



ToscanaMedica

MENSILE DI INFORMAZIONE E DIBATTITO PER I MEDICI TOSCANI
A CURA DELL'ORDINE DEI MEDICI E DEGLI ODONTOIATRI DI FIRENZE



Farmaci originali e farmaci equivalenti: istruzioni per l'uso

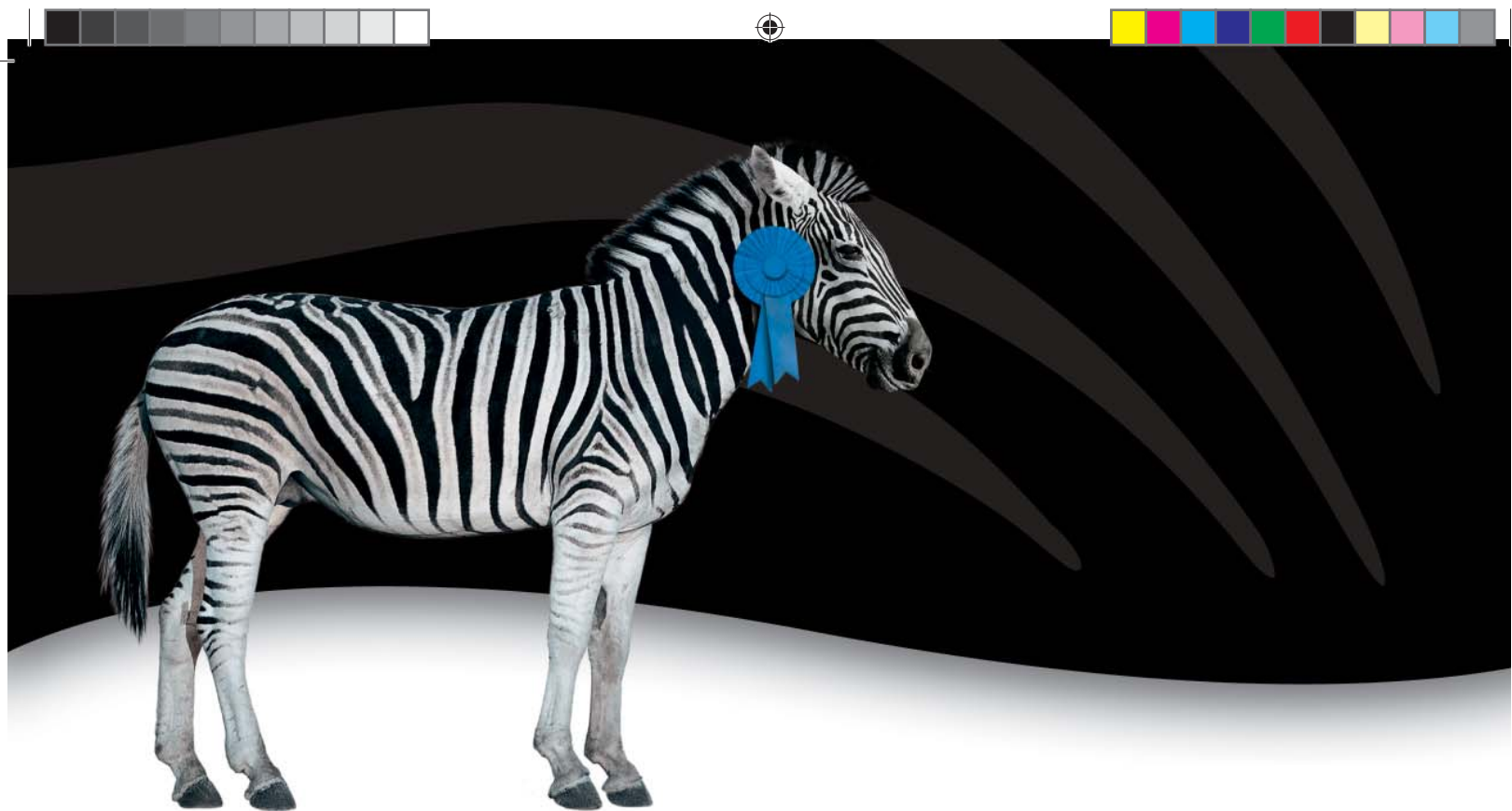
D. Coletta, M. Del Tacca, Saffi E. Giustini, C. Manfredi,
M. Martelloni, A. Mugelli, S. Taddei

Allegato a Toscana Medica

N° 5 MAGGIO 2010

Mensile - Anno XXVIII - n. 5 Maggio 2010 - Poste Italiane s.p.a. - Sped. Abb. Post. - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n. 45) art. 1, comma 1, DCB FI - Prezzo € 0,52 - Aut. Trib. Fi. n. 3.138 del 26/05/1983.





TORVAST®
Atorvastatina

Esapent
esteri etilici di acidi grassi polinsaturi

NORVASC®
amlodipina besilato

CARDURA
doxazosin

IBUSTRIN®
indobufene

ACCURETIC®
quinapril cloridrato/idrocortisone

Accuprin®
quinapril

Fragmin®
dalteparina sodica

ZITROMA®
Azitromicina

TAZOCIN®
piperacilina/tazobactam

DIFLUCAN®
fluconazolo

Zimox®
amoxicillina triidrato

LINCOCIN®
lincomicina cloridrato

AMPLITAL®
ampicillina

DALACIN®
clindamicina

DALACIN T®
clindamicina fosfato

DALACIN C®
clindamicina cloridrato

CLEOCIN®
clindamicina fosfato

Medrol®
metilprednisolone

Depo-Medrol®
metilprednisolone acetato

Solu-Medrol®
metilprednisolone sodio succinato

Pfizer



Farmaci originali e farmaci equivalenti: istruzioni per l'uso

TOSCANA MEDICA – Parlando di farmaci originali ed equivalenti, non possiamo prescindere da concetti farmacologici di base quali biodisponibilità e bioequivalenza: chiariamo questi aspetti di fondamentale importanza per lo sviluppo della successiva discussione.

DEL TACCA – In ambito farmacologico il termine “biodisponibilità” si riferisce alla capacità di un farmaco di superare le barriere che esso incontra dal momento della sua introduzione nell'organismo al raggiungimento del circolo sanguigno, fino all'arrivo nel sito di destinazione dove svolge la sua azione.

Le vie di somministrazione parenterali facilitano molto la biodisponibilità, che viene invece notevolmente “ostacolata” dalla via orale a causa del grande numero di variabili che, in questo ultimo caso, devono essere prese in considerazione, come per esempio le formulazioni che l'industria impiega per creare farmaci a cessione rapida, semilenta, lenta o programmata.

TADDEI – Proprio in relazione alle formulazioni a rilascio controllato, devo riconoscere che qualche problema, in senso generale, lo hanno dato i generici, soprattutto in termini di eccessiva velocità di rilascio del principio attivo, con conseguente incremento degli effetti collaterali.

MUGELLI – Per “bioequivalenza” si intende invece la capacità che hanno sia il farmaco generico che quello di confronto di raggiungere nell'organismo concentrazioni equivalenti di principio attivo ad una velocità relativa parimenti equivalente.

TOSCANA MEDICA – Gli eccipienti contenuti nelle preparazioni farmaceutiche possono condizionare l'azione del principio attivo?

DEL TACCA – È stato ormai da tempo dimostrato che gli eccipienti, considerati spesso sostanze apparentemente inattive, incidono in maniera

significativa nei processi di assorbimento e distribuzione dei farmaci. Questo concetto deve pertanto essere tenuto sempre presente quando si considera uno stesso farmaco prodotto da industrie diverse, che possono usare metodologie diverse di produzione e differenti eccipienti.

MUGELLI – Per definizione l'eccipiente è una sostanza inerte e quindi

inattiva e pertanto dalla formulazione del farmaco equivalente dovrebbero essere automaticamente esclusi quegli eccipienti dotati di effetti significativi sulla cinetica del farmaco preso in esame e quindi in grado di modificare la bioequivalenza.

TOSCANA MEDICA – Dalla teoria dell'ambito farmacologico, avviciniamoci alla realtà della pratica clinica quotidiana. Sul mercato oggi si trovano sia i farmaci originali, cosiddetti “branded”, frutto dell'innovazione e della ricerca originale di una determinata azienda che gli equivalenti generici comparsi in tempi successivi e prodotti da altre industrie. Di fronte a questa situazione quali sono le garanzie che tutelano il medico che intende prescrivere un generico invece della molecola originale?

DEL TACCA – La risposta a questa domanda non può che venire dalla sperimentazione clinica, visto che dall'esterno è praticamente impossibile valutare i complessi meccanismi attraverso i quali l'organismo si “appropria” del principio attivo somministrato. In questo senso appaiono di fondamentale importanza gli studi che mettono a confronto il farmaco generico e quello originale, non solo in termini di bioequivalenza farmacocinetica, ma an-

DAVID COLETTA¹, MARIO DEL TACCA²,
SAFFI ETTORE GIUSTINI³, CARLO MANFREDI⁴,
MASSIMO MARTELLONI⁵,
ALESSANDRO MUGELLI⁶, STEFANO TADDEI⁷

¹ Medico di Medicina Generale ad Empoli, componente della Commissione Terapeutica Regionale
² Ordinario di Farmacologia dell'Università di Pisa, componente della Commissione Terapeutica Regionale
³ Medico di Medicina Generale a Pistoia, responsabile Area Farmaco della SIMG
⁴ Medico di Medicina Generale a Massa, Presidente dell'Ordine dei Medici di Massa e Carrara
⁵ Direttore Unità Operativa Medicina Legale AUSL 2, Luc-
ca, Presidente del COMLAS
⁶ Ordinario di Farmacologia dell'Università di Firenze;
⁷ Ordinario di Medicina Interna dell'Università di Pisa



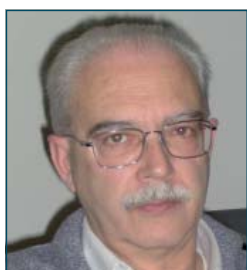
PARTECIPANO



David
Coletta



Mario
Del Tacca



Saffi Ettore
Giustini



Carlo
Manfredi



Massimo
Martelloni



Alessandro
Mugelli



Stefano
Taddei

che di corrispondente efficacia clinica. La stessa metodologia di indagine clinica deve ovviamente essere applicata anche nella valutazione comparativa di due farmaci generici.

MUGELLI – Credo sia molto importante ricordare che il medico nella sua scelta prescrittiva viene efficacemente tutelato dal fatto che le normative regolatorie che valutano l'aspetto di purezza chimica, il modo di produzione ed i successivi controlli qualità di un farmaco generico sono esattamente le stesse che si applicano a quelli originali.

Nel periodo 1984-2007 la FDA statunitense

(che tra l'altro segue procedure esattamente sovrapponibili a quelle europee dell'EMA) ha approvato l'immissione in commercio di 11.843 generici dei quali, in termini di bioequivalenza, solo il 2.4% differiva di una percentuale superiore al 10% rispetto alla molecola originale. È difficile pensare che variazioni così piccole possano avere un impatto sugli effetti clinici.

COLETTA – Io credo, da medico di famiglia, che si debba necessariamente dare credito alle agenzie regolatorie al momento che stabiliscono la lista di trasparenza con la possibilità di sostituzione di un farmaco originatore con uno equivalente. Le Agenzie nazionali e l'EMA a livello europeo sono infatti responsabili e garanti della salvaguardia della salute pubblica attraverso le loro valutazioni riguardanti concetti importantissimi come la qualità dei prodotti, la bioequivalenza, l'equivalenza clinico-farmaceutica, le buone norme di produzione uguali, ricordo, sia per i farmaci originali che per gli equivalenti.

Le norme, in buona sostanza, ci sono e le Agenzie di controllo le fanno sostanzialmente rispettare, a tutela e garanzia dei medici prescrittori. In caso contrario non dimentichiamo che è sempre in vigore l'articolo 433 del Codice Penale relativo a chi produce farmaci o presidi che possono creare nocumento alla Salute pubblica!

Un problema a mio parere di notevole importanza è invece rappresentato dalla sostituzione del farmaco originale con l'equivalente che può avvenire in farmacia.

La legislatura italiana in merito prevede infatti che il farmacista possa sostituire, se il paziente è d'accordo, la molecola originatrice con quella equivalente, oppure sostituirla se il medico prescrittore non avesse indicato l'Azienda di produzione. Da questo deriva che in molti casi, per una determinata ricetta, il paziente riceve in sostanza quello che la farmacia ha al momento disponibile in magazzino.

Secondo me si tratta di un elemento di notevole gravità perché se ormai è stata dimostrata la bioequivalenza tra un originatore ed un generico, non credo nessuno si sia mai posto il problema di fare lo stesso tra due generici. Tra l'altro non dimentichiamo che, soprattutto in caso di pazienti anziani che assumono farmaci per lunghissimi periodi di tempo, anche la modifica della sola confezione o dei suoi colori può causare errori nell'assunzione del principio attivo ed una sostanziale riduzione della compliance nei confronti della terapia.

DEL TACCA – A proposito delle attività di controllo delle Agenzie regolatorie, ricordo che i colleghi di Pavia hanno pubblicato sul Bollettino della Società Italiana di Farmacologia alcuni dati molto interessanti. In pratica hanno dimostrato che le autorità regolatorie dei Paesi europei effettuano complessivamente molte meno ispezioni di quan-



te dovrebbero invece compiere per documentare le “good manufacturing practices” (GMP) delle Aziende produttrici di farmaci.

Negli Stati Uniti la FDA ha eseguito nel solo 2008 ben 2200 ispezioni, più del doppio di quanto avvenuto in Europa, rilevando diverse irregolarità nella produzione dei farmaci equivalenti. Bisogna però ricordare che la FDA è facilitata in questo compito, trattandosi di una struttura federale con giurisdizione su tutti gli Stati americani, mentre il corrispettivo europeo, l'EMA, deve necessariamente confrontarsi con le singole Autorità regolatorie nazionali. Le conclusioni dello studio dei farmacologi di Pavia, assolutamente condivisibili, sono pertanto che le ispezioni devono aumentare di numero perché, anche se i generici possono rappresentare un risparmio per l'economia sanitaria, la qualità del prodotto deve continuare a rappresentare un valore di insostituibile importanza.

TADDEI – Il dottor Coletta ha centrato perfettamente molti problemi, facendoci riflettere su una questione di fondamentale importanza: la terapia e quindi la prescrizione dei farmaci devono essere e rimanere esclusiva competenza del medico.

È infatti vero che molte volte i pazienti abituati a prendere per anni la “pillola gialla nella scatola verde”, quando non trovano più quella confezione possono andare in crisi e sbagliare dosaggi e schemi di assunzione. Ed è altrettanto vero che spesso il medico, per non lasciare la gestione della terapia in parte ad altre figure professionali, quali il farmacista, preferisce non utilizzare il farmaco generico, perdendo quindi il vantaggio della riduzione.

TOSCANA MEDICA – Allora, considerato A il farmaco originatore e B, C e D gli equivalenti, per il

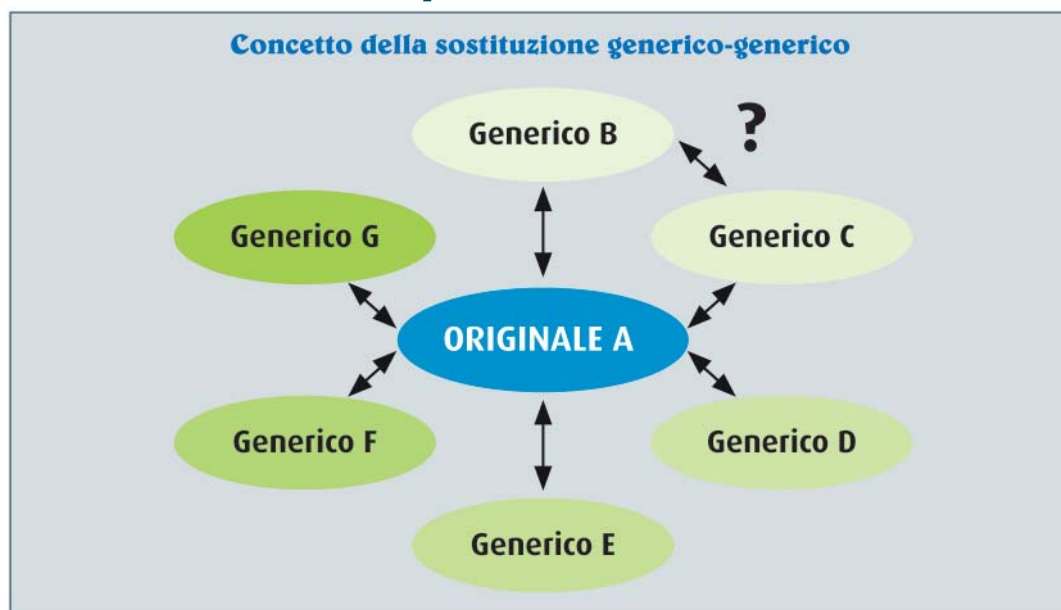
principio di equivalenza, anche C e D dovrebbero essere equivalenti tra di loro. È vero questo?

COLETTA – Secondo me no, almeno in Italia dove ancora non esiste un corrispettivo dell'anglosassone “Orange Book” che raccolga tutti i dati di bioequivalenza delle sostanze disponibili in commercio in un determinato Paese.

MANFREDI – Due osservazioni. La prima: la qualità del prodotto è un prerequisito imprescindibile. Non è etico che chi svolge funzioni di controllo non faccia bene il suo lavoro permettendo che il medico sia messo nella condizione di essere un inconsapevole prescrittore di un prodotto di qualità inadeguata. Questo aspetto è ancor più determinante nel caso dei generici che, per il risparmio che comportano, hanno un ampio margine per garantire la qualità che, se anche incidesse sul prezzo, sarebbe sempre entro i limiti di convenienza economica. Quando decade il brevetto, può essere messo a punto il generico corrispondente al prodotto originatore senza che vi sia la necessità di investire pesantemente in ricerca e sviluppo come è invece necessario per mettere a punto una molecola innovativa. Per questo il generico è in grado di competere sul piano del prezzo con l'originatore. A questo punto sorge la questione dei controlli. Tutte le industrie farmaceutiche, sia quelle produttrici di farmaci ancora coperti da brevetto sia quelle che producono i generici, cercano di spuntare il prezzo migliore quando si approvvigionano delle materie prime. Le Agenzie pubbliche di controllo nazionali e internazionali devono pertanto controllare rigorosamente, ma è anche giusto che le stesse Aziende produttrici si sentano obbligate a fornire adeguate garanzie di sicurezza e trasparenza sul proprio operato e sulla qualità del proprio prodotto. Forse così potrebbero

Farmaci equivalenti: intercambiabilità

I diversi generici, bioequivalenti di uno stesso farmaco originale, sono liberamente intercambiabili, ma nessun dato scientifico indica che questo sia sostenibile.



essere evitate delle tragedie come quella, tristemente nota, delle eparine contaminate.

La seconda osservazione riguarda il concetto di bioequivalenza che confronta la biodisponibilità del generico con quella di un prodotto originatore. Anche la biodisponibilità del prodotto originatore non è rappresentata da un valore unico, bensì da un insieme dei valori ottenuti dall'esame delle variabili farmacocinetiche fondamentali (concentrazione di picco plasmatica, tempo di picco di concentrazione massima e area sotto la curva di concentrazione rispetto al tempo) riscontrate nei soggetti studiati per effetto della variabilità biologica. Quindi, anche quando si studia il prodotto originale si ottengono dei parametri che si distribuiscono entro un certo ambito di variazione perché ogni volontario è un soggetto a sé, biologicamente differente da ogni altro. Pertanto anche quando si vuole produrre un generico, si ottengono valori variabili, l'importante è che la variazione sia contenuta entro un ambito non troppo dissimile da quella propria del prodotto originatore. Tradotto in termini di intervalli di confidenza si tratta di lavorare entro un intervallo di valori specificamente determinato per legge che, se non viene rispettato, non permette al prodotto di ottenere l'autorizzazione alla commercializzazione.

Se tutte le misure di controllo vengono messe adeguatamente in atto si può essere ragionevolmente tranquilli quando si usano i generici. Tuttavia, nel caso di terapie protratte con principi attivi con ridotto margine terapeutico non è consigliabile cambiare da prodotto da originatore a generico o da generico a generico per essere sicuri di non interferire su un equilibrio molto più delicato.

TADDEI – Vorrei fare un discorso estremamente pratico. Oggi le molecole generiche disponibili sul

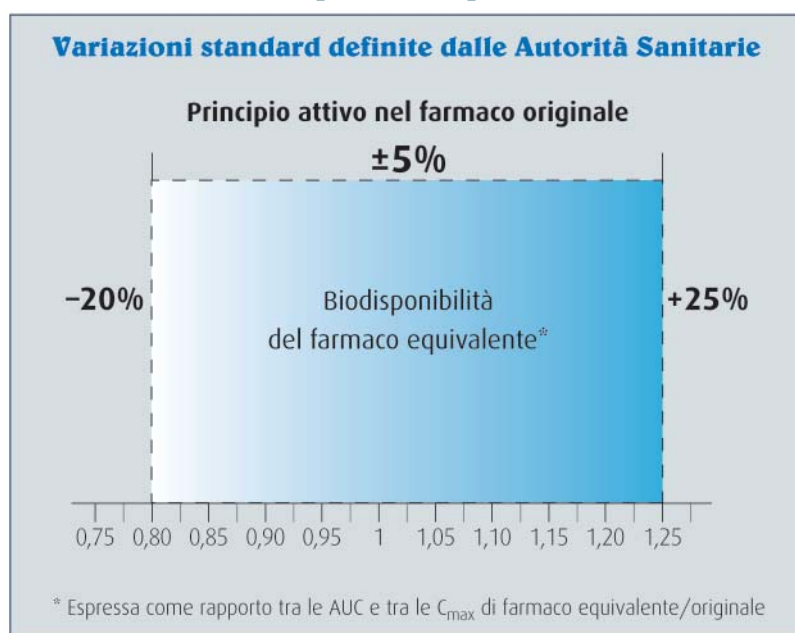
mercato ci permettono di gestire circa l'80% del rischio cardiovascolare con un notevole risparmio di costi rispetto al recente passato quando erano coperte da brevetto. Quello che mi lascia perplesso è però il motivo per il quale oggi debbano esistere moltissimi generici della stessa classe, quando in realtà un numero ridotto di molecole della stessa classe sarebbe più che sufficiente. Se più ditte che producono lo stesso generico devono lavorare in un mercato sempre più competitivo, è ipotizzabile che la qualità del prodotto, per pure ragioni economiche, possa anche non essere la migliore disponibile. Per questo penso sarebbe bene potere disporre di un numero limitato di generici ma con una qualità meglio controllata, che sarebbe oltretutto più semplice da eseguire proprio per il minor numero di prodotti.

MUGELLI – Oltre a condividere tutto quello detto fino ad ora, vorrei sottolineare un fattore a mio parere molto importante, cioè che l'eventuale sostituzione di un generico deve essere competenza soltanto del medico, non fosse altro per i problemi ben noti di aderenza alle terapie di lunga durata, soprattutto nei soggetti anziani, ricordati prima.

GIUSTINI – Tornando alla questione dei controlli, non si può che essere d'accordo sulla loro reale, imprescindibile necessità, a livello sia nazionale che sovranazionale, non dimenticando che i maggiori esportatori di materie prime impiegate sia nella produzione degli originatori che dei generici sono la Cina e l'India.

In Italia, tanto per fare un esempio, in uno scenario di scarse risorse sia finanziarie che umane, nel periodo 2006-2007 sono stati controllati circa 130 produttori di generici, per lo più in seguito

Farmaco equivalente: pesi e misure



Per la registrazione di un farmaco, l'intercambiabilità tra un farmaco generico e il corrispondente farmaco di marca è basata sul criterio di "essenzialmente simile" il quale richiede che il farmaco generico abbia la stessa quantità di principio attivo, la stessa via di somministrazione e la stessa efficacia terapeutica del farmaco originale dimostrate con uno studio di bioequivalenza.

Tuttavia, la bioequivalenza e l'efficacia terapeutica non sono necessariamente coincidenti.



a segnalazioni di farmacovigilanza. Questo numero di ispezioni dovrebbe senza dubbio essere implementato, anche perché in Italia ancora oggi scontiamo gli effetti dell'introduzione sul mercato dei cosiddetti "farmaci copia", per i quali i meccanismi di controllo erano a dire poco discutibili, secondo anche quanto recentemente riferito dalla stessa AIFA.

Un'ultima considerazione. Io sono profondamente convinto che la classe politica-amministrativa non abbia fatto al Servizio Sanitario Nazionale un buon servizio quando ha permesso ai farmacisti di cambiare/ sostituire un farmaco equivalente con un altro, nonostante le cosiddette "liste di trasparenza" istituite nel nostro Paese che però sono ben altra cosa rispetto all'"Orange Book"! Penso pertanto che una cosa da fare il prima possibile sia quella di recuperare dal punto di vista normativo la competenza esclusiva del medico per qualsiasi aspetto inerente la prescrizione dei farmaci.

TOSCANA MEDICA – Dottor Martelloni, facendo riferimento all'ultimo intervento, quale è la legislazione oggi vigente in materia, soprattutto in termini di responsabilità sia del farmacista che del medico prescrittore?

MARTELLONI – Fatto salvo il concetto che anche in questo campo la sinergia e la comprensione tra tutte le professionalità coinvolte in molti casi è la migliore garanzia per la risoluzione di eventuali problematiche, ricordo che la Legge attualmente in vigore (n. 149 del 2005) concede al medico di annotare sulla ricetta la non sostituibilità del farmaco da lui prescritto con conseguente annullamento della discrezionalità del farmacista.

In ambito ospedaliero tra l'altro si verifica la medesima situazione riscontrata sul territorio, dal momento che ai Reparti in molti casi arrivano dai magazzini centralizzati di Area Vasta farmaci diversi da quelli richiesti.

Una possibile, seppure parziale, soluzione a questo problema potrebbe essere quella di compilare le richieste indicando solo il nome del principio attivo e non quello commerciale, cercando in tal modo di limitare al massimo anche gli eventuali errori di impiego e di distribuzione ai Reparti causati dalla confusione legata a troppe confezioni, magari anche di colori diversi, ma talvolta purtroppo pericolosamente simili.

GIUSTINI – Rimanendo nell'aneddotica spicciola della pratica quotidiana, vorrei fare notare che ad un mio paziente iperteso in 5 mesi sono state consegnate 4 differenti confezioni di amlodipina 10 mg! Se ormai il numero delle amlodipine presenti sul mercato è arrivato a 52, forse sarebbe bene iniziare davvero a scrivere sulle ricette "non sostituibile"!

TADDEI – Dal punto di vista strettamente economico, in una Regione così attenta e partecipe alle vicende sanitarie come la Toscana, non dimentichiamo che quando il medico prescrive un farmaco "off patent" (ed a questo proposito ricordo che il generico per legge deve costare qualcosa meno dell'originatore) la differenza di prezzo ricade sul paziente e non certo sul Servizio sanitario regionale, a tutto vantaggio, in ultima analisi, del farmacista dispensatore.

TOSCANA MEDICA – Rimaniamo nell'ambito delle amlodipine. Come generico, ne esiste in commercio un numero spropositato con differenti prezzi, accanto ovviamente all'originatore che ha ridotto il suo prezzo originale lasciando una differenza di prezzo contenuta rispetto al prezzo di riferimento. Il farmacista può quindi scegliere con una certa libertà, in assenza di indicazioni mediche, cosa dispensare al paziente. Accanto a questi concetti esiste poi il fondamentale diritto alla continuità della cura che vale sia per il medico che per il paziente.

Ma allora è davvero fondamentale che i medici si abituino ad indicare sulle ricette la non sostituibilità di quanto hanno indicato per il proprio assistito? In altre parole il giudizio del clinico diventa realmente dirimente in questo scenario, al di là della discrezionalità del farmacista?

MANFREDI – Secondo me non dovrebbe esistere l'obbligo di scrivere sulla ricetta "non sostituibile" per essere sicuri che al paziente venga consegnato il generico dell'Azienda che riteniamo in grado di garantire la qualità del prodotto. Dovrebbe poter bastare la specificazione, accanto al nome del generico, dell'Azienda produttrice per escludere che il farmacista possa dispensare il prodotto che in quel momento gli torna più comodo. Se la ricetta riportasse solo il nome del principio attivo, il farmacista potrebbe essere legittimato a comportarsi diversamente.

In termini economici è vero che molte Aziende produttrici di originatori al termine della copertura brevettuale abbassano i prezzi dei loro prodotti avvicinandoli a quelli dei generici, ma è anche vero che non sempre questo accade. Pertanto molti pazienti, magari anziani affetti da pluripatologie, potrebbero vedersi costretti, per garantirsi le medicine di cui hanno bisogno nella versione originale nella quale ripongono maggiore fiducia, a spendere cifre per loro non indifferenti. In tempi di ristrettezze economiche come quelli attuali, questo è un aspetto di equità sul quale i medici dovrebbero riflettere.

TOSCANA MEDICA – Appare ormai ovvio che molta parte della discussione ruota intorno alla sostituibilità da parte del farmacista. Se il medico scrive sulla ricetta oltre al nome del generico anche la ditta produttrice, come suggeriva adesso il dottor Manfredi, in fondo identifica quel farmaco in ma-

nera commercialmente ben definita: il farmacista allora può sostituirlo oppure no?

MARTELLONI – La regola di legge in questo caso è chiarissima: se il medico vuole per il proprio paziente un determinato farmaco, deve necessariamente scrivere sulla prescrizione una qualche annotazione che ne impedisca la sostituibilità da parte del farmacista.

Ora mi sembra però che si stia affrontando il problema secondo due prospettive completamente diverse una dall'altra. La prima è quella della legislatura sui generici che appare impostata sul contenimento delle spese sanitarie con il ricorso sempre maggiore ai farmaci generici. La seconda è invece quella del medico prescrittore che ragiona soprattutto in termini di sicurezza ed a garanzia della salute del proprio assistito. Io credo pertanto che l'argomento sia estremamente complesso da valutare nella sua interezza, essendo tante e sottilmente differenziate le istanze avanzate dai molti protagonisti della vicenda.

DEL TACCA – Prendendo ad esempio il mio settore di interesse, che è l'ipertensione arteriosa, è stato ormai dimostrato che a livello di popolazione una differenza di pochi millimetri nei valori pressori condiziona in maniera significativa l'aumento degli eventi cardiovascolari. Per questo il problema della prescrizione, dispensazione, assunzione ed eventuale sostituibilità dei farmaci a me pare di fondamentale importanza soprattutto perché, in linea generale, nell'iperteso è bene dall'astenersi, fin quando possibile, dal modificare una terapia che sta funzionando bene.

Io credo pertanto che la legge oggi in vigore dovrebbe, se possibile, essere resa ancora più severa, a tutto vantaggio della sostenibilità complessiva del Servizio Sanitario Nazionale e per evitare situazioni spiacevoli come quella verificata in Toscana a proposito delle statine. Infatti,

quando nella nostra Regione sono state introdotte sul mercato le statine generiche, è aumentata del 30%, senza nessuna giustificazione clinica, la vendita di quelle ancora coperte dal brevetto, come se i medici avessero in qualche maniera voluto "difendersi" da questa novità.

Io credo quindi che sia indispensabile definire regole terapeutiche il più condivise possibile, a tutto vantaggio dei pazienti che da un Servizio Sanitario economicamente virtuoso non possono che trarre benefici e vantaggi.

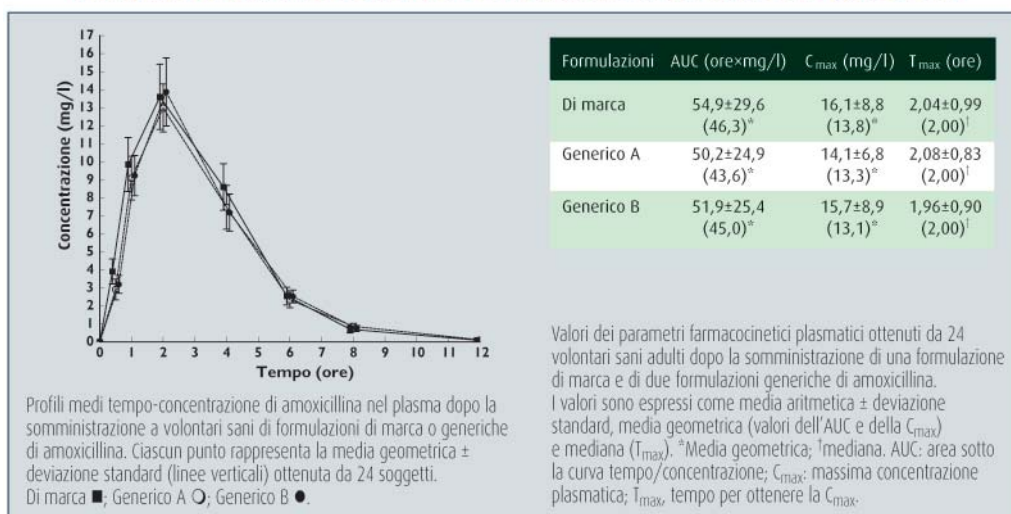
GIUSTINI – Io penso che neppure l'industria voglia fare passare il messaggio che il farmaco equivalente generico possa in qualche modo essere un vero e proprio farmaco di serie B. Però nella pratica quotidiana i problemi molto spesso sono di natura estremamente pratica. Se un mio paziente viene dimesso dall'ospedale con la prescrizione di un Gabapentin generico, a domicilio dovrò a continuare a seguire quella specifica prescrizione ("quella" marca per intenderci) per evitare di ricorrere alla rilevazione dei dosaggi ematici del farmaco per valutarne il range terapeutico nel corso del tempo.

Questo per dire che molto spesso le grandi questioni della farmacoeconomia si riflettono nella pratica clinica di tutti i giorni, senza contare che tra pochi anni circa il 95% dei farmaci a disposizione dei medici di famiglia sarà sotto forma di farmaci equivalenti.

MUGELLI – Secondo me è del tutto inutile cercare di contrastare il generico in assenza di argomenti adeguati, forti e scientificamente solidi. Ricordiamoci che negli Stati Uniti nel 2008 i generici hanno rappresentato il 70% di tutte le prescrizioni con un risparmio del 16% sulla spesa sanitaria complessiva.

Tornando alla situazione italiana, mi rendo conto che talvolta i medici possano incontrare

Valutazioni farmacocinetiche: formulazioni di marca vs generiche





qualche difficoltà nello scrivere “non sostituibile” sulle ricette a causa della ormai annosa e ben conosciuta questione del comparaggio talvolta ventilata, per lo più a sproposito, in questo scenario.

TOSCANA MEDICA – *La riduzione di prezzo di un farmaco originario in diretta concorrenza con i generici può essere in qualche modo correlata con l'osservazione che quando si riduce l'informazione su una determinata classe di farmaci, il medico inizia a rivolgersi ad un'altra oppure a molecole simili di costo però più elevato, il cosiddetto fenomeno dello “shift”?*

MANFREDI – Secondo la mia esperienza, una parte della classe medica alla scadenza del brevetto di molecole che pure continuano ad essere di prima scelta in determinate patologie, si indirizza poco comprensibilmente verso altri principi attivi ancora sotto copertura brevettuale quasi dimenticando che i risultati clinici che avevano reso la molecola preferibile non sono cancellati dal venir meno della sua copertura brevettuale. Oltre onestamente a non capirlo, devo dire che disapprovo completamente un simile comportamento.

A me sembra che tutti i partecipanti a questa discussione, seppure da diverse angolazioni, abbiano espresso l'auspicio che possa essere presto promulgata una nuova legislazione sui farmaci generici che, condivisa da tutti i soggetti in campo, classe medica compresa, permetta di ridurre al minimo le contrapposizioni fra gli interessi in gioco pur accettando che, una volta esaurito il brevetto di un farmaco, la concorrenza non può che essere basata sul prezzo. I risparmi realizzati dovrebbero anche essere reinvestiti in ricerca sia sulle molecole disponibili prendendo in esame nuove indicazioni o studi comparativi che per finanziare la progettazione di nuove molecole delle quali si avverte una gran bisogno.

TADDEI – Lo “shift” verso i farmaci più nuovi e costosi, a scapito di altri meno recenti ma ancora di provata efficacia rappresenta oggi senza dubbio un problema di notevole importanza, soprattutto nel caso di pazienti con polipatologie, anziani e con ridotte disponibilità economiche.

Prendiamo per esempio gli ACE inibitori ed i calcio antagonisti. Ad oggi esistono preparazioni ancora coperte da brevetto accanto ad una moltitudine di generici. In questa situazione è assurdo che i Servizi sanitari rimborsino magari il doppio per un farmaco quando è disponibile un off-patent magari più efficace e con una migliore letteratura scientifica a un prezzo decisamente inferiore. Pertanto potrebbe essere utile che a livello regionale o centrale venisse identificato un prezzo di riferimento unitario per tutta una classe (con prodotti di uguale efficacia) in modo che l'industria valuti bene l'eventuale convenienza a lanciare sul mercato l'ennesimo ACE inibitore o Calcio anta-

gonista, a meno che non presentino molecole con chiari e quantificabili vantaggi rispetto ai farmaci più vecchi della stessa classe.

TOSCANA MEDICA – *Una domanda che riprende i concetti dell'ultimo intervento del dottor Manfredi: è veramente possibile una sinergia tra tecnici della salute ed industriali per una nuova legislazione in merito?*

MUGELLI – Vorrei vedere le cose sotto un'angolazione forse un po' meno drammatica e probabilmente più realistica. È evidente che anche in Italia molta parte delle battaglie in questo campo si sono combattute esclusivamente sulla questione dei prezzi e che questo inevitabilmente ha portato un buon numero di ditte produttrici di generici a trovarsi in gravi difficoltà economiche. Quelle che rimarranno sul mercato non potranno che diventare produttrici di ottimi prodotti e potranno dedicarsi anche ad opere di formazione e di ricerca in collaborazione con le istituzioni pubbliche ed i rappresentanti dei medici e dei farmacisti.

MARTELLONI – In campo sanitario dagli anni Novanta del secolo scorso sono comparsi molti concetti che hanno acquistato sempre maggiore importanza e visibilità quali efficienza, efficacia, economicità dei sistemi sanitari, appropriatezza, linee-guida, protocolli, biodiritto, privacy, consenso informato, risk management. Sottinteso a questi concetti se ne trova un altro che ben si adatta alla nostra discussione e cioè che in campo medico la variabilità dei comportamenti, ad esempio terapeutici, deve sempre e comunque basarsi sul sistema delle evidenze scientifiche, al fine di limitare al massimo la comparsa di errori ed il conseguente carico di responsabilità.

Tanto per restare in tema a proposito di quanto stiamo discutendo, se io cambio una terapia perché la molecola che ho sempre usato non è più coperta da brevetto, devo essere davvero sicuro che la nuova alla quale ho deciso di rivolgermi sia davvero efficace come quella che ho abbandonato. Comportamenti simili, nel settore ad esempio della antibiotico-terapia, contribuiscono in maniera molto significativa ad aumentare il problema delle resistenze batteriche, soprattutto a livello di infezioni contratte in ospedale.

Nell'interesse del paziente, le strutture preposte alla gestione della cosa sanitaria dovrebbero essere composte dai rappresentanti di tutti i soggetti interessati alla questione, politici, amministratori, medici, rappresentanti dei cittadini, degli Ordini professionali e delle Società scientifiche, come accade nei Paesi dotati dei sistemi sanitari più avanzati (vedi la Danimarca).

COLETTA – La questione dello shift terapeutico secondo me va associata ad un importante problema di sicurezza. Di una molecola che ha perso la



copertura brevettuale e che quindi è sul mercato da molti anni, in pratica si sa tutto in termini di sicurezza complessiva. Lo stesso non può dirsi delle nuove entrate sul mercato che in precedenza sono state testate soltanto sulle classi ridotte di popolazione degli studi clinici senza avere ricevuto il vero "battesimo di fuoco" con i grandi numeri della realtà clinica quotidiana.

Purtroppo oggi in Italia l'informazione sui farmaci, a parte le iniziative dei singoli medici, è affidata esclusivamente alle industrie produttrici dei farmaci ancora coperti da brevetto che affidano ai

propri informatori il messaggio sostanziale di convincere i medici a scegliere un prodotto a scapito di un altro.

D'altra parte bisogna anche riconoscere che talvolta ci sono delle situazioni che lasciano francamente perplessi. È il caso ad esempio di molecole originatrici ed equivalenti che vengono prodotte nello stesso stabilimento e commercializzate con nomi diverse da ditte differenti! In casi simili mi sembra che le questioni davvero rilevanti siano più quelle del marketing che quelle relative alla sicurezza di questi farmaci!

E vinca il migliore!

ANTONIO PANTI

La storia dei farmaci originari e di quelli equivalenti è un tormentone che assilla i medici e al quale non sono estranei interessi contrastanti, dei produttori e del servizio sanitario. Anche i medici vi sono coinvolti, come suol dirsi secondo scienza e coscienza. La discussione che pubblichiamo non pretende di essere esaustiva ma almeno fa il punto sulla controversia e indica soluzioni precise e condivise.

Una volta definiti i concetti di bioequivalenza e di biodisponibilità e chiarito il ruolo degli eccipienti nell'efficacia di un farmaco, sorge comunque il problema: quali garanzie ha il medico nel prescrivere farmaci generici? Allo stato della regolamentazione internazionale e italiana le garanzie ci sono tutte. Le norme sono assolutamente affidabili e l'autorizzazione all'immissione in commercio tranquillizza medico e paziente. Qualche questione tuttavia persiste. I farmaci generici che nascono da uno stesso prodotto alla perdita del brevetto non sono tutti uguali tra di loro. Le prove di equivalenza sono prescritte rispetto al farmaco originario ma non tra i diversi generici prodotti da differenti ditte.

Tutto ciò pone due problemi. Le agenzie regolatorie non sono in condizione di effettuare tutti i dovuti controlli ispettivi sui processi produttivi e sull'approvvigionamento di materie prime da parte della aziende che commercializzano generici. Inoltre il farmacista spesso sostituisce il farmaco con altro di altra ditta, con ciò spezzando la continuità della cura. I nostri esperti si sono scagliati contro questa pratica che consente inoltre al farmacista di incrementare il suo guadagno mediante sconti sulle scorte che acquista da ditte diverse.

Il medico quando decide di utilizzare un generico o un brand genericato ne deve imporre al farmacista la somministrazione mediante la dizione "non sostituibile". Tanto più quando la prescrizione del farmaco è iniziata in ospedale. Il paziente, anche per garantirne la compliance, deve usare lo stesso farmaco, nella stessa confezione. Nel caso dei generici è opportuno che i medici si abituino a prescrivere i farmaci generici con il nome dell'azienda produttrice. In tal caso il farmacista ha ancor meno alibi per cambiare il farmaco.

Una regola possibile è di non cambiare farmaco in un paziente stabilizzato mentre si può iniziare con un farmaco generico una nuova terapia, a meno che ciò non sia imposto da ragioni di costo. La permanenza nel marketing della ditta originaria consente di mantenere viva quella pressione mnemonica sui medici che evita lo shift, ovvero deviazione, verso farmaci uguali come azione ma di maggior costo, immessi in commercio proprio in queste occasioni, quasi a riempire un falso vuoto, i cosiddetti farmaci me-too.

In conclusione però l'ultima parola spetta al clinico che vorrebbe disporre sia di un apparato legislativo più preciso sia, e più che altro, di studi di popolazione e di aggiornamenti nelle schede tecniche. Forse sarebbe possibile trovare sinergie tra aziende farmaceutiche e servizio sanitario utili a tutti. Il sistema sanitario deve essere efficace, efficiente, sostenibile e appropriato. Una sfida da affrontare caso per caso nell'ambito di regole generali inerenti le prescrizioni di maggior costo. L'uso dei farmaci generici è opportuno a meno che il prezzo di riferimento, sia pur con qualche aggiustamento, sia accolto dall'azienda che ha perso il brevetto.

TM



Si ringrazia **Pfizer**
per aver contribuito alla realizzazione della presente pubblicazione



EFEXOR RP
Amitriptilina 10 mg/25 mg/50 mg/75 mg/100 mg/150 mg/200 mg

Zoloft
sertralina

TAVOR[®]
compresse **ORO** solubili
Lorazepam

TAVOR[®]
Lorazepam

Xanax
alprazolam

Halcion
triazolam

PRAZENE[®]
prazepam

RELPAX[®]
eletriptan

SERMION[®]
nicergolina

EDRONAX[®]
reboxetina

LOETTE[®]
20 mcg EE/100 mcg UHG

MINESSE
1,5 mcg EE/60 mcg GSD

Harmonet[®]
20 mcg EE/75 mcg GSD

Minulet[®]
30 mcg EE/75 mcg GSD

Tri Minulet[®]

PREMIA[®]
0,30 mg CEE/1,5 mg MPA

LEDERFOLIN[®]
calcio levotofolinato pentaidrato

FELDENE[®]
piroxicam

FELDENE[®] fast
piroxicam

FELDENE[®] cremadol
piroxicam

ARTROTEC[®]
diclofenac + misoprostol

METHOTREXATE[®]
metotrexato (sale sodico)

**Neovis
flù**

**Neovis
PLUS**

**Neovis
sport**

Pfizer





Gli originali

