

1. Rendere i farmaci evergreen (come alcune canzoni)

L'industria del farmaco è preoccupata: nei prossimi anni i profitti diminuiranno a causa della scadenza di molti brevetti. Per ridurre le perdite, l'industria si è inventata una serie di strategie per rendere i farmaci evergreen, sempreverdi; un po' come molte canzoni di Sanremo, o dei Beatles. A volte basta una piccola riformulazione del farmaco, senza che ci siano benefici per i pazienti, per renderlo evergreen e aumentarne il prezzo, a scapito dei pazienti e del SSN. Conoscere le strategie per rendere i farmaci evergreen può aiutare a risparmiare e a limitare i danni.(1) Sviluppare un nuovo farmaco comporta dei rischi e può costare in tempo (12-14 anni) e denaro; fino a 700 milioni di euro, secondo l'industria, ma non più di 150 milioni secondo stime indipendenti da interessi commerciali.(2) L'industria protegge i suoi brevetti per recuperare gli investimenti e massimizzare i profitti prima che il brevetto scada, di solito 20 anni dopo che è stato registrato. Dopo la scadenza entrano nel mercato i produttori di farmaci generici che vendono a prezzi minori, costringono anche i detentori dei brevetti ad abbassare i prezzi, e fanno crollare i profitti. Per esempio, il mercato della simvastatina in Inghilterra è diminuito da 250 a 2 milioni di sterline in soli due anni dopo la scadenza del brevetto.(3) Ecco alcune delle strategie che l'industria usa per rendere i farmaci evergreen.

Farsi un nome (un brand). Ciò rende il farmaco più facile da ricordare, al contrario del nome generico che si dimentica facilmente. La combinazione di amoxicillina con acido clavulanico non ha subito lo stesso disastro commerciale della simvastatina proprio grazie al nome, Augmentin, ormai entrato nel linguaggio comune.(3) Se la lotta dell'industria è per la costruzione di un brand, quella di chi vuole diminuire i costi, e i danni, per il SSN e per i pazienti dovrebbe essere a favore del nome generico, che dovrebbe diventare obbligatorio, al posto del nome di marca, in tutte le prescrizioni. La protezione del brand da parte dell'industria può arrivare all'estremo di brevettare il tipo di pillola, oltre al nome; è il caso del Viagra, di cui è brevettato anche il colore e la forma.

Modificare il farmaco e registrare un nuovo brevetto. Si tratta di un'opzione più costosa, perché oltre alle spese della modificazione e della registrazione del brevetto, l'industria deve provare di nuovo efficacia, sicurezza, qualità e superiorità rispetto ai concorrenti con adeguate ricerche. Di solito il rimpiazzo è sviluppato, registrato e commercializzato prima che scada il brevetto dell'originale, che poi può essere mantenuto sul mercato o ritirato, a seconda della convenienza, cioè del prezzo e del profitto. Questi farmaci di rimpiazzo possono essere creati con numerosi trucchi della chimica che producono molecole simili, ma non identiche. Per esempio, il pregabalin e il gabapentin sono simili e hanno lo stesso effetto sull'epilessia e sul dolore neuropatico.(4) Nel 2004, dopo che i generici avevano ridotto il mercato del gabapentin di marca, la Pfizer ha lanciato in Inghilterra il pregabalin, ad un prezzo competitivo rispetto ai generici del gabapentin. Nel 2011 il pregabalin aveva conquistato il 43% del mercato e valeva l'80% di tutte le vendite.(3)

Riformulare il farmaco. Si aggiunge alla sostanza un'altra sostanza e si ottiene un nuovo farmaco. Per esempio, si aggiunge una sostanza che ne modifica l'assorbimento, facendo diventare il farmaco un retard. L'alfa bloccante doxazosin, per esempio, allo scadere del brevetto è stato riformulato in doxazosin XL; simbolicamente come se diventasse extra large, anche se il dosaggio era immutato. All'introdurre il prodotto XL, il farmaco originale fu ritirato dal mercato, costringendo medici e pazienti a prescrivere XL ad un costo circa 8 volte superiore rispetto alla forma generica del farmaco originale.(5)

Combinazioni. Molte combinazioni sono utili per ottenere effetti sinergici (come con trimetoprim e sulfametossazolo), migliorare la compliance (β agonisti a lunga azione e steroidi per inalazione) e la convenienza (le combinazioni di antiretrovirali). L'utilità di altre combinazioni, tuttavia, è per lo meno dubbia, in particolare quando il prezzo schizza verso l'alto. La combinazione di acido alendronico e colecalciferolo, per esempio, non esenta dalla necessità di supplementazioni giornaliere di calcio. La combinazione più il calcio costano quasi 25 sterline al mese, mentre l'uso delle singole sostanze più calcio costa solo 3 sterline.(5)

Registrare il farmaco per una nuova indicazione. Sappiamo già che spesso i farmaci sono promossi dalle ditte per uso off label (vedi altri articoli di questa newsletter). Ciò può essere

giustificato se non esistono alternative efficaci. Ma in questo caso si tratta di chiedere formalmente l'aggiunta di una o più nuove indicazioni. In alternativa, le ditte possono chiedere la registrazione per nuove indicazioni per il farmaco che rimpiazza l'originale, acquisendo in questo modo un nuovo mercato senza la concorrenza dei generici, che avranno ancora le indicazioni del farmaco originale. Per esempio, l'antipsicotico paliperidone è il metabolita attivo del risperidone, con lo stesso effetto sulla schizofrenia. Ma il primo costa quasi 100 sterline al mese, il secondo solo 2 sterline nella sua forma generica. Il paliperidone è anche il solo farmaco approvato per il trattamento del disturbo schizo-affettivo. Dato che risperidone e paliperidone sono farmacologicamente e clinicamente simili, sembra improbabile che il primo non sia altrettanto efficace per questo disturbo.(6) Tuttavia, dato che il paliperidone è registrato per questa indicazione, i medici tenderanno a prescriberlo più del risperidone, con i conseguenti profitti per la ditta.

Cambiare il dosaggio. Se la nuova formulazione ha un dosaggio diverso da quello del generico, la prescrizione del farmaco di marca diventa inevitabile. Inoltre, il nuovo dosaggio può essere protetto con un nuovo brevetto. Per esempio, il donepezil, un farmaco usato per il morbo di Alzheimer, è stato ri-registrato dalla ditta per un dosaggio di 23 mg poco prima che scadesse il brevetto. Dato che i generici esistono solo per multipli di 5 mg, il medico che voglia prescrivere 23 mg è costretto a ricorrere al farmaco di marca, ovviamente più costoso e non più efficace.(7) (vedi anche la newsletter precedente, [link](#))

Conclusioni e commenti

Queste strategie aiutano sicuramente l'industria. A volte, raramente, possono portare dei benefici anche a medici e pazienti. Ma non sono esenti da rischi, e in ogni caso fanno aumentare i costi. Le agenzie regolatorie, come l'AIFA, e gli organi indipendenti che producono linee guida, sono in grado di massimizzare i benefici per il SSN, ma sono lenti; quando intervengono, di solito è tardi. Più rapidamente possono agire i bollettini indipendenti sui farmaci, che potrebbero avvisare i medici su come approfittare dei vantaggi ed evitare i danni. Ma la loro potenza di fuoco è sicuramente inferiore a quella messa in campo dall'industria per promuovere i prodotti modificati. Rendere obbligatoria la ricerca di efficacia, compresi i trial che dimostrino la superiorità del farmaco evergreen rispetto all'originale, potrebbe risolvere il problema, ma presuppone politici e governanti che non si lascino influenzare dall'industria. Per il momento, la responsabilità ricade quasi esclusivamente sul singolo medico, troppo debole in generale per riuscire a prendere una decisione informata. In caso di dubbio, forse conviene continuare a prescrivere il farmaco originale.

PS Una lettera inviata al BMJ aggiunge un'ulteriore strategia,(8) omessa dagli autori dell'articolo: il fatto che in Inghilterra il prezzo del farmaco generico non sia negoziabile d'arte del Ministero della Salute, ma dipenda solo dal mercato. Per esempio, nel settembre del 2012 la Pfizer ha venduto i diritti per la fenitoina, un farmaco per l'epilessia, a Flynn Pharma. Pfizer continuava a produrre il farmaco, identico al precedente (addirittura con il nome di marca stampato sulle capsule), ma Flynn Pharma lo confezionava e lo vendeva con il nome generico. In poco tempo il prezzo, non più controllato dal Ministero come nel caso dei farmaci di marca, ma lasciato fluttuare nel libero mercato, aumentava di 23 volte, da 0.66 a 15 sterline per 28 capsule. Non essendoci altri produttori di fenitoina, non c'è concorrenza, e i medici devono continuare a prescriberla per evitare di destabilizzare i pazienti. I costi per il SSN sono aumentati così di 46 milioni di sterline, a parità di farmaco e di benefici. La risposta di Flynn Pharma non si è fatta attendere.(9) Arrampicandosi sugli specchi, il portavoce della ditta scrive in sostanza che non si poteva garantire la continuità della produzione ai vecchi prezzi. Dato che questo è ciò che Pfizer voleva fare, costringendo medici e pazienti a passare in ogni caso a farmaci più costosi, la soluzione prescelta, e discussa con il Ministero della Salute, era sembrata la più adeguata. Alla faccia del dovere di un Ministero di stare dalla parte dei pazienti!!!

[Traduzione, riassunto e commento di Adriano Cattaneo](#)

1. Hitchings AW, Baker EH, Khong TK. Making medicines evergreen. BMJ 2012;345:e7941
2. Gøtzsche PC. Developing a new drug costs less than \$100m, not \$900m. BMJ 2013;346:f398

3. National Prescribing Centre. Generic prescribing in primary care. MeReC Bull 2011;21(3) www.npc.nhs.uk/merec/other_non_clinical/merec_bulletin_vol21_no3.php#INT
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. Clinical guideline 96. 2010 www.nice.org.uk/guidance/CG96
5. Greene JA, Kesselheim AS. Why do the same drugs look different? Pills, trade dress, and public health. N Engl J Med 2011;365:83-9
6. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2012;6:CD008296
7. Schwartz LM, Woloshin S. How the FDA forgot the evidence: the case of donepezil 23 mg. BMJ 2012;344:e1086
8. BMJ 2013;346:f354
9. BMJ 2013;346:f358