



Prescrizioni ezetimibe: USA batte Canada

Data 02 aprile 2008
Categoria cardiovascolare

Negli USA si è avuto uno spostamento di prescrizioni verso ezetimibe molto maggiore che in Canada, dove non è consentita la pubblicità diretta dei farmaci al pubblico.

A complemento degli articoli di presentazione e di commento al trial ENHANCE il NEJM pubblica anche una approfondita analisi dei pattern prescrittivi del farmaco in questione, l'ezetimibe, durante gli anni intercorsi fra la sua uscita sul mercato nel 2002 e il 2006.

Lo studio, condotto in collaborazione fra Western University of Health Sciences in Pomona, Calif., Canada's Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES) e Yale University in Connecticut è uno studio osservazionale di popolazione utilizzando i dati raccolti da IMS Health (una società multinazionale di ricerche di mercato operante in campo farmaceutico) sulle prescrizioni di agenti ipolipemizzanti in USA e Canada dal gennaio 2002 a dicembre 2006. Lo scopo dello studio è stato quello di descrivere utilizzo e costi di ezetimibe e degli altri agenti ipolipemizzanti. La fonte dei dati è, come detto, l'IMS Health che raccoglie capillarmente i dati di vendita dei farmaci (sia per quanto riguarda le quantità che i costi). I dati non comprendono riferimenti alla tipologia clinica dei pazienti cui sono stati prescritti i farmaci né alle caratteristiche dei prescrittori. I dati raccolti dalla società IMS Health, pur essendo basati su stime campionarie, sono generalmente considerati estremamente attendibili e largamente utilizzati dalle aziende farmaceutiche per pianificare (e verificare nei risultati) le loro strategie di vendita.

I risultati della ricerca sono compendabili nei seguenti punti fondamentali:

- 1. In 4 anni le prescrizioni di agenti ipolipemizzanti sono cresciute da 3,719 a 7,401/mese per 100,000/ab. in Canada e da 3,927 a 6,827/mese per 100.000/ab. negli USA.**
- 2. La proporzione di ezetimibe sul totale degli agenti ipolipemizzanti è passata dallo 0,2% nel 2003 al 3.4% nel 2006 in Canada, mentre negli USA si è avuto un balzo dallo 0.1% al 15.2% nello stesso periodo**
- 3. L'utilizzo di statine è stato relativamente costante dal 2002 al 2006 in Canada mentre la proporzione di statine prescritte in USA è calato dal 86.5% all'80.8%.**
- 4. Il rapporto fra prescrizione di statine ed ezetimibe è stato di 26 a 1 in Canada (26 prescrizioni di statina contro 1 di ezetimibe) mentre negli USA il rapporto è di 5 a 1.**
- 5. I costi per le prescrizioni di ezetimibe rapportati a 100.00 abitanti sono 4 volte maggiori negli USA rispetto al Canada**
- 6. Nei due paesi sono emersi diversi pattern di utilizzo di ezetimibe nel corso degli anni 2002-2006 che hanno sostanzialmente modificato l'approccio al trattamento dell'ipercolesterolemia negli USA**
- 7. Il modello americano di utilizzo dell'ezetimibe ha prodotto un incremento considerevole di spesa a fronte di risultati clinici incerti.**

Commento di Marco Grassi

Alcuni punti meritano un commento più articolato.

Lo studio mostra una rapida adozione dell'ezetimibe come farmaco ipolipemizzante sia negli USA che in Canada fin dal primo anno dopo l'immissione in commercio, nonostante l'assenza di prove dirette (trial con outcome clinici) di efficacia a fronte di una amplissima dimostrazione di efficacia clinicamente rilevante delle statine. Dato questo che già da solo dovrebbe far riflettere. In più, negli USA l'ezetimibe ha addirittura parzialmente soppiantato l'utilizzo delle statine, il cui impiego è diminuito dal 86.5% all'80.8% mentre in Canada l'utilizzo è rimasto invariato. In sostanza, mentre in Canada l'utilizzo è stato maggiormente aderente alle indicazioni autorizzate (in associazione a statine per potenziare l'effetto ipolipemizzante o come monoterapia nei soggetti intolleranti o con controindicazione alle statine nelle ipercolesterolemie primitive o familiari) negli USA il farmaco è stato utilizzato anche come sostituto delle statine nelle forme di ipercolesterolemia primitiva o familiare e verosimilmente anche in non pochi casi di prevenzione secondaria. C'è da chiedersi e spiegare il motivo di comportamenti prescrittivi così difforni fra i due paesi.

Dato per scontato che la letteratura scientifica, cui hanno avuto accesso i medici dei due paesi per valutare l'opportunità di diverse alternative farmacologiche per il trattamento della ipercolesterolemia sia stata la stessa, che non vi sono differenze epidemiologiche fra USA e Canada essendo la prevalenza delle ipercolesterolemie attorno al 16-17% in entrambi i paesi così come sono simili le caratteristiche demografiche, vi sono evidentemente alcuni altri importanti fattori in grado di spiegare questa discrepanza.

Gli autori dello studio focalizzano la loro attenzione su due diverse cause: la diversità nei due paesi delle modalità di inserimento dei farmaci nei prontuari farmaceutici e di rimborso degli stessi da parte dei servizi sanitari (più simile al



modello italiano quello canadese) e alla diversa struttura e legislazione delle attività di marketing dei farmaci etici. In particolare, viene data una certa rilevanza a quest'ultima caratteristica del mercato americano per spiegare le differenze di impiego dell'ezetimibe nei due paesi. Negli Stati Uniti, a differenza del Canada, è infatti possibile pubblicizzare i farmaci direttamente ai consumatori (DTCA Direct To Consumer Advertising), possibilità che viene largamente impiegata fin dai primi mesi dalla immissione in commercio dei nuovi farmaci (vedi tabella). La DTCA è una pratica pubblicitaria possibile per i farmaci etici solo in due paesi al mondo (oltre agli USA è permessa in Nuova Zelanda) e negli Stati Uniti ha visto nell'ultimo decennio triplicare gli investimenti diretti a questa forma di pubblicità (da 11 a 30 miliardi di dollari annui) .

Nel caso specifico la pubblicità diretta al consumatore è stata iniziata pressoché in contemporanea alla sua uscita sul mercato (a differenza, per esempio di altri importanti farmaci cardiovascolari) e sostenuta da ingenti mezzi economici (200 milioni di dollari annui)

Farmaco	Approvazione FDA	Inizio DTCA
Esomeprazolo	Febb. 2000	2001
Rosuvastatina	Ago. 2003	2004
Clopidogrel	Nov. 1997	2001
Atorvastatina	Dic. 1996	1998
Ezetimibe+simvastatina	Lugl. 2004	2004

Adattata da ref. 2

Come che sia la genesi di questo utilizzo sproporzionato e prematuro di ezetimibe (specialmente nella forma associata a simvastatina) rispetto alle scarse prove di efficacia disponibili (dimostrata efficacia solo su end point surrogati), il risultato finale negli Stati Uniti è stato un non trascurabile shift da terapie di consolidata efficacia verso farmaci di incerto valore terapeutico. Viceversa, la cautela e le restrizioni all'utilizzo (simili a quelle imposte in Italia dall'AIFA) hanno preservato i pazienti canadesi da un utilizzo improprio e controproducente del farmaco.

Referenze

1. Jackevicius C. et al. Use of Ezetimibe in the United States and Canada. N Engl J Med 2008;358.
2. Donohue J. Et. Al. A Decade of Direct-to-Consumer Advertising of Prescription Drugs. Engl J Med 2007;357:673-81.