

## FARMACOUTILIZZAZIONE

# Cosa accade quando entra in commercio un farmaco *me-too*?

### Introduzione

Il termine *me-too* è ormai entrato nell'uso comune e, secondo una recente definizione, si riferisce ad un medicinale che è strutturalmente molto simile ad un altro già noto<sup>1</sup>. Sebbene il termine *me-too* conferisca al farmaco una connotazione negativa, questi prodotti in genere innescano un variabile grado di competizione a livello di mercato tra i principi attivi della classe farmacologica in questione. Al riguardo non è raro che il consumo di un farmaco *me-too* (per esempio: ranitidina, amlodipina, atorvastatina) superi nel corso del tempo il capostipite della stessa classe farmacologica che l'ha generato<sup>2</sup>.

D'altronde, l'eccessiva proliferazione di farmaci *me-too* che apportano solo minimi avanzamenti (o nessun avanzamento), in termini di innovazioni terapeutiche, potrebbe disorientare il medico stesso nella selezione della scelta terapeutica più adatta per il paziente. Le considerazioni relative al reale vantaggio per la collettività dell'introduzione di farmaci *me-too* sono comunque importanti. Inizialmente, infatti, si tratta di farmaci i cui vantaggi in termini di benefici clinici per il paziente o non sono noti, o sono simili a quelli ottenibili con molecole già da tempo disponibili, appartenenti alla medesima classe farmacologica. Inoltre, pur scegliendo di introdurre un nuovo farmaco *me-too*, non si può essere certi dell'assenza di potenziali reazioni avverse che, nei casi più eclatanti, a distanza di qualche anno dalla registrazione, possono determinare persino il ritiro dal commercio del farmaco (si veda il caso della cerivastatina).

Gli avanzamenti in termini di benefici per il paziente che vengono attribuiti al farmaco *me-too* riguardano in genere la potenza farmacologica e quindi la rapidità con cui viene raggiunto l'obiettivo terapeutico, con tutte le eventuali ripercussioni in termini di miglioramento dell'adesione al trattamento. Pertanto nell'ipotesi in cui il farmaco *me-too* rappresenti un reale avanzamento rispetto a farmaci già disponibili, cosa

accade quando entra in commercio? Come si modifica la farmacoutilizzazione delle molecole che fino a quel momento erano quelle più consumate? In altri termini, il consumo del nuovo farmaco *me-too* va a sostituire, pur parzialmente, quello della molecola più datata e conosciuta?

Per cercare di rispondere a questi quesiti sono stati presi in esame due casi-studio, relativi ai consumi registrati nel database dell'Osservatorio Nazionale del Consumo dei Medicinali (OsMed) dell'esomeprazolo e dell'escitalopram. La scelta di questi due casi deriva dal tentativo di porsi in una condizione quanto più conservativa e prudente nella definizione di farmaco *me-too*. Infatti, i farmaci in questione non derivano da una "modificazione strutturale" in senso stretto, bensì dalla semplice selezione dell'enantiomero farmacologicamente attivo dalla soluzione racemica. Semplificando, in una soluzione racemica è presente una quantità analoga di due enantiomeri (destrogiro e levogiro) che, analogamente alla mano destra e sinistra, pur essendo strutturalmente uguali, sono l'uno l'immagine speculare dell'altro. L'esomeprazolo è per il 100% costituito dall'enantiomero levogiro dell'omeprazolo (S-omeprazolo); mentre l'omeprazolo è una soluzione al 50% di S-omeprazolo e al 50% di R-omeprazolo; analogamente dicasi per l'escitalopram.

Nel caso dell'esomeprazolo, essendo l'S-omeprazolo metabolizzato più lentamente rispetto all'enantiomero destrogiro, la sua selezione dovrebbe determinare più alte concentrazioni plasmatiche e un prolungamento dell'inibizione cloridopeptica, ossia una presunta maggiore probabilità di raggiungere l'obiettivo terapeutico<sup>3</sup>.

Nel caso dell'escitalopram, la motivazione è leggermente diversa, sebbene il risultato finale sia il medesimo, ossia una maggiore presunta efficacia rispetto al citalopram. Infatti, l'azione farmacologica del citalopram è da attribuirsi all'enantiomero levogiro (per es. l'escitalopram), mentre l'enantiomero destrogiro sembrerebbe contrastare l'azione dell'enantiomero attivo<sup>4</sup>.

**Metodologia dell'analisi**

Al fine di valutare se l'inizio del consumo del nuovo farmaco *me-too* induce un effetto sul consumo del farmaco già disponibile è stato verificato se il mese di inizio del consumo di esomeprazolo ed escitalopram costituisce un punto di discontinuità nella serie storica del corrispondente consumo di omeprazolo e citalopram.

Per testare questa ipotesi è stato utilizzato un test non parametrico: il test del punto di cambiamento<sup>5</sup>. Sul piano operativo questo test calcola la probabilità che sia avvenuto un cambiamento nella serie storica dei consumi e se la variazione osservata eccede la fluttuazione prevedibilmente dovuta al caso (figura 1).

I dati di consumo per ognuno dei principi attivi sono stati estratti dal database OsMed come numero di dosi definite giornaliere (DDD) totale al mese.

**Caso-studio esomeprazolo/omeprazolo**

In questo caso-studio sono stati analizzati i consumi di esomeprazolo e omeprazolo registrati nel database OsMed a partire da gennaio del 2000

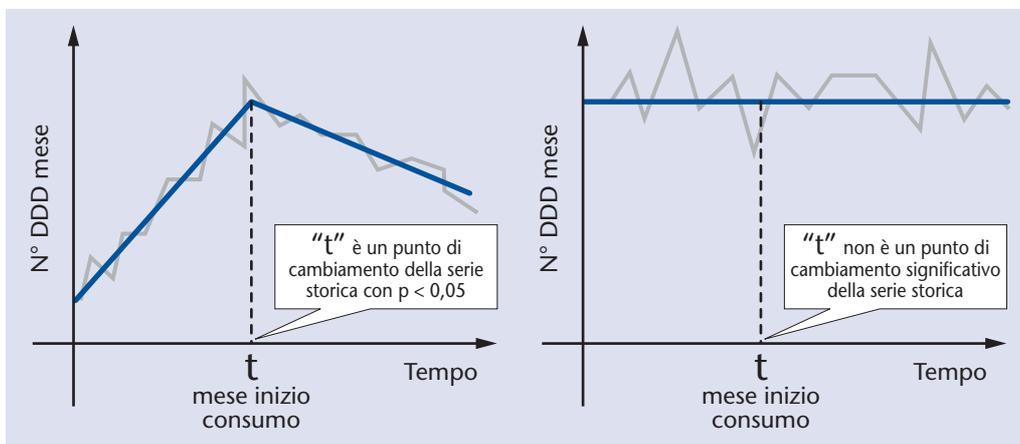
fino a dicembre del 2004. I consumi di esomeprazolo sono iniziati nel mese di aprile del 2002. Va precisato che, eccetto l'esomeprazolo, nell'intervallo temporale analizzato non è stato introdotto nessun altro inibitore di pompa protonica.

Prima dell'introduzione in commercio dell'esomeprazolo, il consumo di omeprazolo cresceva ad un ritmo di circa 420.000 DDD al mese (figura 2).

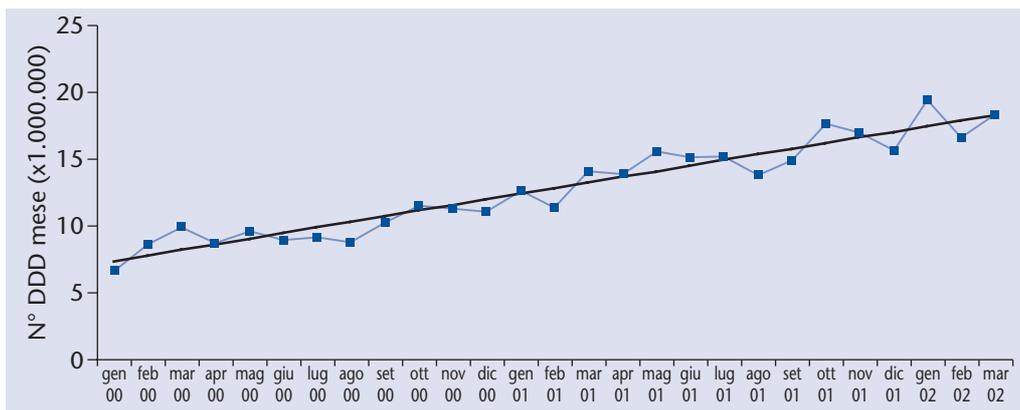
Il mese di inizio del consumo dell'esomeprazolo rappresenta un punto di discontinuità statisticamente significativo nella serie storica dell'omeprazolo ( $z = 3,86$ ;  $p < 0,001$ ; change point test a due code). In altri termini, aprile del 2002 è un mese a partire dal quale si assiste ad un significativo cambiamento nella serie storica dei consumi dell'omeprazolo (figura 3).

Benché il consumo dell'esomeprazolo cresca rapidamente dopo la sua introduzione, la contemporanea riduzione del consumo di omeprazolo non è però stata tale da aver determinato una sostituzione della molecola datata con quella più recente. Infatti il numero di DDD consumate ogni mese di omeprazolo rimane sempre superiore a quello dell'esomeprazolo.

Se l'esomeprazolo non fosse stato introdotto e il consumo di omeprazolo fosse continuato con



**Figura 1** – Ipotesi del test del punto di cambiamento.



**Figura 2** – Consumo dell'omeprazolo prima dell'introduzione dell'esomeprazolo.

un tasso di crescita analogo a quello presente prima dell'aprile del 2002, sarebbe stato stimabile un consumo complessivo di omeprazolo, tra aprile del 2002 e dicembre del 2004, pari a circa 302 mila DDD/mese. Nello stesso periodo di tempo (33 mesi), l'esomeprazolo è risultato associato ad un consumo di 338 mila DDD/mese; tale valore corrisponde ad un incremento dei consumi del 12%. La somma del consumo di omeprazolo più esomeprazolo è molto più alta del trend atteso di solo omeprazolo.

### Caso-studio escitalopram/citalopram

In questo secondo caso-studio sono stati analizzati i consumi di escitalopram e citalopram registrati nel database OsMed a partire dal gennaio del 2002 al dicembre del 2004. I consumi di escitalopram sono iniziati nel mese di ottobre del 2003. Anche in questo caso, tra il 2002 e il 2004, non è stato introdotto alcun nuovo inibitore selettivo del recupero della serotonina, oltre l'escitalopram.

Prima dell'introduzione in commercio dell'escitalopram, il consumo di citalopram cresceva ad un ritmo di circa 161 mila DDD al mese (figura 4).

Il mese di inizio del consumo dell'escitalopram però rappresenta un punto di discontinuità nella serie storica del citalopram che non raggiunge la significatività statistica ( $z = 1,41$ ;  $p = 0,158$ ; change point test a due code). In altri termini, in corrispondenza di ottobre 2003, non si assiste ad una modificazione della fluttuazione della serie storica dei consumi del citalopram diversa da quella attribuibile al caso (figura 5).

Anche in questa circostanza, benché sia avvenuta una crescita progressiva del consumo dell'escitalopram dopo la sua introduzione, non è avvenuta una sostituzione della molecola datata con quella più recente. Il numero di DDD consumate ogni mese di citalopram rimane ampiamente superiore a quello dell'escitalopram.

Se l'escitalopram non fosse stato introdotto e il consumo di citalopram fosse continuato con un tasso di crescita analogo a quello presente prima di ottobre del 2003, sarebbe stato stimato un consumo medio di citalopram di 36.022.482 DDD, tra ottobre del 2002 e dicembre del 2004. Tuttavia il consumo di escitalopram è stato di 50.477.405 DDD nello stesso periodo di tempo (15 mesi), ossia un valore corrisponde ad un incremento dei consumi del 40%.

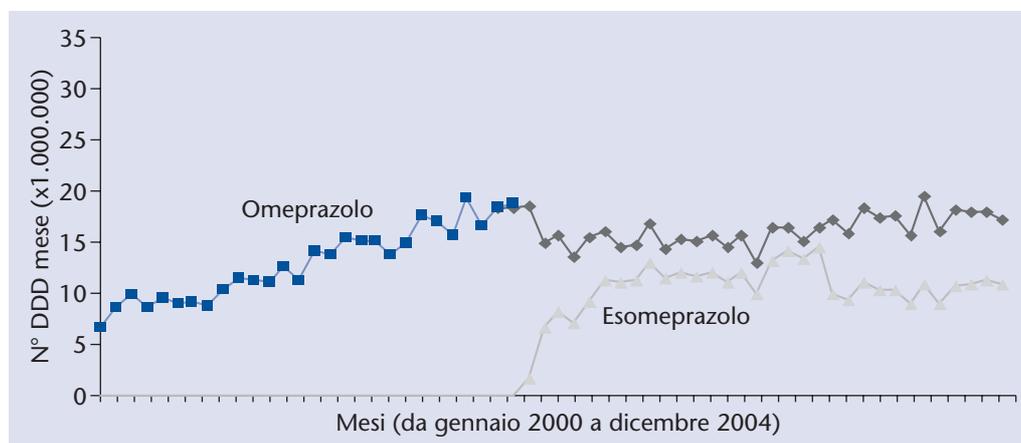


Figura 3 – Consumo mensile di omeprazolo ed esomeprazolo.

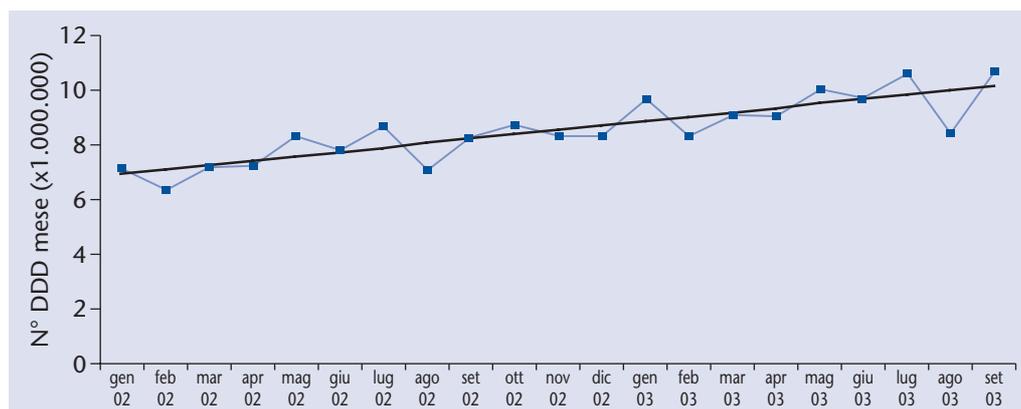


Figura 4 – Consumo del citalopram prima dell'introduzione dell'escitalopram.

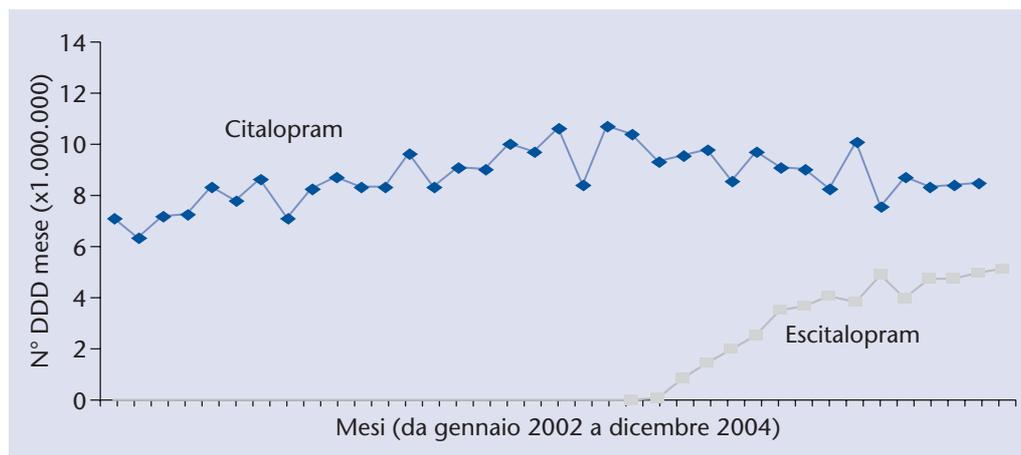


Figura 5 – Consumo mensile di citalopram ed escitalopram.

## Discussione

I risultati di questa analisi evidenziano come l'introduzione di un farmaco *me-too* possa determinare una espansione dei consumi, nella maggior parte dei casi non giustificata dalla produzione di un reale valore aggiunto per il paziente. Tanto più nei casi analizzati, dove la semplice selezione dell'enantiomero attivo non equivale certo allo sviluppo di un farmaco in grado di agire su un nuovo target terapeutico di una malattia in precedenza scarsamente curabile.

La diversa modificazione della serie temporale del consumo di omeprazolo rispetto al citalopram, in seguito all'introduzione dei corrispondenti *me-too*, è probabilmente da attribuirsi alle diverse modalità di impiego delle due categorie di farmaci. Infatti, nel caso degli inibitori di pompa si tratta nella maggior parte dei casi di trattamenti ciclici o occasionali e, pertanto, l'introduzione di una nuova molecola dovrebbe essere in grado di generare ripercussioni più rapide sul volume dei consumi, rispetto ad un trattamento cronico. Invece, gli inibitori selettivi del recupero della serotonina, essendo impiegati nel trattamento di disturbi psichiatrici dall'evoluzione frequentemente cronica, sono oggetto di prescrizione ripetuta nello stesso paziente, prima di valutare la loro sospensione, sostituzione o eventuale associazione con altri trattamenti.

Un ultimo elemento che potrebbe aver contribuito a differenziare i risultati dei due casi-studio è dato dalla diversa durata del periodo di osservazione dopo l'introduzione del farmaco *me-too*, più breve nel caso dell'escitalopram (15 mesi per escitalopram e 33 mesi per esomeprazolo).

In conclusione, i risultati di questa analisi evidenziano che prendendo a riferimento due casi-studio emblematici dell'introduzione di farmaci *me-too* in contesti farmacoterapeutici relativamente consolidati sul piano delle alternative terapeutiche già disponibili, si verifica un incremento variabile dei consumi e un effetto di sostituzione della molecola datata con quella già disponibile di minima entità o addirittura assente. Questo fenomeno merita una certa attenzione, infatti una recente indagine ha evidenziato che circa l'80% dell'incremento della spesa per farmaci registrato in Canada tra il 1996 e il 2003 era dovuto all'introduzione di farmaci *me-too*<sup>6</sup>. Nella prospettiva di salvaguardare la sostenibilità economica del sistema sarebbe opportuno chiedersi se sia ragionevole utilizzare risorse per farmaci che non apportano avanzamenti tangibili per il paziente, invece di impiegarle a vantaggio di molecole concretamente innovative. **bif**

## Bibliografia

1. Webster's New World™ Medical Dictionary 2nd Edition (versione on-line: [www.medterms.com](http://www.medterms.com)).
2. Schmid EF, Smith DA. Discovery, innovation and the cyclical nature of the pharmaceutical business. DDT 2002; 7: 563-8.
3. Kendall MJ. Review article: esomeprazole the first proton pump inhibitor to be developed as an isomer. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 1-4.
4. Sanchez C, Bogeso KP, Ebert B, Reines EH, Braestrup C. Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the Renantiomer. Psychopharmacology 2004; 174: 163-76.
5. Siegel S, Castellan NJ. Statistica non parametrica. Milano: McGraw-Hill Libri Italia, 1992.
6. Morgan SG, Bassett KL, Wright JM, et al. "Breakthrough" drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. BMJ 2005; 331: 815-6.