

FARMACI EQUIVALENTI: TERAPIE EFFICACI A COSTI CONTENUTI

I farmaci **equivalenti** (definiti comunemente "**generici**" per assonanza al "drugs with generic names" degli anglosassoni) non hanno l'obiettivo di offrire un avanzamento terapeutico, ma rappresentano un'opportunità per mantenere invariata la qualità della terapia mediante una riduzione dei prezzi. Questo contenimento dei costi può rendere disponibili risorse per l'acquisto di farmaci innovativi.

La normativa internazionale prevede una serie di regole consolidate per garantire qualità e sovrapponibilità rispetto all'originatore, compresi i farmaci ad elevata tecnologia di produzione.

La prima normativa italiana risale al 1996; ad essa ne sono seguite altre che hanno regolato diverse modalità di erogazione e rimborso da parte del servizio sanitario tramite le liste di trasparenza. L'impiego dei farmaci equivalenti in Italia si situa a livelli inferiori rispetto alla media dei paesi occidentali, presumibilmente per l'esistenza di numerosi preconcetti.

Nel caso che il paziente scelga di utilizzare farmaci di marca a brevetto scaduto, dovrà colmare la differenza rispetto al prezzo di riferimento del generico (nel 2014 in Italia la differenza a carico dei pazienti è stata di circa 950 milioni di Euro), se invece il medico prescrive per la stessa indicazione farmaci protetti da brevetto induce un maggiore esborso a carico del SSN.

Il percorso volto a garantire l'efficacia e la sicurezza di questi medicinali ha incontrato, soprattutto agli inizi, problemi reali che non possono essere trascurati, ma che nemmeno devono essere ingigantiti.

I controlli sui generici sono rigorosi e, per i farmaci con ristretto range terapeutico (per esempio antiepilettici, anticoagulanti orali, immunosoppressori, l-tiroxina etc.) oppure rivolti a particolari situazioni cliniche (es. neoplasie, infezione HIV) sono previsti criteri di registrazione ancor più rigorosi.

Come per ogni farmaco disponibile, va sottolineato il ruolo attivo che il medico deve ricoprire nel monitorarne efficacia e sicurezza e nel segnalare difetti del confezionamento o altre anomalie, al fine di favorire i controlli delle Autorità Sanitarie e garantire la miglio-



re qualità e sicurezza dei prodotti.

Questo pacchetto informativo si propone di fare chiarezza su diversi temi: dalle definizioni (non sempre interpretate correttamente), ai criteri di qualità richiesti per i farmaci equivalenti prima e dopo l'autorizzazione alla immissione in commercio, alle documentazioni di efficacia clinica oltre la semplice bioequivalenza.

Non vengono trattati i farmaci biosimilari che saranno oggetto di un prossimo documento.

Nelle pagine successive...

<i>Farmaci equivalenti: una qualità documentata dall'autorizzazione al monitoraggio post-marketing .</i>	2
<i>Bioequivalenza: definizioni ed equivoci</i>	3
<i>Decidere in base alle prove non alle impressioni</i>	4
<i>Oltre la bioequivalenza: prove di efficacia clinica</i>	
<i>Farmaci cardiovascolari, levotiroxina</i>	5
<i>Farmaci immunosoppressori, anticomiziali e psicofarmaci</i>	6
<i>Farmaci broncodilatatori topici, inibitori di pompa protonica, bisfosfonati</i>	7
<i>Conclusioni</i>	8
<i>Glossario - Bibliografia</i>	risg

Farmaci Equivalenti: il percorso della qualità dall'autorizzazione al monitoraggio post-marketing

Quando diviene possibile sviluppare un "generico"

Il farmaco generico può essere messo in commercio alla scadenza del brevetto dell'originatore, tale tempo può essere prolungato col Supplementary Protection Certificate (SPC), di ulteriori 5 anni.

In prossimità della scadenza dell' "esclusiva" di un farmaco si assiste solitamente a strategie volte ad estenderne di fatto la protezione brevettuale; compaiono ad esempio "nuove" formulazioni come compresse a rilascio prolungato, dosaggi intermedi, associazioni precostituite, isomeri "selettivi" o addirittura nuove indicazioni.

Il percorso autorizzativo

Ogni farmaco (di marca o generico), al fine dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve presentare la stessa documentazione di **qualità**.

Per i farmaci generici, poiché il medicinale di riferimento è autorizzato da anni e sono già disponibili gli studi che ne dimostrano efficacia e sicurezza, è prevista una procedura semplificata.

Come per ogni farmaco, l'AIC può essere richiesta con procedura nazionale o con procedura centralizzata direttamente all'EMA; in ogni caso il percorso autorizzativo è normato dalle linee guida dell'EMA. Nel caso di registrazione all'EMA il processo risulta più trasparente in quanto documentato in uno specifico European Public Assessment Report (EPAR) accessibile al pubblico.¹

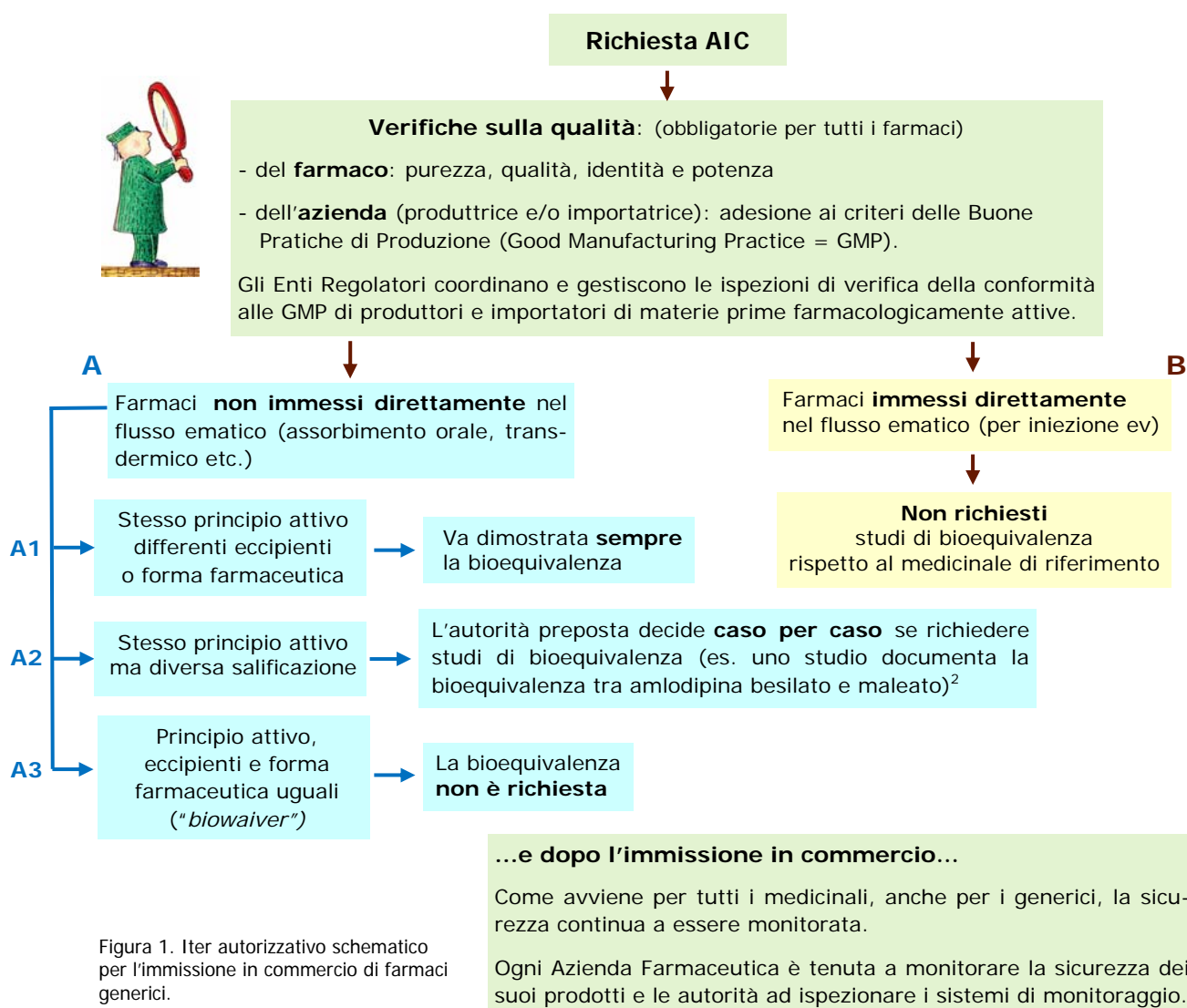


Figura 1. Iter autorizzativo schematico per l'immissione in commercio di farmaci generici.

Bioequivalenza: definizioni ed equivoci

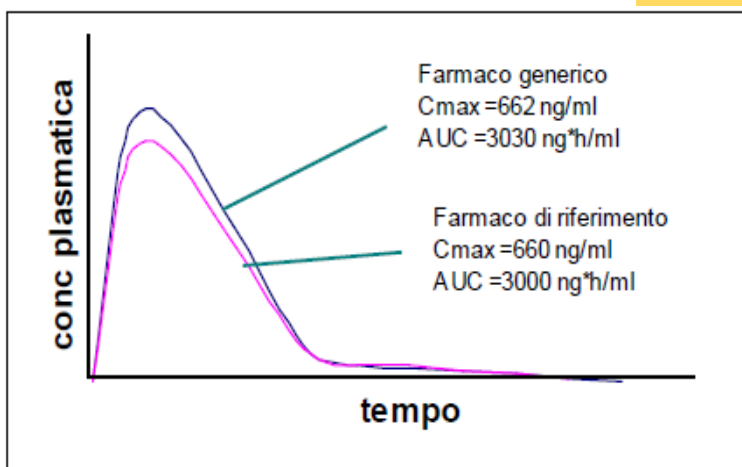
I parametri da valutare

La documentazione della bioequivalenza si basa sul confronto dei livelli ematici raggiunti dal generico rispetto al farmaco di marca, dopo la somministrazione in volontari sani (almeno 12)¹.

Sono richieste per entrambi i farmaci a confronto:

- la curva temporale di concentrazione plasmatica (espressa come area sotto la curva = AUC);
- la concentrazione plasmatica massima o picco di esposizione (C_{max}).

Per alcune classi di farmaci (es. i broncodilatatori) sono necessari studi anche sui pazienti.



Definizione di bioequivalenza

La definizione di bioequivalenza, stabilita dalle varie Autorità regolatorie, non è di comprensibilità immediata e spesso viene male interpretata.

Dai dati (C_{max} ed AUC) ottenuti da ogni singolo soggetto vengono calcolati i rapporti tra livelli plasmatici raggiunti col farmaco equivalente e di marca, successivamente ne vengono elaborate le medie geometriche: questo calcolo prevede la trasformazione logaritmica dei dati.¹

Due medicinali sono definiti **bioequivalenti** se gli **intervalli di confidenza al 90%** dei rapporti fra:

- le **medie geometriche della C_{max}** del farmaco equivalente e del farmaco di marca;
- le **medie geometriche della AUC** del farmaco equivalente e di marca;

risultano compresi tra -20% e +20% (trattandosi di dati logaritmici le tabelle identificano tale intervallo tra l'**80%** e il **125%**).

Per i farmaci a **ristretto indice terapeutico** l'intervallo stabilito è invece tra **90%-111%**.

Non facciamoci confondere !!

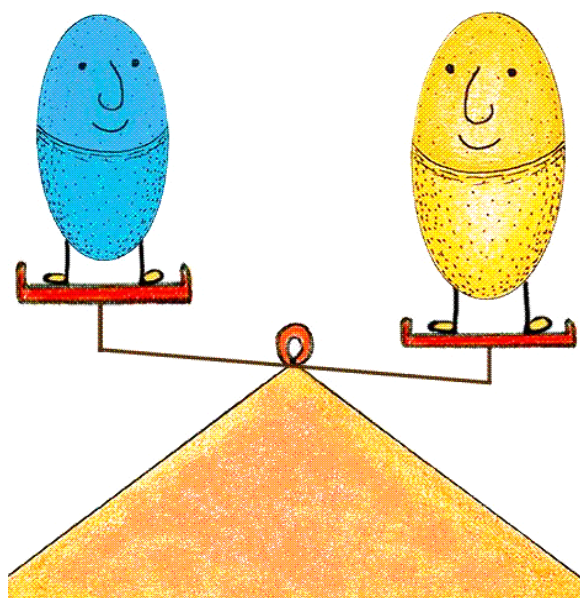
È assodato che la **biodisponibilità** di uno stesso farmaco possa differire da soggetto a soggetto in base alle caratteristiche individuali di assorbimento: i test di riferimento in farmacologia infatti affermano che va considerato normale un parametro che si colloca in un intervallo compreso tra -20% e +20% rispetto al valore medio.³

L'intervallo ammesso nella definizione di bioequivalenza viene invece spesso interpretato come la possibilità che i valori medi di C_{max} o AUC dei farmaci confrontati possano differire del $\pm 20\%$. In realtà il valore $\pm 20\%$ va riferito alla variabilità dei dati delle singole osservazioni.

Interpretazioni più fantasiose arrivano addirittura a sostenere che l'intervallo 80-125% si riferisce alla tolleranza sul contenuto di medicinale: come se fosse ammesso dalla Legge che la singola unità posologica (la compressa o la fiala) possa contenere tra l'80 ed il 125% della dose nominale del farmaco. Questo significherebbe che in una compressa etichettata come contenente

1 grammo di amoxicillina fosse accettabile un contenuto da 800 a 1250 mg.

In realtà non è così anche se alcuni difensori del farmaco di marca tendono a diffondere queste interpretazioni erranee.



DECIDERE IN BASE ALLE PROVE, NON ALLE IMPRESSIONI

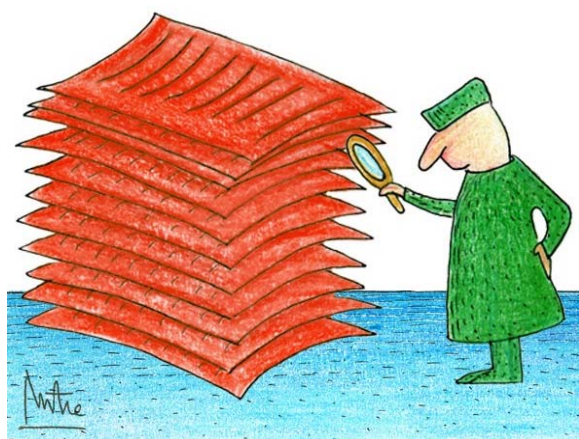
Generici: sinora più disinformazione che informazione

L'opinione che i "generici" siano di qualità inferiore rispetto ai medicinali "di marca" è molto radicata in medici, farmacisti e pazienti; questi ultimi sono spesso disposti a pagare un sovrapprezzo pur di avere i prodotti "originali".

L'informazione fuorviante si basa principalmente su due punti:

1. l'amplificazione di segnalazioni aneddotiche di insuccesso in un fallimento generalizzato;
2. la diffusione del concetto di scarsa qualità dei generici.

Si citano spesso segnalazioni di **insuccessi terapeutici** in pazienti trattati con farmaci generici. Visto che un trattamento, per quanto efficace, non annulla il rischio di insuccessi, è inevitabile che ciò possa verificarsi sia coi farmaci di marca che coi generici.



Viene inoltre sostenuto che i generici siano di **scarsa qualità** perché prodotti con materiali scadenti, in sedi non idonee e senza gli adeguati controlli.

In realtà, in fase registrativa tutti i farmaci sono sottoposti alle stesse valutazioni rispetto alla qualità ed è previsto per tutti lo stesso monitoraggio di qualità post-marketing.

Dai controlli emergono "casi" di incongruità anche tra i farmaci di marca: per esempio il ritiro di l-tiroxina, di contraccettivi per errori di confezionamento o il ritiro dell'enoxaparina per la presenza di un contaminante potenzialmente pericoloso.⁴⁻⁷

Le opinioni sui generici potrebbero mutare se:

- venissero resi noti i dati di efficacia clinica disponibili nei dossier regolativi;
- venisse data maggiore trasparenza ai risultati del monitoraggio post-marketing della qualità.

I controlli post-marketing sono demandati alle Agenzie regolatorie dei singoli Stati; in Italia se ne occupa una sezione dell'AIFA coadiuvata dai NAS e dall'Istituto Superiore di Sanità.

Sono visibili su: ispezionigvp@aifa.gov.it, oppure ispettoratogcp@aifa.gov.it)

Oltre ai controlli di routine a campione, sono possibili verifiche ad hoc su specifici lotti oggetto di segnalazione di medici o cittadini (anomalie della qualità del medicamento, difetti di confezionamento o di solubilizzazione, scarsa efficacia clinica....).

La comunicazione AIFA (sett. 2014) di un aumento delle segnalazioni di eventi avversi in corso di terapie coi generici è difficilmente commentabile in assenza dei dati effettivi. Valgono le osservazioni esplicitate nel documento di una scarsa rilevanza degli eventi segnalati e di uno squilibrio nella segnalazione; il fenomeno è concentrato nelle regioni dove la segnalazione di un evento avverso col generico dà diritto ad avere gratuitamente il farmaco di marca.

Da una revisione dell'FDA sugli esiti di 2.070 verifiche di bioequivalenza dal 1996 al 2007, la differenza media nei dati di biodisponibilità tra i farmaci generici e quelli di marca era del $\pm 3,5\%$.⁸ L'interesse del dato non è limitato al mercato USA, ma ha ricadute sulla tutela dei consumatori in tutto il mondo in quanto i controlli dell'FDA vengono effettuati anche su industrie operanti su scala internazionale e presso i siti di produzione all'estero (India, Israele etc). Alcuni provvedimenti di ritiro decisi da AIFA nel 2014 ad es. derivano da indagini dell'organo di controllo francese.

Circa il **40% dei generici viene prodotto e/o commercializzato dalle stesse ditte titolari** del farmaco "di marca" e buona parte del resto proviene da importanti aziende internazionali specializzate nella produzione di generici.⁹ La sede di produzione è indicata nella autorizzazione all'immissione in commercio.

Aziende	Quantità (%)	Fatturato (%)
Sanofi	9,5	8,4
Menarini	7,7	7,9
Pfizer	6,3	7,6
Novartis	6,5	6,1
Merck & co	2,5	4,7
Bayer	5,2	3,1
Astra Zeneca	2,2	3,2
Totale	39,9	41,0

Tabella 1

Il contributo delle "grandi marche" al mercato dei "generici" espresso come % (in termini di quantità e di fatturato) rispetto al totale dei farmaci generici prescritti.

Fonte IMS - settembre 2013

OLTRE LA BIOEQUIVALENZA: PROVE DI EFFICACIA CLINICA

Per alcune categorie terapeutiche, oltre alla documentazione base di bio-equivalenza, sono disponibili i risultati di studi che hanno analizzato l'efficacia clinica del generico.

Un'analisi osservazionale di 34 mesi effettuata in 5 ASL della Lombardia, ha valutato l'utilizzo di generici e farmaci di marca per amlodipina, metformina, simvastatina, sertralina ed alendronato. Nell'insieme non sono state rilevate differenze tra farmaco di marca e generico nella persistenza in terapia, nei ricoveri e nella mortalità.¹⁰

Farmaci cardiovascolari: sostituire si può

Una revisione sistematica degli studi (pubblicati tra il 1984 ed il 2008) sull'efficacia clinica dei generici utilizzati più frequentemente in prevenzione cardiovascolare, ha individuato 47 articoli. L'analisi dei dati mostra una sostanziale sovrapposibilità tra gli esiti clinici ottenuti con i farmaci generici e di marca. Tale risultato è stato osservato (in 6/6 studi) anche con farmaci ritenuti ad indice terapeutico ristretto quali warfarin e propafenone. (vedi tab. 2).¹¹

Una ulteriore revisione su 11 studi (per un totale di oltre 40.000 pazienti trattati con anticoagulanti orali

Classe	Equivalenza clinica
beta bloccanti	7/7 (100%)
diuretici	10/11 (91%)
ACE-inibitori	1/1 (100%)
Ca antagonisti	5/7 (71%)
antiaggreganti piastrinici	3/3 (100%)
antiaritmici	1/1 (100%)
anticoagulanti	5/5 (100%)
alfa-litici	1/1 (100%)
statine	2/2 (100%)

Tabella 2

Equivalenza clinica dei generici confrontati coi corrispondenti farmaci di marca su eventi cardio-vascolari.¹¹

anti vit.K), non ha rilevato differenze nell'INR tra i trattati con warfarin di marca o col generico.¹²

Uno studio osservazionale retrospettivo sull'amiodarone ha escluso che l'impiego dei generici fosse legato ad un maggior rischio di eventi avversi tiroidei.¹³

In un recente studio prospettico di coorte su oltre 90.000 pazienti negli USA, si è osservato che gli utilizzatori di statine generiche presentavano l'8% in meno di ricoveri per sindrome coronarica acuta, ictus e morte cardiovascolare. Tale risultato è stato messo in relazione ad una maggiore adesione alla terapia, verosimilmente legata alla sua migliore sostenibilità economica.¹⁴

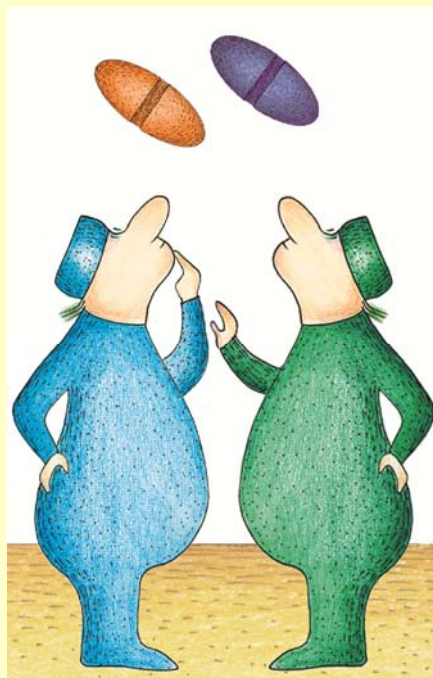
Levotiroxina generica: sostituzione controversa

Nel novembre 2013 quando la levotiroxina (l-T4) è stata inserita nella lista di trasparenza le Società Scientifiche hanno affermato che i test usuali di bioequivalenza non sono adeguati per estrapolare l'efficacia clinica di tale farmaco.¹⁵ In realtà tale problema è tipico della l-T4 ed è stato osservato anche nel passaggio da un farmaco di marca all'altro e da una forma farmaceutica all'altra dello stesso brand.

Il monitoraggio degli effetti biologici mediante il dosaggio del TSH (fT3 ed fT4 nell'ipotiroidismo centrale) garantisce comunque un impiego sicuro ed efficace della l-T4.¹⁶

Su tale argomento AIFA si è espressa una prima volta raccomandando un controllo di TSH e fT4 dopo 4-6 settimane dalla sostituzione dell' l-T4 con il generico, ma Federanziani, Federfarma e FIMMG hanno lamentato difficoltà nella gestione di tali controlli. Nel dicembre 2014 AIFA si è nuovamente espressa ribadendo la raccomandazione ad iniziare le nuove prescrizioni con un generico, ma indicando per i trattamenti in essere, la non sostituibilità del farmaco di prima prescrizione. Ha inoltre auspicato che le autorità sanitarie territoriali non pongano a carico dell'assistito la differenza di prezzo.

In realtà, si può affermare che nella maggioranza degli adulti, la sostituzione non presenta problemi in quanto le variazioni ipotizzate non sono in grado di produrre effetti clinici rilevanti. Nelle condizioni in cui la dose terapeutica è prossima a quella tossica (es. nella terapia TSH-soppressiva in pazienti operati per cancro tiroideo o in donne gravide), come affermato dalle LG, può essere prudenzialmente consigliabile mantenere lo stesso prodotto (brand o generico) utilizzato per raggiungere la dose terapeutica efficace.



OLTRE LA BIOEQUIVALENZA: PROVE DI EFFICACIA CLINICA

Farmaci immunosoppressori: sostituire è possibile, ma solo con la direzione dell'esperto

L'efficacia clinica dei farmaci immunosoppressori dipende dal mantenimento di livelli ematici efficaci: sono quindi richiesti la titolazione all'inizio del trattamento e periodici controlli delle concentrazioni ematiche. Questo è particolarmente importante in condizioni quali la prevenzione del rigetto in pazienti trapiantati.¹⁷

All'inizio del trattamento la variabilità nella biodisponibilità rispetto al farmaco di marca ($\pm 10\%$ consentita per Legge) non rappresenta un problema clinico reale perché il raggiungimento della dose ottimale viene garantito dalla titolazione e dal controllo dei livelli ematici (necessari anche col farmaco di marca).

Uno studio osservazionale in pazienti trapiantati di fegato (48 casi) o rene (55 casi) ha mostrato che la sostituzione con il generico può richiedere una dose diversa, ma che la titolazione ed il monitoraggio dei livelli ematici consentono di ottenere analoghi effetti sui parametri di funzionalità dell'organo.¹⁸

In caso di passaggio dal farmaco brand al generico le Società Scientifiche concordano che sia un **medico**

esperto nella prevenzione del rigetto ad effettuare la sostituzione e a monitorarne gli effetti. Viene in ogni caso raccomandato di non effettuare ripetute sostituzioni tra preparazioni differenti dello stesso farmaco.¹⁷

In Italia sono attualmente disponibili formulazioni generiche di **tacrolimus, micofenolato mofexetil e ciclosporina**.

Per la **ciclosporina** la bioequivalenza è stata testata solo tra il prodotto generico (Ciqorin®) e la specialità Sandimmun Neoral® (il Sandimmun® non è incluso nella lista di trasparenza).

Nei pazienti naive le due specialità vanno ritenute di pari efficacia e sicurezza per tutte le indicazioni. Per i pazienti già in trattamento la sostituzione è possibile a giudizio del clinico.

Secondo la determina AIFA n.14 del 19.1.16, la sostituibilità automatica del brand col generico è però limitata alle indicazioni non trapiantologiche. Per i pazienti trapiantati AIFA ha sospeso la corresponsione a carico del cittadino della differenza di prezzo tra brand e generico.

Farmaci antiepilettici: nei pazienti naive iniziare col generico, sostituire non conviene se il paziente non presenta crisi

L'efficacia di una terapia anticomiziale dipende dai livelli ematici/tissutali del principio attivo.

Con la sostituzione del farmaco (da brand a generico, da un generico all'altro o da generico a brand) possono verificarsi differenze nei livelli ematici: da tali livelli non è stato individuato un solo caso di perdita di effetto terapeutico.¹⁹

Un RCT (64 paz.) ha confrontato ac.valproico originario ed un suo generico in uno studio crossover senza mostrare differenze nell'efficacia anticomiziale.²⁰

Il documento di consenso LICE a tale proposito afferma che "al momento di iniziare una terapia è opportuno informare il paziente dell'esistenza di prodotti generici che offrono vantaggi in termini di costo e rappresentano una valida scelta in pazienti che iniziano il trattamento."²¹

Lo stesso documento raccomanda di non sostitu-

ire il farmaco in uso (equivalente o di marca) nei pazienti che non presentano crisi.

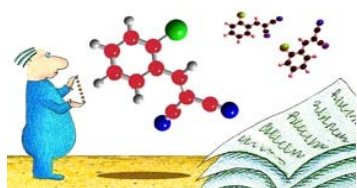
AIFA in una nota su topiramato e levetiracetam, pur sostenendo l'impiego delle formulazioni generiche nei pazienti naive, consente l'uso dei preparati brand (a carico del SSN) nei pazienti che non hanno presentato crisi col trattamento in corso.

Farmaco	Equivalenza clinica
Clorpromazina	1/1
Clozapina	12/13
Fluoxetina	1/1
Carbamazepina	5/6
Lamotrigina	1/2
Topiramato	0/1
Ac.valproico	1/1
Fenitoina	3/3

Tabella 3
Equivalenza clinica dei generici confrontati coi corrispondenti farmaci di marca.²⁴

Farmaci psicotropi: sostituire coi generici presenta bassi indici di insuccesso

Sono disponibili vari studi di confronto sull'efficacia clinica fra farmaci generici e di marca; per i farmaci più recenti i dati sono limitati. Gli studi riguardano sia antidepressivi²² che antipsicotici.²³



Una revisione realizzata da psichiatri clinici ha individuato 35 studi coinvolgenti 1.247 pazienti trattati con psicofarmaci generici. La sostituzione del farmaco di marca con il suo generico si è dimostrata parimenti efficace nel 90% di tali studi.²⁴ I revisori concludono che "nel trattamento delle psicosi e delle sindromi depressive la sostituzione del farmaco di marca col generico è possibile e presenta una bassa percentuale di insuccesso. In caso di effetti clinici inferiori alle attese si dovrebbe, come di regola, prima di tutto considerare che un

peggioramento dello stato psichico può essere correlato a fattori propri del paziente o ad interazioni con altri farmaci piuttosto che attribuirlo alla sostituzione del farmaco. Il primo provvedimento dovrebbe essere la verifica della corretta assunzione del farmaco e l'ottimizzazione della dose piuttosto che l'automatico ritorno al farmaco brand".²⁴

OLTRE LA BIOEQUIVALENZA: PROVE DI EFFICACIA CLINICA

Broncodilatatori topici generici: prove di efficacia nei pazienti, non solo in volontari sani

Per i farmaci ad azione topica, le problematiche relative alla bioequivalenza sono in pratica ribaltate rispetto ai farmaci sistemici in quanto l'obiettivo di queste preparazioni è il **non** assorbimento a favore della loro azione in loco.

La modalità di somministrazione e - soprattutto - il dispositivo per l'inalazione sono elementi importantissimi per la compliance e la risposta ai broncodilatatori topici: gli sforzi dell'Industria per mantenere quote di mercato in questo settore sono concentrati in questa direzione.

La specifica LG EMA²⁵ prevede che l'autorizzazione dei generici inalatori comprenda dati sulla efficacia clinica valutata mediante prove respiratorie, oltre alla documentazione dei livelli ematici per la bioequivalenza. L'EMA richiede espressamente che i dati vengano prodotti impiegando i sistemi di erogazione (distanziatori, inalatori, erogatori di polveri) che verranno utilizzati nella specialità in valutazione.²⁵

Attualmente in Italia sono in commercio preparazioni generiche ad uso inalatorio per **salbutamolo**, **formoterolo**, **budesonide** ed **ipratropio** (solo in formulazione liquida per aerosol), l'EMA ha recentemente autorizzato l'associazione **formoterolo+budesonide** (al momento non negoziata da AIFA).²⁶

L'EMA si è espressa favorevolmente alla commercializzazione del salbutamolo in aerosol

dosato grazie ad uno studio che ha confrontato la distribuzione polmonare e sistemica del farmaco generico stabilendone una sostanziale bioequivalenza col prodotto di marca.²⁷

Per formoterolo²⁸ e per l'associazione formoterolo + fluticasone²⁹ (in valutazione) sono disponibili anche i risultati di studi di non inferiorità condotti in pazienti affetti da asma o da BPCO dove la somministrazione del generico col suo inalatore produceva effetti sui test respiratori non inferiori a quelli ottenuti con la specialità di marca.



Bisfosfonati: conflitti d'interesse per studi di insufficiente qualità

In Italia sono in commercio formulazioni equivalenti per **alendronato**, **risedronato**, **clodronato**, **acido zoledronico** ed **acido ibandronico**.

Gli studi di confronto tra generici e brand ad oggi disponibili sono principalmente retrospettivi e tendono ad evidenziare una migliore adesione alle terapie coi preparati di marca, motivandola con una tecnologia più avanzata, che determina una minore permanenza del farmaco nell'esofago.³³

L'attendibilità di questi studi è messa in dubbio da importanti conflitti di interesse.

La qualità di questi studi clinici è in genere assai modesta; vengono valutati esiti surrogati³⁴ o soggettivi (tollerabilità del trattamento) per tempi brevi e su popolazioni esigue, sono quindi inadatti a ricercare le risposte utili alla pratica clinica.

Inibitori di pompa protonica: sostituire è possibile

La disponibilità di generici per **tutti gli inibitori di pompa protonica (IPP)** è importante per la loro diffusione e per la spesa che generano.

Le evidenze di efficacia disponibili (pur su popolazioni esigue) vanno oltre la semplice bioequivalenza: uno studio sul pH gastrico in 24 pazienti ulcerosi non ha rilevato differenze tra l'effetto ottenuto con IPP generico confrontato con IPP di marca.³⁰

In uno studio su 200 pazienti con sanguinamento gastroduodenale la somministrazione dell'IPP generico ha fornito un risultato non inferiore a quello conseguito con l'omeprazolo di marca.³¹

Esiste anche uno studio osservazionale sulla efficacia dell'omeprazolo equivalente nella terapia eradicante l'*Helicobacter pylori*: l'eradicazione veniva conseguita con IPP generico (+ amoxicillina e claritromicina) in 26 su 36 pazienti (72,2%), esito non differente dalle 41 eradicazioni ottenute in 61 pazienti (67,2%) trattati col farmaco di marca.³²

Conclusioni

Economicità e qualità della prescrizione: obiettivi possibili

Coniugare il risparmio di risorse, mantenendo inalterata la validità dell'assistenza, è compito arduo, ma da perseguire. La perdita della protezione brevettuale si traduce in un risparmio per il SSR grazie alla riduzione del prezzo dei farmaci indotta dalla concorrenza tra produttori di generici e di farmaci di marca a brevetto scaduto: scegliendo questi ultimi, la differenza di prezzo è però a carico dell'assistito.

La verifica della qualità dei generici, prima e dopo l'immissione in commercio, è il passaggio obbligato per sostenerne l'impiego: gli organi deputati alle verifiche a livello internazionale e nazionale svolgono

regolari ed efficaci controlli a campione su prodotti, materiali usati e sui siti di produzione (pag.2-3). Sono previste verifiche anche su segnalazione di medici o pazienti (pag.4).

Per la maggioranza dei generici esistono studi che documentano risultati clinici non differenti da quelli dei farmaci di marca; per i medicinali a indice terapeutico ristretto sono richieste, come per i farmaci di marca, particolari norme di prudenza (titolazione, monitoraggio dei livelli ematici, ecc.).(pag. 5-7). Il Medico può contribuire all'uso dei generici rimuovendo pregiudizi, informando correttamente i pazienti, mantenendo, quando necessario, lo stesso prodotto per evitare errori di somministrazione e segnalando eventi avversi o difetti di qualità del prodotto.

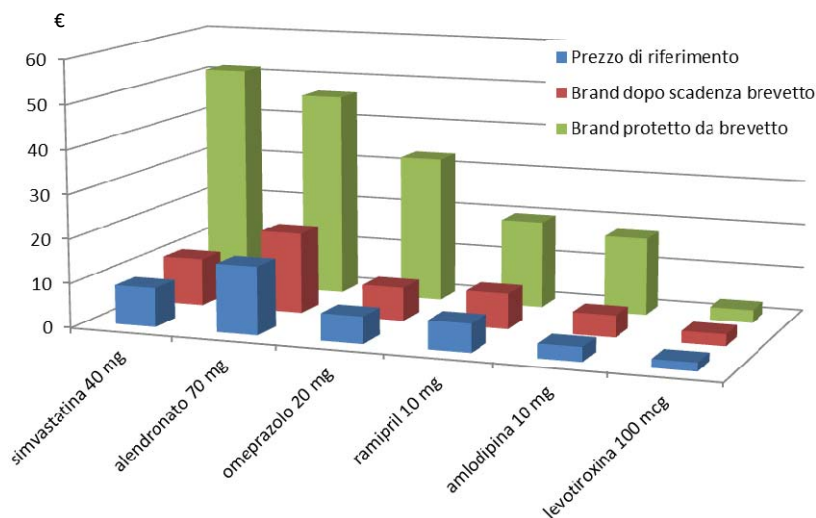


Figura 2. Effetto della perdita del brevetto sui prezzi di alcuni farmaci

Generici: Opinioni e realtà

Opinione: I generici sono farmaci "di serie B".

Realtà: La normativa richiede che i generici dimostrino di avere la stessa qualità dei farmaci di marca (pag.2).

Opinione: E' ammesso per legge che una pillola di generico possa contenere una quantità di farmaco molto variabile: dall'80 al 125% della dose dichiarata.

Realtà: La legge richiede che i generici contengano esattamente la dose di farmaco dichiarata. La variabilità ammessa si riferisce alla biodisponibilità ed è giustificata dalla variabilità fisiologica dell'assorbimento dei farmaci (pag.3).

Opinione: I generici sono meno sicuri dei farmaci "brand".

Realtà: Non vi sono prove di questo. La segnalazione di maggiori eventi avversi coi generici è un fenomeno tutto italiano e limitato ad alcuni ambiti (pag.4). Poiché i farmaci equivalenti impiegano principi attivi valutati come bioequivalenti, essi condividono lo stesso profilo rischio/beneficio dei corrispondenti farmaci di marca.

Opinione: I farmaci di marca sono prodotti in condizioni ideali, i generici sono prodotti in condizioni peggiori.

Realtà: Non è consentita la commercializzazione di farmaci prodotti in condizioni non ottimali. Ogni anno vengono effettuate migliaia di ispezioni da cui risulta che gli standard qualitativi dei siti di produzione dei generici sono analoghi a quelli dei prodotti di marca. Inoltre circa il 40% dei generici viene prodotto e/o commercializzato dalle stesse ditte titolari del farmaco "di marca" (pag.4).



Questa pubblicazione va citata come:

Maestri E, Pasi E, Giroladini R, Marata AM. Farmaci Equivalenti: terapie efficaci a costi contenuti

Pacchetti Informativi sui Farmaci 2015; 1: 1-8

Pacchetti Informativi sui Farmaci n.1/2015

Periodico di Informazione medica.

Area Farmaco e Dispositivi medici
Servizio Assistenza Territoriale
Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali
Regione Emilia-Romagna - viale Aldo Moro,
21 - Bologna

Direttore responsabile: Nicola Magrini

Vicedirettori: Anna Maria Marata, Giulio Formoso

Disegni: Mitra Divshali

Questa copia è stata chiusa in redazione il 30/10/2015.

Inviato ai medici della Regione Emilia-Romagna.
Disponibile online <http://assr.regione.emilia-romagna.it>

Registrazione al Tribunale di Modena n.1787 del 27/02/2006

ISSN 1972-3245

Glossario

Farmaco equivalente (generico): “un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati”. (DL 24 aprile 2006, n. 219. art.10, comma 5, lettera b).

Il medicinale è solitamente identificato dalla denominazione comune internazionale (DCI) del principio attivo seguita dal nome del titolare dell'AIC. È data la possibilità di attribuire al farmaco anche un nome di fantasia ma in tal caso è prevista la specifica sulla confezione “medicinale equivalente”.

Requisito essenziale per l'autorizzazione alla immissione in commercio (AIC) è la scadenza del brevetto del farmaco di riferimento.

Viene definito “*genericabile*” un medicinale di cui è scaduto il brevetto, e sostenendo i passaggi richiesti può ottenere l'AIC e divenire “generico”.

Farmaco originatore (di marca o “brand” o di riferimento): medicinale con AIC già in commercio da anni al quale si fa riferimento per lo sviluppo di un farmaco equivalente dopo la scadenza del brevetto. È normalmente identificato da un nome di fantasia.

Bioequivalenza: equivalenza tra il profilo farmacocinetico di due farmaci essenzialmente simili, contenenti lo stesso principio attivo: i loro profili di concentrazione nel sangue dopo somministrazione della stessa forma farmaceutica risultano simili; è quindi improbabile che possano produrre differenze rilevanti di efficacia e sicurezza.

I criteri per stabilire la bioequivalenza sono definiti dagli organismi regolatori e richiedono calcoli complessi che prevedono trasformazioni logaritmiche dei dati: da questo derivano interpretazioni erranee dei criteri stessi.

Biowaiver: la definizione si applica a preparazioni identiche a quelle del farmaco di riferimento per molecola, dosi, forma farmaceutica ed eccipienti: in questi casi non è richiesta la dimostrazione della bioequivalenza e si deve semplicemente dimostrare una equivalenza in vitro (solitamente un test di dissoluzione). Il farmaco equivalente deve comunque soddisfare i requisiti di purezza, qualità, identità e potenza richiesti per tutti i farmaci.

Liste di trasparenza: quando avviene l'autorizzazione alla commercializzazione di medicinali equivalenti, dopo negoziazione del prezzo con le aziende produttrici, l'AIFA include sia l'originatore che gli equivalenti in una lista aggiornata definita “lista di trasparenza” che contiene il prezzo di riferimento del farmaco incluso e di tutte le specialità disponibili.

In base alla legge vigente il Farmacista è tenuto a proporre a carico del SSN il farmaco equivalente inserito nella lista di trasparenza al minor prezzo essendo a carico dell'assistito l'eventuale differenza tra il prezzo del farmaco scelto ed il prezzo di riferimento stabilito.

Farmaco biosimilare: prodotto medicinale di origine biotecnologica, essenzialmente simile dal punto di vista dell'efficacia clinica al medicinale biotecnologico originatore il cui brevetto è scaduto.

Il complesso processo di produzione che caratterizza i farmaci biotecnologici non consente la riproduzione di una molecola assolutamente identica a quella del medicinale di riferimento potendo differire per vari aspetti comprese la struttura primaria, secondaria e terziaria.

Per tutti questi motivi, il processo di registrazione dei farmaci biosimilari richiede procedure molto più complesse di quelle necessarie per l'immissione sul mercato dei generici. Tale procedura infatti deve garantire che le eventuali differenze nella struttura chimica non abbiano alcun impatto nella efficacia e sicurezza del biosimilare.

Farmaco ibrido: medicinali equivalenti messi in commercio con un'indicazione leggermente differente da quella del farmaco originatore (ad esempio un'indicazione che consenta l'uso del medicinale senza prescrizione medica). La definizione deriva dal fatto che l'autorizzazione si basa in parte sui risultati delle sperimentazioni sul medicinale di riferimento e in parte su nuovi dati.

BIBLIOGRAFIA

1. EMA. Guideline on the investigation of bioequivalence. In www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf (acc. del 29.09.2015).
2. Mignini F et al Single dose, randomized, crossover bioequivalence study of amlodipine maleate versus amlodipine besilate in healthy volunteers *Clin Exper Hypertension* 2007; 29: 539-552
3. Goodman & Gilman le basi farmacologiche della terapia (X ed.) Capitolo 1. Farmacocinetica.
4. Eva Perasso *Corriere della sera* 2 febbraio 2012
5. Pfizer: ritirate oltre un milione di confezioni di pillole anticoncezionali <http://www.fda.gov/safety/recalls/ucm289770.htm> (acc. del 29.09.2015).
6. Redazione. *Repubblica* 2 agosto 1990
7. AIFA comunicato n.76 1 aprile 2008 reperibile su http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/comunicatistampa/com_stampa_010408.pdf (acc. del 29.09.2015).
8. Davit et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States FDA. *Ann Pharmacother.* 2009; 43:1583-97.
9. IMS—settembre 2013 (acc. del 29.09.2015).
10. L. Colombo GL et al. Off-patent generic medicines vs. off-patent brand medicines for 6 reference drugs: a retrospective claims data study from 5 local healthcare units in the Lombardy Region of Italy *PLoS ONE* 2013 8 e82990: 1-9.
11. Kesselheim AS et al. Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2008; 300: 2514–2526
12. Dentali F et al. Brand name versus generic warfarin: a systematic review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2011; 31: 386-93
13. Tsadok MA et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction: brand-name versus generic formulations. *CMAJ.* 2011; 183: E817-23
14. Gagne J et al Comparative effectiveness of generic and brand-name statins on patient outcomes *Ann int Med* 2014; 161: 400-407
15. http://www.malatiditiroide.it/doc/documento-congiunto-levotiroxina_AIT_AME_SIE_SIEDP.pdf (acc. del 29.09.2015).
16. Am Ass of Clin Endocrinol and Am Thyroid Ass 2012 Clinical Practice Guidelines for hypothyroidism in adults <http://www.thyroid.org/thyroid-guidelines/hypothyroidism> (acc. del 29.09.2015).
17. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee Recommendations on Generic Substitution of Immunosuppressive Drugs *Transplant International* 2011; 24: 1135–41
18. Momper JD et al. The impact of conversion from Prograf to generic Tacrolimus in liver and kidney transplant recipients with stable graft function. *Am J Transplant* 2011; 11: 1861-67
19. Henney JE. Review of generic bioequivalence studies. *JAMA* 1999; 282:1995–1995.
20. Vadney VJ et al. Effects of switching from Depakene to generic valproic acid on individuals with mental retardation *Ment Retard* 1997; 35: 468-72
21. http://www.lice.it/LICE_ita/documenti_LICE-SIMG/pdf/1_clinica.pdf (acc. del 29.09.2015).
22. Vlahiotis A Discontinuation rates and health care costs in adult patients starting generic versus brand SSRI or SNRI antidepressants in commercial health plans. *Manag Care Pharm.* 2011;17:123-32
23. Bobo WV Converting from brand-name to generic clozapine: a review of effectiveness and tolerability data. *Am J Health Syst Pharm.* 2010; 67: 27-37
24. Carbon M et al. Rational use of generic psychotropic drugs. *CNS Drugs.* 2013; 27: 353-65.
25. EMA Guideline http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003550.pdf (acc. del 29.09.2015).
26. Molise MC et al. Original salbutamol versus similar salbutamol in children with asthma exacerbation: randomized controlled double-blind study. *Arch Argent Pediatr* 2012; 110 :285-90
27. http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/Referrals_document/Sabumalin_29/WC500007491.pdf (acc. del 29.09.2015).
28. Quinn D et al. A novel formoterol fumarate metered dose inhaler formulation demonstrates comparable bronchodilator efficacy relative to Foradil® Aerolizer® and favorable safety outcomes in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181: A4458
29. Tan R et al Clinical utility and development of the fluticasone/formoterol combination formulation(Flutiform®) for the treatment of asthma. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8: 1555-61.
30. Miehlike S et al Intra-gastric acidity during administration of generic omeprazole or esomeprazole - a randomised, two-way crossover study including CYP2C19 genotyping. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33:471-6.
31. Lohsiriwat D et al Comparison of the efficacy and safety between generic intravenous omeprazole (Zefxon) and original omeprazole (Losec) in the adjunct treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding in Siriraj Hosp *J Med Assoc Thai.* 2011; 94:1357-64.
32. Niv Y Comparison of proton pump inhibitor-based triple therapy with Losec and the generic drug, Omepradex, for efficacy of *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 623-5
33. Halkin H et al. Brand versus generic alendronate: gastrointestinal effects measured by resource utilization. *Ann Pharmacother.* 2007; 41: 29-34. Epub 2006 Dec 26.
34. van den Bergh JPW et al. Comparing Tolerability and Efficacy of Generic versus Brand Alendronate: A Randomized Clinical Study in Postmenopausal Women with a Recent Fracture *PLoS One* 2013; 8, e78153: 1-9.