

I farmaci generici e la bioequivalenza

Andrea Mezzetti, Alessandro Allegrini *

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara

PAROLE CHIAVE

Farmaco generico
AIC
Bioequivalenza
Biodisponibilità

Sommario

SCOPO DELLO STUDIO Il presente articolo intende far luce sulle prospettive offerte da quella categoria di farmaci che vengono definiti "generici" o più propriamente "equivalenti".

METODO Il test di bioequivalenza per l'immissione in commercio di un farmaco generico è regolamentato da linee guida emanate da agenzie (EMEA, FDA) che stabiliscono come pianificare ed eseguire uno studio di bioequivalenza e come interpretare il risultato ottenuto.

RISULTATI L'immissione in commercio dei farmaci generici permette l'abbassamento dei prezzi e quindi un risparmio per l'utenza, ma anche un contenimento della spesa sanitaria nazionale. La qualità di un farmaco generico viene assicurata da uno studio di bioequivalenza condotto su un numero limitato di volontari. A tutela della sicurezza del cittadino vi sono inoltre agenzie regolatorie che hanno il compito di vigilare sui dossier presentati dai produttori dei generici che vogliono introdursi nel mercato farmaceutico.

CONCLUSIONI Attualmente in Italia la diffusione dei farmaci generici è ancora limitata, soprattutto se ci si rapporta agli altri Paesi europei. Il rispetto e il controllo degli aspetti regolatori che garantiscono un prodotto di fatto equivalente a quello già in commercio, nonché una campagna di informazione e sensibilizzazione, permetteranno l'allargamento di quella fascia di utenza che già oggi si è avvicinata alla scelta del farmaco generico.

Introduzione

Con la scadenza del brevetto si è aperta una forte competizione nella produzione dei farmaci generici, caratterizzata anche da una significativa riduzione dei prezzi. La corsa al generico dipende, anche, dalla relativa scarsità di molecole nuove e realmente innovative. Si stima, infatti, che oltre un quarto del mercato farmaceutico attuale sia sostenuto, ancora, da prodotti entrati in commercio più di 20 anni fa. Pertanto, molecole ancora ampiamente prescritte, non più protette dal brevetto, possono essere commercializzate come farmaci generici a prezzi decisamente più bassi ma pur sempre remunerativi per il produttore.

Recentemente (Legge 26 luglio 2005, n. 149) il farmaco "generico" è stato ridefinito "medicinale equivalente" per sottolineare che il prodotto venduto con questa denominazione è a tutti gli effetti un farmaco che non dovrebbe differire, sostanzialmente, in termini quali-quantitativi dal prodotto di riferimento.

Che cos'è un farmaco generico o medicinale equivalente

L'espressione con cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce il farmaco generico, ovvero "interchangeable multisource pharmaceutical product", rappresenta molto bene la natura del prodotto, che dovrebbe essere una copia e pertanto "intercambiabile" con una specialità medicinale originale (originatore, riferimento) che ha perduto il brevetto, cioè i diritti di esclusiva sul prodotto posseduti dall'azienda farmaceutica innovatrice o scopritrice. La perdita del brevetto, com'è noto, permette la produzione del generico a qualsiasi impresa.

* Corrispondenza:

Prof. Andrea Mezzetti, Fondazione Università "G. D'Annunzio", Centro per lo Studio dell'Invecchiamento – Centro di Ricerca Clinica, via dei Vestini 31, 66100 Chieti Scalo (CH), e.mail: mezzetti@unich.it

Teoricamente il generico puro dovrebbe essere commercializzato senza un marchio definito, ma utilizzando la “Denominazione Comune Internazionale” (DCI).

Questo evento determina un cambiamento radicale nel mercato farmaceutico in quanto dalla specialità, coperta da brevetto, prodotta da una sola azienda si passa a un farmaco generico, prodotto potenzialmente da un numero illimitato di imprese. Ciò comporta una caduta del prezzo, con un netto risparmio da parte dello Stato. Infatti, le aziende produttrici di generici non devono affrontare i costi, sempre più elevati, necessari per la ricerca e lo sviluppo di un prodotto innovativo, pertanto possono concentrarsi sull'efficienza dei processi produttivi e offrire al mercato un “farmaco copia” a un prezzo decisamente inferiore e, quindi, competitivo.

Teoricamente il generico puro dovrebbe essere commercializzato senza un marchio definito, ma utilizzando la “Denominazione Comune Internazionale” (DCI). In realtà esistono tre categorie di farmaci generici:

- generici *branded* o “genericato”, ovvero copie di specialità farmaceutiche recanti un proprio marchio distintivo;
- generici *semibranded* commercializzati sotto la DCI (principio attivo) seguita dal nome del produttore;
- generici “puri”, o *unbranded*.

I farmaci generici costano mediamente il 20% circa meno dei farmaci equivalenti non generici. L'attuale normativa italiana incentiva la scambiabilità tra il prodotto originatore e quello equivalente rimborsando al farmacista il prezzo del farmaco equivalente anziché quello del prodotto di riferimento. Solo qualora il medico esprima, chiaramente, sulla prescrizione la non sostituibilità con l'equivalente, il paziente potrà avere il farmaco “griffato”, ma dovrà comunque versare la quota eccedente rispetto a quanto rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale.

Le esperienze maturate negli altri Paesi europei hanno messo in luce come la diffusione del generico sia direttamente correlata al coinvolgimento concreto dei principali attori del sistema. I metodi di incentivazione al commercio del generico etico fanno leva, sostanzialmente, sulle seguenti figure:

- le aziende, attraverso i meccanismi di rimborso;
- i medici, responsabilizzandoli sulle scelte prescrittive;
- i farmacisti, prevedendo, contestualmente alla possibilità di esercitare il diritto di sostituzione, margini adeguati in caso di dispensazione generica.

La **Tab. 1** riporta l'elenco delle leggi che regolano la materia in Italia, prodotte dal 1996 a oggi.

Tabella 1
Normativa italiana
sul farmaco generico
dal 1996 al 2007

1996 Legge n. 425	<ul style="list-style-type: none"> • Definizione di farmaco generico • Obbligo di una riduzione di prezzo di almeno il 20% rispetto al farmaco <i>branded</i>
1999 Circolare MinSan	<ul style="list-style-type: none"> • I generici sono esclusi dallo sconto sul ticket lordo dovuto dai farmacisti al Servizio Sanitario Nazionale
2001 Legge n. 405	<ul style="list-style-type: none"> • Il rimborso per i farmaci fuori brevetto è fissato al prezzo del generico più basso • Il medico può imporre la non sostituibilità • Il farmacista informa il paziente e consegna il prodotto al prezzo più basso • La differenza per i prodotti non a prezzo di rimborso è a carico del paziente
2002 Legge n. 178	<ul style="list-style-type: none"> • Il rimborso per farmaci fuori brevetto è al prezzo più basso, anche di farmaci non generici
2005 Legge n. 149, Decreto Bersani	<ul style="list-style-type: none"> • Obbligo di sostituzione anche per la classe C • Sconto su SOP (farmaci senza obbligo di prescrizione) e OTC (farmaci da banco) fino al 20% • Definizione di farmaco equivalente
2006 DL n. 219	<ul style="list-style-type: none"> • Recepimento del codice comunitario
2007 Legge Finanziaria	<ul style="list-style-type: none"> • Liberalizzazione dello sconto per farmaci OTC e SOP

Bioequivalenza, biodisponibilità ed equivalenza terapeutica

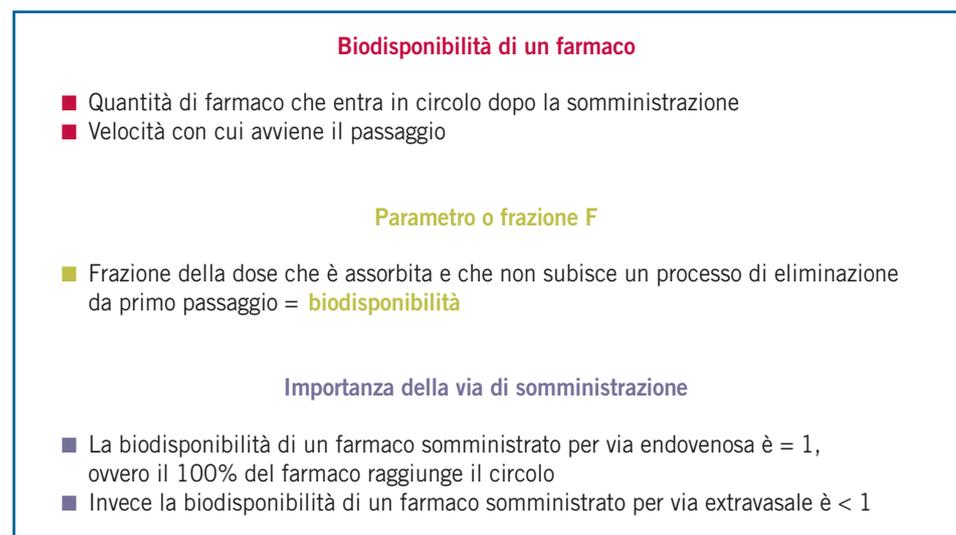
Per i farmaci generici non è richiesto di replicare trial su popolazioni numerose, come avviene quando si sviluppano prodotti originali o innovatori. Infatti, sia l'efficacia sia la sicurezza del prodotto sono già state testate in studi clinici e in molti anni di farmacovigilanza successivi all'immissione in commercio dell'originatore. Pertanto, si ricorre al test di bioequivalenza.

- Due prodotti farmaceutici sono *bioequivalenti* quando i loro profili di concentrazione-tempo, ottenuti somministrando la stessa dose, sono talmente simili che è alquanto improbabile possano produrre differenze rilevanti in termini di effetto terapeutico e/o di effetti collaterali, ovvero hanno lo stesso profilo costo/beneficio.

Deve però essere chiaro che il generico, per essere intercambiabile, deve essere realmente bioequivalente alla specialità di riferimento.

È importante sottolineare che i test di bioequivalenza non utilizzano parametri clinici, ma confrontano soltanto la biodisponibilità sistemica dei due prodotti (Fig. 1).

Figura 1
Il concetto di biodisponibilità



Ciò che viene determinato è l'equivalenza media di due farmaci con un profilo di biodisponibilità simile. In genere si utilizzano tre parametri: l'area sotto la curva (AUC), la concentrazione massima di picco (C_{max}) e il tempo di picco massimo (t_{max}).

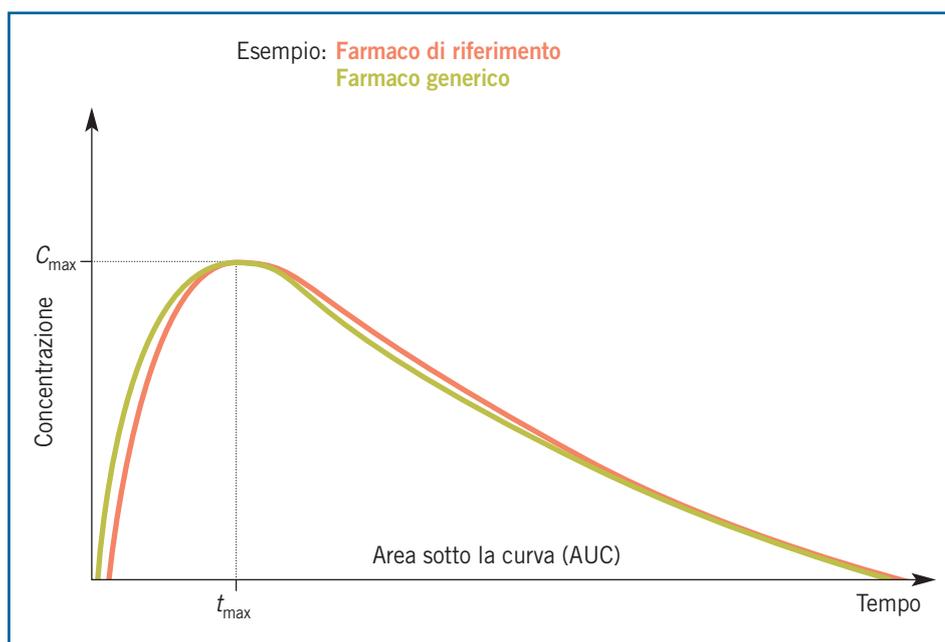
La linea guida CPMP/EWP/QWP/1401/98. *Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence* stabilisce che l'equivalenza terapeutica è presunta sulla base di una bioequivalenza media compresa in un intervallo di accettabilità di 0,8-1,25 se si considerano la media dell'AUC della formulazione testata e quella del farmaco di riferimento (il 90% dell'intervallo di confidenza, IC, per la misura della biodisponibilità relativa deve trovarsi entro l'intervallo di accettabilità 0,8-1,25). Questo intervallo (0,8-1,25) è legato alla variabilità individuale della popolazione su cui si effettua lo studio (Fig. 2).

La domanda che molti si pongono davanti alla proposta di un farmaco generico è: chi garantisce la qualità del prodotto, ovvero che il prodotto non cambi al variare del produttore? La qualità può essere garantita soltanto da una corretta esecuzione delle prove di bioequivalenza. L'azienda produttrice di un generico, per ottenere l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) dal Ministero della Salute, deve presentare studi che documentino l'esistenza della bioequivalenza tra il proprio prodotto copia e il medicinale "griffato".

Bioequivalenza significa che due farmaci (generico e originatore) devono avere esattamente lo stesso comportamento, una volta introdotti nell'organismo, in termini sia qualitativi che quantitativi. È importante sottolineare che, affinché si verifichino queste condizioni, non è sufficiente che la quantità di principio attivo sia identica, o che gli eccipienti utilizzati nella formulazione dei due prodotti siano i medesimi, ma occorre

Figura 2

Due prodotti farmaceutici sono bioequivalenti se i loro profili di concentrazione-tempo, ottenuti somministrando la medesima dose molare, ovvero la loro biodisponibilità, sono sovrapponibili a tal punto che i loro effetti clinici possono essere considerati essenzialmente gli stessi



oltresì accertare l'assenza di impurità (prodotti chimici formati durante o dopo la lavorazione, diversa cristallizzazione di uno dei componenti attivi ecc.). Basta, quindi, una piccola differenza nella chimica del prodotto perché l'assorbimento del medicinale o la sua efficacia si modifichino. Il cambiamento, al di là della perdita di efficacia, potrebbe anche manifestarsi con un aumento della tossicità del farmaco.

Occorre poi segnalare il problema particolare dei farmaci con "indice terapeutico basso" (antiepilettici, anticoagulanti, psicoanalitici, antiaritmici ecc.), ovvero prodotti poco maneggevoli relativamente al dosaggio, caratterizzati da un complesso rapporto tra farmacocinetica e farmacodinamica e/o da un'elevata variabilità nella farmacocinetica. In questi casi, un test classico di bioequivalenza potrebbe non essere sufficiente a rilevare differenze di efficacia e tollerabilità tra l'originatore e la copia. Esistono, tuttavia, altri metodi di confronto più adeguati, come gli studi di bioequivalenza individuale (entro soggetto), in cui si valuta in quale percentuale i singoli soggetti rispondono in modo equivalente al generico e all'originatore, oppure l'impiego di limiti di accettabilità più ristretti. La biodisponibilità individuale rappresenta anche il criterio ideale per poter sostituire due formulazioni nel corso di una terapia senza alterare il profilo terapeutico né la sicurezza ottenuti con la prima formulazione.

Infine, si ricorda il caso delle forme farmaceutiche non convenzionali, per esempio quelle a cessione modificata. In presenza di tali formulazioni si deve prestare una maggiore attenzione alle caratteristiche biofarmaceutiche del prodotto e adottare una certa cautela nella sostituzione con il generico. In questi casi la normativa, oltre a esigere che il prodotto equivalente abbia identica formulazione, richiede che la bioequivalenza sia verificata sia a digiuno sia dopo un pasto standardizzato, in genere ricco in lipidi, che va assunto almeno 30 minuti prima della somministrazione del farmaco. È noto, infatti, che in presenza di formulazioni a rilascio modificato il pasto può favorire una rapida liberazione del prodotto, con conseguente veloce e prematura salita della concentrazione del farmaco nel sangue.

Data l'estrema complessità della materia, è di fondamentale importanza che l'autorità regolatoria svolga accurati controlli per scongiurare frodi e assicurare che tutto il processo, dalla produzione del generico fino ad arrivare alla bioequivalenza, sia condotto seguendo le norme di buona pratica dettate dalle leggi nazionali e internazionali (Tab. 2). Altro problema da non sottovalutare è rappresentato dal farmaco di riferimento. Infatti, la bioequivalenza deve sempre essere verificata con l'originatore, e non con una sua copia: questo per impedire che si usino prodotti di riferimento diversi. La bioequivalenza non è una proprietà transitiva, quindi non è certo che un prodotto bioequivalente rispetto a una copia lo sia anche nei confronti del farmaco originatore.

La biodisponibilità individuale rappresenta anche il criterio ideale per poter sostituire due formulazioni nel corso di una terapia senza alterare il profilo terapeutico né la sicurezza ottenuti con la prima formulazione.

Tabella 2
Regole per un corretto studio
di bioequivalenza

- Disegno cross-over, con randomizzazione e wash-out adeguato tra i due periodi di trattamento
- Digiuno di 10 ore prima della somministrazione
- Somministrazione con quantità standard di liquidi (almeno 150 mL)
- Standardizzazione dell'attività fisica e della postura
- Astensione dai liquidi per 2 ore e dal cibo per 4 ore; standardizzazione dell'alimentazione (evitare alcol e alcuni succhi di frutta)
- Prelievi ematici raccolti per almeno 3 emivite dopo la distribuzione
- Selezione dei volontari (il numero dei volontari viene determinato sulla base delle caratteristiche farmacocinetiche del principio attivo e non dovrebbe mai essere < 12): preferibilmente non fumatori, di ambo i sessi, età 18-55 anni, indice di massa corporea normale

Il mercato dei generici in Italia

In Italia il mercato dei generici stenta a decollare, nonostante la presenza di una pluralità di aziende interessate a concorrere in tale segmento.

La mancanza di fiducia nel pubblico dipende soprattutto da una naturale diffidenza verso il prodotto "non griffato", ma anche dalle minori garanzie percepite sulla qualità rispetto all'originale. A disorientare il paziente hanno fortemente contribuito alcuni dati pubblicati di recente, che denunciavano la presenza in commercio di farmaci chiaramente inequivalenti. Occorre tuttavia ricordare che, soprattutto negli ultimi anni, le agenzie regolatorie controllano accuratamente che il dossier presentato dai produttori sia conforme alle linee guida, ovvero che il generico abbia gli stessi requisiti di qualità farmaceutica dell'originatore e che i due prodotti siano effettivamente bioequivalenti in termini di farmacocinetica. Quando un generico arriva in farmacia, quindi, significa che il Ministero della Salute ha già accertato che il suo comportamento è perfettamente sovrapponibile a quello del medicinale di riferimento.

La limitata dimensione delle aziende italiane, e la conseguente impossibilità di competere con le grandi multinazionali con prodotti innovativi, costituisce una buona premessa per lo sviluppo di imprese che producono generici nel nostro Paese.

Altro importante aspetto per rassicurare il cittadino sulla qualità del generico consiste nell'effettuare, attraverso i Nuclei Antisofisticazioni e Sanità dell'Arma dei Carabinieri (NAS), frequenti controlli a campione sui lotti dei generici con successiva analisi da parte di laboratori specializzati dell'Istituto Superiore di Sanità. Se, da un lato, l'immissione in commercio del prodotto generico si traduce in un significativo risparmio, è necessario, dall'altro, che tale risparmio non vada a detrimento della qualità e quindi della salute del paziente. Infatti, la logica di un mercato sempre più complesso e caotico può favorire l'immissione in commercio di prodotti a basso prezzo, ma anche di bassa qualità. Lo Stato dovrebbe utilizzare almeno una parte dei fondi derivanti da questo risparmio per sostenere una politica di controlli rigorosi.

I medici e i farmacisti devono vigilare sulla qualità, i primi rilevando eventuali anomalie negli effetti clinici dei farmaci generici, i secondi richiedendo alle aziende fornitrici tutte le informazioni necessarie per valutare la qualità del prodotto e la sua sicurezza, senza lasciarsi abbagliare dalla logica del mercato e dall'opportunità di incrementare i guadagni. In particolare, qualora un medico noti un insuccesso terapeutico attribuibile a un generico, è giusto, come ha richiamato l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che segnali il problema, anche se, soprattutto nelle malattie croniche, non è facile distinguere fra sintomi dovuti alla progressione della malattia e reazioni avverse ai farmaci. In ogni caso in Italia, seppur con difficoltà, il farmaco generico/equivalente è oramai una realtà avviata verso un trend positivo. Anche se siamo ancora lontani dalle medie europee, è possibile registrare una fase di sviluppo del mercato. Il rispetto rigoroso delle regole, accanto a una migliore informazione, farà raggiungere in breve tempo al prodotto generico/equivalente i livelli di vendita degli altri Paesi europei.

Lo Stato dovrebbe utilizzare almeno una parte dei fondi derivanti da questo risparmio per sostenere una politica di controlli rigorosi.

Bibliografia di riferimento

- [1] CPMP/EWP/QWP/1401/98. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/140198en.pdf>
- [2] EMEA/CHMP/EWP/40326/2006. Questions & answers on the bioavailability and bioequivalence guideline. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/4032606en.pdf>
- [3] Versantvoort C, Maliepaard M, Lekkerkerker F. Generics: what is the role of registration authorities. *Neth J Med* 2008;66(2):62-6.
- [4] Diletti E, Hauschke D, Steinijs VW. Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991;29(1):1-8.
- [5] Wiecek A, Mikhail A. European regulatory guidelines for biosimilars. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(Suppl 5):v17-20.
- [6] Haidar SH, Davit B, Chen ML, et al. Bioequivalence approaches for highly variable drugs and drug products. *Pharm Res* 2008;25(1):237-41.
- [7] Chen ML, Patnaik R, Hauck WW, Schuirmann DJ, Hyslop T, Williams R. An individual bioequivalence criterion: regulatory considerations. *Stat Med* 2000;19(20):2821-42.

Commento di Alberico L. Catapano

L'articolo di Andrea Mezzetti e Alessandro Allegrini affronta argomenti di grande rilevanza, che devono far riflettere su un corretto approccio all'utilizzo dei farmaci generici. Ritengo utile portare all'attenzione dei colleghi le seguenti riflessioni.

- Fatto salvo che i farmaci *off patent* costituiscono una risorsa per i pazienti, i medici e il Sistema Sanitario Nazionale, gli stessi vanno obiettivamente inquadrati in un processo che non li veda protagonisti solo per il raggiungimento di obiettivi economici (risparmio), ma anche in un processo virtuoso che consenta di investire i risparmi ottenuti nella valutazione e commercializzazione di farmaci innovativi, senza quindi pensare a una riduzione della spesa ma, piuttosto, a un suo riequilibrio in funzione di un corretto accesso dei pazienti a farmaci innovativi.
- Il controllo della qualità è un diritto-dovere del Sistema Sanitario Nazionale. Risorse e personale adeguati devono essere utilizzati, e sanzioni certe stabilite, per una verifica dei prodotti sia *branded* sia *unbranded* al fine di una corretta apertura del mercato.
- Non sempre, all'interno di una classe farmacologica, il farmaco *off patent* ha la stessa efficacia dei suoi congeneri *branded*. Si tratta del concetto di "intensità di terapia", che deve essere applicato correttamente in funzione delle caratteristiche del paziente. Il medico non può e non deve essere chiamato a utilizzare un certo tipo di farmaco in una percentuale predefinita di pazienti, bensì deve essere sollecitato a usare i farmaci in modo da ottenere i risultati migliori possibili in termini di efficacia e tollerabilità. Per esempio, un farmaco *off patent* che riduce i livelli di colesterolo LDL del 30% è un'eccellente risorsa per il medico in soggetti che presentano obiettivi terapeutici raggiungibili con una riduzione entro questo valore, ma non può di certo essere ottimamente impiegato in pazienti nei quali l'obiettivo terapeutico richiede una riduzione del colesterolo LDL del 50%.

Tutte queste considerazioni valgono solo per ricordare come in un mercato ancora poco maturo, quale quello dei farmaci *off patent* in Italia, sia opportuno che la rilevanza clinica del farmaco, il suo utilizzo pratico e una saggia politica delle risorse economiche possano favorire pazienti, cittadini e ovviamente lo Stato, anche con risparmi di notevole entità.