

Editoriale

Farmaci equivalenti: più disinformazione che informazione!

Un *Position Paper* della Società Italiana di Farmacologia (SIF) pubblicato nel 2010 evidenzia: "Quando si affronta il tema dei medicinali equivalenti, troppo spesso si sottolinea solamente il risparmio che si può realizzare e che permette di avere a disposizione più risorse per quei medicinali indispensabili e ad alto costo per i quali non esistono alternative". A tale proposito un editoriale pubblicato nel 2011 su BMJ si chiedeva "Certo, gli equivalenti ci fanno risparmiare ma sono sempre dei buoni farmaci?" a sottolineare la necessità di ponderare in maniera corretta *pro e cons* nella prescrizione di tali specialità. L'argomento è sicuramente di grande attualità e nonostante le tante luci, altrettante ombre impongono la necessità di fare chiarezza sull'argomento e sui termini.

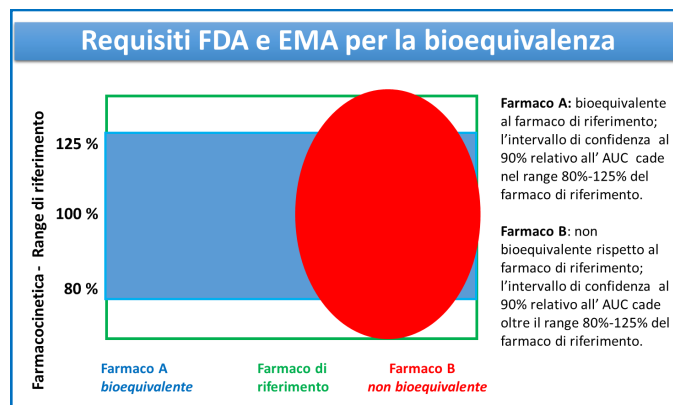
Un medicinale equivalente è una copia di un medicinale autorizzato per il quale si sia concluso il periodo di «*data protection*», vale a dire il periodo di tempo, in cui il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio del medicinale di riferimento (di marca o *brand*) può far valere il diritto di proprietà intellettuale sui dati di sicurezza e di efficacia del medicinale. Il termine «medicinale generico» è la traduzione italiana della definizione «*generic medicinal product*» riportata nella direttiva comunitaria 2001/83 ma a differenza della dicitura inglese che direttamente rimanda alla normativa, la traduzione letterale italiana di generico risultava fuorviante. Il termine generico veniva frequentemente percepito dall'opinione pubblica come un rimedio dotato di scarsa qualità e specificità e talvolta come un prodotto di qualità inferiore rispetto al medicinale di marca. Per sottolineare che i «generici» sono «equivalenti» a tutti gli effetti al medicinale di riferimento, con la legge 149 del 26 luglio 2005 viene di fatto sostituita la denominazione di medicinale generico con quella di «medicinale equivalente».

L'art. 10, comma 5 DLvo n. 219/06 che recepisce la Direttiva europea 2001/83/CE definisce farmaco equivalente "Un farmaco 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 di biodisponibilità". Tale definizione introduce due concetti di fondamentale importanza per la corretta comprensione dell'argomento: *Biodisponibilità* e *Bioequivalenza*.

Per *Biodisponibilità* si intende l'entità e la velocità con le quali il principio attivo è rilasciato da una forma farmaceutica ed è reso disponibile nella circolazione sistemica attraverso l'assorbimento, in altri termini rappresenta la concentrazione di principio attivo disponibile per i siti d'azione una volta che il farmaco viene somministrato. *Bioequivalenza* è l'espressione della biodisponibilità, nell'ambito di intervalli prestabiliti, dello stesso principio attivo presente in due medicinali a confronto. La bioequivalenza tra due medicinali è, in sintesi, la dimostrazione dell'equivalenza terapeutica tra due formulazioni, essenzialmente simili, contenenti lo stesso principio attivo.

Due medicinali risultano, pertanto, bioequivalenti quando, con la stessa dose, i loro profili di concentrazione nel sangue rispetto al tempo sono così simili che è improbabile che essi possano produrre differenze rilevanti negli effetti di efficacia e sicurezza. Gli studi di bioequivalenza, che devono rispondere a specifici requisiti nel dise-

gno, rappresentano lo strumento più adeguato per dimostrare tale similitudine. Di regola, si ricorre allo studio farmacocinetico di bioequivalenza perché (salvo rare eccezioni per piccole popolazioni campionarie) esso è più attendibile di uno studio comparativo di efficacia: infatti, il quesito scientifico non riguarda l'efficacia della molecola (già ben nota), ma la *performance* farmaceutica della specifica formulazione del farmaco equivalente. I parametri farmacocinetici che vengono studiati sono, in particolare, l'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche (AUC), la concentrazione di picco (Cmax) e Tmax (tempo al quale si raggiunge la Cmax). In altre parole, equivalente e *originator* sono definiti bioequivalenti quando è possibile stimare su base statistica che esistono non meno di 90 probabilità su 100 che i valori medi di AUC e Cmax del primo composto medicinale rientrino nell'intervallo $\pm 20\%$ dei corrispondenti valori dell'altro. Attualmente sono disponibili linee guida EMA e FDA, praticamente sovrapponibili, che stabiliscono le regole per la conduzione e valutazione degli studi di bioequivalenza.



Sicurezza dei farmaci equivalenti

Relativamente all'aspetto sicurezza, i percorsi non cambiano, anzi vengono condotti con maggior rigore! Gli equivalenti sono sottoposti agli stessi controlli *post-marketing* a cui sono sottoposti tutti i medicinali in commercio in Italia, infatti, i medicinali equivalenti come quelli di marca sono monitorati anche dopo l'immissione sul mercato, sia a livello nazionale che a livello europeo e vengono sottoposti a programmi di farmacovigilanza *post-marketing*

pianificati ed attuati dalle Autorità Regolatorie. I controlli di qualità *post-marketing* vengono effettuati sia a seguito di segnalazioni di potenziali difetti, sia tramite il Programma di Controllo Annuale. Il Programma di Controllo Annuale viene definito dall'AIFA, sentito il parere della Commissione Tecnico Scientifica, sulla base di criteri farmacologici, di qualità (precedenti segnalazioni di difetti del prodotto o riferibili all'officina di produzione), di sicurezza e di efficacia. L'opinione che i «generici» siano di qualità inferiore rispetto ai medicinali di «marca» è molto radicata tra gli operatori sanitari. In realtà, in fase registrativa tutti i farmaci sono sottoposti alle stesse valutazioni rispetto alla qualità ed è previsto lo stesso monitoraggio di qualità *post-marketing* per tutti i farmaci. L'amplificazione di segnalazioni aneddotiche di insuccesso in un fallimento generalizzato, la diffusione del concetto di scarsa qualità dei generici porta ad una informazione fuorviante! Le opinioni sui generici potrebbero mutare se venissero resi noti i dati di efficacia clinica disponibili nei *dossier* registrativi e venisse data maggiore trasparenza ai risultati del monitoraggio *post-marketing* della qualità.

Maria Erminia Stochino

Bibliografia

Davit MB et al, *The Annals of Pharmacotherapy* 2009
Farmaci equivalenti, Position paper SIF 2010
Colgan S, et al. *BMJ Open* 2015
Medicinali Equivalenti, AIFA Dicembre 2015



Farmaci equivalenti: il problema della sostituibilità

La sostituibilità dei farmaci a brevetto scaduto da parte del farmacista, che opera nelle farmacie pubbliche ha creato una serie di equivoci. Ci si è chiesto di chi fosse la responsabilità legale di eventuali danni procurati da un farmaco sostituito dal farmacista. E ancora, si è pensato che nel caso di ricetta su cui il medico ha prescritto un farmaco di classe A non più coperto da brevetto, senza aver espressamente indicato sulla ricetta la dicitura “non sostituibile”, il farmacista fosse obbligato a consegnare all’assistito il farmaco equivalente con il prezzo più basso o il cui prezzo sia inferiore o almeno uguale al prezzo di riferimento fissato.

Le leggi che regolano la materia della sostituibilità sicuramente fanno chiarezza relativamente a tale aspetto.

Legge 405/2001 e Legge 178/2002

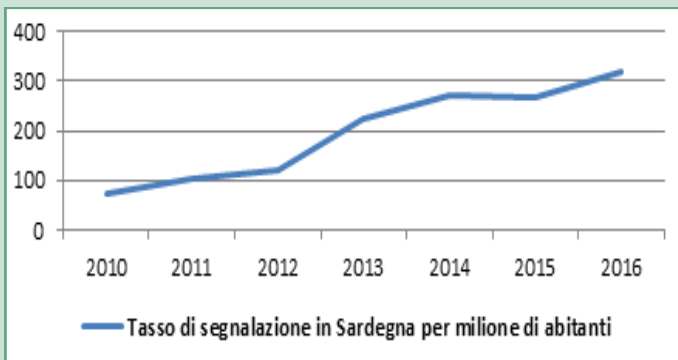
I punti salienti:

1. Le due leggi, stabilendo di fatto una quota fissa rimborsata dal SSN, (Corrispondente al prezzo più basso del farmaco in questione) non legano la spesa pubblica al tipo di farmaco prescritto. Il costo maggiore è a carico del paziente, qualora questo decida di scegliere il farmaco di marca eventualmente prescritto dal medico curante.

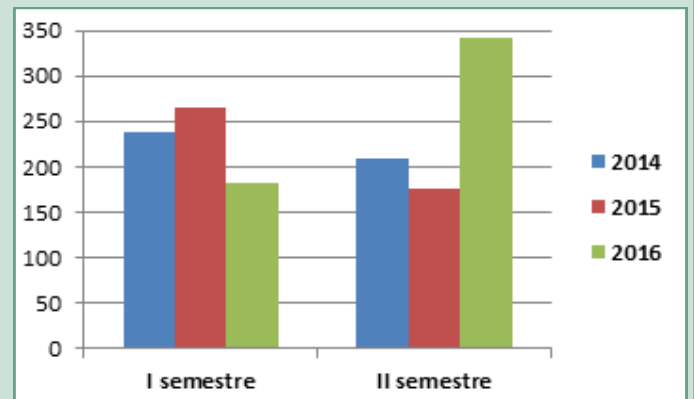
2. Il ruolo del farmacista è molto chiaro. Il farmacista non ha alcuna discrezionalità, è sempre il cittadino che sceglie di ricevere l’eventuale equivalente a minor prezzo. Il farmacista deve solo renderne nota l’esistenza, per poi rimettersi alla decisione del paziente. Sono sempre le liste di trasparenza (aggiornate e riviste con scadenza ben inferiore all’annuale) a definire i criteri di sostituibilità.

Andamento delle segnalazioni in Sardegna

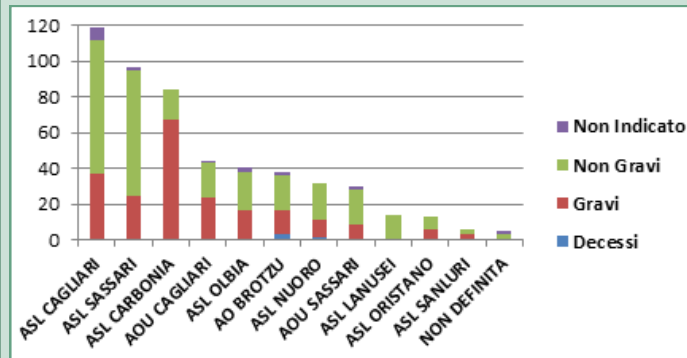
Tasso di segnalazione anni 2010-2016



Distribuzione ADR per semestre triennio 2014-2016

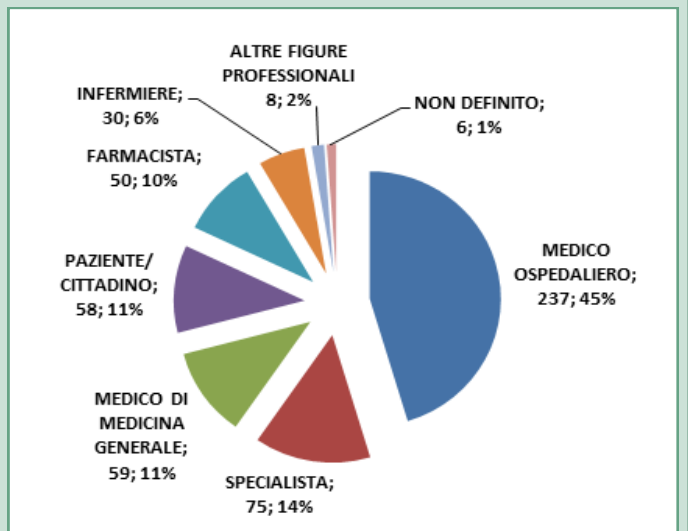


Distribuzione ADR per struttura anno 2016



Fonte: CRFV Sardegna

Distribuzione ADR per fonte, anno 2016



Simili ma non uguali: i biosimilari

Un recente editoriale (2013) pubblicato sulla rivista Italiana indipendente "Biosimilari", dedicata interamente all'argomento, sottolinea come l'anno 2013 rappresenti l'anno della svolta nella breve storia dei biosimilari a seguito delle numerose importanti pubblicazioni in merito da parte degli enti regolatori. Nel 2013 è stata pubblicata la revisione delle Linee Guida EMA sull'argomento, mentre l'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) ha pubblicato il suo *Concept Paper* che rappresenta a tutti gli effetti il riferimento di settore per il nostro paese e tra i più avanzati in Europa. Dal canto loro, Stati e Regioni hanno deciso di operare una decisa scelta di campo dando specifiche indicazioni in merito. Sottolineiamo in tal senso la registrazione del decreto 27 marzo 2013 della Regione Campania "Misure di incentivazione della prescrizione di farmaci a brevetto scaduto e dei farmaci biosimilari" una scelta italiana ma di respiro internazionale che si basa sulla necessità che "il farmaco biosimilare con costo terapia più basso, debba essere utilizzato come prima scelta nei confronti del paziente mai trattato per tutte le indicazioni terapeutiche autorizzate, salvo diverso giudizio clinico". A completare il tutto, la pubblicazione (aprile 2013) del *Consensus Information paper* dell'Unione Europea *What need to Know about Biosimilar Medicinal Products*, un documento in grado di rispondere ai dubbi dei pazienti, medici e *payers* sull'uso e sull'utilità dei biosimilari. Infine, il Secondo *Concept Paper* (versione del 15 giugno 2016) rappresenta la posizione preliminare dell'AIFA in materia di Farmaci Biosimilari mediante la revisione del "Position Paper sui Farmaci Biosimilari" del 2013. Tale revisione si è resa opportuna soprattutto alla luce delle evidenze emerse dall'utilizzo dei biosimilari e dall'evoluzione del mercato.



Secondo la definizione di **medicinale biologico** dell'EMA "Un medicinale biologico è quello che contiene una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica; alcune di queste sostanze attive possono essere già presenti nell'organismo umano ad esempio proteine come l'insulina, l'ormone della crescita e l'eritropoietina. I medicinali biologici sono molecole più grandi e più complesse rispetto ai medicinali non biologici. Soltanto gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità" (EMA/837505/2011). I **medicinali biologici** sono, quindi, farmaci il cui principio attivo è rappresentato da una sostanza prodotta o estratta da un sistema biologico.

Con il termine **biosimilare** è indicato un medicinale simile a un prodotto biologico di riferimento già autorizzato nell'Unione Europea e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale. Un biosimilare e il suo prodotto originatore "*originator*", essendo ottenuti mediante processi produttivi inevitabilmente differenti, **non sono uguali, ma solo simili** in termini di qualità, sicurezza ed efficacia. L'Unione Europea ha denominato tali farmaci "biosimilari", mentre gli Stati Uniti hanno preferito l'espressione "*follow-on biologic*" e in letteratura esistono molte variazioni su questi temi. In taluni casi è possibile che il farmaco biosimilare possa essere derivato da processi produttivi più innovativi rispetto a quelli del farmaco di riferimento, tali da far sì che il prodotto biosimilare presenti profili di efficacia e di sicurezza persino superiori rispetto all'*originator*, ci si riferisce a tali prodotti

come prodotti "*bio-better*". In ogni caso, ogni biosimilare è da considerarsi un farmaco nuovo che necessita di un monitoraggio intensivo in tematica di farmacovigilanza oltre che di severi controlli clinici.

Generico e biosimilare: quali differenze?

Il fatto che generici e biosimilari possano essere distribuiti a partire dalla scadenza dei brevetti dei farmaci biotecnologici rappresenta l'unico elemento in grado di accomunare generici e biosimilari.

Esiste, infatti, una differenza fondamentale tra generico e biosimilare: il generico è la copia di un farmaco di sintesi chimica il cui processo è standardizzato e costantemente riproducibile grazie alle metodiche analitiche attualmente disponibili; il biosimilare, invece, si ottiene da un processo produttivo biotecnologico che presenta nelle varie fasi un certo grado di variabilità tale per cui non è una copia esatta del prodotto originale, ma una sua riproduzione, la cui qualità dipende da vari fattori quali: struttura, processi produttivi, estrazione/purificazione delle proteine.

Considerato che la maggior parte dei farmaci biologici è di origine proteica, è difficile copiare l'identica struttura delle proteine implicate, se a ciò si aggiunge il fatto che il processo produttivo consta di varie fasi che coinvolgono sia l'identificazione della sequenza genica della proteina da produrre che l'inserimento in linee cellulari, è chiaro comprendere quanto sia complicato produrre un biologico-copia. Per i motivi elencati, dimostrare la propria somiglianza al loro prodotto *originator* rappresenta una vera e propria sfida per i biosimilari, così come il mantenimento dell'efficacia al fine di evitare rischi di sovradosaggio e concomitanti eventi avversi. Vari *test in vitro* sono stati effettuati per confrontare gli aspetti strutturali dei biosimilari con gli *originator* tuttavia tali test non sono in grado di predire l'attività biologica *in vivo*.

A tutt'oggi i *trials* clinici controllati rimangono il mezzo più affidabile e sicuro per dimostrare la biosimilarità in ambito clinico.

La normativa richiede che il programma di ricerca e sviluppo sia volto a dimostrare la "biosimilarità" intesa come la comparabilità tra il biosimilare ed il suo prodotto di riferimento, attraverso "l'esercizio di comparabilità", ovvero l'insieme di una serie di procedure di confronto graduale (*stepwise*) che inizia con gli studi di qualità (comparabilità fisico-chimiche e biologiche), e prosegue con la valutazione della comparabilità non-clinica (studi non clinici comparativi) e clinica (studi clinici comparativi) per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza. Tali studi includono la valutazione dell'immunogenicità sia in fase pre-clinica che clinica. L'obiettivo primario dell'esercizio di comparabilità è la dimostrazione della similarità (*similarity throughout*), attraverso studi disegnati in modo tale da individuare le eventuali differenze di qualità tra il biosimilare e il prodotto di riferimento e assicurare che queste non si traducano in differenze cliniche rilevanti, in termini di sicurezza ed efficacia, tra i due prodotti.

Arianna Deidda

I farmaci generici/equivalenti in Europa e in Italia

EMA: Generic medicines

Un farmaco generico (*generic medicine*), o equivalente come preferiamo chiamarlo in Italia, è un farmaco sviluppato per essere simile ad uno già autorizzato: il “medicinale di riferimento” (*reference medicine*). Contiene gli stessi principi attivi del medicinale di riferimento ed è utilizzato alle stesse dosi e per trattare le stesse malattie. Può differire dal medicinale di riferimento per gli eccipienti, il nome, l'aspetto e la confezione. Può anche differire nella forma del principio attivo (per es. può essere utilizzato un sale cloridrato perché più stabile), ma questo è ammesso solo se non modifica l'attività del farmaco.

I farmaci equivalenti sono prodotti secondo gli stessi *standard* di qualità degli altri farmaci.

È possibile produrre e commercializzare un equivalente solo dopo la scadenza del periodo di copertura brevettuale del farmaco innovativo, di solito 10 anni dalla prima autorizzazione. Dopo tale data, la casa produttrice può ottenere un'ulteriore protezione, per nuove indicazioni, con il “brevetto d'uso” (*use patent*). In tal caso, l'equivalente non può essere commercializzato per le indicazioni ancora protette.

I **farmaci ibridi** sono farmaci la cui autorizzazione dipende in parte dai risultati di *test* sul medicinale di riferimento e in parte da nuovi dati provenienti da studi clinici. Ciò accade quando un produttore sviluppa un medicinale generico che si basa su un medicinale di riferimento, ma ha un diverso dosaggio, una diversa via di somministrazione oppure un'indicazione leggermente diversa.

Il ruolo dell'Agenzia europea per i medicinali

L'Agenzia valuta le domande presentate, dalle case produttrici, per l'autorizzazione all'immissione in commercio di farmaci generici/equivalenti nell'Unione Europea. In particolare, valuta se il medicinale di riferimento è stato autorizzato a livello centrale dall'EMA, se il farmaco equivalente fornisce una significativa innovazione o un vantaggio per i pazienti, o animali. Dal momento che le informazioni sulla sicurezza e l'efficacia dei principi attivi del medicinale di riferimento sono già note, le aziende produttrici di farmaci equivalenti devono solo fornire informazioni sulla qualità del medicinale. Nel caso di farmaci che sono assorbiti dall'organismo prima di essere rilasciati nel flusso ematico, devono dimostrare, con studi di bioequivalenza, che il farmaco generico produce nell'organismo gli stessi livelli di principio attivo del medicinale di riferimento. Gli studi di bioequivalenza non sono richiesti nel caso di farmaci somministrati direttamente in vena. Se, per esempio, un medicinale generico contiene un diverso sale della sostanza attiva, rispetto a quello utilizzato nel medicinale di riferimento, l'autorità regolatoria valuterà se sono necessari ulteriori *test*, prima di concedere l'autorizzazione all'immissione in commercio. Nel caso degli ibridi, possono essere richiesti, ad esempio, studi clinici che testino l'efficacia del farmaco. Una volta che l'equivalente è autorizzato, nelle informazioni sul prodotto (riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichetta e foglio illustrativo) appariranno le stesse informazioni del medicinale di riferimento. Le uniche differenze possono riguardare eventuali differenze negli eccipienti o indicazioni brevettate. Se sono necessarie precauzioni a causa di un eccipiente, saranno descritte sia sull'etichetta che nel foglio illustrativo del farmaco equivalente. Se il medicinale di riferimento sta beneficiando di una protezione di brevetto per alcune indicazioni, queste non possono comparire nelle informazioni sul prodotto dell'equivalente. Come detto, i farmaci equivalenti devono essere prodotti secondo gli stessi *standard* di qualità degli altri farmaci, cosicché, come per gli altri farmaci, le autorità regolatorie effettuano controlli periodici nei siti di produzione, al fine di garantire che le buone pratiche di fabbricazione siano rispettate. L'EMA e le altre agenzie regolatorie svolgono per gli equivalenti gli stessi compiti di sorveglianza *post-marketing*, che svolgono per gli altri farmaci.

Sul sito dell'EMA è possibile consultare l'elenco dei medicinali equivalenti autorizzati con procedura centralizzata e scaricare il [Documento a domande e risposte sui farmaci generici](#), disponibile anche in italiano, per chiarire ogni dubbio sull'argomento.

In Italia

I farmaci equivalenti fanno ingresso nel nostro ordinamento con la **L 28 dicembre 1995, n. 549, *Misure di razionalizzazione della finanza pubblica***, che all'art. 3 comma 129 dispone che: «A decorrere dal 1 aprile 1996, i farmaci a base di un medesimo principio attivo per i quali è prevista uguale via di somministrazione e che presentano forma farmaceutica uguale (...) sono a carico del Servizio Sanitario Nazionale limitatamente al prezzo più basso. (...) Il medico che prescrive un farmaco avente un prezzo più alto di quello individuato ai sensi del presente comma è tenuto ad informare l'assistito delle disponibilità di un farmaco a base del medesimo principio attivo posto integralmente a carico del Servizio Sanitario Nazionale». Il comma 130 della stessa è stato, successivamente, modificato dall'art. 1, comma 3 del **DL 20 giugno 1996, N.323, *Disposizioni urgenti per il risanamento della finanza pubblica***, convertito nella **L 8 agosto 1996, n. 425**: « Il Ministero della Sanità autorizza, su domanda, l'immissione in commercio, quali generici, dei medicinali così come definiti dall'articolo 1, comma 1, del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, a base di uno o più principi attivi, prodotti industrialmente, non protetti da brevetto o dal certificato protettivo complementare di cui alla legge 19 ottobre 1991, n. 349, e al regolamento CEE n. 1768/1992 e identificati dalla denominazione comune internazionale (DCI) del principio attivo o, in mancanza di questa, dalla denominazione scientifica del medicinale, seguita dal nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, che siano bioequivalenti rispetto a una specialità medicinale già autorizzata con la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche. (...) Se è offerto a un prezzo almeno del 20 per cento inferiore a quello della corrispondente specialità medicinale a base dello stesso principio attivo con uguale dosaggio e via di somministrazione (...) il medicinale generico ottiene (...) la medesima classificazione di detta specialità medicinale. (...) Il nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può essere omissso nella prescrizione del medico o, ove si tratti di medicinale non soggetto a prescrizione medica, nella richiesta del paziente; in caso di mancata specificazione del nome del titolare, il farmacista può consegnare qualsiasi generico corrispondente, per composizione, a quanto prescritto o richiesto». Oggi, l'autorizzazione all'immissione non è più concessa dal Ministero della Sanità, ma dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che è stata istituita nel 2003 ed è operativa dal 2004. La L 149 del 26 luglio 2005 ha sostituito la denominazione di “medicinale generico”, usata a livello internazionale ma ritenuta fuorviante, con quella di “medicinale equivalente”. Il Decreto Legislativo 219 del 2006 (di recepimento della Direttiva 2001/83/CE) all'articolo 10 ne conferma la definizione di “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 di indisponibilità” e conferma la procedura semplificata per la registrazione: se si dimostra che il farmaco è l'equivalente di un riferimento autorizzato da almeno otto anni in Italia o nella CE, la documentazione sulla sicurezza è costituita dalla letteratura sul farmaco di riferimento e quella di efficacia da uno studio di bioequivalenza.

Dal 2001, vengono pubblicate [liste di trasparenza](#), che contengono l'elenco dei medicinali equivalenti per ogni medicinale di riferimento ed il prezzo massimo di riferimento, rimborsabile dal SSN.

Per chiarire ogni dubbio sull'argomento, l'AIFA ha aperto il **Servizio Farmaci-line** al quale ci si può rivolgere utilizzando i seguenti contatti: Numero Verde 800-57166, e-mail farmaciline@aifa.gov.it, fax 06.5978.4807. Proprio partendo dai numerosi quesiti posti dal pubblico al Servizio, l'Ufficio Informazione Scientifica dell'AIFA ha realizzato la guida [Medicinali Equivalenti - Qualità, sicurezza ed efficacia](#), uno strumento di facile consultazione, rivolto sia ai cittadini che agli operatori sanitari, i quali vi possono trovare uno strumento utile per rispondere alle domande e ai dubbi dei pazienti.

Maria Vittoria Sanna