



“COSI' E' SE VI PARE”

NOTA INFORMATIVA SUI FARMACI A CURA DELL'A.S.S. N. 1 “TRIESTINA”



FARMACI EQUIVALENTI: SONO PIU' ECONOMICI MA NON SONO DI SERIE B



L'importanza di una corretta informazione

Secondo l'autorevole definizione dell'O.M.S., il medicinale generico è quel preparato intercambiabile con il prodotto originale, a questo necessariamente bioequivalente, commercializzato solo dopo la scadenza del brevetto e del certificato complementare di protezione del farmaco originale.

Il farmaco generico è stato introdotto con la Finanziaria '96 (L. 28/12/95) che lo definisce come "Farmaco, la cui formulazione non sia più protetta da brevetto, a denominazione generica del principio attivo seguita dal nome del titolare della AIC". Successivamente, il DL 323 del 20/06/96 convertito in L. 425 del 8/08/96 ha rielaborato ed ampliato il concetto di generico, pervenendo alla attuale definizione.

Il termine “generico” si è dimostrato infelice in quanto percepito dal pubblico come medicinale di serie B, ma non uguale al medicinale di riferimento indicato per la stessa patologia.

Per questa ragione i prodotti generici sono stati ridefiniti “Medicinali Equivalenti” (L.149-26/07/2005).

Definizione generico o equivalente: medicinale a base di uno o più principi attivi, prodotto industrialmente, non protetto da brevetto o da certificato protettivo complementare, identificato dalla denominazione comune internazionale farmaceutica e o, in mancanza di questa, dalla denominazione scientifica del medicinale, seguita dal nome del titolare dell'AIC, che sia bioequivalente rispetto ad una specialità medicinale già autorizzata con la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche.

EQUIVALENTI: STESSO DOSAGGIO E MEDESIMA BIOEQUIVALENZA

Il generico può essere definito farmaco intercambiabile con il farmaco originatore, essendo composto dallo stesso principio attivo, dalla stessa formulazione farmaceutica, dallo stesso dosaggio e dalla medesima bioequivalenza, in quanto induce gli stessi effetti terapeutici con lo stesso profilo di tollerabilità e sicurezza.

I principi attivi di cui è disponibile il generico sono molecole che, dopo una lunga presenza sul mercato, hanno dimostrato notevole efficacia ed affidabilità terapeutica.

Allo scadere del loro brevetto, è possibile produrli in regime di libera concorrenza, quindi a prezzi più convenienti; la legislazione impone al generico un prezzo inferiore almeno del 20% rispetto alla specialità registrata: il farmaco generico rappresenta una terapia consolidata e per di più al minor costo possibile.

Tale riduzione del prezzo del generico non grava sulla qualità di controllo e di produzione del medicinale, ma piuttosto sui costi del marketing e della promozione, costi che non comprendono le spese di ricerca e sviluppo.

La valutazione positiva pertinente o relativa alla garanzia della qualità del farmaco generico è il risultato, come è noto, del rispetto delle procedure adottate per la produzione e il controllo di qualità imposti dalle autorità regolatorie, che impongono al produttore i principi e le linee guida delle Norme di Buona Fabbricazione: sia ai brands (specialità medicinali di marca) sia ai generici sono richiesti gli stessi standard di qualità, quindi non è ammessa nessuna variabilità nel contenuto del principio attivo in essi contenuto se non entro i limiti di legge e comunque uguale a quello delle specialità.

I procedimenti adottati per la produzione e il controllo di qualità del farmaco generico devono rispettare tutti i principi e le linee guida delle Norme di Buona Fabbricazione, ragion per cui il farmaco generico è formalmente un prodotto con le stesse garanzie di qualità della corrispondente specialità: questo vale per le materie prime, per i principi attivi, per gli eccipienti, per i processi produttivi industriali, per i controlli di qualità e per le condizioni di stoccaggio.

Inoltre si mette in evidenza il fatto che le autorizzazioni per i farmaci "griffati" sono state concesse venti o più anni orsono, mentre le autorizzazioni per i generici sono recenti, cioè sono state concesse in un contesto normativo attuale (diverso e sicuramente più severo in quanto concesse nell'ambito della Comunità Europea), sicché molte specialità medicinali sono registrate in Italia per "mutuo riconoscimento" attraverso l'EMA.

Il Ministero della Sanità autorizza la commercializzazione del farmaco generico solo dopo aver verificato che il farmaco brevettato con nome di fantasia e quello generico non indurranno differenze quanto a risultato terapeutico ed effetti-collaterali.

Il DL 323/96 stabilisce infatti che l'immissione in commercio dei generici viene autorizzata dal Min. San., sulla base di una documentazione che attesti la bioequivalenza rispetto ad una specialità medicinale già autorizzata con la stessa composizione quali-quantitativa dei principi attivi.

IL CONCETTO DI BIOEQUIVALENZA

E' necessario a questo punto chiarire che cosa si intende per equivalenza farmaceutica e per bioequivalenza.

Due prodotti sono equivalenti farmaceutici se contengono la stessa quantità di principio attivo, hanno la stessa forma farmaceutica (anche con eccipienti diversi), posseggono standard di qualità identici o comparabili e sono somministrati attraverso la stessa via di somministrazione.

L'equivalenza farmaceutica non implica la stessa equivalenza terapeutica in quanto differenze negli eccipienti e/o nel processo di fabbricazione possono portare a differenti performance del prodotto. Infatti la forma farmaceutica condiziona la biodisponibilità del farmaco in quanto regola la velocità con la quale il principio attivo entra in circolo e la quantità di esso che viene resa disponibile per suscitare l'effetto terapeutico.

Compresse simili contenenti lo stesso quantitativo di principio attivo possono comportarsi in modo significativamente differente e consentire diversi risultati terapeutici al variare di questi fattori. Una compressa deve disgregarsi nel tratto gastrointestinale e liberare la molecola del farmaco, differenze negli eccipienti o nella pressione con la quale si ottiene la confezione di una compressa possono modificare i tempi di disgregazione e di rilascio del principio attivo capaci di influenzare il risultato terapeutico finale. Occorre pertanto valutare se il prodotto generico è terapeuticamente equivalente al prodotto di marca copiato.



Due prodotti si definiscono bioequivalenti quando i profili di concentrazione-tempo, conseguenti alla stessa dose molare, sono così simili che è improbabile che producano differenze significative negli effetti terapeutici e/o avversi.

Per dimostrare la bioequivalenza si ricorre a prove indirette. Basta infatti confrontare il valore medio di alcuni parametri (AUC , C_{max} , t_{max}) ottenuti dalla misurazione delle concentrazioni ematiche del farmaco in un gruppo di volontari sani ai quali viene somministrata in due periodi successivi una dose singola a digiuno dei due prodotti a confronto.

Non esistendo alcun metodo statistico per dimostrare l'uguaglianza di due prodotti, gli studi di bioequivalenza si propongono di verificare l'assenza di una differenza clinicamente rilevante attraverso la stima di una differenza minima ammissibile, un "intervallo accettabile" di bioequivalenza che è ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica.

I LIMITI DI ACCETTABILITA' PER UN FARMACO EQUIVALENTE A COSA SI RIFERISCONO?

I limiti imposti dalle autorità regolatorie indicano che gli intervalli di confidenza al 90% dei parametri medi presi in considerazione per stabilire la bioequivalenza del farmaco generico rispetto al prodotto di riferimento devono ricadere fra l'80% e il 125% del prodotto originatore e non il contenuto del principio attivo che è lo stesso del prodotto di marca. Da notare che questi limiti sono asimmetrici a causa della trasformazione logaritmica dei dati impiegati per la comparazione.

I parametri di riferimento sono costituiti dalla concentrazione sierica di picco o concentrazione massima, dal tempo impiegato per raggiungerla –come indicatori della velocità con cui il principio attivo si è reso disponibile- e dal rapporto fra le aree sotto la curva di concentrazione plasmatica verso il tempo fra le due formulazioni a confronto.

Il valore del 20% è stato scelto perché i fenomeni biologici sono variabili, infatti due unità posologiche dello stesso farmaco, somministrate a due differenti soggetti o in diversi momenti, danno curve di biodisponibilità differenti entro un range del 20%.

L'accettabilità di questa variazione è stata stabilita in base al concetto che la variabilità individuale della risposta terapeutica è generalmente maggiore del range di variabilità fissato per il test di bioequivalenza.

Se l'intervallo per gli studi di bioequivalenza su volontari sani compreso tra l'80% e il 125% è stato adottato sia dall'EMA che dalla FDA, significa che si ammette che le variazioni comprese in tale ambito non comportano ricadute significative sulla risposta terapeutica. Sebbene alcuni sottolineino che la variazione fra un prodotto e l'altro potrebbe raggiungere il 45%, in realtà questo non accade perché l'obbligo di presentare un intervallo di confidenza entro i limiti stabiliti, spinge i produttori a mantenersi abbastanza vicini al 100%. Infatti le differenze nella biodisponibilità fra prodotto originatore e generico sono di solito contenute entro il 10% di variazione e più spesso entro il 3%.

I farmaci con ristretto indice terapeutico o quelli sottoposti a metabolismo saturabile impiegati per trattamenti prolungati, necessitano di particolare attenzione. La problematica relativa alla bioequivalenza riguarda anche i prodotti originali dato che agli studi si applicano le regole che sono richieste per valutare la bioequivalenza di un prodotto generico.

La legislazione vigente garantisce che i farmaci generici immessi in commercio hanno la stessa composizione qualitativa in principi attivi dei prodotti di riferimento, la stessa forma farmaceutica, biodisponibilità, effetti clinici e indicazioni terapeutiche.



EQUIVALENTE VS BRAND: IL PROBLEMA DEGLI ECCIPIENTI

La normativa vigente stabilisce che i generici devono avere la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche. La normativa non prevede la composizione degli eccipienti. Le problematiche riguardanti il rilascio del principio attivo sono già comprese nello studio di bioequivalenza: non è solo la concentrazione plasmatica a dover essere la stessa (sempre nella differenza del 20%), ma anche la velocità dell'assorbimento. Rimangono le problematiche legate ad eventuali problemi di allergia o intolleranza ai diversi tipi di sostanze, peraltro possibile anche con i brand.

L'aumentata diffusione di patologie che impongono restrizioni alimentari, ha fatto sì che si presti sempre più attenzione a questo problema: i pazienti affetti da morbo celiaco ad esempio devono evitare l'amido di grano, spesso utilizzato in compresse e capsule. Allo stesso modo l'uso dello zucchero è da evitare nei pazienti diabetici. Gli stessi dolcificanti possono a loro volta presentare controindicazioni per alcune categorie di pazienti: la saccarina può indurre allergia crociata con i sulfamidici e l'aspartame è controindicato nei soggetti affetti da fenilchetunuria.

FARMACI EQUIVALENTI, UNA SCELTA DI PRINCIPIO SENZA RIMETTERCI IN SALUTE

Il farmaco generico, non interferisce negativamente sul ciclo dell'innovazione -il brevetto è scaduto e l'impresa è già stata finanziata- e non entra in conflitto con gli interessi del singolo paziente - a parità di indicazione ha la stessa attività terapeutica - ma permette una tangibile riduzione di spesa con la possibilità di allocare ad altre destinazioni i risparmi realizzati. Il risparmio consentirebbe di finanziare di più la ricerca, di dare gratuitamente ai cittadini farmaci innovativi e di offrire alla collettività maggiori servizi.

Tuttavia si cercano di mettere in atto delle strategie per difendersi dalle intrusioni dei generici; in fondo meno le idee sono chiare in questo settore e maggiore è la probabilità che, alla scadenza del brevetto le prescrizioni vengano indirizzate verso farmaci più nuovi e costosi, ma non più efficaci di quelli più vecchi, anche per il timore che il generico possa procurare danni ai pazienti.

L'autorevole rivista The Lancet spiega: "La strisciante insinuazione secondo cui il farmaco equivalente sarebbe una specie di sottoprodotto dotato di scarsa attività è il frutto di interessi commerciali da parte industriale. E' chiaro che, dal momento che esistono interessi anche da parte di coloro che producono gli equivalenti, è necessario un continuo controllo da parte delle autorità regolatorie, al fine di evitare abusi che sarebbero lesivi nei confronti dei diritti dei pazienti."

Sull'utilità dei "non griffati" non si discute, ma è necessario che siano del tutto bioequivalenti: il farmaco infatti non è un oggetto qualsiasi, ma un bene prezioso e come tale deve offrire precise garanzie.

E' giusto che il medico di fronte ad un insuccesso terapeutico attribuibile ad un generico lo segnali all'Ufficio Farmacovigilanza dell'AIFA.

L'AIFA stessa ha diramato un comunicato in data 15 marzo 2007 in cui sottolinea che: "I farmaci generici funzionano e sono equivalenti ai medicinali di marca" avendo avviato già a partire da luglio 2006 una serie di controlli che invitavano le aziende titolari di AIC di prodotti medicinali equivalenti a presentare i dati di tutti i farmaci sia quelli già autorizzati, sia quelli per i quali è stata avanzata la domanda di autorizzazione.

L'AIFA ha avviato i controlli dopo alcune segnalazioni e la denuncia della FIMMG di cui si riporta una parte riassunta: "Siamo stati in prima linea nel nostro paese a promuovere i farmaci generici. Non solo vanno prescritti, ma bisogna operare per cercare di arrivare a percentuali di prescrizione più vicine agli altri paesi avanzati d'Europa. Vorremmo però essere sempre garantiti al 100% della qualità dei farmaci, generici o no, immessi in commercio di qualunque marca."

Il mercato dei farmaci equivalenti

In Italia il mercato dei farmaci equivalenti è modesto (30% in termini di DDD) rispetto ai dati degli altri paesi avanzati d'Europa quali Germania (75%), Danimarca (70%) e Gran Bretagna e ciò è dovuto a vari fattori tra cui la poca informazione e la maggior copertura brevettuale italiana (certificato complementare).

Un'altra ragione dello scarso utilizzo dei farmaci equivalenti è la registrazione di molecole mee-too: farmaci sintetizzati modificando leggermente la formulazione originale per conferire nuove caratteristiche (maggior velocità di assorbimento) o immesse sul mercato con studi di non inferiorità rispetto ad una molecola che sta perdendo il brevetto, ragion per cui tra il vecchio farmaco X e il nuovo Y è quest'ultimo ad essere prescritto più spesso.

Spesso si osserva che la comparsa dell'equivalente è associata ad un automatico spostamento delle prescrizioni su altri principi attivi della stessa classe più recenti e per questo meno collaudati, ma ancora coperti da brevetto; inoltre accade che la comparsa del medicinale generico abbia l'effetto di produrre un progressivo abbassamento del prezzo delle specialità di riferimento. Da questo punto di vista il medicinale generico provoca un effetto di trascinamento e di allineamento al prezzo più basso anche da parte delle aziende produttrici di specialità branded.

Uno slogan per promuovere i farmaci generici



EMA-The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products – Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence 2001

AIFA-Comunicato stampa 15/03/2007

Il mercato dei farmaci generici in Italia BIF 2003; 1-2:1-9

Garattini S. The Lancet Vol-2 n.6 Novembre-dicembre 2006

L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto OsMED 2007

AvvenireMedico 7/2006

Un principio attivo il cui brevetto è scaduto è una garanzia di efficacia e sicurezza visto che si tratta di una terapia consolidata.



PROSSIMI PRINCIPI ATTIVI SOGGETTI A SCADENZA DI BREVETTO ANNO 2008:

Cefuroxima	05/2008,	Nifedipina	06/2008,	Bicalutamide	07/2008,
Fluvastatina	08/2008,	Alfuzosina	09/2008,	Odansetrone	11/2008,
Venlafaxina	12/2008				

www.ministerosalute.it

www.agenziafarmaco.it

www.assogenerici.org

www.regione.emilia-romagna.it

Referente per il "Così è se vi pare":

dott. Stefano Palcic

S.C. Assistenza Farmaceutica

Direzione Sanitaria - ASS1

Per segnalazioni, suggerimenti, collaborazioni:

Tel. 0403995975 stefano.palcic@ass1.sanita.fvg.it

Il medico prescrittore dovrebbe tenere in considerazione la presente nota informativa nella gestione dei propri assistiti, ma ad ogni modo il documento non vuole sovrapporsi alla responsabilità del singolo professionista nel prendere le giuste decisioni cliniche alla luce delle condizioni dei diversi pazienti.

Principi attivi a brevetto scaduto ANNO 2007 – ASS1					
PRINCIPIO ATTIVO	DDD	N. Confezioni	N. ASSISTITI	COSTO SSN*	
A02BC01 - Omeprazolo	883.603	68.048		6.231	1.348.438
C10AA01 - Simvastatina	2.330.484	58.761		7.081	1.080.245
C01DA02 - Nitroglicerina	2.189.084	81.096		6.958	725.256
A02BC03 - Lansoprazolo	992.069	101.756		15.544	697.449
C09AA02 - Enalapril	3.410.036	134.537		8.043	644.972
C02CA04 - Doxazosin	615.350	41.356		3.514	536.754
G04CB01 - Finasteride	484.080	35.036		2.466	523.795
N06AB05 - Paroxetina	784.936	29.307		5.042	460.528
C09BA02 - Enalapril e diuretici	595.294	42.580		2.363	426.729
J01CR02 - Amoxicillina ed inibitori enzimatici	359.119	35.621		20.803	346.414
C07AB07 - Bisoprololo	569.368	49.428		5.752	331.459
A07EC02 - Mesalazina	218.271	14.372		1.668	298.315
G04CA02 - Tamsulosina	595.800	29.792		2.921	290.935
A10BA02 - Metformina	1.330.092	76.821		6.544	278.344
M05BA04 - Acido alendronico	343.952	12.673		1.617	275.106
C01DA14 - Isosorbide mononitrato	1.494.923	46.807		3.654	271.253
C08CA05 - Nifedipina	586.907	33.522		2.068	232.386
J02AC01 - Fluconazolo	20.438	7.498		3.113	228.891
C09AA03 - Lisinopril	594.440	26.906		1.639	221.657
M01AB05 - Diclofenac	580.525	34.233		12.573	199.305
R03AC13 - Formoterolo	182.874	4.260		859	172.200
J01MA02 - Ciprofloxacina	49.309	16.012		6.289	170.446
C07AG02 - Carvedilolo	283.883	21.295		1.671	163.905
R03BA03 - Flunisolide	198.320	6.609		3.146	157.031
C01BC04 - Flecainide	161.750	17.615		881	156.225
N03AX12 - Gabapentina	63.604	9.288		1.150	150.086
N06AB06 - Sertralina	495.852	18.742		2.975	146.599
C03CA01 - Furosemide	1.883.568	77.490		9.307	139.357
C09BA06 - Quinapril e diuretici	239.470	17.298		903	130.180
N04BA02 - Levodopa ed inibitori	151.603	17.370		1.066	125.926
A12AX - Calcio, associazioni	645.120	21.646		5.061	125.053

A02BA02 - Ranitidina	178.076	16.324	2.817	115.279
N06AB04 - Citalopram	333.213	11.561	2.202	113.023
C07AB03 - Atenololo	945.868	18.831	3.818	111.001
C07AB02 - Metoprololo	590.886	22.229	2.867	109.552
C01BC03 - Propafenone	369.762	14.717	876	104.929
C01BD01 - Amiodarone	411.780	20.589	1.764	100.636
J02AC02 - Itraconazolo	34.934	8.610	2.491	96.583
A10BB09 - Gliclazide	271.500	15.073	1.697	93.677
J01CA04 - Amoxicillina	225.679	27.572	13.129	88.108
M01AX17 - Nimesulide	466.725	31.031	14.106	85.569
C07AA07 - Sotalolo	368.990	17.790	1.624	77.182
S01ED01 - Timololo	597.410	23.843	2.189	75.591
C08DA01 - Verapamil	277.131	24.214	1.690	75.293
M01AC06 - Meloxicam	206.110	7.510	3.392	73.104
G04CA03 - Terazosina	181.130	13.881	829	71.161
M01AE01 - Ibuprofene	156.597	11.416	5.091	69.664
M01AE03 - Ketoprofene	211.651	13.676	6.684	69.280
R06AE07 - Cetirizina	157.160	8.562	2.622	66.353
C09AA06 - Quinapril	190.556	11.186	688	65.957
N06AB03 - Fluoxetina	172.448	6.484	1.009	63.653
N03AF01 - Carbamazepina	120.853	11.328	640	60.368
A10BB12 - Glimepiride	545.925	16.393	1.655	57.174
C07CB03 - Atenololo ed altri diuretici	242.701	8.736	1.037	53.194
N03AX09 - Lamotrigina	16.992	1.660	140	51.663
M04AA01 - Allopurinolo	491.243	22.403	4.541	49.678
L02BA01 - Tamoxifene	116.720	5.922	509	48.854
M01AC01 - Piroxicam	142.123	8.109	3.566	46.734
J05AB01 - Aciclovir	8.774	2.336	1.317	43.271
R03BA02 - Budesonide	51.138	1.750	541	37.615
D01BA02 - Terbinafina	21.936	2.742	502	36.490
A11CC04 - Calcitriolo	57.383	5.725	839	34.408
N06AX11 - Mirtazapina	43.994	1.596	271	31.018
R06AX13 - Loratadina	66.820	3.492	1.172	29.080
TOTALE principi attivi a brevetto scaduto	32.867.794	1.700.308		13.905.073
TOTALE principi attivi	88.405.377	33.672.479		52068991
Principi attivi a brevetto scaduto sul totale	37,2%	5,0%		26,7%