Il guadagno di salute nel mondo reale per i pazienti con patologie croniche dipende dalla loro persistenza e aderenza alle terapie farmacologiche. Una minor partecipazione alla spesa può migliorare l'accessibilità ai farmaci, e quindi migliorare l'aderenza alle terapie farmacologiche. Tuttavia, i cambiamenti nella formulazione dei farmaci, nel colore delle forme farmaceutiche e nella confezione a seguito di prescrizione del farmaco generico o la revisione periodica dei prodotti di riferimento generici possono ridurre l'aderenza e la persistenza, soprattutto in popolazioni vulnerabili come i pazienti anziani con multimorbilità, i pazienti meno istruiti, gli immigrati o pazienti con malattie psichiatriche. Cambi continui della terapia possono portare ad aderenza più scarsa, con minor efficacia e possibile aumento dei ricoveri.

Valore economico delle diverse politiche sanitarie

Il valore di farmaci innovativi dipende da molteplici criteri che differenziano il prodotto innovatore da altri trattamenti disponibili. Un approccio simile può essere utilizzato per illustrare il valore delle politiche per i farmaci generici, in cui i singoli componenti che costituiscono il valore comprendono costi, qualità e risultati. La tutela del brevetto fornisce un valore aggiunto per i produttori di nuovi farmaci rispetto ai produttori di medicinali generici. Due scenari politici possono essere differenziati per i farmaci *off-patent*.

Nel primo scenario, con gli obiettivi politici su più livelli, ci sarebbe più controllo sui criteri di bioequivalenza, con frequenti verifiche della qualità del prodotto

da parte delle autorità regolatorie. I responsabili della copertura economica dell'assistenza sanitaria non costringerebbero i pazienti a passare al farmaco generico meno costoso. Pertanto, i pazienti potrebbero mantenere le stesse formulazioni dei farmaci originatori a brevetto scaduto per periodi più lunghi, e la loro aderenza e persistenza potrebbero rimanere più stabili. Ciò può portare a risultati di salute uguali a quelli ottenibili con i farmaci *brand*, senza un aumento del costo delle cure non farmaceutiche. Questo scenario si configura più valido di uno alternativo in cui la massimizzazione dell'erosione dei prezzi del generico è l'unico obiettivo. Il valore aggiunto del primo quadro è che i metodi possono essere adattati ai diversi contesti nazionali.