

# Giornale Italiano di **Farmacoeconomia** e **Farmacoutilizzazione**

**FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA  
DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE**

Rivista trimestrale del Centro Interuniversitario  
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva

Volume 1 • Numero 5 • Marzo 2013

NUMERO MONOTEMATICO

**I farmaci equivalenti**

EDIZIONI INTERNAZIONALI SRL  
**EDMES**  
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



# Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

**FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA  
DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE**

Rivista trimestrale del Centro Interuniversitario  
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva

Volume 5 • Numero 1 • Gennaio 2013

## Sommario

- ▶ **NUMERO MONOTEMATICO: I FARMACI EQUIVALENTI**
  - La farmacoutilizzazione dei farmaci equivalenti**  
Manuela Casula, Elena Tragni **5**
  - Equivalenti: considerazioni di farmacologia**  
Alberto Corsini **15**
  - Bioequivalenza, intercambiabilità e sostituibilità**  
Andrea Gazzaniga, Alessandra Maroni **21**
  - I farmaci generici: problematiche di safety**  
Manuela Casula, Elena Tragni **26**
  - Le norme comunitarie e nazionali sui generici**  
Paola Minghetti, Federica Conforti Andreoni **30**
  - La nuova regolamentazione della prescrizione dei farmaci e le relative implicazioni giuridiche**  
Mario Zanchetti **35**
  - Ricadute economiche delle politiche sui farmaci off-patent**  
Claudio Jommi **38**
  - Equivalenti: il punto di vista di Assogenerici, Federfarma, FIMMG, FOFI, SIF, SIFO, SIMG** **44**
- ▶ **SELEZIONE DALLA LETTERATURA**
  - ▶ **Rapporto rischio-beneficio del trattamento dell'ipertensione nei pazienti anziani**
  - ▶ **Interazioni tra farmaci e prodotti erboristici o supplementi dietetici**
  - ▶ **Diffusione e uso dell'HTA nelle politiche sanitarie**  
Elena Tragni, Manuela Casula **52**
- ▶ **ANGOLO DEL MASTER** **59**

### Editor in Chief

#### **Alberico L. CATAPANO**

Dipartimento di Scienze Farmacologiche,  
Università degli Studi di Milano

### Board editoriale

#### **Vincenzo ATELLA**

Facoltà di Economia  
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

#### **Claudio BORGHI**

Dipartimento di Medicina Clinica  
e Biotecnologia Applicata "D. Campanacci",  
Università degli Studi di Bologna

#### **Ovidio BRIGNOLI**

Dipartimento Clinico Sperimentale Medicina e Farmacologia  
Università degli Studi di Messina

#### **Giovanni CORRAO**

Dipartimento di Statistica Socio Demografica  
Università degli Studi Milano Bicocca

#### **Romano DANESI**

Dipartimento di Medicina Interna  
Università degli Studi di Pisa

#### **Gianfranco DE CARLI**

GDC - Pharmaservices

#### **Renato FELLIN**

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Università degli Studi di Ferrara

#### **Andrea MEZZETTI**

Centro Studi di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento  
Università degli Studi di Chieti - Pescara

#### **Ettore NOVELLINO**

Dipartimento di Chimica Farmaceutica e Tossicologica  
Università degli Studi di Napoli Federico II

#### **Francesco ROSSI**

Dipartimento di Medicina Sperimentale  
Seconda Università degli Studi di Napoli

#### **Elena TRAGNI**

Dipartimento di Scienze Farmacologiche  
Università degli Studi di Milano

#### **Mauro VENEGONI**

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia

*Cari colleghi,*

vi chiederete perché affrontare con un numero monotematico i farmaci equivalenti, che oggi non rappresentano più un argomento innovativo; la loro presenza è consolidata da diversi anni in molti contesti nazionali; tuttavia nel nostro Paese stentano ad affermarsi. Proprio per questa ultima affermazione ritengo sia opportuno riprendere l'argomento.

Forse stiamo scontando un approccio sbagliato: si è voluto forzarne l'utilizzo senza adeguatamente coinvolgere e formare i professionisti sanitari responsabili della prescrizione dei farmaci e ciò ha portato ad avere una classe medica poco cosciente e tendenzialmente diffidente. Inoltre, alcune carenze organizzative e di procedure di controllo della produzione hanno consentito inizialmente la commercializzazione di farmaci non esattamente equivalenti, contribuendo alla diffusione di un atteggiamento di scarsa fiducia anche tra la popolazione generale. In una società industrialmente avanzata, l'approccio impositivo attualmente utilizzato per incentivare l'utilizzo dei farmaci equivalenti dovrebbe lasciare spazio ad una più ampia libertà di scelta da parte dei medici e dei pazienti, che ovviamente dovrebbe essere supportata da una approfondita conoscenza. Non si può per decreto imporre la conoscenza.

Data l'importanza di queste tematiche e il dibattito che ancora suscitano, abbiamo raccolto in un Numero Monotematico le diverse competenze in merito ai farmaci equivalenti e i punti di vista di diversi attori del sistema.

Sperando di poter contribuire ad un processo culturale di grande rilevanza attraverso pareri autorevoli e interessanti spunti di riflessione, vi auguro una buona lettura!

*Alberico L. Catapano*  
Editor in Chief

## La farmacoutilizzazione dei farmaci equivalenti

Manuela Casula, Elena Tragni

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP),  
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano

### KEY WORDS

Generic drugs  
Consumption  
Expenditure  
Attitudes

### Abstract

The marketing and distribution of generic drugs started in Italy in 2002, with the introduction of incentive regulations. Over time, a steady increase in the penetration of generics in the pharmaceutical market has been observed, both in terms of consumption and in terms of expenditure. In ten years, the generics came to 18% of the total number of packs dispensed each year in our country, and 10% of total expenditure. The degree of penetration of generics across the country is characterized by a significant gap between North and South Italy: the diffusion of these products in the south is below the Italian average and far from the values recorded in the northern regions.

In Europe, generics represent an average share of 40% in volume and of 20% in costs. From a global perspective, the overall expenditure for the generic drugs has increased from \$ 234 billion in 2010 to \$ 124 billion in 2005, and is expected to be \$ 400-430 billion in 2015.

Importantly, the individual's perception of the generic drug by physicians, pharmacists, and patients is crucial in determining their attitudes and in promoting or hindering the increased use of generics. Despite important cultural changes, supported by information campaigns to promote the diffusion of generic, attitudes of distrust remain both in the population of patients and in health-care providers.

---

Un medicinale equivalente (o generico) è una copia del suo medicinale di riferimento (medicinale "di marca" o *originator*) presente sul mercato già da molti anni e il cui brevetto sia scaduto. La definizione di equivalente è contenuta nella direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio, nota anche come "Codice" per i medicinali di uso umano. L'Italia ha recepito il Codice con il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219. In questo decreto, la definizione di equivalente è riportata nell'articolo 10, comma 5, lettera b. L'articolo definisce il medicinale generico come "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 di biodisponibilità".

### Farmaci equivalenti: consumi e spesa

#### La situazione in Italia

La commercializzazione e la diffusione alla scadenza del brevetto di farmaci equivalenti inizia in Italia nel 2002, con l'introduzione di norme regolatorie incentivanti il settore, come il prezzo di riferimento e il principio della sostituibilità da parte dei farmacisti, e l'inizio di una campagna di informazione e comunicazione rivolta ai consumatori da parte di AIFA. Lo scopo dichiarato dell'introduzione in commercio di farmaci equivalenti è quello di liberare risorse attraverso riduzioni del costo per DDD (*Defined Daily Dose*). Questo obiettivo è stato raggiunto soprattutto a partire dal 2007, quando numerosi farmaci a elevato consumo e utilizzati in terapie a lungo termine hanno raggiunto la scadenza brevettuale.

---

Corrispondenza: Dr. Manuela Casula, Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Via Balzaretti 9, 20133 Milano, e-mail: sefap@unimi.it

**Partendo da una quota di mercato dell'1% nell'anno 2000, in dieci anni i farmaci generici sono arrivati a coprire il 18% sul totale delle confezioni dispensate ogni anno nel nostro Paese, e il 10% della spesa totale.**

Nel tempo, si è osservato un aumento costante della penetrazione dei farmaci equivalenti nel mercato farmaceutico, sia in termini di consumi che in termini di spesa. Partendo da una quota di mercato dell'1% nell'anno 2000, in dieci anni i farmaci generici sono arrivati a coprire il 18% sul totale delle confezioni dispensate ogni anno nel nostro Paese, e il 10% della spesa totale. Complessivamente, i medicinali a brevetto scaduto nel 2011 hanno rappresentato complessivamente l'88% delle confezioni rimborsate e il 62% della spesa (**Figura 1**) [1].

Infatti, secondo il recente rapporto OSMED [2], la prescrizione di farmaci a brevetto scaduto, che all'inizio dell'anno 2002 rappresentava il 13% delle DDD/1000 abitanti die, ha costituito nel 2011 oltre metà delle dosi. Dopo il picco osservato nell'anno 2007, risultato della scadenza di numerose molecole con un'elevata incidenza sulla spesa farmaceutica, il mercato di questi farmaci ha mostrato una graduale crescita dovuta al costante aumento del numero dei principi attivi con brevetto scaduto (**Figura 2**). Nel 2011 infatti, tra i principi attivi che hanno perso il brevetto vi sono valsartan, da solo e in associazione con diuretici, esomeprazolo e olanzapina.

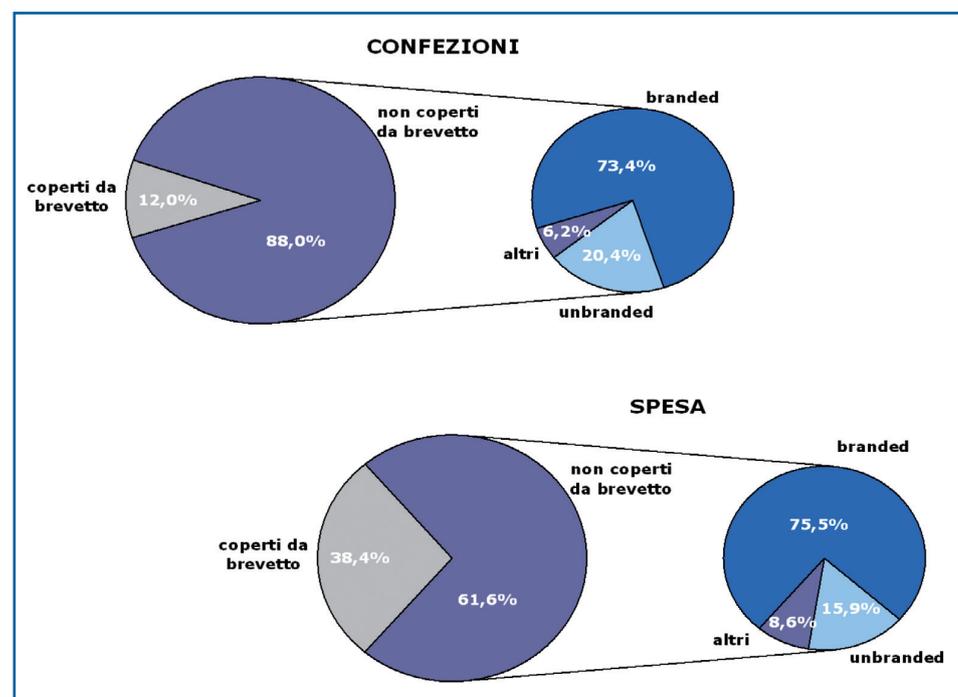
Nell'ambito dei farmaci rimborsati dal SSN, i primi venti principi attivi rappresentano metà della spesa e delle dosi dei farmaci a brevetto scaduto (**Tabella 1**). Tra questi si trovano 4 inibitori di pompa protonica (su 5 principi attivi disponibili), 3 antibiotici (di cui il primo è amoxicillina in combinazione con acido clavulanico, il farmaco più utilizzato tra gli antimicrobici ad uso sistemico) e 8 farmaci destinati al trattamento di patologie del sistema cardiocircolatorio (un ipolipemizzante, un ACE-inibitore, un calcio-antagonista, un vasodilatatore, un alfa-bloccante e tre beta-bloccanti).

da Osmed 2012 (gennaio-settembre 2012)

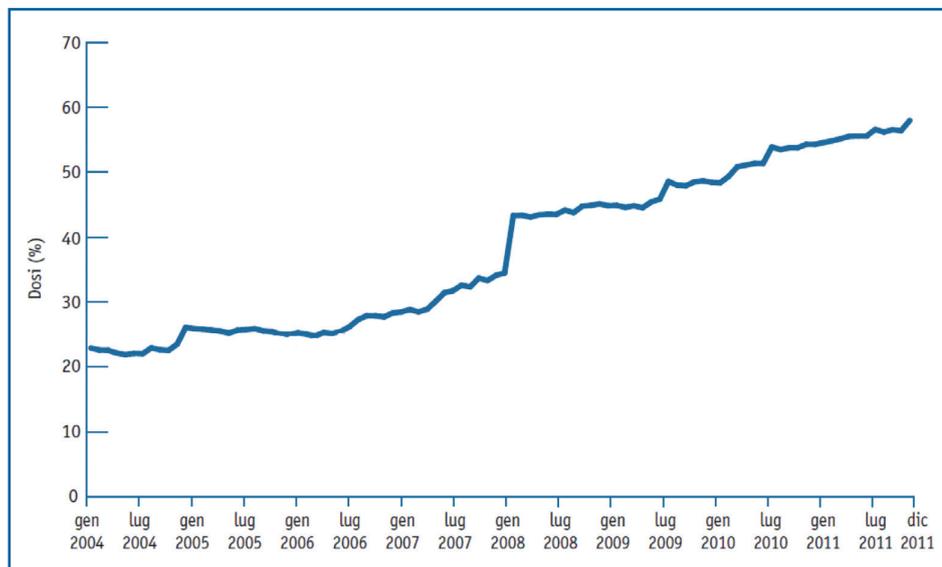
Analizzando le classi a maggior consumo tra i farmaci in fascia A, si ottiene una panoramica più chiara del mercato dei generici [3]. Particolarmente rilevante è il dato relativo agli inibitori di pompa acida, essendo tra le categorie che generano maggiore consumo, in cui il generico raggiunge il 38% delle confezioni. Anche nel caso delle statine, al primo posto per consumi, la penetrazione dell'equivalente arriva al 39%. Il valore più alto è registrato per le biguanidi, con una penetrazione del 44% grazie alla presenza sul mercato di metformina generica.

Per quanto riguarda la classe C (a totale carico del cittadino) i dati mostrano una penetrazione del generico molto più limitata rispetto alla classe A (il valore massimo del 33% è registrato per i corticosteroidi topici in combinazione ad antibatterici e per i tranquillanti) [3].

**Figura 1**  
Spesa e consumi per medicinali equivalenti nel 2011 (% sul totale rimborsato dal SSN) [1] (tra i farmaci non coperti da brevetto, "altri" indica i farmaci che non sono mai stati oggetto di copertura brevettuale)



**Figura 2**  
Andamento dell'incidenza di dosi (DDD) di farmaci a brevetto scaduto sul totale della classe A-SSN nel periodo 2004-2011 [2]



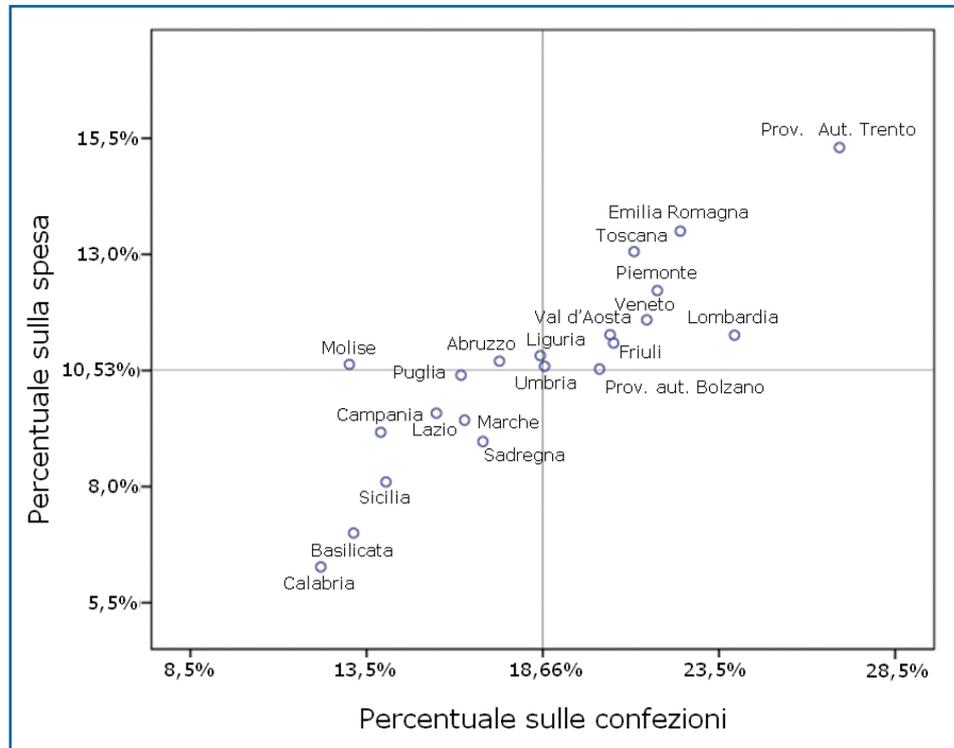
**Tabella 1** Spesa lorda e consumi territoriali di classe A-SSN, primi venti principi attivi equivalenti a maggior spesa [2]

ATC	Principio attivo	Spesa lorda (milioni)	Percentuale generico	DDD/1000 abitanti die
A	lansoprazolo	277	55,7	21,2
A	pantoprazolo	210	23,6	13,6
A	omeprazolo	196	20,3	17,7
J	amoxicillina+acido clavulanico	181	16,0	8,5
C	simvastatina	125	38,0	14,3
C	ramipril	122	23,8	54,4
C	amlodipina	119	21,7	27,5
A	esomeprazolo	105	14,1	7,2
C	nitroglicerina	102	4,5	13,3
J	ceftriaxone	98	22,1	0,4
C	doxazosin	83	25,2	7,6
A	metformina	78	33,9	17,7
C	bisoprololo	74	19,5	5,9
G	tamsulosina	73	31,8	9,2
C	nebulololo	72	11,5	12,0
A	mesalazina	68	8,9	2,8
A	rifaximina	65	24,9	1,2
J	claritromicina	56	13,4	2,5
N	paroxetina	56	25,4	6,4
C	carvedilolo	54	30,1	4,3

### Le differenze regionali

Il grado di diffusione dei farmaci equivalenti lungo la penisola è caratterizzato da un notevole divario tra nord e sud Italia (**Figura 3**): la diffusione di questi prodotti nelle regioni meridionali si colloca al di sotto della media italiana ed è ben lontana dai valori registrati all'altro capo della penisola. Analizzando l'impatto degli equivalenti sul totale della spesa netta (a carico del SSN) nel 2011 [3], si osserva che in testa alla classifica delle regioni spicca la Provincia autonoma di Trento, dove questi farmaci detengono una quota di mercato pari a circa il 15% del totale della spesa netta; al secondo posto si colloca l'Emilia Romagna, seguita dalla Toscana, dal Piemonte e dal Veneto. Le prime tre regioni contribuiscono in maniera significativa ad alzare la media italiana, che comunque supera di poco il 10% della spesa netta totale, a causa dei consumi particolarmente bassi riscontrati al sud d'Italia. La Calabria registra una percentuale pari a circa il 6%, preceduta da Basilicata, Molise e Campania e dalla Sicilia.

**Figura 3**  
 Impatto degli equivalenti sulle  
 unità dispensate e sulla spesa  
 territoriale netta  
 nelle Regioni italiane

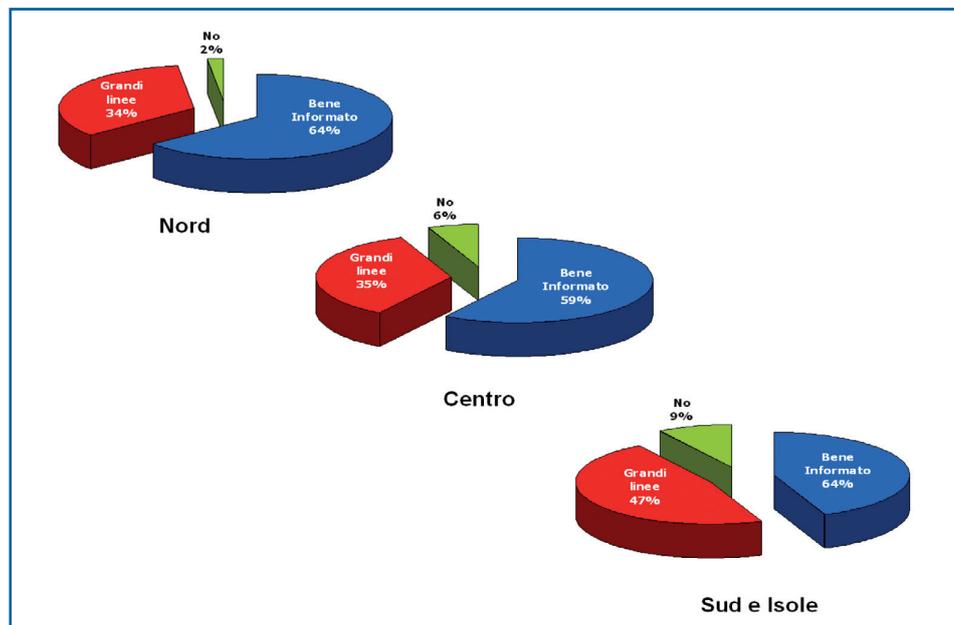


*Il grado di diffusione dei farmaci equivalenti lungo la penisola è caratterizzato da un notevole divario tra nord e sud Italia.*

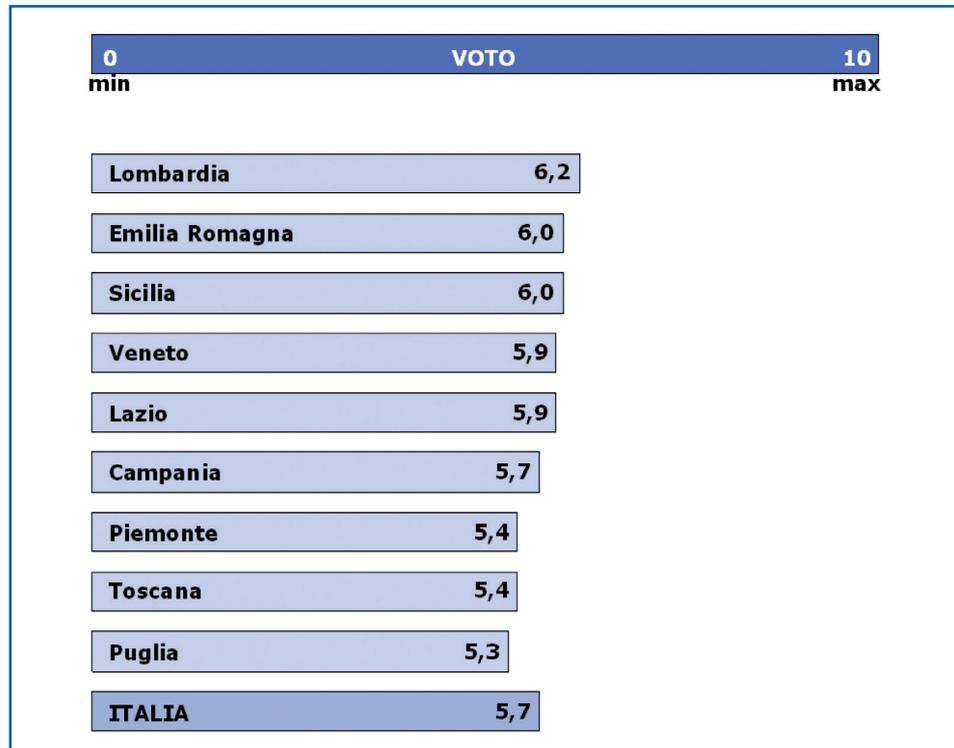
La situazione non cambia se si analizza l'impatto del generico sul totale delle unità dispensate [3]. Ai vertici si trova la Provincia autonoma di Trento, con il 23% circa, e la Lombardia con il 20% circa, ampiamente sopra la media italiana, pari al 16%. All'estremo opposto si trovano nuovamente le regioni del sud: la Calabria, con un valore che non supera il 4%, il Molise (5,7%), la Campania e la Basilicata (6%) e la Sicilia (6,1%).

Questa disparità non può essere unicamente spiegata dalla presenza o meno di un ticket a carico del cittadino che sceglie di curarsi con i farmaci "di marca". Infatti, ad esempio, in Puglia e Molise questo il ticket è in vigore dal 2002, mentre nella Provincia di Trento non è prevista per i pazienti una compartecipazione alla spesa del

**Figura 4**  
 Risposte alla domanda "Lei sa  
 cosa sono i farmaci generici/  
 equivalenti?" – ripartizione  
 geografica [4]



**Figura 5**  
Attitudine del medico di medicina generale a prescrivere un farmaco generico [5]



farmaco di marca. Nella scelta del medicinale generico spesso intervengono infatti fattori culturali propri dei medici, dei farmacisti e dei pazienti; in questo senso, le iniziative intraprese dalle Istituzioni locali e le attività di informazione e promozione dell'uso dei farmaci equivalenti, attuate in misura diversa nei vari contesti regionali, sono un notevole determinante della variabilità interregionale. Secondo quanto emerge da una recente indagine di Federconsumatori sulla conoscenza e l'utilizzo dei farmaci generici da parte del cittadino [4], il 56% degli italiani che hanno acquistato almeno un farmaco negli ultimi tre mesi si dice ben informato sui generici, il 38% afferma di conoscerli sufficientemente e il 6% di non sapere cosa siano. Questa percentuale varia dal 2% al Nord Italia al 9% al Sud Italia (**Figura 4**).

Le differenze regionali nelle politiche di incentivazione della prescrizione di generici influenzano probabilmente anche l'atteggiamento dei medici prescrittori, che mostrano diversa tendenza ad indicare al paziente il farmaco generico [5] (**Figura 5**).

### Il confronto con gli altri Paesi

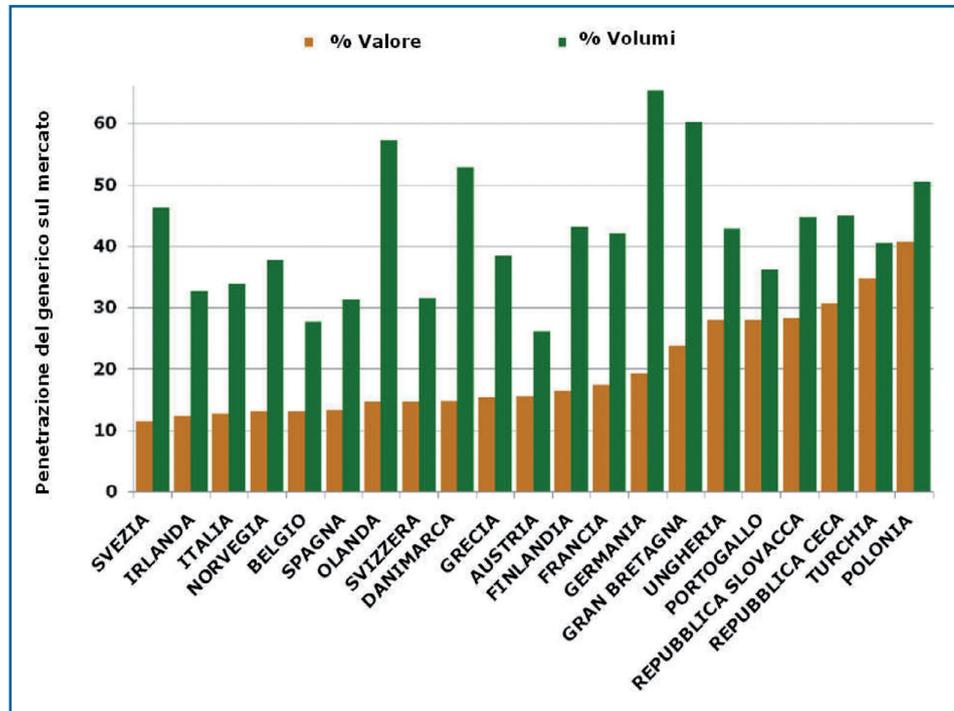
Diversi fattori hanno alimentato una rapida crescita nel settore dei farmaci generici, tra cui il bisogno per governi e contribuenti di tenere sotto controllo la spesa sanitaria in continuo aumento e un gran numero di scadenza dei brevetti per i farmaci innovatori, di cui molti blockbuster. Globalmente, i farmaci coperti da brevetto rappresentano quasi i due terzi della spesa farmaceutica complessiva nel 2010, ma parallelamente alla scadenza di brevetti nei mercati sviluppati tale quota dovrebbe scendere. La rapida crescita dei mercati emergenti è in gran parte basata sullo spostamento verso un maggior utilizzo dei farmaci generici. La spesa globale relativa al farmaco generico è aumentata da \$ 234 miliardi nel 2010 a \$ 124 miliardi nel 2005, ed è prevista a \$ 400-430 miliardi nel 2015 [6].

In Europa, il generico puro rappresenta una quota media in volumi del 40%, per un'incidenza sulla spesa di circa il 20% [7]. I cittadini europei hanno più familiarità con medicinali generici nell'ambito della automedicazione, area in cui il pagamento è direttamente a carico dei pazienti.

Anche se la maggior parte dei governi dell'Unione europea ha iniziato a promuovere i farmaci generici, è ancora rilevante il potenziale per un maggiore indirizzamento del mercato verso i medicinali off-patent. Molti Stati membri dell'UE sono lontani

**Figura 6**

Penetrazione dei farmaci generici nel mercato europeo nel 2010, per valore e per volumi [7]



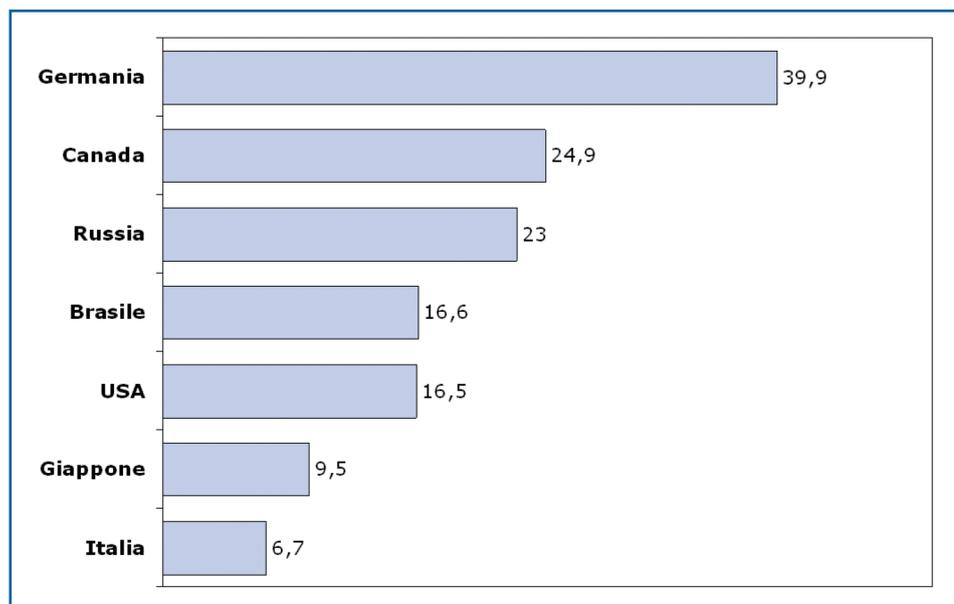
*In Europa il generico puro rappresenta una quota media in volumi del 40%, per un'incidenza sulla spesa di circa il 20%.*

dal massimizzare l'utilizzo dei generici e il potenziale risparmio connesso (**Figura 6**). Se si considera la percentuale di farmaci generici sul consumo totale di farmaci di un determinato Paese, la situazione europea è molto variegata (**Figura 7**). Nei mercati dove i farmaci generici mostrano la maggior penetrazione, come il Regno Unito e la Germania, il loro uso rappresenta più della metà del volume totale del mercato. Tuttavia, nei mercati meno aperti ai generici, come la Spagna e l'Italia, i consumi restano bassi. Nel nostro Paese, infatti, il farmaco equivalente registra ancora un'incidenza limitata rispetto ai principali mercati internazionali.

La situazione è molto diversa in molti Paesi dell'Europa centrale e orientale, dove i medicinali generici costituiscono fino al 70% di tutti i farmaci prescritti in termini di volume, mentre rappresentano solo il 30% della spesa farmaceutica. Di conseguenza, la disponibilità di medicinali generici a prezzi accessibili in questi Paesi, molti dei

**Figura 7**

Penetrazione dei farmaci generici nel mercato farmaceutico nel 2011 per valore



quali hanno aderito all'UE nel 2004 e nel 2007, in realtà è uno dei principali fattori nel bilancio del settore farmaceutico.

In termini di spesa, la Germania mostra il più alto livello di penetrazione dei farmaci generici anche in un confronto internazionale, che è pari al 39,9% nel 2011. Ciò è dovuto in parte a un ampio utilizzo, ma anche a prezzi relativamente elevati per i generici *branded*. In Russia la percentuale è di circa il 23%. Altri livelli di penetrazione dei farmaci generici si osservano anche in Canada e nel Regno Unito, con livelli compresi tra il 20 e il 25% [8]. Negli Usa la percentuale di penetrazione del generico in termini di volume è prossima all'80% [9].

### Utilizzo di farmaci equivalenti: le figure coinvolte

La diffusione del farmaco generico è determinata da chi lo prescrive (il medico), chi lo consiglia e lo dispensa (farmacista) e chi lo richiede e utilizza (paziente). Nel tempo, anche in conseguenza a campagne informative volte a promuovere la cultura del generico, al ruolo preminente affidato al farmacista e alle spinte di tipo economico, i driver di prescrizione si sono modificati (Figura 8) [5].

È evidente come la percezione individuale del farmaco generico da parte di queste tre figure sia determinante nel guidarne gli atteggiamenti e nel promuovere od ostacolare l'incremento dell'uso dei farmaci equivalenti.

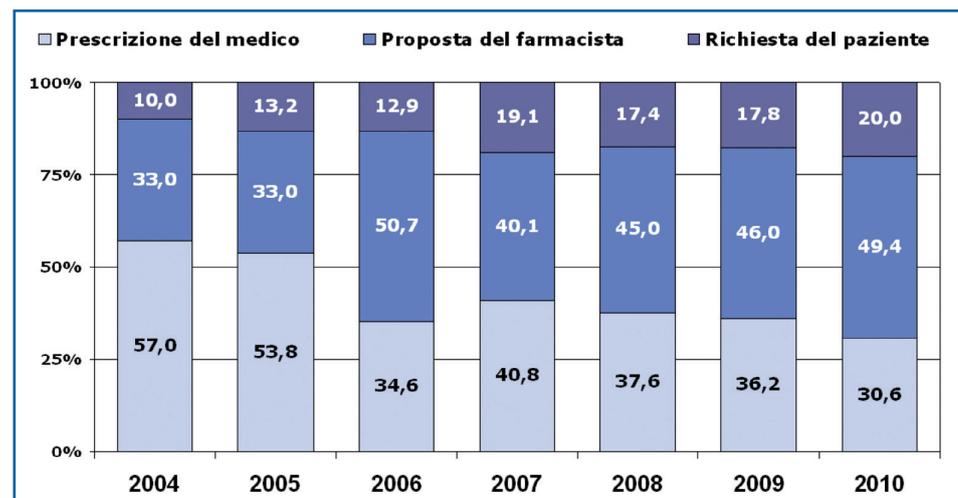
#### Il medico

Un'indagine di Altroconsumo condotta nel 2005 [10] mostrava un quadro di scarsa fiducia da parte dei medici di medicina generale (75 intervistati) nei confronti del farmaco generico. All'atto della prescrizione, il 44% non indicava un farmaco equivalente e meno costoso anche se disponibile e il 28% sceglieva un prodotto di marca senza equivalenti in commercio.

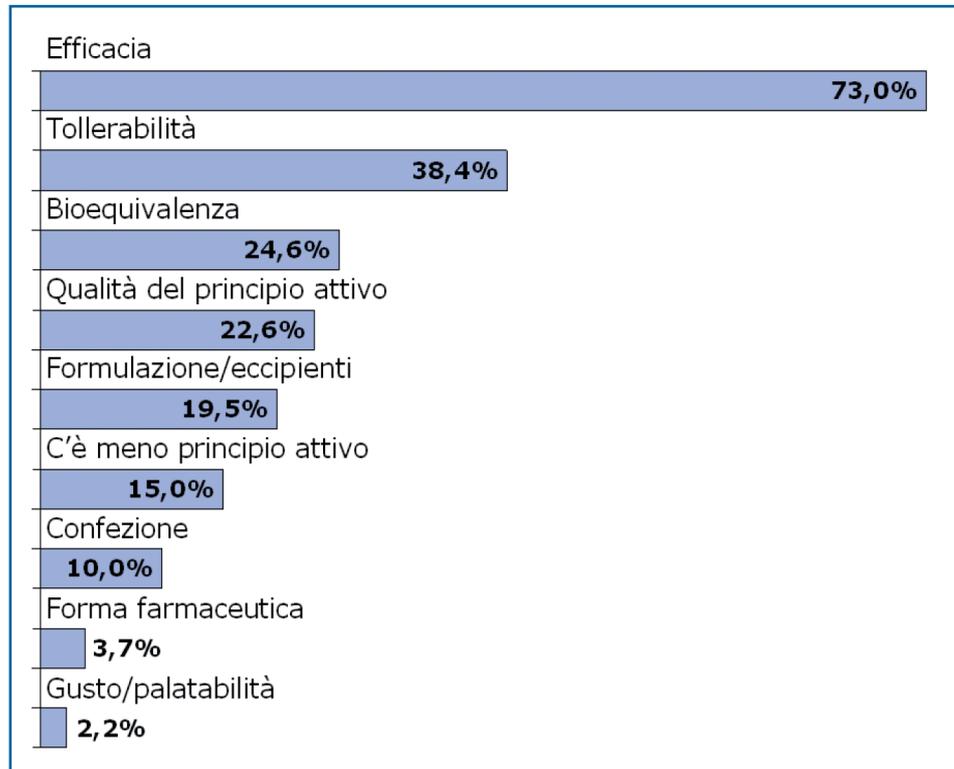
In un'altra survey nel 2007 [11] che ha selezionato 183 medici, tra medici ospedalieri e medici di medicina generale, la maggioranza di essi (86%) si dichiarava in generale favorevole al farmaco equivalente, anche se poi la percentuale dei prescrittori di generici si riduceva (il 78% dichiarava di prescriberli sempre o spesso) e un medico su 5 li prescriveva raramente o mai. I principali motivi legati a una scarsa prescrizione risultavano legati a una limitata accettazione del paziente e a precedenti esperienze negative correlate all'uso di tali farmaci.

Un sondaggio on-line su scala nazionale condotto nel 2011 su Medici Pediatri [12] ha evidenziato alcune contraddizioni e la persistenza di diverse barriere a una più diffusa prescrizione dei farmaci equivalenti nell'infanzia. Dall'analisi dei questionari raccolti è emerso che la maggior parte dei partecipanti al sondaggio giudicava la propria conoscenza dei farmaci generici sufficiente (37,2%) o buona (36,2), anche se non sempre le risposte alla richiesta di fornire una definizione di "medicinale equivalente" risultavano corrette. Un pediatra su 2 affermava di segnalare ai pazienti la possibilità di

**Figura 8**  
I driver di prescrizione e vendita dei farmaci equivalenti [5]



**Figura 9**  
Le perplessità dei medici [5]



utilizzare un generico meno caro in luogo del farmaco di marca corrispondente qualora disponibile, anche se circa la metà degli stessi medici indicava una quota di pazienti in terapia con medicinali equivalenti tra i propri assistiti non superiore al 20%. Gran parte dei Pediatri ritiene i farmaci generici complessivamente “efficaci” o “molto efficaci”, segnalando un sufficiente grado di soddisfazione rispetto all’esperienza clinica maturata, anche in termini di sicurezza. Eppure, quando interrogati sui fattori che a loro giudizio limitano una maggior prescrizione di farmaci equivalenti, molti indicano quali principali punti critici l’assenza di dati convincenti sulla bioequivalenza (soprattutto nei bambini) o una minor efficacia rispetto agli *originator*.

Tra i motivi della scarsa fiducia che i medici manifestano verso i farmaci generici, le prime due ragioni di perplessità riguardano l’efficacia (73% dei casi) e la tollerabilità di questi prodotti (38,4% dei casi) (**figura 9**) [5].

Secondo un’indagine dello scorso anno [13], 9 medici su 10 riferivano la convinzione che esistono differenze in termini di efficacia e sicurezza tra i farmaci generici e quelli di marca, almeno limitatamente ad alcune classi terapeutiche (4 su 10) o ad alcune aziende genericiste (5 su 10).

### Il parere del farmacista

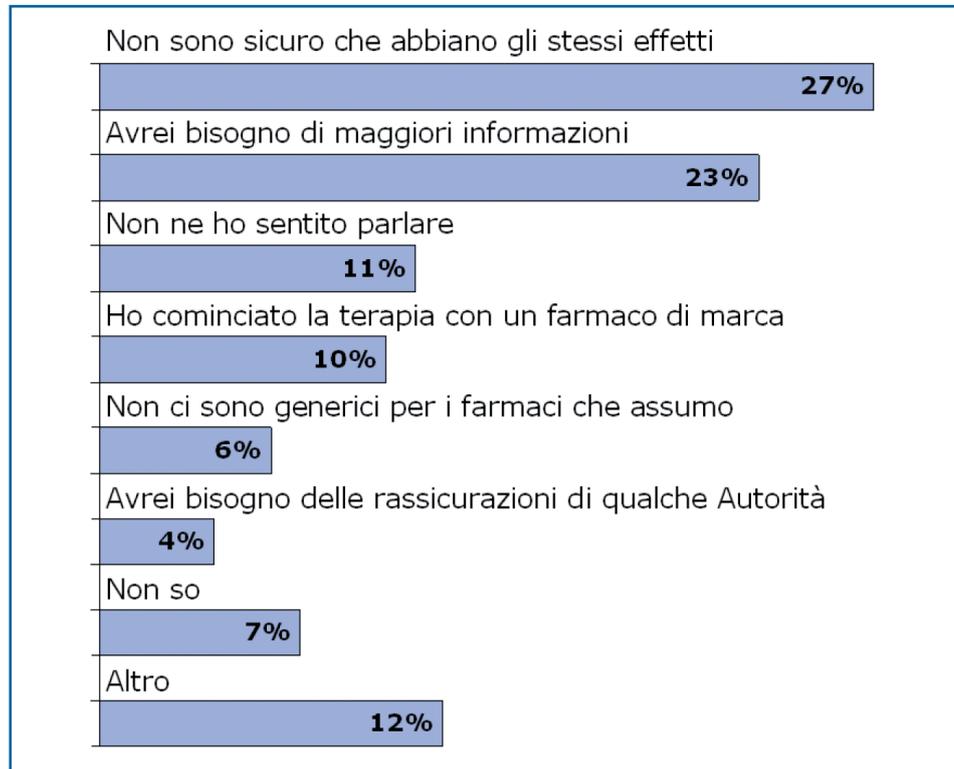
Secondo un’indagine dello scorso anno [13], negli ultimi mesi i farmacisti hanno aumentato la propensione a effettuare il cambio dal medicinale di marca all’equivalente (+11,3%), anche se più della metà dei pazienti in farmacia chiede il prodotto con il marchio, nonostante il 73% dei farmacisti dedichi alle spiegazioni delle caratteristiche dei generici tra i 2 e i 4 minuti di tempo per ogni singola richiesta, e il 15% arrivi a 4 minuti [14]. D’altra parte, i pazienti intervistati da Federconsumatori [4] hanno riferito che 1 farmacista su 4 non informa il paziente dell’esistenza del generico quando la prescrizione medica non riporta la dicitura “non sostituibile”.

### Il parere del paziente

L’indagine di Federconsumatori [4] ha rivelato che nel secondo trimestre 2012 l’88% degli intervistati ha acquistato almeno un farmaco generico.

Secondo un’indagine promossa da Onda [15] sui soggetti di sesso femminile, condotta

**Figura 10**  
Risposte alla domanda  
“Perché non usa mai i farmaci  
generici/equivalenti?” [4]



*Nel tempo, anche in conseguenza a campagne informative volte a promuovere la cultura del generico sia tra i pazienti che tra i professionisti sanitari, al ruolo preminente affidato al farmacista e alle spinte di tipo economico, i driver di prescrizione si sono modificati.*

intervistando un campione di 300 farmacisti distribuiti lungo tutta la Penisola, soltanto una donna su 4 quando entra in farmacia chiede spontaneamente un medicinale equivalente e poco più della metà chiede informazioni sull'alternativa senza marca. Quando poi il farmacista propone di sostituire il prodotto di marca con il generico, soltanto 2 su 5 accettano il cambio.

Una delle principali barriere all'attecchimento del generico su una più vasta popolazione è di natura essenzialmente culturale. In Italia, infatti, come già accennato, alcune recenti ricerche di mercato hanno rilevato che solo 4 su 10 consumatori dichiarano di possedere un'adeguata conoscenza del farmaco equivalente [4]: il 56% si ritiene ben informato sui generici, il 38% afferma di conoscerli “a grandi linee” e il 6% di non sapere cosa siano. Nel 38% dei casi le informazioni relative ai medicinali equivalenti sono state fornite dal medico di famiglia, nel 28% dal farmacista e nel 5% sono reperite in internet. A conferma di questo quadro, le motivazioni fornite da chi ha affermato di non aver mai fatto uso del generico rivelano dubbi sull'efficacia e carente informazione (**Figura 10**).

Secondo recenti studi di settore [5], la fotografia del consumatore medio mostra un paziente tendenzialmente di sesso femminile (nel 67,6% dei casi), di età compresa tra 35 e 54 anni (70,2%), con un alto livello di istruzione (38,3% con diploma di scuola superiore o laurea) e, nella maggior parte dei casi, con condizione economica media (57,3%) o medio-alta (6,4%).

## Conclusioni

Malgrado sia presente da oltre dieci anni nel nostro Paese, il generico rappresenta ancora in Italia una quota della spesa farmaceutica e dei consumi relativamente piccola, se confrontato alla penetrazione osservata in Europa e in altri Paesi del mondo. La domanda verso il farmaco generico risulta condizionata da molteplici driver, tra i quali emerge il differenziale del prezzo, accanto alla raccomandazione/prescrizione degli operatori sanitari. Nonostante alcune significative modificazioni culturali sostenute dalle campagne di informazione per la promozione della diffusione del generico, permangono atteggiamenti di diffidenza sia da parte della popolazione dei pazienti che da parte degli stessi operatori sanitari.

## Bibliografia

- [1] Farindustria. Indicatori farmaceutici 2012. Disponibile al sito [http://www.farindustria.it/Farindustria/html/indicatori\\_farmace.asp?anno=2012&menu2expand=elTwo](http://www.farindustria.it/Farindustria/html/indicatori_farmace.asp?anno=2012&menu2expand=elTwo). Ultimo accesso il 26/02/2013
- [2] AIFA. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2011. Disponibile al sito <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/osservatorio-sull%E2%80%99impiego-dei-medicinali-osmed>. Ultimo accesso il 26/02/2013
- [3] Elaborazione Centro Studi Assogenerici 2012 su dati IMS Health. Disponibile al sito <http://www.assogenerici.org/2011/>. Ultimo accesso il 26/02/2013
- [4] Osservatorio Federconsumatori 2012. Indagine sulla Conoscenza dei Farmaci Equivalenti. Disponibile al sito [http://www.federconsumatorier.it/download/ricerca-farmaci\\_giugno-2012-presentazione-pdf](http://www.federconsumatorier.it/download/ricerca-farmaci_giugno-2012-presentazione-pdf). Ultimo accesso il 26/02/2013
- [5] Sextantfarma 2009. I Farmaci Equivalenti: attualità e prospettive. Disponibile al sito <http://www.sextantfarma.it/template.php?pag=40828>. Ultimo accesso il 26/02/2013
- [6] IMS Health. The Global Use of Medicines: Outlook Through 2015. Disponibile al sito [http://www.imshealth.com/ims/Global/Content/Insights/IMS%20Institute%20for%20Healthcare%20Informatics/Documents/The\\_Global\\_Use\\_of\\_Medicines\\_Report.pdf](http://www.imshealth.com/ims/Global/Content/Insights/IMS%20Institute%20for%20Healthcare%20Informatics/Documents/The_Global_Use_of_Medicines_Report.pdf). Ultimo accesso il 26/02/2013
- [7] IMS Report – Generic Medicines. Disponibile al sito [http://www.imshealth.com/imshealth/Global/Content/Document/Market\\_Measurement\\_TL/Generic\\_Medicines\\_GA.pdf](http://www.imshealth.com/imshealth/Global/Content/Document/Market_Measurement_TL/Generic_Medicines_GA.pdf). Ultimo accesso il 26/02/2013
- [8] Espicom. The World Generic Market Report 2012. Disponibile al sito <http://www.espicom.com/world-generic-market-report>. Ultimo accesso il 26/02/2013
- [9] IMS Health, The Use of Medicines in the United States: Review of 2011. Disponibile al sito [http://www.imshealth.com/ims/Global/Content/Insights/IMS%20Institute%20for%20Healthcare%20Informatics/IHII\\_Medicines\\_in\\_U.S\\_Report\\_2011.pdf](http://www.imshealth.com/ims/Global/Content/Insights/IMS%20Institute%20for%20Healthcare%20Informatics/IHII_Medicines_in_U.S_Report_2011.pdf). Ultimo accesso il 26/02/2013
- [10] Altroconsumo. Indagine su ifarmaci generici 2005. Disponibile al sito <http://www.altroconsumo.it/nt/nc/comunicati-stampa/prezzi-farmaci-altroconsumo-il-generico-piace-ancora-poco-a-medici-e-farmacisti>. Ultimo accesso il 26/02/2013
- [11] Dialogo sui farmaci n. 2/2007. Disponibile al sito [http://www.dialogosuifarmaci.it/rivista/pdf/CO-200703-2\\_1104.pdf](http://www.dialogosuifarmaci.it/rivista/pdf/CO-200703-2_1104.pdf). Ultimo accesso il 26/02/2013
- [12] Fabiano V, Mameli C, Cattaneo D, et al. Perceptions and patterns of use of generic drugs among Italian family pediatricians: first round results of a web survey. *Health Policy*. 2012 Mar;104(3):247-52
- [13] Medi-Pragma 2012. Generici: il punto di vista di chi li usa. Disponibile al sito <http://www.medipragma.it/company-life/event/generici-il-punto-di-vista-di-chi-li-utilizza>. Ultimo accesso il 26/02/2013
- [14] Federfarma 2012. Sondaggio sui farmaci generici. Disponibile al sito <http://www.federfarma.it/>. Ultimo accesso il 26/02/2013
- [15] Osservatorio nazionale sulla salute della donna. Farmacisti, donne e farmaci equivalenti. Disponibile al sito <http://www.ondaosservatorio.it/elementipagine/106/it/conferenze-stampa/686/conferenza-stampa--farmacisti-donne-e-farmaci-equivalenti>. Ultimo accesso il 26/02/2013

# Equivalenti: considerazioni di farmacologia

Alberto Corsini

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

## KEY WORDS

Aspirin  
Statins  
Aliskiren  
Candesartan  
Omeprazole

## Abstract

Bioequivalence studies are the recommended approach for establish, on the basis of the maximum serum concentration of the drug, the time until maximum concentration is reached, or the area under the curve based on serum concentration as a function of time, the clinical equivalence between a generic and brand-name drugs. Potential limits of the method either for the clinical features of the patient (e.g. genetic polymorphism, pharmacokinetics and pharmacodynamics inter- and intra-variability) or for the active compound (e.g. active metabolites, racemic vs active enantiomers) but, especially, for the fact that the relationship between plasma concentrations and clinical effect is not always evident (e.g. anti-depressive agents, antiplatelet effect of aspirin, statins, aliskiren, candesartan etc...) are well known. Nevertheless, the evaluation of the plasma concentrations of an active compound has allowed to study the pharmacological effect of a generic compound and the bioequivalence studies represent so far the best experimental approach to demonstrate the clinical equivalence between a generic and brand-name drugs.

## Introduzione

---

*La bioequivalenza si verifica quando due forme farmaceutiche non differiscono in maniera significativa quanto a velocità e grado di assorbimento, quando sono somministrate alla stessa dose molare in condizioni sperimentali simili.*

---

Un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di principio attivo e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una *bioequivalenza* dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità, viene definito equivalente [1]. Per bioequivalenza si intende l'assenza di differenze significative nella disponibilità del principio attivo al sito d'azione [2]. La bioequivalenza si verifica in pratica quando due forme farmaceutiche non differiscono in maniera significativa quanto a velocità e grado di assorbimento (biodisponibilità), quando sono somministrate alla stessa dose molare in condizioni sperimentali simili. I tre parametri farmacocinetici essenziali per la dimostrare la bioequivalenza di due forme farmaceutiche sono la concentrazione massima dell'organismo (Cmax), l'area sotto la curva (AUC) ed il tempo in cui viene raggiunta la concentrazione massima (Tmax), che devono rientrare in intervalli ben definiti [1]. Se le forme farmaceutiche sono bioequivalenti ne consegue che l'efficacia e la sicurezza clinica di queste forme farmaceutiche sono simili e possono essere usate indistintamente da un punto di vista terapeutico [1].

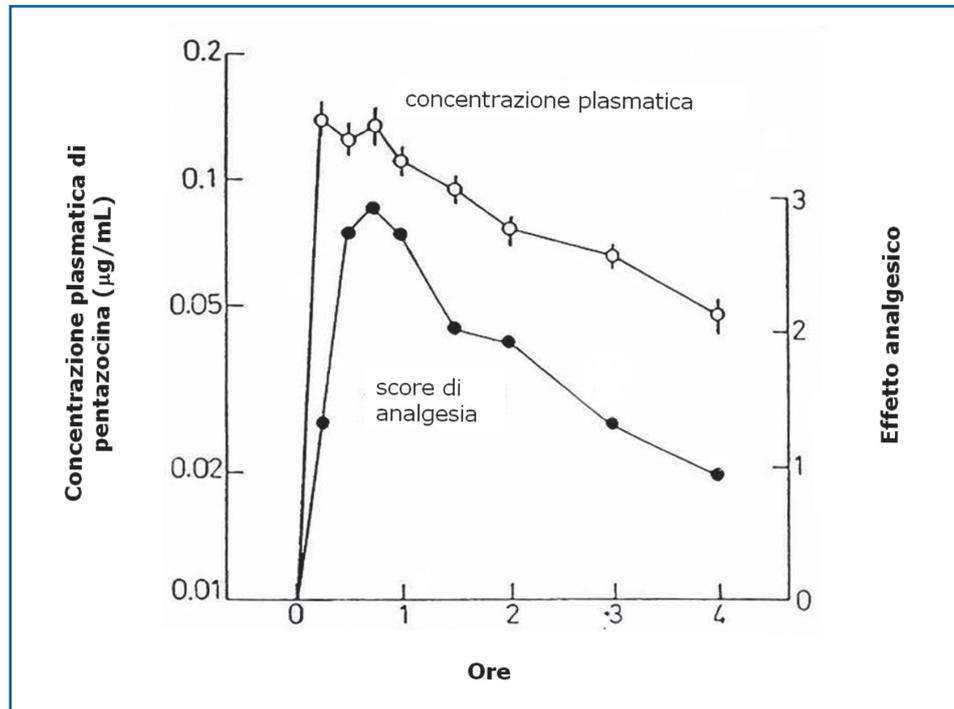
Questa definizione implica da un punto di vista farmacologico che il possedere lo stesso profilo farmacocinetico è sufficiente per evidenziare un'equivalenza farmacologica e quindi terapeutica. Il razionale alla base della valutazione farmacocinetica per il confronto di due forme farmaceutiche dello stesso principio attivo deriva dalla considerazione che la concentrazione plasmatica di un principio attivo va vista come la risultante istantanea di eventi che riforniscono i tessuti, compresa la biofase, di principio attivo (assorbimento – distribuzione) e di eventi che lo sottraggono all'organismo (metabolismo - escrezione) [3]. In **Figura 1** è rappresentata la correlazione diretta che si osserva tra le concentrazioni plasmatiche dell'analgico pentazocina ed i suoi effetti farmacodinamici [4].

Con la premessa che le concentrazioni plasmatiche che vengono valutate si riferiscono alla quantità totale di principio attivo presente cioè sia alla forma libera, farmacologicamente attiva, sia legata alle proteine plasmatiche [3], numerosi sono i farmaci caratterizzati da una correlazione diretta tra farmacocinetica/farmacodinamica, quali per esempio carbamazepina, fenitoina, lidocaina, litio e digossina [3, 5].

---

Corrispondenza: Alberto Corsini, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, e-mail: alberto.corsini@unimi.it

**Figura 1**  
Relazione tra concentrazione plasmatica della pentazocina e effetto analgesico dopo una singola iniezione i.m. di 0,64 mg [4]



***Non sempre si osserva una correlazione diretta tra le concentrazioni plasmatiche di un principio attivo ed i suoi effetti farmacodinamici.***

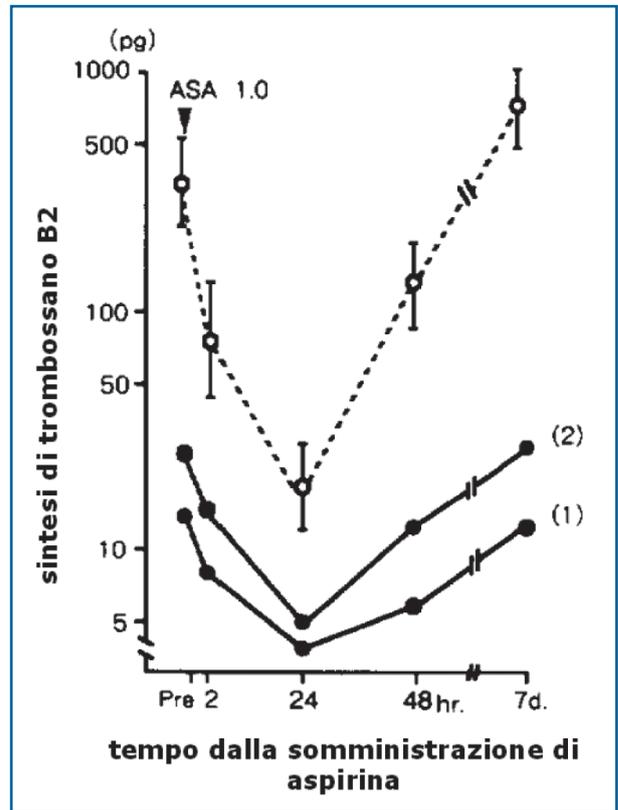
Tuttavia, non sempre si osserva questa correlazione diretta tra le concentrazioni plasmatiche di un principio attivo ed i suoi effetti farmacodinamici. Ad esempio, farmaci antidepressivi che hanno un profilo cinetico che prevede un rapido assorbimento ed emivite di 1-3 giorni esercitano il loro effetto farmacologico dopo 4 settimane dall'inizio della terapia ad evidenziare l'assenza di correlazione tra i parametri farmacocinetici e farmacodinamici [5]. Altri esempi sono gli agenti stimolanti l'eritropoiesi il cui effetto sull'ematocrito si procrastina anche dopo settimane dalla fine del trattamento e gli inibitori di pompa protonica che legandosi in modo irreversibile alla pompa manifestano un effetto che si protrae per almeno 24 ore nonostante l'emivita plasmatica sia di circa 1 ora [5]. A questo proposito, particolarmente interessante è uno studio prospettico, randomizzato, in aperto, cross-over di equivalenza terapeutica condotto su volontari sani per confrontare gli effetti inibitori sulla secrezione gastrica acida di tre formulazioni equivalenti di omeprazolo rispetto all'originatore [6]. Dopo 7 giorni di trattamento, la capacità acido-soppressiva di due delle tre formulazioni generiche è risultata significativamente inferiore a quella della formulazione dell'originatore nonostante le formulazioni risultassero bioequivalenti da un punto di vista farmacocinetico [6].

Queste considerazioni giustificano una domanda pertinente a quanto premesso: sono le concentrazioni plasmatiche un parametro farmacologico sufficiente per stabilire l'efficacia terapeutica di un equivalente? Per rispondere a questa domanda vengono riportati e discussi esempi di farmaci cardiovascolari equivalenti.

## Farmaci cardiovascolari equivalenti

Tra i **farmaci cardiovascolari** che dimostrano un'efficacia che si protrae oltre la permanenza del principio attivo nel sangue abbiamo l'**aspirina**. Il farmaco acetilando in modo irreversibile l'enzima ciclo-ossigenasi (COX)-1 blocca la sintesi del trombossano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) nelle piastrine, noto attivatore piastrinico, e determina un significativo e prolungato effetto antiaggregante. L'assenza del nucleo nelle piastrine difatti impedisce la sintesi di nuove proteine quali la COX-1 e la produzione di TXA<sub>2</sub>, e determina un effetto antiaggregante dell'aspirina che si manifesta per tutta la durata della vita delle piastrine (7-10 giorni) nonostante l'aspirina abbia un'emivita plasmatica di circa ½ ora [6, 7]. La mancata correlazione tra concentrazioni plasmatiche di aspirina ed effetto

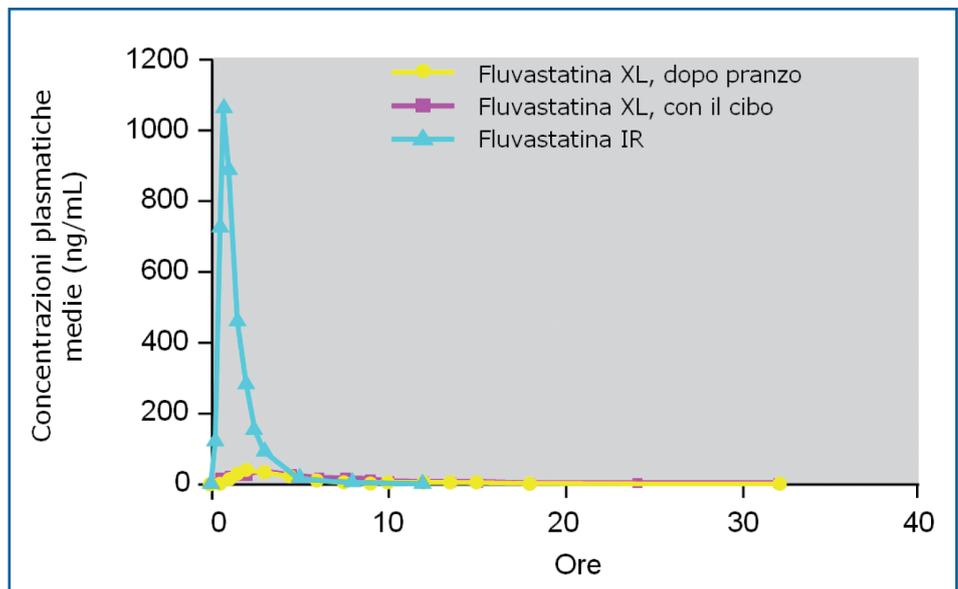
**Figura 2**  
 Sintesi di TXB<sub>2</sub> a seguito della somministrazione di aspirina  
 ● pazienti con deficit di ciclossigenasi  
 ○ soggetti controllo  
 Modificato da ref. [8]

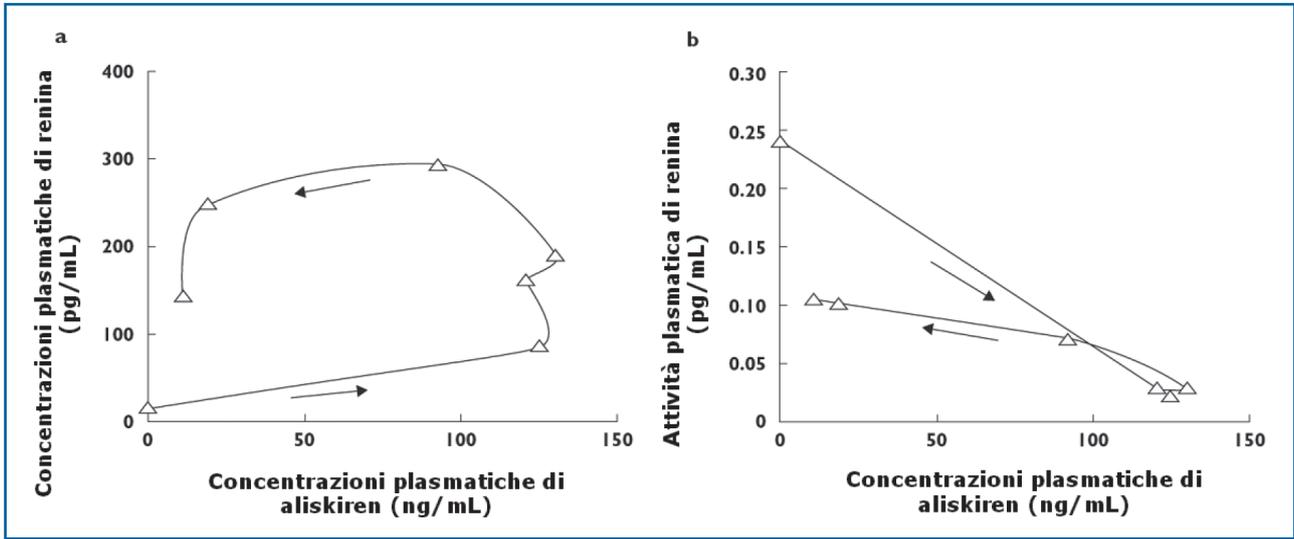


aggregante sostiene la necessità di identificare altri parametri oltre le concentrazioni plasmatiche del principio attivo che consentano di monitorare l'equivalenza terapeutica dell'aspirina in tutte le sue forme farmaceutiche. Per esempio, la misurazione plasmatica del TXB<sub>2</sub>, metabolita inattivo del TXA<sub>2</sub>, seppur non correli in modo lineare con l'inibizione della funzione piastrinica, rispecchia la durata dell'azione dell'aspirina nell'organismo (Figura 2) [8].

Un altro esempio di una classe di farmaci il cui effetto non correla con le concentrazioni plasmatiche sono le **statine**. A questo proposito possiamo portare l'esempio della

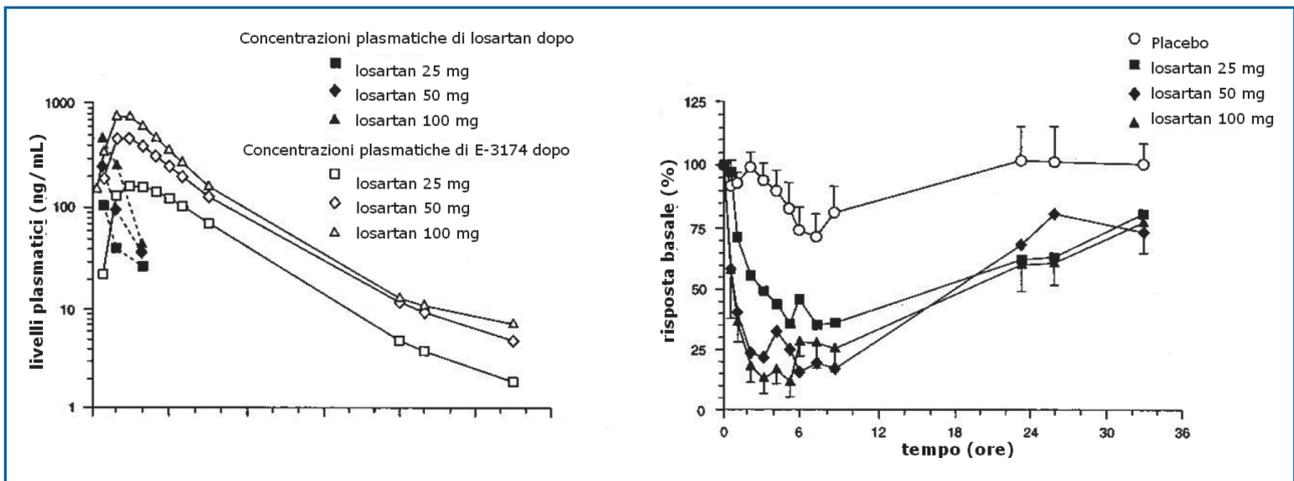
**Figura 3**  
 Confronto tra l'esposizione sistemica dopo assunzione di fluvastatina XL o IR [10]





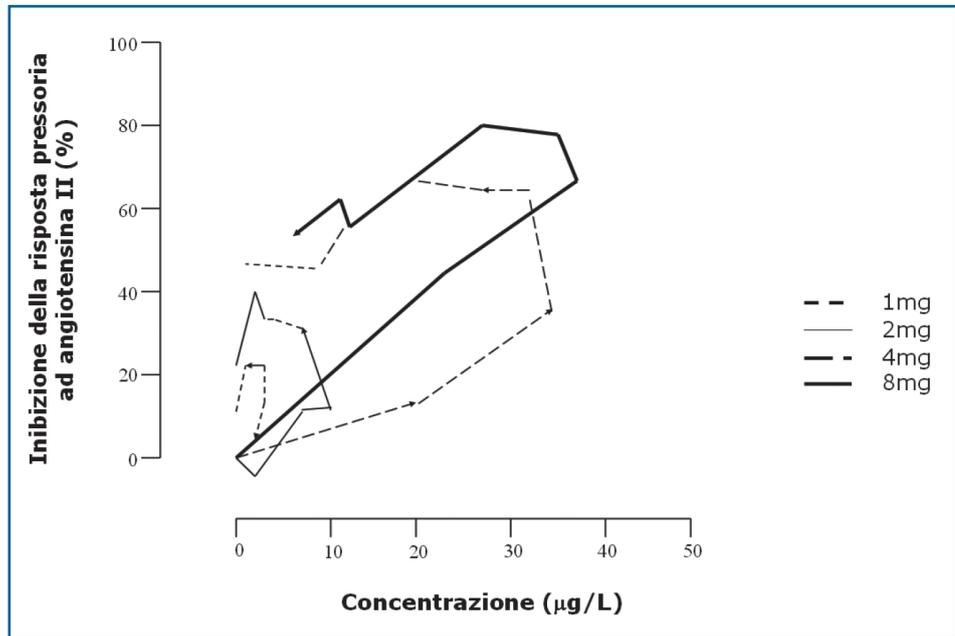
**Figura 4**  
 Relazione tra le concentrazioni plasmatiche di aliskiren e le concentrazioni plasmatiche di renina (PRC) (a) e l'attività reninica plasmatica (PRA) (b) dopo somministrazione di 300 mg di aliskiren. I triangoli rappresentano i tempi sperimentali dopo la somministrazione di aliskiren.

fluvastatina a rilascio prolungato (XL) che determina un effetto ipolipidemizzante identico alla forma farmaceutica a rilascio immediato (IR) nonostante un profilo cinetico totalmente diverso in termini di AUC,  $t_{max}$  e  $c_{max}$  (Figura 3) [9]. L'analisi della relazione tra le concentrazioni plasmatiche di **aliskiren**, farmaco antiipertensivo inibitore della renina ed il suo effetto sul sistema renina-angiotensina è rappresentato in **Figura 4**. La correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di aliskiren con i suoi effetti sulla concentrazione (*plasma renin concentration*, PRC) e sull'attività (*plasma renin activity*, PRA) della renina plasmatica evidenzia un fenomeno di isteresi con una chiara inibizione della PRA ed induzione della PRC ancora evidenti alla fine del periodo di trattamento. Ne consegue che gli effetti farmacodinamici di aliskiren si estendono ben oltre la permanenza del farmaco nel sangue. La persistente presenza di aliskiren nel rene potrebbe contribuire al suo prolungato effetto farmacodinamico osservato negli studi clinici sia sull'inibizione della PRA [11] sia sugli effetti ipotensivi. Le caratteristiche del legame di aliskiren alla renina prevedono un'affinità molto elevata ed un rapido legame ma una cinetica di dissociazione dalla renina molto lenta che potrebbe contribuire alla sua lunga durata d'azione [11]. Analoghe considerazioni possono farsi per i **sartani**, classe di farmaci antipertensivi caratterizzata dallo stesso meccanismo di inibizione del recettore AT1 dell'angiotensina II ma con proprietà farmacologiche ben distinte [12]. In particolare, gli effetti



**Figura 5**  
 Concentrazione plasmatiche di losartan e del suo metabolita E-3174 ed effetti sulla risposta pressoria indotta da angiotensina II [13]

**Figura 6**  
Correlazione tra concentrazioni plasmatiche di candesartan ed effetto ipotensivo [14]



*Le evidenze suggeriscono che lo sviluppo di un farmaco equivalente debba prevedere non solo studi di biodisponibilità ma anche valutazioni di bioequivalenza terapeutica, con il fine ultimo di confermare l'efficacia clinica che non sempre si evince dal confronto delle concentrazioni plasmatiche.*

farmacodinamici di losartan e del suo metabolita attivo E-3174 correlano con le concentrazioni plasmatiche dei principi attivi [13] (**Figura 5**) mentre questo non si verifica per candesartan [14] (**Figura 6**).

La correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di candesartan con i suoi effetti sulla risposta pressoria evidenzia un fenomeno di isteresi con un effetto farmacodinamico che si estende ben oltre la permanenza del farmaco nel sangue.

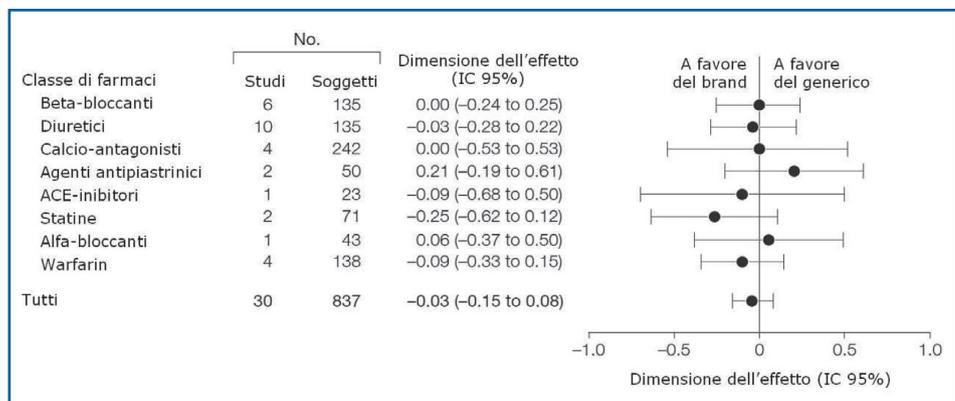
Le ragioni di questa differenza sono da attribuirsi alle diverse caratteristiche di legame con il recettore AT1 che risulta competitivo e reversibile per losartan mentre risulta non competitivo e di lenta dissociazione per candesartan [12].

Gli esempi sopra descritti suggeriscono che lo sviluppo di un farmaco equivalente debba prevedere non solo studi di biodisponibilità ma anche valutazioni di bioequivalenza terapeutica con il fine ultimo di confermare l'efficacia clinica che non sempre si evince dal confronto delle concentrazioni plasmatiche.

A questo proposito, è importante ricordare una metanalisi [15] che ha riportato come i farmaci cardiovascolari equivalenti appartenenti a diverse classi terapeutiche (anti-pertensivi, anti-trombotici, anti-aritmici e ipolipidemizzanti) manifestino un'efficacia clinica sovrapponibile ai farmaci di riferimento (**Figura 7**).

La meta-analisi che ha analizzato 47 studi, principalmente randomizzati e controllati con obiettivi di efficacia, quali effetti ipotensivi e ipolipemizzanti, dimostra un'efficacia equipollente tra farmaci equivalenti ed originatori che si osserva per qualunque

**Figura7**  
Metanalisi di confronto degli effetti clinici dei farmaci cardiovascolari equivalenti rispetto agli originatori



classe di farmaci cardiovascolari, compresi i composti caratterizzati da una finestra terapeutica ristretta come warfarina ed antiaritmici [15]. Sebbene la metanalisi abbia dei limiti in quanto la maggior parte degli studi erano stati condotti con tre classi di farmaci (beta-bloccanti, calcio antagonisti e diuretici) e molti studi sono di breve durata impedendo quindi di avere dei dati di morbilità e mortalità, i risultati della ricerca supporterebbero l'approccio basato su studi di bioequivalenza per l'approvazione dei farmaci cardiovascolari equivalenti anche in assenza di una correlazione diretta tra concentrazioni plasmatiche ed effetto farmacodinamico.

## Conclusioni

Gli studi di bioequivalenza rappresentano un approccio fondamentale per la caratterizzazione di un farmaco equivalente. Con la consapevolezza dei potenziali limiti del metodo sia per le caratteristiche fisiopatologiche del paziente (e.g. polimorfismi genetici, variabilità farmacocinetica e farmacologica intra- ed interindividuale) sia del principio attivo (e.g. metaboliti attivi, forme racemiche con un solo enantiomero attivo) ma soprattutto della relazione non sempre ben definita tra profilo farmacocinetico/farmacodinamico, le concentrazioni plasmatiche di un principio attivo hanno permesso di studiare in modo importante gli effetti farmacologici di un principio attivo e costituiscono a tutt'oggi il mezzo sperimentale meglio caratterizzato a disposizione per la valutazione di farmaci equivalenti.

## Bibliografia

- [1] *Quaderni della SIF (2011) vol. 25*
- [2] 21 CFR §320.1, 2000
- [3] Gibaldi M, Biopharmaceutics and clinicalpharmacokinetics 4 Edizione 1991 ed Lea &Febiger
- [4] Talwin SPC
- [5] Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. XII ed. New York: McGraw-Hill 2011
- [6] Shimatani T, Inoue M, Kuroiwa T, et al. *DigLiver Dis* 38, 554-559, 2006
- [7] Weitz JI Blood Coagulation and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs In : Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. XII ed. New York: McGraw-Hill 2011; pp 849 – 876
- [8] Fuse I et al. *Int J Hematol*. 1996 Jun;63(4):317-24
- [9] Corsini A et al. *Drugs* 2004; 64 (12): 1305-1323
- [10] Appel-Dingemans S, et al. Presented at: 29th European Symposium on Clinical Pharmacy; October 11-14, 2000; Basel, Switzerland
- [11] Corsini A *La Farmacologia di Aliskiren*; Casa editrice Editree 2009
- [12] Corsini A *High Blood Press CardiovascPrev* 2004; 11 (3): 117-121
- [13] Csajka C et al. *Clin Pharmacokinet*. 1997 Jan;32(1):1-29
- [14] Gleiler CH et al. *Drug Disposition* 2002;41(1):7-17
- [15] Kesselheim AS et al. *JAMA*. 2008;300:2514-2526

# Bioequivalenza, intercambiabilità e sostituibilità

Andrea Gazzaniga, Alessandra Maroni

Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche,  
Sezione di Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche “Maria Edvige Sangalli”

## KEY WORDS

Generic drugs  
Bioavailability  
Bioequivalence  
Interchangeability

## Abstract

In most industrialized countries, generic drug products have largely proved an effective means of cost-containment in public pharmaceutical spending. However, this is not actually true in Italy, where they still fail to fully be accepted by patients and health professionals. The economical benefits generics may offer are closely related to their reduced development costs, which are reflected in lower sale prices, and interchangeability/switchability with more expensive original products having same strength, dosage form, route of administration and intended use. Such features require that bioequivalence vs. an originator is assessed. Bioequivalence is defined as the absence of a statistically significant difference in the rate and extent of drug absorption after administration at the same molar dose under similar conditions. As such, it is regarded as an indirect proof of therapeutic equivalence, i.e., on its basis the generic under examination is assumed to be as safe and effective as the originator with no need for carrying out in-depth pharmacological and clinical investigations. Bioequivalence may be a challenging goal to achieve, especially in the case of solid formulations intended for the oral route. The relevant bioavailability is indeed affected by a number of variables connected with the physical properties of the active ingredient, the type and amount of excipients employed and the manufacturing process. Lists of bioequivalent products are drawn up and updated by national regulatory agencies as the interchangeability/switchability reference source for practitioners and pharmacists. Accordingly, they are expected to be clear, exhaustive and scientifically rigorous. In this respect, the most prominent example worldwide is the Food and Drug Administration's Orange Book. In Italy, there may still be room for improvement.

## Introduzione

I generici, come noto, costituiscono da tempo un'importante realtà di mercato in numerosi Paesi europei e negli Stati Uniti, dove si sono già dimostrati un valido strumento di contenimento della spesa farmaceutica. In Italia, invece, a più di dieci anni dalla loro introduzione, ci si trova in una situazione di stallo, con dati di mercato sì interessanti per i medicinali contenenti molecole *off-patent* ma con i generici puri attestati su quote ancora marginali. Di fatto, quindi, l'Italia fatica ad allinearsi con gli altri Paesi industrializzati anche per quanto riguarda l'uso dei generici (da noi classificati anche come medicinali equivalenti), che godono di cattiva stampa con punte di disinformazione tecnico-scientifica preoccupanti.

## Intercambiabilità, sostituibilità e contenimento della spesa farmaceutica

Il Decreto Legislativo *Cresci Italia* nella versione definitivamente approvata lo scorso dicembre, approcciando la problematica del contenimento della spesa farmaceutica, è intervenuto sulle modalità prescrittive dei medici di medicina generale con l'evidente obiettivo di promuovere l'utilizzo di medicinali a minor costo lasciando tuttavia la possibilità di includere nella ricetta rimborsabile dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) la dicitura “non sostituibile”, purché debitamente motivata. Ad eccezione che in quest'ultimo caso, il farmacista, su richiesta del paziente, è autorizzato alla sostitu-

---

Corrispondenza: Andrea Gazzaniga, Università degli Studi di Milano,  
Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Sezione di Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche  
“Maria Edvige Sangalli”, Via G. Colombo 71, 20133 Milano, tel 02 503 24654, fax 02 503 24658,  
e-mail: andrea.gazzaniga@unimi.it

---

**Se non è riportata la dicitura "non sostituibile", il farmacista, su richiesta del paziente, è autorizzato alla sostituzione del medicinale prescritto, sia esso un prodotto branded o un generico puro, con un altro di uguale prezzo.**

---

zione del medicinale prescritto, sia esso un prodotto *branded* o un generico puro, con un altro di uguale prezzo.

I presupposti per realizzare un effettivo risparmio attraverso la commercializzazione di medicinali contenenti molecole *off-patent* risiedono essenzialmente nei loro minori costi di sviluppo rispetto alle specialità originali, che si riflettono in prezzi di vendita potenzialmente più contenuti nonché nella possibilità di essere intercambiabili - sostituibili in farmacia - con prodotti di maggior prezzo aventi uguale composizione quali-quantitativa in principi attivi, forma farmaceutica, via di somministrazione ed indicazioni terapeutiche.

L'intercambiabilità/sostituibilità è subordinata alla dimostrazione dell'equivalenza biologica (bioequivalenza) del medicinale generico con il corrispondente originatore. Il requisito di bioequivalenza, infatti, secondo una convenzione accettata dalla comunità scientifica internazionale può indirettamente attestare l'equivalenza terapeutica di due medicinali. Sulla base di risultati derivanti da studi di bioequivalenza (biodisponibilità comparata), essi possono essere pertanto considerati paragonabili sotto il profilo dell'efficacia e della sicurezza, requisiti fondamentali a suo tempo necessariamente dimostrati per ogni prodotto presentato per la diagnosi, prevenzione o terapia di uno stato patologico al fine di ottenerne l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). Nel caso di medicinali il cui principio attivo è costituito da una nuova entità chimica, l'AIC prevede infatti il deposito di una domanda corredata di documentazione tecnico-scientifica completa, ovvero inclusiva di dati farmaco-tossicologici e clinici che ne comprovino l'efficacia e la sicurezza.

Per quanto attiene ai generici, l'AIC può essere ottenuta in seguito ad un *iter* semplificato che non è vincolato alla presentazione dei risultati di onerosi studi farmacotossicologici e clinici, purché sia dimostrata la bioequivalenza con un prodotto di riferimento già registrato mediante domanda di AIC completa, del quale siano pertanto note alle autorità regolatorie le caratteristiche di efficacia e sicurezza.

È grazie al notevole risparmio di risorse conseguente all'esonero dagli studi sopra menzionati che i medicinali generici possono essere introdotti in commercio a prezzi in linea di massima considerevolmente inferiori rispetto ai corrispondenti originatori. Peraltro, alla relativa economicità dei generici può contribuire anche la competizione di cui, proprio in quanto privi di protezione brevettuale, sono oggetto sul mercato, che spinge le aziende ad una strategia di fabbricazione quanto più concorrenziale possibile. Quale indiretta conseguenza, tali circostanze sortiscono in genere un abbassamento dei prezzi anche per i prodotti originatori, legato al tentativo di preservare loro una fetta di mercato successivamente all'introduzione dei rispettivi generici.

L'attestazione, anche se non diretta, di requisiti di efficacia e sicurezza comparabili fra prodotto originatore e generico ne legittima l'intercambiabilità, e quindi anche la sostituibilità, secondo normativa, da parte del farmacista. In assenza della possibilità di sostituzione, come dimostrato dall'andamento del mercato italiano precedentemente all'entrata in vigore della Legge 16 novembre 2001 n. 405, i minori prezzi dei generici non si traducono in una apprezzabile riduzione della spesa farmaceutica.

## Bioequivalenza ed equivalenza terapeutica

La bioequivalenza può essere sinteticamente definita come assenza di differenze significative, misurate secondo metodi statistici prestabiliti, nella biodisponibilità propria dei medicinali raffrontati. Per biodisponibilità si intendono la velocità di assorbimento del principio attivo e la quantità dello stesso che dal sito di somministrazione raggiunge il torrente circolatorio. I parametri farmacocinetici descrittivi  $C_{\max}$  (concentrazione plasmatica di picco del farmaco) e  $t_{\max}$  (tempo necessario al raggiungimento di  $C_{\max}$ ) sono adottati, rispettivamente secondo una proporzionalità diretta e inversa, quali indici della velocità di assorbimento, mentre l'area sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo (AUC, *area under the curve*) risulta direttamente proporzionale alla quantità di farmaco assorbita.

La bioequivalenza viene comunemente stabilita attraverso un confronto statistico tra i valori mostrati dai suddetti parametri farmacocinetici in seguito a somministrazione, in genere singola, di ciascuno dei due preparati (*test* e *reference*) a un numero predeterminato di volontari sani, normalmente compreso fra 24 e 48. In particolare, i

---

**La bioequivalenza può essere definita come assenza di differenze significative nella biodisponibilità propria dei medicinali raffrontati; questa evidenza viene considerata come valido surrogato dell'equivalenza terapeutica.**

---

limiti di confidenza al 90% dei rapporti fra i valori medi di  $C_{max}$ , o più raramente  $t_{max}$ , e AUC relativi al generico ed al suo prodotto di riferimento, espressi in scala semilogaritmica, devono essere compresi nell'intervallo 0,80-1,25 previsto dalla normativa. In altre parole, generico (preparato *test*) e originatore (preparato *reference*) 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  $C_{max}$  del primo preparato rientrino nell'intervallo  $\pm 20\%$  dei corrispondenti valori dell'altro.

Il mancato rilievo di differenze significative viene considerato come valido surrogato dell'equivalenza terapeutica, presupponendo che il farmaco si trovi in equilibrio tra il compartimento centrale e quello recettoriale, e che le rispettive concentrazioni siano fra loro correlate.

Nel complesso, si tratta quindi di un approccio più agevolmente percorribile rispetto alla valutazione diretta dell'equivalenza terapeutica attraverso sperimentazioni cliniche con protocolli articolati, che comporterebbero il coinvolgimento di un numero elevato di pazienti con inevitabili ripercussioni sui costi ed i tempi implicati. Ciò finirebbe per compromettere la possibilità di uno sviluppo relativamente più celere e meno dispendioso per i medicinali generici, e potrebbe anche essere eccepito sul piano etico per ragioni diverse, fra cui *in primis* l'esigenza di trattare per periodi di tempo relativamente prolungati con il medicinale in esame numerosi pazienti affetti da patologia, che necessiterebbero quindi della farmacoterapia efficace e sicura già disponibile.

Tuttavia, proprio da aspetti quali il numero e la condizione di volontari sani dei soggetti, la somministrazione in singola dose dei prodotti a confronto ed i criteri statistici applicati per definire l'intervallo di accettazione dei risultati originano le riserve espresse in qualche caso dalla comunità scientifica in merito all'opportunità di individuare nella bioequivalenza, come attualmente dimostrata, una prova dell'equivalenza terapeutica di due medicinali, particolarmente se contenenti principi attivi con indice terapeutico ridotto, cinetica non lineare o caratteristiche poco favorevoli in termini di solubilità e/o permeazione attraverso le barriere biologiche, che possono dare luogo ad un assorbimento erratico.

## Formulazione e produzione di medicinali generici

Secondo i principali enti regolatori nazionali e sovranazionali, la bioequivalenza rappresenta in ogni caso l'obiettivo vincolante da conseguire ai fini dell'immissione in commercio di un generico, pur nel pieno rispetto delle specifiche di qualità vigenti per qualsiasi prodotto farmaceutico. La qualità, infatti, è annoverata fra le proprietà fondamentali dei medicinali insieme alla loro efficacia e sicurezza, che può peraltro pregiudicare quando non adeguatamente ottemperata. Nessuna deroga è dunque ammessa riguardo alla qualità, a discapito della quale non può e non deve essere operata alcuna forma di risparmio mirata al potenziamento della concorrenzialità.

Date le finalità prefisse, ovvero la messa a punto di un medicinale bioequivalente all'originatore che soddisfi gli standard di qualità comuni ad entrambi, le principali competenze ed attività richieste nello sviluppo di generici rientrano nell'area della formulazione farmaceutica. In quest'ambito, è noto come la bioequivalenza possa talvolta risultare un traguardo arduo da raggiungere, soprattutto nel caso di principi attivi con proprietà biofarmaceutiche critiche e di forme farmaceutiche sofisticate, eventualmente protette da brevetto, o, al contrario, così obsolete da rendere paradossalmente difficile l'ottenimento di una biodisponibilità altrettanto modesta.

La maggior parte delle scelte formulative e produttive che devono essere affrontate nello sviluppo di ogni medicinale, siano esse inerenti alle caratteristiche fisico-tecnologiche del principio attivo, alla composizione quali-quantitativa in eccipienti o al procedimento di fabbricazione, possono incidere sulla biodisponibilità e rivelarsi pertanto cruciali ai fini della bioequivalenza, in particolare per quanto attiene alle forme solide destinate alla somministrazione orale. In proposito basti pensare come, variando la granulometria dell'attivo piuttosto che il contenuto percentuale o la natura degli eccipienti, ed in particolare di disgreganti, leganti, lubrificanti e tensioattivi, si possano generare differenze di biodisponibilità anche marcate. Infatti, sono in tal modo passibili di modificazione parametri critici interdipendenti quali la bagnabilità, il tempo di disgregazione della forma di dosaggio e, di conseguenza, la velocità di passaggio in

soluzione *in vivo* del principio attivo. Ancora, è noto e largamente riportato in letteratura come metodi di produzione e parametri di processo diversi, quali per esempio la forza applicata ad una miscela di polveri nella preparazione di compresse o il grado di impaccamento cui la stessa viene sottoposta nell'allestimento di capsule, possano influenzare in modo decisivo le prestazioni biofarmaceutiche delle forme finite.

## Liste di trasparenza

Attualmente, i concetti di intercambiabilità e sostituibilità, ai quali devono affidarsi rispettivamente medici prescrittori e farmacisti, non possono che fare riferimento alle cosiddette liste di trasparenza, redatte e aggiornate mensilmente dall'Agenzia italiana del farmaco (AIFA). L'appartenenza di due o più medicinali ad uno stesso gruppo/elenco all'interno di tali liste ne attesta l'equivalenza e, quindi, sancisce la intercambiabilità/sostituibilità.

Tuttavia, le liste di trasparenza continuano a mostrare i limiti già sussistenti quando sono apparse nella loro veste attuale, poco meno di una decina di anni fa. Soffrono, fra l'altro, della circostanza di essere state concepite come aventi funzione tecnico-scientifica, in quanto dovrebbero appunto raggruppare medicinali bioequivalenti, ma anche economico-amministrativa, in quanto riportano il prezzo di riferimento, cioè la quota corrisposta dal SSN e rispetto alla quale, nel caso in cui il prezzo di vendita sia più elevato, viene calcolata la differenza a carico del cittadino.

A fronte di una diffidenza diffusa nei confronti del generico viene spontaneo chiedersi se le liste di trasparenza siano univoche oppure lascino, o abbiano lasciato, spazio ad eventuali forzature. In altre parole, ci si domanda se le stesse costituiscano effettivamente uno strumento utile e incontrovertibile nel determinare un percorso "virtuoso" di sostituibilità. In proposito non possono che alimentarsi dubbi se si considera che la stessa AIFA, prima attraverso suoi dirigenti e successivamente con un comunicato stampa (n. 6 del 31 marzo 2009), testualmente informava che per " ...evitare che si verificino complicazioni cliniche correlate alla sostituibilità AIFA è in fase avanzata di elaborazione di un Orange book contenente, sul modello americano, la lista dei generici utilizzabili in luogo degli originator". Un tale intento suona come un'ammissione del fatto che non tutto sia andato come avrebbe dovuto, e ciò a ben otto anni dal DLvo 347/2001 che introduceva la prassi della sostituibilità in farmacia. Purtroppo, fino ad ora, poco o nulla è stato fatto in tale direzione, e i buoni propositi, a cui le varie associazioni di categoria e alcune società scientifiche avevano aderito con entusiasmo, sono rimasti ingloriosamente tali. Sembra lecito domandarsi se esista una reale disponibilità a cambiare una situazione che dal punto di vista tecnico non è ulteriormente difendibile. Quella che risulta certa è la posizione debole, di "parte lesa", in cui rimane il cittadino, che viene invitato a utilizzare i medicinali equivalenti sulla base di liste di trasparenza non del tutto convincenti. I problemi peggiori derivano dal fatto che in queste ultime, oltre ad essere in qualche caso accomunate tipologie di forme di dosaggio così diverse da escludere l'eventualità di una biodisponibilità confrontabile (bioequivalenza), molto frequentemente si ritrovano raggruppati nello stesso elenco: l'originatore, in qualche caso addirittura gli originatori, i generici propriamente detti (registrati a seguito della Legge 425/96 che richiede espressamente studi di bioequivalenza) e, inopinatamente, anche quei medicinali (le cosiddette "vecchie" specialità copia) registrati prima che entrasse in vigore la legge sopra menzionata e, quindi, non necessariamente testati in uno studio di bioequivalenza verso l'originatore. Inoltre, in alcuni casi non è addirittura facile individuare l'originatore, ed in altri non lo si identifica affatto. Il livello di confusione è piuttosto alto e non può che preoccupare visto che, una volta elencati nella stessa lista, tutti i medicinali rientrano a pieno titolo nella disponibilità del farmacista per quanto concerne la proposta di sostituzione. Quanto sopra riportato, va chiarito, non sta ad indicare che le "vecchie" specialità copia non sono dei buoni medicinali; sicuramente conformi in termini di qualità farmaceutica, potrebbero, paradossalmente, essere migliori sotto il profilo biofarmaceutico (biodisponibilità). Per inciso, vale la pena di ricordare che il generico non può e non deve risultare né peggiore né migliore dell'originatore ma solo bioequivalente. Se non sussiste bioequivalenza fra due medicinali viene infatti meno il concetto di intercambiabilità. Esiste un'evidente ed inspiegabile asincronia culturale fra l'attività di "costruzione" di

*È possibile che la diffidenza nei confronti dei farmaci equivalenti origini anche dalla mancanza di un elenco pienamente affidabile di prodotti fra loro intercambiabili in termini di prestazione biofarmaceutica.*

una qualità produttiva di eccellenza da un lato, con un'industria farmaceutica chiamata ad allestire prodotti che garantiscano una *performance* riproducibile (lotti fra loro bioequivalenti), e, dall'altro, quella di strutturazione di un serio percorso di sostituibilità (liste di trasparenza) fra medicinali contenenti lo stesso principio attivo.

Dall'avvento delle liste di trasparenza si sono succeduti governi, ministri e direttori AIFA. Ora sono tutti di relativamente recente nomina. Perché non approfittare di questa fortunata circostanza? Perché non affrettarsi a rendere certa ed ineccepibile la sostituibilità in farmacia? Non essendo al momento tale, questo contribuisce infatti a creare diffidenza finendo per costituire il vero insormontabile ostacolo all'imporsi del generico. È sicuramente tempo di mettere mano alle liste di trasparenza per rendere le stesse davvero tali. Solo una loro reale "trasparenza" potrà rendere inattaccabile la sostituibilità in farmacia e spegnere così ogni polemica.

## Conclusioni

Un'approfondita conoscenza delle problematiche legate al concetto di bioequivalenza da parte di tutti gli operatori del settore sembra costituire una premessa fondamentale per favorire la diffusione di un'informazione corretta ad ogni livello, oltre che uno sviluppo farmaceutico rigoroso delle molecole *off-patent* ed una congrua valutazione da parte delle Autorità regolatorie. Da una maggiore consapevolezza degli aspetti tecnico-scientifici sopra trattati, infatti, potrebbe ragionevolmente dipendere la concreta opportunità di trarre pieno beneficio, come pazienti e come cittadini, dalle potenzialità in termini di contenimento della spesa farmaceutica che i generici hanno già evidenziato in numerosi altri Paesi.

## I farmaci equivalenti: problematiche di safety

Manuela Casula, Elena Tragni

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP),  
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano

### KEY WORDS

Pharmacovigilance  
Generics  
Safety  
Labeling

### Abstract

Pharmacovigilance is the process of identifying and responding to drug safety issues through monitoring drug use in the general population. Its specific activities must be performed in the same way by the manufacturers of originator medicines, generics, and biosimilars, which are required to comply with the same set of regulatory requirements.

The generic drug must contain the same amount of medicinal ingredient as the brand name reference product. However, non-medicinal ingredients, like fillers and ingredients that colour the drug, may be different from those of the brand name product. The formulation may also differ dramatically from the brand name. For some people, these slight differences may cause the drug to be less effective or lead to side effects.

Generic drugs often differ from brand name drugs in their safety labeling despite standards mandated by the US Food and Drug Administration. Physicians should be aware of such differences and regulators should consider new strategies for harmonizing bioequivalent labels.

*I farmaci equivalenti devono presentare gli stessi requisiti di qualità, efficacia e sicurezza delle corrispondenti specialità medicinali di riferimento. Pertanto, questi medicinali sono sottoposti da parte delle autorità regolatorie alle stesse procedure di ispezione e controllo e vigilanza cui sono soggetti tutti i medicinali autorizzati all'immissione in commercio in Italia.*

La farmacovigilanza (FV) è il monitoraggio della sicurezza dei medicinali durante il loro uso nella popolazione generale e le attività di FV devono essere condotte nello stesso modo dai produttori di farmaci *originator*, generici e biosimilari, a cui è richiesto di rispettare lo stesso insieme di requisiti normativi. Poiché i farmaci generici sono commercializzati dopo che il prodotto originatore è stato disponibile ai pazienti da molti anni, gli effetti delle sostanze attive che contengono sono molto ben documentati e i loro profili di sicurezza sono consolidati. Come risultato, gli eventi avversi non noti sono estremamente rari. Tuttavia, è importante valutare in modo continuativo che il rischio-beneficio di un farmaco rimanga positivo durante l'intero ciclo di vita. Pertanto il monitoraggio dell'uso e dell'effetto dei farmaci generici è altrettanto essenziale. Essi vengono generalmente presentati come aventi la stessa efficacia e la stessa tollerabilità dei farmaci di riferimento. Eppure alcuni articoli dalla letteratura e le attività quotidiane di farmacovigilanza mostrano che i farmaci generici possono comportare problemi con differente rilevanza clinica, quali effetti indesiderati peculiari o diversa efficacia, con una frequenza probabilmente sottostimata e ricadute economiche sconosciute [1].

L'identità di composizione concerne solo il principio attivo. Da questo deriva che la composizione in eccipienti può variare. Gli eccipienti sono sostanze che in teoria non dovrebbero esercitare effetti significativi e che vengono aggiunti al componente chimicamente attivo del prodotto, cioè il farmaco, per strutturarlo in un'adeguata forma farmaceutica, con particolari caratteristiche di forma e palatabilità e con determinate proprietà di rilascio dell'attivo. In alcuni casi tali composti "inattivi" sono stati indicati quali responsabili di eventi avversi (ad esempio, la diarrea causata da una formulazione contenente lattosio). Può essere difficile rilevare questo tipo di reazioni avverse per una serie di fattori. Formulazioni dello stesso principio attivo commercializzate dallo stesso produttore possono contenere eccipienti differenti (ad esempio, capsule di colore diverso per dosaggi diversi) o in differenti quantità (ad es. compresse di varia misura per dosaggi diversi).

Corrispondenza: Dr. Manuela Casula, Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Via Balzaretti 9, 20133 Milano, e-mail: sefap@unimi.it

Non è raro rilevare la presenza di uno o più eccipienti che possono avere conseguenze, anche clinicamente importanti, sulla tollerabilità del farmaco generico e sulla biodisponibilità del principio attivo.

La direttiva europea 2004/27 ha così specificato: *“medicinale 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 di biodisponibilità. I vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati la stessa sostanza attiva se non presentano differenze significative delle proprietà relative alla sicurezza e/o efficacia. In tal caso il richiedente deve trasmettere informazioni supplementari destinate a fornire la prova della sicurezza e/o efficacia dei vari sali, esteri o derivati di una sostanza attiva autorizzata.* [2].

In letteratura è riportato un caso registrato in Olanda [3]: a due pazienti, trattati con paroxetina cloridrato, è stata somministrata paroxetina mesilato, un nuovo sale. Il primo paziente ha manifestato prurito generalizzato e recidiva dell'umore depressivo, il secondo ha presentato diarrea e nausea. In entrambi i casi, le reazioni sono regredite entro 48 ore, dopo ripristino del trattamento iniziale. Il giudizio clinico sui dati raccolti ha permesso di assegnare un livello di imputabilità plausibile.

La definizione europea è così completata: *Le varie forme farmaceutiche orali a rilascio immediato sono considerate una stessa forma farmaceutica.* Così, una compressa rivestita può avere generici in forma di capsule, granulato o sospensione orale se questi soddisfano il criterio di bioequivalenza.

In un caso riportato di scompenso renale subacuto sviluppato durante una terapia di tre mesi con un generico di carbamazepina l'equivalenza delle forme farmaceutiche è stata messa in discussione [4]. Un paziente, trattato con idrocortisone per il morbo di Addison e con carbamazepina *brand* per l'epilessia, ha modificato la terapia passando a un generico, che presentava la stessa quantità di principio attivo e la stessa biodisponibilità ma eccipienti differenti, risultanti in una diversa formulazione (il generico non era rivestito). Ciò avrebbe portato, secondo gli autori, a un aumento, seppur contenuto, dei livelli serici di carbamazepina e a una più rapida metabolizzazione dell'idrocortisone, attraverso il meccanismo dell'induzione enzimatica.

Un certo numero di studi farmacologici e clinici suggeriscono che la sostituzione con un generico può essere associata al rischio di fallimento terapeutico o di aumento dell'incidenza di effetti indesiderati, specie per alcune classi di farmaci e certe sottopopolazioni di pazienti. Sono stati segnalati problemi di bioequivalenza con i farmaci cardiovascolari (digossina, propranololo, antiaritmici [5], verapamil), i farmaci psicotropi (clorpromazina, amitriptilina, tiridazina), gli anticonvulsivanti, i contraccettivi orali [6], gli inibitori di pompa protonica [7] e gli anticoagulanti orali [8]. Una variazione di biodisponibilità con i farmaci a stretto indice terapeutico è ancora più pericolosa. Le categorie di popolazione a rischio in seguito alla sostituzione sono i soggetti anziani [9], i soggetti con disturbi mentali, malattie gastrointestinali, insufficienza renale o epatica [10].

Nel 2003 è stato realizzato uno studio dal Centro Regionale di Farmacovigilanza di Limoges, dietro domanda dell'ANSM (Agenzia Nazionale di Sicurezza dei Farmaci), sui dati del sistema di FV francese in merito ai farmaci generici. Sono state analizzate 40 segnalazioni dal database di FV francese per l'anno 2002 e provenienti dai Centri Regionali nel 2003. La composizione in eccipienti delle specialità coinvolte è stata ricavata dal riassunto delle caratteristiche del prodotto fornito da diverse fonti, che non sempre riportavano gli stessi dati [11]. Quattordici segnalazioni riguardavano farmaci con composizione identica in termini di eccipienti. Gli effetti indesiderati erano minori: lievi effetti cutanei, nausea, vomito, vertigini, tachicardia. La maggior parte delle segnalazioni (23 su 40) riguardava farmaci con composizione in eccipienti differente sul piano qualitativo e quantitativo rispetto all'originatore. In nove casi si trattava di reazioni allergiche o gastrointestinali; in altri nove è stata osservata una diversa azione del farmaco.

Una paziente era trattata con glicazide *brand* (eccipienti: gliceril beenato, povisone, silice colloidale anidra, stearato di magnesio) da qualche mese, con buon controllo del diabete. Il farmaco è stato sostituito con il generico (stessa composizione qualitativa

---

**Alcuni studi farmacologici e clinici suggeriscono che la sostituzione con un generico può essere associata al rischio di fallimento terapeutico o di aumento dell'incidenza di effetti indesiderati, specie per alcune classi di farmaci e certe sottopopolazioni di pazienti.**

---

dell'originatore, ma diversa proporzione degli eccipienti). La paziente dopo qualche tempo si è accorta che le compresse comparivano intatte nelle feci. La misurazione della glicemia ha rivelato un controllo inefficace (300 mg/dL). La somministrazione del generico è stata interrotta ed è stata ripristinata la precedente terapia che ha riportato la glicemia ai livelli desiderati.

Un uomo di 65 anni affetto da colopatia funzionale era trattato con due capsule da 200 mg di mebeverina *brand* (eccipienti: Eudragit E 30D e L 30D, magnesio stearato, talco, ipromellosa, gliceril triacetato, gelatina, biossido di titanio). In cronico assumeva anche i *brand* di molsidomina, bepridil, amlodipina, clopidogrel e atorvastatina. La somministrazione concomitante di mebeverina e molsidomina era ben tollerata. Il passaggio a due capsule di mebeverina generica (eccipienti: cera d'api, olio di soia idrogenato, olio di arachidi, lecitina di soia, gelatina, ossido di ferro giallo, ossido di ferro rosso) e l'assunzione in combinazione con molsidomina ha portato a ipotensione ortostatica durata alcune ore. Il giorno dopo si è manifestato un effetto simile, ma meno intenso, con la somministrazione di una sola capsula di mebeverina generica e di molsidomina. La forma farmaceutica e la composizione della mebeverina *brand* fanno sì che il farmaco venga parzialmente rilasciato nello stomaco e parzialmente nell'intestino tenue, mentre il generico non prevede alcun tipo di modificazione del rilascio. La liberazione di una grande quantità di mebeverina associata a molsidomina in questo contesto ha portato ad una marcata ipotensione. Tuttavia, va sottolineato che l'assunzione contemporanea di due capsule di mebeverina è comunque eccessiva. Il farmacista dovrebbe porre attenzione alle caratteristiche di rilascio nel tempo quando sostituisce due farmaci: Un prodotto a rilascio ritardato non dovrebbe essere sostituito da un prodotto a rilasciato immediato.

Inoltre il farmacista non spiega sempre in modo sufficientemente esplicito che il nuovo farmaco sostituisce il precedente o quello che è stato prescritto. Il problema è ancora più complicato quando non vi è identità di presentazione tra le forme farmaceutiche. Una difficoltà ulteriore potrebbe essere collegata al problema della divisibilità delle compresse, una frequente fonte di abuso negli anziani. Il problema non è specifico dei generici, ma la sostituzione tra farmaci può esasperarlo. Inoltre, i produttori di generici spesso utilizzano confezioni graficamente simili per i diversi farmaci che producono [12]. Questo facilita la confusione sia per il farmacista che per il paziente. Infine, alcune farmacie possono cambiare frequentemente fornitori di generici, aumentando così il rischio di confusione.

Un altro problema che riguarda i farmaci generici consiste nel fatto che spesso differiscono dai farmaci di marca nelle indicazioni di sicurezza riportate nel foglietto illustrativo, nonostante le indicazioni delle Agenzie regolatorie [13]. Nel corso degli ultimi anni, tuttavia, tale obbligo è diventato controverso ed è stato al centro di numerose battaglie legali tra cui un recente caso giunto alla Corte Suprema degli Stati Uniti [14]. Il caso ha coinvolto un paziente diabetico che ha sviluppato discinesia tardiva nel 2001, dopo un uso prolungato di metoclopramide generico. Il paziente ha citato in giudizio il produttore, affermando che il foglietto illustrativo del prodotto non avvertiva adeguatamente del rischio, nonostante le evidenze emerse dalla letteratura medica. Il produttore si è difeso affermando che, come richiesto delle autorità, aveva riportato quanto presente sul foglietto illustrativo di metoclopramide *brand*. Nel mese di giugno 2011, la Corte Suprema ha emesso una sentenza a favore dell'azienda produttrice.

Un articolo recentemente pubblicato [15], dopo aver esaminato oltre 9000 foglietti illustrativi, ha osservato discrepanze nel 68% dei casi e il 78% dei foglietti illustrativi di generici differivano da quelli dell'originatore.

La presenza di queste discordanze può complicare la pratica medica, con la possibilità che importanti informazioni sulla sicurezza vengano perse.

Va considerato che ad oggi sono pubblicati solo pochi casi isolati di inefficacia o di intolleranza ai farmaci generici. Ciò non permettere di trarre conclusioni circa l'esistenza di differenze significative tra generici e originatori. Solo studi farmaco epidemiologici ben condotti potranno fornire risposte chiare in termini di efficacia e sicurezza. Inoltre, un solido sistema di farmacovigilanza è essenziale per assicurare che tutti gli eventi avversi siano adeguatamente segnalati e le eventuali misure necessarie siano prese in modo tempestivo.

---

***I farmaci generici possono differire dai farmaci di marca nelle indicazioni di sicurezza riportate nel foglietto illustrativo, nonostante le indicazioni delle Agenzie regolatorie.***

---

## Bibliografia

- [1] M. L Laroche, S. Crepin, L. Merle. Pharmacovigilance des médicaments génériques et apparentés. *Lettre du pharmacologue* 2005, 19(3): 87-94
- [2] DIRETTIVA 2004/27/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 31 marzo 2004 che modifica la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano
- [3] Vergouwen AC, Bakker A. Adverse effects after switching to a different generic form of paroxetine: paroxetine metilate instead of paroxetine HCl Hemihydrate. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146:811-2
- [4] Vergely N, Mounier C, Guy C, et al. Generic carbamazepine-induced subacute adrenal insufficiency? *Ann Med Interne* 2002; 153:481-2
- [5] Reiffel JA. Formulation substitution and other pharmacokinetic variability: underappreciated variables affecting antiarrhythmic efficacy and safety in clinical practice. *Am J Cardiol* 2000; 85:46D-52D
- [6] Keuth LG, Oleszczuk JJ, Stika CS, Stine S. Generics: what's in a name? *Int J Fertil Women Med* 1998;43:139-49
- [7] Farinha A, Bica A, Pais JP, et al. Bioequivalence evaluation of two omeprazole enteric-coated formulations in humans. *Eur J Pharm Sci* 1999; 7:311-5
- [8] Gerbino PP, Joseph AS. Multisource drugs: implications and concerns in the geriatric population. *Hosp Pharm* 1993; 28:96-8, 101-2
- [9] Lamy PP. Generic drugs and the elderly. Another view. *J Am Geriatr Soc* 1984; 32:92-4
- [10] Meredith PA. Generic drugs. therapeutic equivalence. *Drug Saf* 1996; 15:233-42
- [11] Taboulet F, Haramburu F, Latry P: Analyse de l'offre des médicaments génériques. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003; 51:415-25
- [12] Pathak A, Senard JM, Bujaud T, et al. Medication error caused by confusing drug blisters. *Lancet* 2004; 363:2142
- [13] Code of Federal Regulations 21 § 314.94. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2010-title21-vol5/xml/CFR-2010-title21-vol5-part314.xml#seqnum314.94>; 7 June 2011
- [14] PLIVA, Inc. v. Mensing. No. 09-993. Supreme Ct. of the US, 2011
- [15] Duke J, Friedlin J, Li X. Consistency in the safety labeling of bioequivalent medications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012 Oct 8

# Le norme comunitarie e nazionali sui generici

Paola Minghetti, Federica Conforti Andreoni

Dipartimento di Scienze farmaceutiche, Facoltà di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Milano

## KEY WORDS

Medical product  
Marketing authorization  
Interchangeability  
Substitution

## Abstract

Generic medical product, defined by European directive 2004/27/CE, nationally implemented with DLvo 219/06, is a product interchangeable with the originator; this means that it is therapeutically equivalent. Regulations about manufacturing and marketing are defined by European laws and ensure the same level of control for all types of medical products. Costs for research and development of a generic are lower than reference medical product, so it can be sold at a lower price. Market development of generics, as strategy in order to contain pharmaceutical expenditure, is encouraged by national regulation that regulates price, categories of reimbursement, modality of prescription and dispensing.

## Introduzione

---

*Nel 2004 viene introdotta per la prima volta a livello comunitario la definizione di medicinale generico, ovvero un medicinale che presenta uguale composizione quali-quantitativa e stessa forma farmaceutica di un medicinale di riferimento e che sia con esso bioequivalente.*

---

Gli aspetti normativi dei medicinali per uso umano, concernenti la produzione, immissione in commercio, distribuzione, regime di fornitura, pubblicità e farmacovigilanza, sono riportati nel decreto legislativo 219/06, recepimento delle direttive europee 2001/83/CE e 2003/94/CE e loro modifiche. Un'innovazione significativa apportata da questa norma è l'abolizione della categoria "specialità medicinale", definita come prodotto preparato e immesso in commercio con una denominazione speciale e in confezione particolare, contrapposto agli altri farmaci confezionati prodotti industrialmente, distinti dai primi unicamente per la denominazione con cui erano immessi in commercio (sola denominazione comune) e per il fatto che il confezionamento secondario fosse sconfezionabile. Questi ultimi derivavano dai farmaci definiti "galenici industriali" che, fino al 1991, erano prodotti industrialmente sulla base del Formulario Nazionale e immessi sul mercato senza aver ottenuto l'Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). Dal 1991 anche questa categoria è stata sottoposta alle medesime disposizioni in materia di AIC delle specialità medicinali [1].

Attraverso le direttive europee citate precedentemente, è stata riconfermata per tutti i medicinali industriali la necessità di un'autorizzazione preventiva sia per la produzione sia per l'immissione in commercio, quest'ultima rilasciata sulla base della valutazione di qualità, sicurezza ed efficacia, ovvero dell'analisi del dossier di registrazione (*Common Technical Document- CTD*), il cui schema è riportato in allegato alla direttiva e al decreto nazionale di recepimento.

Attualmente si possono distinguere solo medicinali con AIC, che rappresentano la regola, e medicinali privi di AIC, considerati un'eccezione, che comprendono tra l'altro i medicinali prodotti sulla base della richiesta di un medico per un determinato paziente e quelli destinati agli esperimenti di ricerca e sviluppo. Inoltre, viene abolita la possibilità di denominare un medicinale con la sola indicazione del principio attivo: tutti i medicinali industriali devono essere identificati con un nome di fantasia, non confondibile con la denominazione comune, o con la denominazione comune o scientifica accompagnata da un marchio o dal nome del titolare dell'AIC per permettere una più facile identificazione del responsabile del prodotto in caso di eventuali danni provocati dal medicinale stesso.

Nel 2004 è stata anche introdotta per la prima volta a livello comunitario la definizione di medicinale generico [2], ovvero un medicinale che presenta uguale composizio-

---

Corrispondenza: Paola Minghetti, Dipartimento di Scienze farmaceutiche, Facoltà di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Milano, e-mail: paola.minghetti@unimi.it

ne quali-quantitativa, in termini di principi attivi, e stessa forma farmaceutica di un prodotto già in commercio nella Comunità Europea da almeno otto anni (medicinale di riferimento) e che sia con esso bioequivalente, come dimostrato da studi appropriati di biodisponibilità. Due prodotti sono considerati bioequivalenti se la loro biodisponibilità, misurata in termini di quantità assorbita e di velocità di assorbimento del principio attivo, non risulta significativamente diversa per un determinato livello di probabilità. Nella definizione di un medicinale generico i diversi sali, esteri, eteri, isomeri di una sostanza sono considerati lo stesso principio attivo, se non presentano differenze significative in termini di sicurezza ed efficacia; le diverse forme farmaceutiche orali a rilascio immediato sono considerate la stessa forma farmaceutica.

## L'Autorizzazione alla produzione e all'immissione in commercio per i medicinali generici

La normativa prevede che un'azienda farmaceutica che intenda produrre o immettere in commercio un medicinale generico debba munirsi delle medesime autorizzazioni previste per i medicinali di riferimento. L'Autorizzazione alla produzione è rilasciata da AIFA indistintamente per tutti i medicinali industriali, a seguito di un'ispezione preventiva volta ad accertare la presenza di personale qualificato e dei mezzi tecnico-industriali necessari per produrre un medicinale di adeguata qualità; l'Autorizzazione all'immissione in commercio, invece, è ottenuta dopo presentazione di una domanda che si differenzia in parte da quella per il medicinale originatore.

L'AIC di un generico è ottenuta seguendo le stesse modalità previste per gli altri medicinali industriali. La procedura centralizzata, che permette di ottenere dall'Agenzia europea dei medicinali (EMA - *European Medicines Agency*) un'unica AIC valida direttamente sull'intero territorio comunitario, è concessa automaticamente ai generici il cui medicinale di riferimento sia già stato autorizzato con tale procedura oppure in casi particolari valutati individualmente [3]. Negli altri tipi di procedure l'AIC è rilasciata dalle singole autorità regolatorie sulla base di una propria e indipendente valutazione del dossier (procedura nazionale), sulla base di una valutazione collegiale effettuata da uno stato membro scelto dall'azienda richiedente come *Reference member state* e dagli altri stati interessati (procedura decentrata), o per riconoscimento dell'autorizzazione rilasciata precedentemente in uno stato membro dove il generico è già commercializzato (procedura di mutuo riconoscimento).

Come può accadere nel caso di una procedura decentrata, è possibile inoltrare domanda di AIC all'autorità regolatoria nazionale anche se il medicinale di riferimento è autorizzato soltanto in altri Stati membri della Comunità europea; sul mercato può quindi essere presente un equivalente, ma non il suo medicinale di riferimento.

Qualunque sia la procedura utilizzata, il richiedente deve presentare il dossier di registrazione (CTD), organizzato in cinque moduli.

Il primo modulo è dedicato a diverse informazioni amministrative, alcune delle quali molto rilevanti come il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglietto illustrativo e l'etichetta; il modulo 2 raccoglie i riassunti dei dati presentati nei successivi tre moduli, ovvero il modulo 3 inerente la qualità della produzione, il 4 e il 5 contenenti studi tossicologici, farmacologici e clinici, a dimostrazione di sicurezza ed efficacia del medicinale.

In alcuni casi e a particolari condizioni, è riconosciuta la possibilità di omettere alcuni studi poiché non ritenuti necessari per valutare la possibilità di rilascio dell'AIC. La domanda in questo caso è definita semplificata ed è prevista per diverse categorie di medicinali industriali, tra cui i generici [4] (**Tabella 1**).

Una volta remunerati gli investimenti in ricerca e sviluppo, appare infatti lecito poter considerare di dominio pubblico i dati utilizzati dall'azienda titolare del medicinale di riferimento per consentire ad altri di immettere in commercio prodotti a minor costo in modo da ridurre così la spesa farmaceutica.

Le informazioni che possono essere omesse per un medicinale generico sono quelle relative agli studi preclinici (farmacologici e tossicologici) e clinici in quanto si tratta di dati già noti, precedentemente valutati dall'autorità regolatoria per il rilascio dell'AIC del medicinale di riferimento. Il presupposto che ne giustifica l'omissione è la dimostrata equivalenza terapeutica dei due medicinali, data non solo da uguaglianza di principio attivo, dosaggio e forma farmaceutica, ma anche dalla mancanza di diffe-

---

*La richiesta di AIC per un medicinale generico può omettere i dati relativi agli studi preclinici e clinici, in quanto si tratta di dati già noti, precedentemente valutati dall'autorità regolatoria per il rilascio dell'AIC del medicinale di riferimento.*

---

**Tabella 1** Struttura del dossier di registrazione di un medicinale di riferimento e di un generico

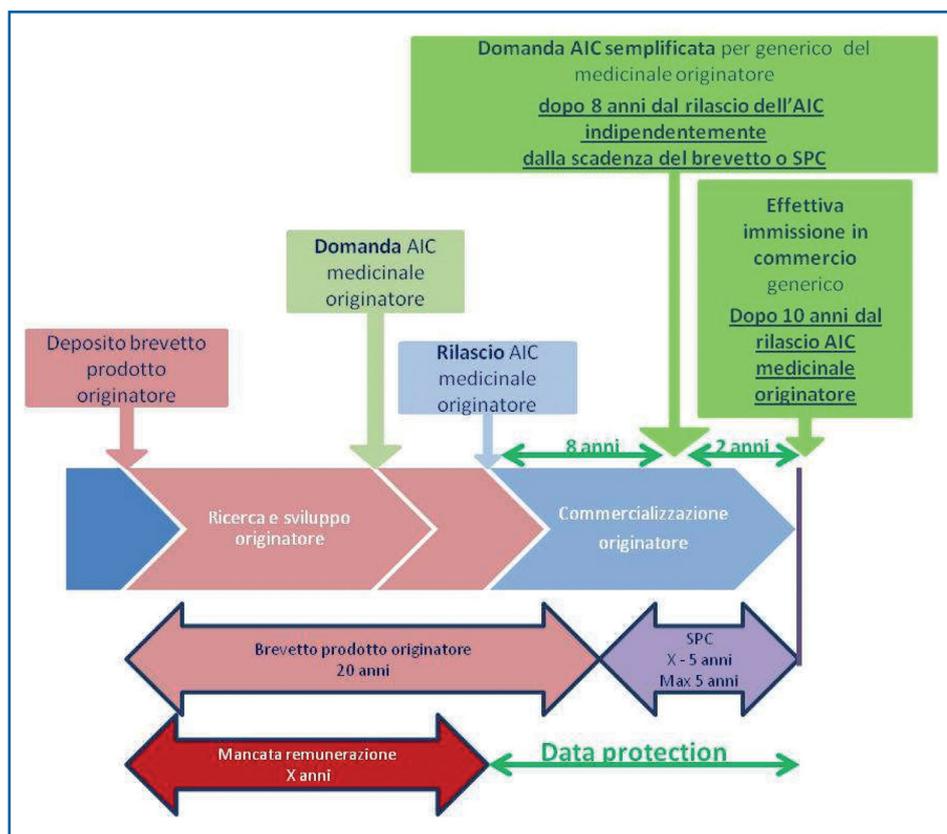
	Medicinale di riferimento	Medicinale generico
<b>Modulo 1 – Informazioni amministrative</b>	Completo	Completo
<b>Modulo 2 – Riassunti</b>	Completo	Completo
<b>Moduli 3 - Qualità</b>	Completo	Completo
<b>Moduli 4 - Preclinica</b>	Completo	Assente
<b>Moduli 5 - Clinica</b>	Completo	Assente – sostituito da studi di bioequivalenza

renze statisticamente significative in termini di profilo farmacocinetico, ovvero dalla bioequivalenza.

A differenza di sicurezza ed efficacia che possono quindi essere presupposte, la qualità di un medicinale generico è invece valutata in modo completo poiché alcuni aspetti, quali ad esempio formulazione e fornitori di materie prime, possono essere differenti rispetto al medicinale di riferimento e caratterizzare diversamente il prodotto in termini di stabilità, qualità, proprietà tecnologiche.

Il recupero degli investimenti in ricerca e sviluppo effettuati da un'azienda farmaceutica è garantito dal periodo di copertura brevettuale; la normativa sui medicinali ha aggiunto un'ulteriore protezione che prevede per dieci anni l'utilizzo esclusivo dei dati derivanti dagli studi preclinici e clinici da parte dell'azienda titolare del medicinale innovatore. Il periodo di esclusività di mercato (*data protection*), indipendente dalla scadenza brevettuale, vieta alle aziende che intendono immettere in commercio un generico di presentare la domanda semplificata prima dell'ottavo anno dall'ottenimento dell'AIC del medicinale di riferimento, mentre l'effettiva immissione sul mercato potrà avvenire dal decimo. Inoltre, se nei primi otto anni il titolare dell'AIC del medicinale di riferimento ottiene l'estensione delle indicazioni terapeutiche, il periodo di *data protection* è incrementato di un anno, al termine del quale il generico potrà essere immesso in commercio con tutte le indicazioni terapeutiche del prodotto innovatore.

**Figura 1**  
Immissione in commercio di un generico nel rispetto della copertura brevettuale e del *data protection*



---

***Il recupero degli investimenti in ricerca e sviluppo effettuati da un'azienda farmaceutica è garantito dal periodo di copertura brevettuale; la normativa ha aggiunto un'ulteriore protezione che prevede per dieci anni l'utilizzo esclusivo dei dati derivanti dagli studi preclinici e clinici da parte dell'azienda titolare del medicinale innovatore.***

---

L'immissione in commercio di un medicinale generico deve comunque avvenire nel rispetto della disciplina di tutela della proprietà industriale e commerciale, pertanto potrà essere immesso in commercio solo se scaduti il brevetto o il Certificato complementare di protezione del medicinale di riferimento (CCP); quest'ultimo è un'estensione del periodo di copertura brevettuale dei farmaci, istituito nel 1991 in Italia [5] e ridefinito a livello europeo con il nome di Certificato sostitutivo complementare (*Supplementary protection certificate* – SPC) [6], che è stato oggetto di un secondo regolamento comunitario nel 2009 [7]. L'unica differenza di rilievo tra i due certificati è la durata massima dell'estensione, stabilita a diciotto anni per il CCP e a cinque per il SPC. Tale discordanza è responsabile del ritardo dell'immissione in commercio in Italia di medicinali il cui principio attivo è stato oggetto nel biennio 1991-92 della protezione conferita dal CCP. L'estensione concessa dal certificato ha lo scopo di permettere un sufficiente recupero economico che potrebbe non essere garantito dal solo periodo di brevetto, dati i lunghi tempi che decorrono tra il suo deposito e il rilascio dell'AIC del medicinale. La durata di protezione conferita dal SPC è stabilita essere uguale al periodo intercorso tra la data di deposito del brevetto e la data della prima autorizzazione all'immissione in commercio, ridotto di cinque anni [8], e comunque non superiore a cinque.

La normativa comunitaria in materia di copertura brevettuale prevede che un'azienda che voglia commercializzare un medicinale coperto da brevetto possa presentare domanda di AIC anche prima della scadenza del brevetto o del SPC, in qualunque momento, mentre l'effettiva immissione in commercio sarà possibile a partire da tale data (**Figura 1**). Contrariamente a questa disposizione comunitaria, una norma italiana disponeva che l'azienda potesse presentare domanda di AIC solamente un anno prima della data di scadenza brevettuale o del SPC [9]. Ritenendo che la limitazione imposta da tale legge, in aggiunta ai lunghi tempi per ottenere l'AIC, potesse ripercuotersi negativamente sullo sviluppo del mercato dei generici, la Commissione europea ha avviato un procedimento di infrazione contro l'Italia per sollecitarne l'armonizzazione [10]; con la conversione in legge del DL 1/12, la norma è stata abrogata [11].

Il controllo della scadenza della copertura brevettuale, comunque, non rientra nelle competenze di AIFA o EMA, le quali, per poter accettare una domanda semplificata di AIC di un medicinale generico, verificano solamente l'effettiva scadenza della *data protection*.

## **Intercambiabilità e sostituibilità**

Avendo il generico un ruolo rilevante nel contenimento della spesa farmaceutica, gli aspetti relativi a prezzo, rimborsabilità e prescrivibilità sono lasciati alla normativa nazionale.

Il generico è collocato in fascia A, quindi dispensabile in regime SSN, solo se il suo prezzo è inferiore di almeno il 20% rispetto al corrispondente originatore; inoltre, per mantenere competitività sul mercato, l'azienda titolare del medicinale originatore potrà decidere di diminuirne il prezzo di vendita.

Il generico è intercambiabile con il prodotto innovatore, in quanto equivalente in termini terapeutici.

Il concreto sviluppo del mercato dei medicinali equivalenti dipende da diversi fattori di natura economica e comportamentale, legati ai professionisti sanitari che prescrivono o dispensano e al cittadino.

Con cadenza mensile l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) pubblica sul sito web le liste di trasparenza, ovvero due elenchi, per principio attivo e per nome commerciale, dei medicinali corredati del corrispettivo prezzo di vendita raggruppati per prodotti equivalenti e quindi intercambiabili; è compito di ogni Regione aggiornare periodicamente le proprie liste.

Nel caso un paziente sia curato per la prima volta per una patologia cronica o per il primo episodio di una patologia non cronica ed esistano sul mercato più medicinali equivalenti, il medico ha l'obbligo di indicare nella prescrizione il nome del principio attivo, accompagnandolo eventualmente dalla denominazione commerciale di uno specifico medicinale. L'indicazione di uno specifico prodotto è vincolante per il farmacista solo in presenza di una clausola di non sostituibilità accompagnata da una

***Il recupero degli investimenti in ricerca e sviluppo effettuati da un'azienda farmaceutica è garantito dal periodo di copertura brevettuale; la normativa ha aggiunto un'ulteriore protezione che prevede per dieci anni l'utilizzo esclusivo dei dati derivanti dagli studi preclinici e clinici da parte dell'azienda titolare del medicinale innovatore.***

sintetica motivazione clinica; in assenza di tale indicazione il farmacista è autorizzato a dispensare il medicinale equivalente a minor prezzo [12].

Il Sistema sanitario nazionale rimborsa al farmacista il minor prezzo tra i generici dello stesso gruppo presenti in commercio, l'eventuale differenza con il prezzo di un medicinale più costoso deve essere corrisposta dall'assistito [13].

Negli altri casi, ovvero in caso di proseguimento di una terapia già in atto, il medico può indicare in prescrizione la sola denominazione commerciale. In questo caso il farmacista, ottenuto il consenso dell'assistito, è legittimato a dispensare il medicinale con il prezzo minore (sostituzione verticale), scegliendo tra i medicinali ricompresi nelle liste di trasparenza. Se il medico individua la necessità che il paziente riceva uno specifico prodotto può apporre sulla ricetta l'indicazione di non sostituibilità, senza obbligo di motivazione. In quest'ultimo caso, o se l'assistito rifiuta la sostituzione proposta dal farmacista, dovrà essere dispensato il medicinale prescritto e l'eventuale importo di differenza sarà a carico dell'assistito.

Differente è il discorso della cosiddetta sostituzione orizzontale, ovvero la dispensazione di un altro medicinale equivalente avente pari prezzo rispetto a quello prescritto dal medico. Tale pratica non è prevista dalle norme nazionali; recentemente è stato infatti sancito per il farmacista il vincolo di rispettare l'indicazione del medico qualora il medicinale prescritto abbia un prezzo pari a quello di rimborso, fatto salvo il caso in cui sia il cliente stesso a richiedere la dispensazione di un generico diverso da quello indicato sulla prescrizione [12].

La possibilità per il farmacista di dispensare il prodotto equivalente avente il prezzo più basso è estesa anche ai farmaci non rimborsabili in regime SSN, ovvero ai medicinali di fascia C; in questo caso il farmacista è tenuto, sulla base della propria competenza professionale, ad informare il paziente dell'eventuale presenza in commercio di un medicinale avente uguale composizione in principi attivi, nonché forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio e dosaggio uguali [14].

## Bibliografia

- [1] Art. 1; art 25, c. 2. Decreto legislativo 178/91 *Recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali* (GU n.139 del 15.6.1991 )
- [2] Art. 10, c. 5; punto b. Decreto legislativo 219/06 del 24.4.2006. *Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE* (GU n.142 del 21.6.2006 - Suppl. Ordinario n. 153 )
- [3] EMA. *EMA procedural advice for users of the centralised procedure for generic/hybrid applications*. EMEA/CHMP/225411/2006. Gennaio 2012
- [4] Art. 10, c. 1. Decreto legislativo 219/06 del 24.4.2006. *Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE* (GU n.142 del 21.6.2006 - Suppl. Ordinario n. 153 ) ;
- [6] Legge 349/91 del 19.10.1991. *Deposizioni per il rilascio di un certificato complementare di protezione per i medicinali o i relativi componenti, oggetto di brevetto*.
- [7] Regolamento1768/92 *sull'istituzione del certificato protettivo complementare per i medicinali* del 18.6.1992
- [8] Art. 13, c. 1 Regolamento 469/09 *sul certificato protettivo complementare per i medicinali* del 6.5.2009
- [9] Art. 68, c.1-bis Decreto legislativo 30/05 del 10.2.2005. *Codice della proprietà industriale, a norma dell'articolo 15 della legge 12 dicembre 2002, n. 273* (GU n. 52 del 4.3.2005 – Suppl- Ordinario n. 28)
- [10] *Prodotti farmaceutici: la Commissione sollecita l'Italia a conformarsi alle regole dell'UE in tema di autorizzazione alla commercializzazione dei medicinali generici*. IP/12/48. 26 gennaio 2012. Procedimento di infrazione MEMO/12/42
- [11] Art. 83 Decreto legge 1/12 del 24.1.2012 convertito con modificazioni dalla legge 27/12 *Disposizioni urgenti per la concorrenza, lo sviluppo delle infrastrutture e la competitività*
- [12] Art. 15, c.11-bis. Decreto legge n.95 del 6.7.2012, convertito con la legge 135/12 del 7.8.2012, *Disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini nonché misure di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario come modificato dall'art. 13-bis del Decreto legge n. 179 del 18.12.2012, convertito con modificazioni della legge n. 221 del 17.12.2012*
- [13] Art. 7, c.1. Decreto legge 347/01 del 18.9.2001, convertito con la legge n.405/01. *Interventi urgenti in materia di spesa sanitaria;*
- [14] Art. 1, c.1. Decreto legge n.87/05 del 27.5.2005, convertito con la legge .149/05, *Disposizioni urgenti per il prezzo dei farmaci non rimborsati dal Servizio sanitario nazionale nonché in materia di confezioni di prodotti farmaceutici e di attività libero professionale intramuraria;*

# La nuova regolamentazione della prescrizione dei farmaci e le relative implicazioni giuridiche

Mario Zanchetti

Facoltà di Giurisprudenza - Università Cattaneo Castellanza (LIUC)

## KEY WORDS

Generic drugs market  
Active principle  
Information duty  
Equivalence - Pharmacist  
Doctor - Liability  
Spending review  
Prescription choice  
Non-substitutability provision  
Prescription  
Possible legal argument

## Abstract

This article provides a reflection, on the subject of drug prescription, about the effect and the related perspectives originating from the recent legislative interventions of 2012, classifiable within a more general policy of spending review. The most important aspect is the obligation for the prescriber – under specific conditions – not to indicate anymore in the prescription the branded drug, but the simple chemical formula, the mere active principle. This is a choice that, on the one hand, gives the patient a greater decision-making autonomy and, on the other hand, fully confirms the liability of the doctor and consequently opens the way to possible misunderstandings and legal arguments arising from the interaction, not always perfect, between doctor and pharmacist.

## Introduzione

Il decreto legge 158/2012, convertito con legge 8 novembre 2012, n. 189, si muove nel solco tracciato da numerosi provvedimenti legislativi degli ultimi anni fra cui, in particolare, il decreto legge n. 95 dello scorso agosto (convertito con legge 135/2012), tutti indirizzati univocamente alla revisione della spesa pubblica con specifica attenzione alla razionalizzazione di quella sanitaria e assistenziale. I suddetti interventi legislativi trovano ampio spazio nell'ambito del programma della c.d. *spending review* attuato dal governo Monti e approntato quale risposta alla crisi economica in atto. Proprio in questo contesto trovano specifica giustificazione le disposizioni tese ad implementare il mercato dei farmaci equivalenti, ovvero medicinali che, pur assicurando medesimi livelli di efficacia e sicurezza, hanno al contempo un costo maggiormente contenuto, con conseguente risparmio sia per il privato cittadino che per il Servizio Sanitario Nazionale.

## La nuova regolamentazione della prescrizione farmaceutica

Il decreto legge 158/2012 non modifica le disposizioni che prevedono l'obbligo di indicare il principio attivo in sede di prescrizione. La disciplina, innovata con una riforma articolata in due momenti legislativi, l'uno del gennaio, l'altro dell'estate dell'anno corrente, aveva già inciso drasticamente sulle modalità prescrittive dei farmaci. Accanto all'obbligo di rendere opportuna e completa informativa, gli ultimi interventi legislativi hanno previsto, infatti, anche quello, in capo al prescrivente, di indicare in ricetta non più il nome del farmaco griffato, ma il semplice principio attivo (qualora ricorrano le condizioni indicate dalla norma: il paziente viene curato per la prima volta per una patologia cronica o è curato per un nuovo episodio di patologia non cronica mediante l'impiego di un determinato principio attivo; esistono sul mercato più medicinali equivalenti a base del principio attivo scelto dal medico per il trattamento). Il medico conserva, altresì, la facoltà di indicare un farmaco specifico contenente il medesimo principio attivo.

---

Corrispondenza: Mario Zanchetti, socio fondatore dello studio legale Pulitanò Zanchetti, via Bianca di Savoia, n. 9, 20122, Milano (MI), Tel. 0245485700, e-mail: m.zanchetti@studiolegalepz.it

---

***Il medico che curi un paziente, per la prima volta, per una patologia cronica, ovvero per un nuovo episodio di patologia non cronica, per il cui trattamento sono disponibili piu' medicinali equivalenti, e' tenuto ad indicare nella ricetta del Servizio sanitario nazionale la sola denominazione del principio attivo contenuto nel farmaco.***

---

Su tale disposizione una larga intesa parlamentare ha proposto quattro emendamenti indirizzati a favorire nuovamente il ricorso ai farmaci griffati, prevedendo in caso di prima cura per patologia cronica o nuovo episodio di terapia non cronica, ove vi sia una pluralità di equivalenti, che il medico indichi il nome di uno specifico medicinale e, altresì, abbia la facoltà di aggiungere il principio attivo contenuto. Verrebbero, quindi, invertiti obblighi e facoltà rispetto a quanto precedentemente stabilito. Inequivocabili, sul punto, le parole del ministro della Salute Balduzzi secondo il quale la norma oggi vigente attribuisce al medico ampia facoltà di indirizzare le scelte di pazienti e farmacisti, lasciandogli da un lato la possibilità di indicare il nome commerciale e d'altro canto privilegiando il principio dell'equivalenza, principio che trova piena consacrazione in tutto il resto del mondo. Obiezione condivisibile: vero è che altrove, rispetto al nostro Paese, i farmaci equivalenti occupano una fetta assai più importante del mercato farmaceutico e la ragione si ritrova nel forte retaggio culturale che, nel nostro Paese, configura l'equivalente (originariamente chiamato generico) come "qualcosa di meno" rispetto al farmaco di marca.

La disciplina attuale lascia, tuttavia, alcuni aspetti indefiniti. Non propriamente determinato, in via preliminare, è chi sia chiamato a decidere sull'equivalenza fra due o più farmaci. Va ricordato, appunto, come il concetto di equivalenza terapeutica sia indicativo meramente di una generica categoria. In secondo luogo, altro aspetto non propriamente determinato è il rapporto e il conseguente possibile coordinamento tra farmacista e medico. Entrambi i punti vanno risolti facendo ricorso ai consolidati principi in materia di rapporti, e relative responsabilità, fra medico, paziente, e farmacista. Gli sviluppi del 2012 – lo ricordiamo – hanno determinato da un lato, una maggior libertà di scelta in capo al paziente circa l'acquisto del farmaco, dall'altro una riconferma a pieno titolo delle responsabilità in capo al medico (ovvero colui che è depositario delle scelte terapeutiche da adottarsi concretamente nel caso specifico). È il medico che, conoscendo le abitudini e la storia clinica del paziente, deve scegliere il farmaco come fosse *"un vestito su misura"* per il singolo, discendendo tale scelta da variabili di cui solo lui ha piena contezza. Mentre in origine il medico era pienamente libero nelle scelte da adottarsi operativamente nei confronti del paziente e non era chiamato in alcun modo a farsi carico delle decisioni relative ai costi dei farmaci da lui prescritti, per il paziente e per il servizio sanitario pubblico, oggi al medico viene chiesto di considerare anche questo aspetto. È responsabilità del medico e solo del medico – è bene sottolinearlo – la scelta prescrittiva del farmaco, che troverà indicazione attraverso una semplice denominazione scientifica (la c.d. *"formula clinica"*), e non con ricorso al nome commerciale, ogni qual volta il medico (e solo lui) ritenga che tutti i farmaci con quella denominazione siano, nel caso specifico, effettivamente equivalenti, rimettendo pertanto – in questo caso – al farmacista la determinazione tra generico o griffato sulla base, per legge, del prezzo più contenuto. È essenziale che ciascuna prescrizione corrisponda a valutazioni che il medico abbia obiettivamente e accuratamente effettuato. Lo stesso Codice di Deontologia prevede, infatti, all'art. 13, che la prescrizione di una determinata terapia impegni *"la diretta responsabilità professionale ed etica del medico"* e debba necessariamente seguire ad una diagnosi circostanziata o ad un fondato sospetto diagnostico. Sul punto si è espressa anche la Corte di legittimità, nel marzo 2011, con sentenza n. 13315 nella quale viene evidenziato – con riferimento alla ricetta – che *"con il documento in questione, il medico compie piuttosto un'attività ricognitiva del diritto soggettivo dell'assistito alla erogazione di medicinali, rendendo operativo tale diritto con l'emissione della ricetta (tra le tante, Sez. U, n. 6752 del 16.4.1988, dep. 07/06/1988, Giordani, Rv. 178541). Tale atto ha dunque natura complessa: di certificato, nella parte in cui il medico attesta dati da lui rilevati, e di autorizzazione amministrativa, nella parte in cui rimuove i limiti imposti dalla legge all'esercizio del diritto soggettivo all'assistenza farmacologica. L'attività propriamente ricognitiva affidata al medico convenzionato, per la parte in cui prescrive il farmaco, presuppone giudizi e valutazioni [...] circa lo stato di malattia o comunque di sofferenza dell'assistito e la necessità della terapia prescritta. Quindi, essa [...] non può prescindere da un effettivo contatto tra medico e paziente [...]".* Qualora il medico ritenga di dover prescrivere uno specifico farmaco commercialmente individuato, deve apporre la clausola di non sostituibilità, formula con cui il medico

impone la propria scelta terapeutica, ma che, in ogni caso, deve essere debitamente motivata. Secondo le prime indicazioni della Federazione Italiana Medici di Medicina Generale rappresentano valida motivazione tanto i motivi legati, ad esempio, ad intolleranza ad un eccipiente contenuto nel medicinale, quanto la prescrizione di farmaci che possono essere facilmente confusi tra loro per somiglianza grafica e/o fonetica del nome o per l'aspetto simile delle confezioni (da qui l'acronimo LASA, ovvero *look alike, sound alike*). In questo caso il farmacista è obbligatoriamente tenuto a dare il prodotto specifico indicato in ricetta. Al dovere del farmacista di consegnare il medicinale con prezzo più basso fa eccezione anche l'esplicita richiesta del paziente, con accollo del relativo sovrapprezzo. Il farmacista dovrà, peraltro, secondo quanto imposto dal Codice Deontologico (art. 26), prendere contatti con il medico in ogni ipotesi di prescrizione dubbia. Disposizione questa preposta a favorire il necessario coordinamento tra i diversi attori nella prescrizione e somministrazione del farmaco. Sempre il farmacista, in nome di quell'obbligo informativo cui è tenuto in virtù dell'articolo 12 del Codice Deontologico, non potrà vendere il medicinale equivalente come uguale ad farmaco griffato, ma dovrà segnalare solo l'equivalenza tra i due.

## Conclusioni

Quali possano essere i risvolti di una tale regolamentazione è difficile dirlo, in quanto tutto dipende dall'efficacia dell'interazione tra medici e farmacisti. Il pericolo insito nella nuova disciplina è che i medici interpretino tali disposizioni come mera limitazione della libertà prescrittiva e tendano, quindi, a non modificare il proprio atteggiamento nei confronti dei medicinali equivalenti. Una reticenza che rischia di consolidare il tradizionale scetticismo del mercato italiano rispetto al farmaco generico. È anzitutto un'opera di convincimento e adeguamento sotto il profilo culturale quella che deve essere posta in atto nel nostro Paese da questo punto di vista.

Sotto il profilo strettamente giuridico è certo che, procedendo in tale direzione, si rischia di aumentare notevolmente il possibile contenzioso per i medici, e di aggiungere qualche problema anche ai farmacisti. Come abbiamo detto, infatti, la modifica normativa non toglie nulla alla responsabilità del medico, in caso di prescrizione di un farmaco. L'obbligo di indicare la sola formula aumenta tuttavia la possibilità di disguidi, e quindi di contenziosi. Si pensi, per esempio, al caso in cui, a seguito di indicazioni poco chiare in ricetta, rimettendosi in ultima analisi la scelta al farmacista, venga somministrato un farmaco diverso da quello originariamente prescritto. Qui la responsabilità è del medico in primo luogo, ma potrà essere anche del farmacista, se abbia ommesso di fronte al dubbio di contattare il prescrivente. Si tratta di un problema il cui impatto pratico è di difficile valutazione *ex ante*. La legge in questione risponde certamente ad una apprezzabile logica di sistema, ma, come diceva un grande giurista statunitense un secolo fa "la vita della legge non è la logica, ma l'esperienza" (O.W.Holmes Jr.).

## Ricadute economiche delle politiche sui farmaci *off-patent*

Claudio Jommi

Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Osservatorio Farmaci, CERGAS, Università Bocconi

### KEY WORDS

Generic drugs  
Reference pricing  
Prescribing quotas  
Pharmaceutical expenditure

### Abstract

Different policies have been introduced in Italy to enhance the effects of generication. These policies include generic reference pricing and prescribing quotas for General Practitioners. The former policy was expected to increase price competition. The latter was intended to avoid prescribing shift from off-patent to patent protected molecules and/or to induce a shift from patent-protected to 'genericated' molecules. Both policies aimed at curbing pharmaceutical expenditure.

This paper discusses the international and national empirical evidence on the impact of generic (and therapeutic) reference pricing and incentives to prescribers. The most recent empirical evidence on Italy shows that (i) generic reference pricing has produced important impact on prices, without any clear evidence of a prescribing shift towards patent protected drugs to avoid co-payments, and (ii) regions where prescribing quotas have been introduced have been showing, *coeteris paribus*, a higher decrease in pharmaceutical expenditure.

Despite their effects on cost-savings in the short-term, these policies may have a critical impact in the long-run. Reference pricing may induce a less intensive price-competition, because companies would not take advantage from fixing prices below the reference value. Prescribing quotas and silos budgeting may induce prescribers to be more sensitive to drugs costs in the short run, instead of pursuing appropriate care in the long-run. Finally, savings from generication have been in principle allocated to innovative drugs. Notwithstanding, pharmaceutical budget for drugs used outside hospitals has been cut from 14% to 11.35%, whereas hospital drugs budget has been recently increased by just 1% (from 2.4% to 3.4%). Hence, resources for drugs have been reduced in comparison with total public funds for health care.

## Introduzione

La necessità di razionalizzare la spesa farmaceutica ed ottenere risorse per finanziare l'introduzione di nuovi farmaci che apportino valore aggiunto sotto il profilo terapeutico ha spinto sia il governo centrale sia le regioni ad investire su iniziative specifiche sul mercato farmaceutico *off-patent*. Tale mercato, secondo i dati Aifa, rappresentava nel 2011 il 32,2% della spesa convenzionata netta. Di questa, il 30% (9,5% della spesa complessiva) era rappresentata da generici ed il 70% (22,7%) da farmaci di marca (originatori e *co-marketer*) [1].

L'obiettivo di tali politiche è di massimizzare gli effetti della scadenza dei brevetti in un contesto caratterizzato da un orientamento alla prescrizione di farmaci di marca, orientamento condiviso dalla maggior parte dei Paesi UE. Peraltro la scadenza dei brevetti (così come la loro introduzione nel 1978) è avvenuta in tempi ritardati rispetto alla maggior parte dei Paesi UE, per effetto del Certificato Protettivo Complementare: l'Italia ha quindi goduto degli effetti economici della scadenza di gran parte dei brevetti in anni più recenti, anche se il disallineamento temporale rispetto ad altri Paesi UE si è ormai annullato.

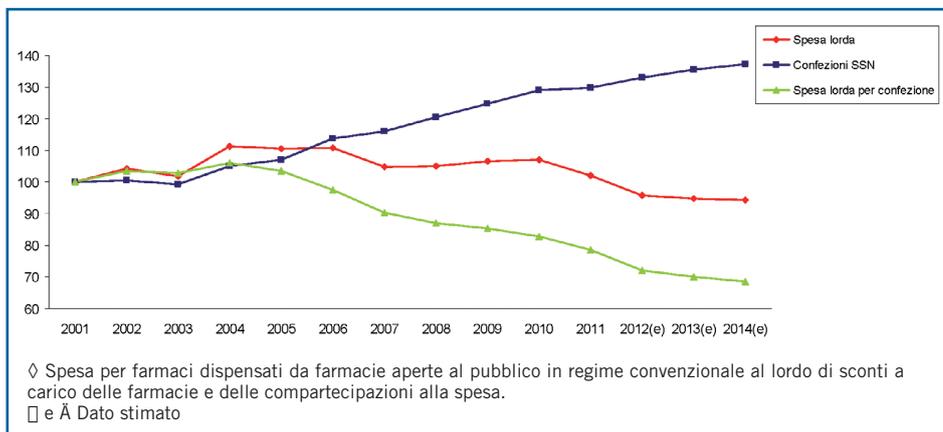
Per quanto l'andamento della spesa convenzionata lorda sia stato influenzato da diversi fattori, quali i numerosi tagli amministrati di prezzo e l'adozione di forme alternative

---

Corrispondenza: Claudio Jommi, Department of Pharmaceutical Sciences, Università del Piemonte Orientale, Largo Donegani 2, 28100 Novara, Italy, phone ++39-0321-375780 and ++39-348-5941094, fax ++ 39-0321 375621, e-mail: claudio.jommi@pharm.unipmn.it

**Figura 1**

Spesa convenzionata lorda, numero confezioni rimborsate dal SSN e costo medio lordo per confezione rimborsata (2001-2014; 2001=100)  
 Fonte: Elaborazioni e Proiezioni Osservatorio Farmaci, Cergas Bocconi su dati Federfarma e IMS Health



**Le politiche attivate per intensificare l'effetto competitivo dei generici sono rappresentate dal prezzo di riferimento su molecole genericate e dalle iniziative di orientamento della prescrizione.**

di distribuzione dei farmaci, la contrazione della spesa media lorda procapite registrata nel periodo 2002 - 2011 e, soprattutto, la sensibile riduzione del costo medio lordo per confezione dispensata a carico del SSN è effetto anche della scadenza dei brevetti e delle politiche pro-competitive sul mercato *off-patent* (Figura 1). Il contributo della contrazione dei prezzi è ben evidenziato anche dal Rapporto OsMed, secondo cui, a fronte di un costante aumento dei volumi annuali di vendite di farmaci a carico del SSN tra il 2005 ed il 2011 (con un tasso di crescita annuale compreso tra lo 0,8% ed il 7,8%), i prezzi si sono ridotti sistematicamente, con variazioni tra il -3,1% ed il -6,9% annuo [1].

Le politiche attivate per intensificare l'effetto competitivo dei generici sono rappresentate dal prezzo di riferimento su molecole prive di copertura brevettuale e con almeno un generico disponibile nel normale ciclo distributivo regionale (prezzo di riferimento su molecola "genericata") e dalle iniziative di orientamento della prescrizione verso molecole genericate, orientamento avvenuto sia sul canale *retail* (attraverso forme diverse di indirizzo alla prescrizione) sia su quello ospedaliero (attraverso prontuari selettivi per indicazione terapeutica e acquisti nell'ambito di gare in equivalenza terapeutica).

Scopo del presente contributo è di illustrare le evidenze di impatto di tali politiche sul mercato di riferimento (Sezioni 2 e 3) e trarre alcune conclusioni rispetto al ruolo attuale e prospettico della competizione su mercato *off-patent* (Sezione 4).

## Il prezzo di riferimento

Il prezzo di riferimento (o prezzo di rimborso) è applicato fin dal 2001 ai prodotti con almeno un generico disponibile nel normale ciclo distributivo regionale. L'Aifa ha introdotto la nozione di "farmaci equivalenti", intesi come farmaci "che hanno 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" (D.Lgs. 219/2006) e che condividono con l'originatore il prezzo di riferimento. La differenza tra prezzo del farmaco prescritto e prezzo di riferimento, qualora il medico preveda la "non sostituibilità" o il paziente non accetti la sostituzione suggerita dal farmacista, è pagata dal paziente. Il prezzo di riferimento dovrebbe impattare, rafforzando gli effetti della genericazione, sulle politiche di prezzo da parte dell'originatore (e delle imprese che in generale fissano prezzi superiori al prezzo di riferimento), per evitare una compartecipazione a carico del paziente e facilitare quindi, tra gli altri aspetti, la prescrizione del farmaco di marca da parte del medico. In altri termini, un differenziale di prezzo rispetto al valore di rimborso si giustifica se la domanda (medico e paziente) percepisce un differenziale di valore tra farmaco di marca e prezzo di riferimento. Su tale differenziale di valore le imprese possono agire per rendere giustificabile una compartecipazione da parte dell'assistito. Per un breve periodo di tempo le regioni hanno avuto anche la possibilità di introdurre un prezzo di riferimento per categoria terapeutica omogenea intesa come "gruppo di farmaci (principi attivi e relative preparazioni far-

---

**Il prezzo di riferimento è il prezzo più basso offerto sul mercato per un determinato farmaco all'interno delle specialità disponibili (originatore e generici) e corrisponde al prezzo rimborsato dal SSN.**

---

maceutiche) che, in rapporto all'indicazione terapeutica principale, hanno in comune il meccanismo d'azione e sono caratterizzati da una efficacia clinica ed un profilo di effetti indesiderati pressoché sovrapponibile" (Legge 499/1997). Tale possibilità, attuata sui soli Inibitori di Pompa Protonica, è venuta meno da Ottobre 2007 (ma senza effetto retroattivo sulle regioni che avevano già introdotto il prezzo di riferimento per categoria terapeutica omogenea prima di tale data).

Le evidenze di impatto dei sistemi di prezzo di riferimento sono state recentemente sintetizzate in una *review* sistematica di letteratura [2]. La letteratura, in cui gli effetti del prezzo di riferimento vengono scorporati dagli effetti di altre misure di contenimento della spesa, mostra come:

- i prezzi di riferimento impattano pesantemente sui prezzi, con maggiori effetti (i) in caso di applicazione del prezzo di riferimento per categorie terapeutiche, (ii) sui farmaci di marca e (iii) qualora il prezzo di riferimento venga attivato dopo che, per un certo periodo di tempo, si sia attivata la competizione di prezzo per effetto della sola genericazione;
- in caso di prezzo di riferimento per molecola, si assista ad una riallocazione della domanda a favore di molecole coperte da brevetto, per evitare, da parte della domanda, il pagamento delle compartecipazioni alla spesa e, da parte dell'offerta la riduzione di fatturato per effetto della contrazione dei prezzi;
- la spesa farmaceutica complessiva si riduca, ma con un aumento delle compartecipazioni più significativo in caso di prezzo di riferimento per classe terapeutica;
- gli effetti sulla spesa per altre prestazioni sanitarie siano piuttosto controversi, anche se esistono evidenze che *switch* prescrittivi su molecole che implicano una minore compartecipazione alla spesa producano un incremento del ricorso ad altre prestazioni, in particolare ricoveri ospedalieri (cfr. - ad esempio - quanto identificato dallo studio di Stargardt su statine [3]);
- le imprese siano più restie a lanciare nuovi prodotti nei paesi in cui i sistemi di prezzo di riferimento sono più aggressivi, ovvero basati sulle logiche di prezzo di riferimento per categoria terapeutica [4].

I dati di impatto del prezzo di riferimento in Italia sono piuttosto limitati. Evidenze descrittive e di natura aneddotica hanno mostrato un impatto abbastanza rilevante sui prezzi [5] ed una tendenziale riallocazione della domanda a favore delle molecole coperte da brevetto [6]. Solo uno studio più recente [7] ha sistematicamente evidenziato, su un'ampia gamma di prodotti che rappresentano un'elevata quota del mercato *retail* (42% delle vendite complessive):

- un effetto rilevante sui prezzi: -13% in media per la presenza di un generico e l'applicazione del prezzo di riferimento, con un aumento dell'effetto di contrazione dei prezzi di circa il 2,8% per ogni generico aggiuntivo presente sul mercato;
- diversamente dalle altre evidenze di letteratura, una riallocazione molto limitata della domanda a favore delle molecole genericate.

## Le quote prescrittive

Nonostante gli evidenti vantaggi, anche economici, del prezzo di riferimento, tale politica, applicata alle molecole "genericate", è stata però valutata insufficiente per l'obiettivo di contenimento della spesa.

Sul lato dell'offerta sono stati adottati provvedimenti amministrati di (i) taglio dei prezzi dei generici (e, quindi, del prezzo di riferimento) nel 2009 (Legge 77/2009) e (ii) revisione dei prezzi di riferimento (Legge 122/ 2010), attuata con Delibera AIFA del 30/3/2011.

Sul fronte della domanda, sono state diverse le azioni regionali finalizzate ad evitare il presunto spostamento della prescrizione a favore di farmaci coperti da brevetto, spostamento che si è in realtà rivelato, secondo lo studio di cui *supra*, poco significativo. Tali politiche hanno imposto quote prescrittive a favore di molecole genericate, talvolta accompagnate da indirizzi prescrittivi finalizzati a ridurre complessivamente il consumo di farmaci per l'intera categoria terapeutica, riduzione considerata implementabile, data la presenza di significative (e non giustificate) variabilità di prescrizione a livello locale. Alle iniziative di alcune regioni si è aggiunta quella dell'AIFA, che nel 2010 ha introdotto target di incremento della prescrizione di molecole a brevetto scaduto,

**Tabella 1** Quadro dei provvedimenti su target di prescrizione (quote o volumi totali) per categoria terapeutica omogenea (CTO)  
 Fonte: Database Osservatorio Farmaci, *CERGAS Bocconi* (Aggiornamento Aprile 2012)

Regioni	PREZZO RIF IPP	INDIRIZZI PRESCRITTIVI SU CTO								
		Inibitori Pompa Protonica	Beta bloccanti	Calcio antagonisti	Ace inibitori	Sartani	Statine	Antagonisti dei recettori alfa adrenergici	Bifosfonati	Serotoninergici
Valle d'Aosta		x				x	x			
Liguria	x			x	x			x		x
Toscana		x		x	x	x	x	x		x
Marche		x		x	x	x	x	x		x
Lazio	x		x	x	x	x	x		x	x
Abruzzo	x	x				x				
Molise	x	x			x	x	x			
Campania	x				x	x				
Puglia	x	x								
Basilicata		x			x	x	x			
Calabria	x	x			x	x	x			
Sicilia	x	x			x	x	x	x		x
Sardegna	x				x	x	x			x

La tabella non include iniziative locali di governo attuate nell'ambito degli accordi / patti locali con i Medici di Medicina Generale in applicazione dell'Accordo Collettivo Nazionale e degli eventuali Accordi Integrativi Regionali. In Liguria il prezzo di riferimento su Inibitori di Pompa Protonica (IPP) è stato abolito a Settembre 2008. Si segnala anche che la Regione Lombardia, con DGR 937/2010 e seguenti, ha definito obiettivi complessivi per le ASL di incidenza di prescrizioni di farmaci a brevetto scaduto. Regione Toscana ha formalizzato dal 2010 in poi linee di indirizzo sulla terapia farmacologica su diverse classe di farmaci.

**Tra le azioni regionali finalizzate ad evitare uno spostamento della prescrizione a favore di farmaci coperti da brevetto, sono state attuate politiche che hanno imposto quote prescrittive a favore di molecole genericate, accompagnate dalla definizione di livelli prescrittivi target per le specialità equivalenti di specifiche categorie terapeutiche.**

nell'ambito delle categorie a più elevato impatto di spesa e in cui fossero presenti molecole "genericate" (Inibitori di Pompa Protonica, farmaci attivi sul Sistema Renina Angiotensina, Statine, Serotoninergici), esplicitando anche i risparmi attesi regione per regione, nella cornice di un abbattimento di spesa a livello nazionale, richiesto dalla Legge 122/2010, di 600 milioni di Euro.

Alle politiche sul territorio, dove agisce il prezzo di riferimento, si sono affiancate iniziative in ambito ospedaliero (prontuari selettivi / gare in equivalenza terapeutica) e sulla continuità ospedale-territorio (terapie suggerite o consegnate alla dimissione del paziente), sempre finalizzate a prediligere farmaci *off-patent* (o, più generalmente, a prezzo più basso) nella stessa categoria terapeutica.

Il quadro delle azioni regionali (sulla medicina generale) è evidenziato in **Tabella 1**. Le categorie maggiormente interessate sono state gli Inibitori di Pompa Protonica, le sostanze ad azione sul Sistema Renina Angiotensina (Ace-inibitori e Sartani) e le Statine (**Tabella 1**).

Non è facile valutare l'impatto di tali provvedimenti sulla spesa, in quanto (i) non sono pubblici i dati specifici di consumo e spesa per molecola; (ii) esistono diversi fattori confondenti che possono nascondere o esaltare l'effetto di politiche di governo del comportamento prescrittivo, attraverso il sistema delle quote prescrittive.

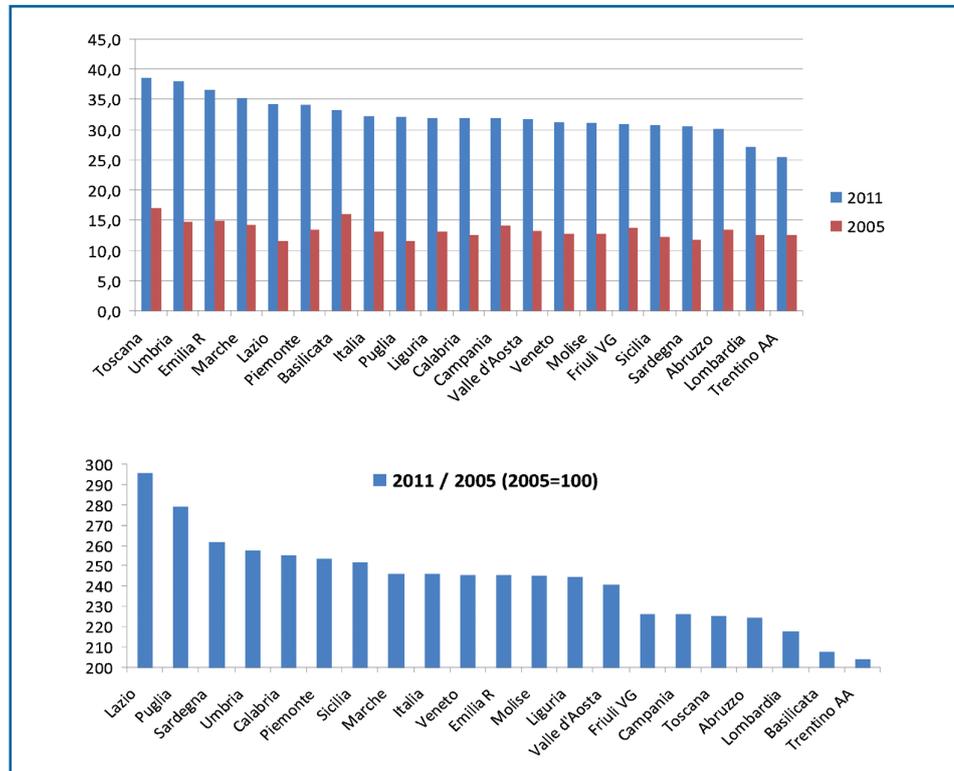
Le evidenze di letteratura internazionale [8] mostrano come incentivi finanziari collegati a budget di spesa abbiano portato i Medici di Medicina Generale ad incrementare la prescrizione di generici, con impatto però controverso sulla prescrizione di nuovi farmaci.

Mancano invece evidenze strutturate relative al contesto italiano. Un possibile indicatore di impatto complessivo è rappresentato dall'incidenza della spesa convenzionata per farmaci soggetti a prezzo di riferimento sul totale della spesa farmaceutica convenzionata a livello regionale (**Figura 2**). Tale incidenza è più elevata in quelle regioni (ad esempio, Toscana ed Emilia Romagna) che da diversi anni hanno investito sulle politiche di governo del mix prescrittivo, sia a livello regionale (soprattutto Toscana) che nell'ambito di accordi attuativi locali con i Medici di Medicina Generale (in particolare, Emilia Romagna). L'incremento più consistente si è però registrato in quelle regioni che hanno maggiormente investito in provvedimenti vincolanti sul mix prescrittivo (ad esempio, Regione Lazio).

Un recente studio [9] ha analizzato l'impatto di diverse azioni regionali di governo diretto o indiretto della domanda di farmaci (compartecipazioni fisse per

**Figura 2**

Incidenza della spesa per farmaci soggetti a prezzo di riferimento sulla spesa farmaceutica convenzionata netta: Anno 2005 e Anno 2011 (pannello A) e Variazione 2011-2005 (2005 = 100) (pannello B)  
 Fonte: Nostra elaborazione su dati OsMed (2011)



confezione/ricetta dispensata; applicazione del prezzo di riferimento per categoria terapeutica omogenea; adozione di target/quote prescrittive su categorie terapeutiche), controllando per altre politiche impattanti sulla spesa per farmaci prescritti dai Medici di Medicina Generale (es. adozione di particolari modalità distributive dei farmaci). Tale ricerca evidenzia come l'adozione di target regionali sul comportamento prescrittivo riduce la spesa pubblica, in termini comparativi (ovvero confrontando la spesa nelle regioni con target e senza target) del 4%, mentre il prezzo di riferimento, applicato solo sugli Inibitori di Pompa Protonica, non sembra avere avuto un impatto significativo sulla spesa complessiva. L'adozione di quote prescrittive sembra quindi avere sortito un certo effetto sulla spesa a carico del SSN.

## Conclusioni

Le evidenze mostrano un importante impatto dei cosiddetti farmaci (bio) equivalenti nel SSN. Le politiche di prezzo di riferimento hanno determinato una sensibile contrazione dei prezzi, intensificando quindi l'impatto generato dalla scadenza dei brevetti, senza che il prezzo di riferimento sulle molecole genericate abbia prodotto un rilevante effetto di spostamento del comportamento prescrittivo. La scelta di abbandonare il prezzo di riferimento per categoria terapeutica, con i suoi effetti potenzialmente distorsivi sul mercato e di potenziale incremento rilevante delle compartecipazioni alla spesa, sembra essere stata vincente. Le politiche di indirizzo al comportamento prescrittivo sembrano avere prodotto ulteriori risultati sulla spesa.

Esistono però quattro importanti criticità.

In termini generali, è auspicabile che i risparmi ottenuti dalla genericazione siano effettivamente utilizzati per finanziare farmaci innovativi. Questo è parzialmente avvenuto nell'ambito della definizione dei budget aziendali (previsti dalla Legge 222/2006), prevedendo la messa a disposizione per tali budget dei risparmi presunti dalla genericazione. Rimane però il fatto che il tetto sull'assistenza farmaceutica territoriale ha subito un'importante contrazione nel tempo (dal 14% all'11,35% sulle risorse sanitarie correnti), a fronte di un modesto incremento del tetto sulla spesa farmaceutica ospedaliera (dal 2,4% al 3,4%).

Il secondo elemento critico riguarda gli effetti concorrenti del prezzo di riferimento

**Le politiche di prezzo di riferimento hanno determinato una sensibile contrazione dei prezzi, intensificando l'impatto generato dalla scadenza dei brevetti, senza produrre un rilevante effetto di spostamento del comportamento prescrittivo.**

nel lungo periodo. Non vi sono evidenze al riguardo, ma il rischio prospettico è che non vi sia alcun incentivo da parte delle imprese ad abbassare il prezzo al di sotto del prezzo di riferimento e che, quindi, il prezzo di riferimento rappresenti una barriera all'ulteriore generazione di competizione di prezzo. Inoltre, le politiche si sono concentrate sulle azioni finalizzate ad evitare lo *shift* prescrittivo su molecole coperte da brevetto, piuttosto che a favorire il generico rispetto al prodotto di marca, essendo per il SSN indifferente dal punto di vista finanziario la prescrizione di un farmaco di marca o generico (addirittura nel passato era più oneroso il generico per la mancata applicazione dello sconto a carico delle farmacie aperte al pubblico).

Due sono invece i rischi collegati a logiche di quote prescrittive per i medici. Il primo rischio è che approcci di tipo *top-down* e, soprattutto, ispirati al solo contenimento della spesa farmaceutica, sortiscano effetti nel breve, ma nel lungo non generino una sensibilità e fidelizzazione dei medici ad obiettivi di appropriatezza. La seconda è insita nell'utilizzo sempre più diffuso di valutazioni comparative tra farmaci, basate essenzialmente sul prezzo unitario per dose definita giornaliera o per ciclo di terapia. Tale approccio è corretto se indirizzato ad una più efficiente allocazione delle risorse tra farmaci caratterizzati da efficacia e rischio sostanzialmente identici. L'uso del prezzo per dose definita giornaliera è invece critico se (i) tale dose non rispecchia quella effettivamente prescritta e, soprattutto, (ii) se i farmaci oggetto del confronto presentano importanti differenze nel profilo rischio-benefici, con impatti sulla salute dei pazienti e sulla spesa per altre prestazioni (collegate, ad esempio, al trattamento di effetti collaterali). In prospettiva, è quindi importante fare leva sulla politica delle quote prescrittive in una logica di appropriatezza e di governo della spesa (sanitaria) nel medio-lungo periodo, più che in quella di un contenimento della spesa (farmaceutica) nel breve.

## Bibliografia

- [1] OsMed (Aifa e ISS), Osservatorio sull'impiego dei Medicinali (2012). Il consumo dei farmaci in Italia. Roma. Il Pensiero Scientifico Editore (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/>; ultimo accesso 30 Novembre 2012).
- [2] Galizzi M, Ghislandi S, Miraldo M (2011), Effects of reference pricing in pharmaceutical markets: a review. *Pharmacoeconomics*. 29, 17-33.
- [3] Stargardt T (2010), The impact of reference pricing on switching behaviour and health care utilisation. *European Journal of Health Economics*. 11: 267-277.
- [4] Danzon PM, Ketcham JD (2004). Reference pricing of pharmaceuticals for Medicare: evidence from Germany, the Netherlands, and New Zealand, *Health Policy Research*; 7: 1-54.
- [5] Ghislandi S, Krulichova I, Garattini L (2005). Pharmaceutical policy in Italy: towards a structural change? *Health Policy*, 72, 53-73.
- [6] Garattini L, Ghislandi S (2007). Off-patent drugs in Italy: a short-sighted view? *European Journal of Health Economics*, 7, 79-83.
- [7] Ghislandi S, Armeni P, Jommi C (2012). The impact of generic reference pricing in Italy, a decade on. *European Journal of Health Economics*, 11/2012; DOI:10.1007/s10198-012-0442-3.
- [8] Sturm H, Austvoll-Dahlgren A, Aaserud M *et al* (2007), Pharmaceutical policies: effects of financial incentives for prescribers. *Cochrane Database Systematic Review*. Jul 18, 3.
- [9] Jommi C, Armeni P, De Luca C, *et al* (2011), Il governo regionale dell'assistenza farmaceutica e il suo impatto sulla spesa. In Anessi Pessina A, Cantù E, L'aziendalizzazione della sanità in Italia. Rapporto OASI 2010. Milano, Egea, pp. 259-296 ([www.cergas.unibocconi.it/](http://www.cergas.unibocconi.it/), ultimo accesso 30 Novembre 2012).

## Il punto di vista di ASSOGENERICI

Giorgio Foresti

Past President di Assogenerici

Polemiche e proteste sulla prescrizione per principio attivo non si placano. La novità certo è grossa e dovrebbe favorire l'uso dei generici, ma il motivo reale delle proteste non è questo e provo a spiegare il perché.

Come ha recentemente osservato anche il Ministro Balduzzi, la guerra ai generici è un fenomeno prettamente italiano. Su questo punto, come del resto su molti altri che non sono oggetto di quest'articolo, l'Italia rappresenta un'anomalia assoluta nel panorama internazionale dei Paesi occidentali, dove i generici sono stati introdotti, e hanno conquistato il mercato, senza clamori e senza guerre di religione. Per capire il perché questo succeda in Italia e non altrove è necessario ripercorrere la (breve) storia dell'industria farmaceutica e dei generici nel nostro Paese. Fino al 1978 in Italia non esisteva copertura brevettuale per i prodotti farmaceutici e questa situazione ha privilegiato l'imitazione e promosso lo sviluppo dei prodotti copia, rendendo possibile l'appropriazione da parte del produttore delle copie di tutti i vantaggi posseduti dal produttore della specialità, senza però aver sostenuti i costi della ricerca. Una gallina dalle uova d'oro, insomma, con la quale sono nate e hanno prosperato tutte le maggiori aziende farmaceutiche italiane. Ma anche un gigante con i piedi d'argilla, perché tutto il mondo intorno si stava sviluppando sul sistema brevettuale che oggi è finalmente in vigore anche in Italia. Nasce quindi in quegli anni la necessità di difendere un modello di business con tutti gli steccati anticoncorrenziali possibili. Nel 1991 viene introdotto il certificato complementare di protezione (CCP), per una durata massima consentita di 18 anni, grazie al quale in Italia i brevetti hanno potuto godere di una copertura complessiva pari a 38 anni. Da notare che solo nel 1993 viene istituito il CCP europeo che prevedeva una durata massima di 5 anni. Inutile dire che la normativa nazionale non si è mai adeguata a quella europea e che è stata inoltre completamente disattesa la norma, sempre del 1991, con la quale si prevedeva la pubblicazione di un bollettino periodico tramite il quale rendere noti "i medicinali per i quali è stato chiesto il rilascio o è stato rilasciato il certificato di protezione complementare e il relativo brevetto a cui è stato fatto riferimento per l'ottenimento di detto certificato". Il bollettino è stato pubblicato solo per pochi mesi e anche in quei pochi numeri pubblicati veniva resa nota solo la richiesta di protezione complementare, senza specificare se l'estensione era stata concessa e soprattutto per quale periodo. Con il risultato che le informazioni sulla scadenza dei brevetti erano note

solo ai possessori degli stessi! Tale modello di assoluta opacità ha resistito e prosperato fino ad anni recenti, quando sono scaduti anche gli ultimi certificati di protezione complementare e l'Italia si è allineata alla normativa europea. Ora, mentre tutti abbiamo ben presente che la Fiat ha costruito la sua fortuna sugli aiuti di Stato, e qualcuno si è preso anche la briga di andare a calcolare a quanto ammontano complessivamente tali aiuti, credo che nessuno abbia mai fatto il conto di quanti sussidi statali indiretti sono stati forniti all'industria farmaceutica nazionale, che ha prosperato sul sistema che ho descritto e di quanto esso sia costato alle casse del Servizio Sanitario Nazionale. Sistema che come abbiamo visto è durato più di trent'anni. Un sacco di tempo per pensare ad un modello di business alternativo, visto che sai in partenza che quello che hai impostato andrà ad esaurirsi! Logico sarebbe stato aspettarsi perciò che le nostre industrie, dopo essersi assicurate il periodo più lungo possibile di protezione e mentre prosperavano su modelli industriali parassitari, pensassero a investire parte dei loro ingenti proventi in ricerca, in modo tale da essere pronti ad affrontare la competizione vera quando inevitabilmente la gallina dalle uova d'oro si fosse esaurita. Purtroppo questo non è stato fatto, le nostre aziende non hanno investito in ricerca, non hanno prodotti nuovi da lanciare sul mercato ed è per tale motivo che la guerra al generico è diventata una questione di vita o di morte! Ma tutto era già scritto ben prima dell'arrivo dei generici e ora la prescrizione per principio attivo è solo la scusa perfetta per mascherare la mancanza storica di visione e di capacità di fare strategie industriali, da parte di una classe di imprenditori italiani che credeva, e forse crede ancora, di poter mantenere per sempre rendite di posizione non più sostenibili. Scarcando, nel miglior stile dell'imprenditoria italiana, le colpe su altri.

Ma purtroppo l'epoca delle vacche grasse è finita per tutti. Per le aziende che se vogliono sopravvivere devono cominciare a pensare in chiave strategica e adattare la loro realtà al mondo che cambia; per il SSN che non può più permettersi di sostenere le aziende, ma deve concentrarsi sulla sua missione esclusiva che è quella di occuparsi della salute dei cittadini; per lo Stato che deve sostenere le aziende, ponendosi al loro fianco come partner, per agevolare e cofinanziare la ricerca.

Concludo ricordando che, secondo una recente ricerca curata da Onda (Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna), una larga parte di chi ha problemi economici smette di curarsi piuttosto che prendere i generici. Nel contesto di crisi che viviamo ritengo che continuare la guerra ai generici è una vera azione criminale: chi sosterrà i maggiori costi di tutti coloro che smettono di curarsi per problemi economici piuttosto che curarsi con i generici?

## Il punto di vista di FEDERFARMA

Annarosa Racca

Presidente di Federfarma

In Italia la diffusione dei medicinali generici/equivalenti ha preso il via con il varo della legge 405/2001 che, all'articolo 7, ha introdotto l'obbligo per il farmacista, nel caso di prescrizione di medicinali a brevetto scaduto, di informare il cittadino dell'esistenza di medicinali equivalenti di prezzo inferiore a quello prescritto. Se il cittadino è d'accordo e il medico non ha indicato sulla ricetta la non sostituibilità, il farmacista sostituisce il farmaco con un equivalente inserito dall'AIFA nella corrispondente lista di trasparenza.

Per il SSN è indifferente se il cittadino ritira il medicinale di marca o il generico/equivalente, perché lo Stato rimborsa sempre la stessa cifra e l'eventuale differenza di prezzo tra specialità medicinale e farmaco equivalente di prezzo più basso è a carico del cittadino. Nella maggior parte dei casi, le specialità medicinali di marca hanno prezzo allineato o comunque di poco superiore a quello di rimborso.

Dal 2001 ad oggi – soprattutto grazie all'impegno delle farmacie che hanno contribuito in misura rilevante a diffondere una cultura del farmaco equivalente – l'incidenza dei medicinali a brevetto scaduto è costantemente aumentata. Nel dicembre 2012, i medicinali inseriti nelle liste di riferimento AIFA sono stati pari a oltre il 66% del totale delle confezioni erogate in regime di SSN per una spesa che ha superato il 46% del totale SSN. Anche i generici/equivalenti sono ormai una realtà consolidata, con una quota di mercato che, sempre nel dicembre 2012, ha raggiunto il 24% delle confezioni totali SSN e oltre il 13% della spesa.

Grazie all'impegno delle farmacie, quindi, l'Italia si è avvicinata all'Europa per quanto riguarda il ricorso a medicinali equivalenti, nonostante difficoltà e polemiche spesso strumentali.

La scelta del cittadino tra specialità ed equivalente infatti è spesso influenzata dai dubbi che vengono sollevati sull'efficacia dei medicinali generici/equivalenti, ma anche sulla legittimità della sostituzione da parte del farmacista. Alcuni sostengono infatti, spesso in modo strumentale, che non tutti i generici sono effettivamente equivalenti tra loro e che, quindi, deve essere il medico a scegliere qual è la marca più indicata per il paziente. In realtà, i generici sono utilizzati in tutti i Paesi sviluppati e non. In ospedale, ai pazienti vengono somministrati normalmente farmaci generici delle aziende produttrici che, di volta in volta, vincono le gare d'appalto. La sostituzione è prevista in tutti i Paesi europei e spesso anche incentivata, con l'obiettivo di favorire l'uso di medicina-

li di prezzo più basso e rendere così disponibili risorse per l'erogazione dei medicinali innovativi più costosi. Nel nostro Paese, peraltro, le condizioni di fornitura alle farmacie dei medicinali generici/equivalenti sono fissate per legge e sono, quindi, sostanzialmente analoghe per tutti i prodotti: per la farmacia è indifferente, dal punto di vista economico, dispensare un equivalente o un altro. Quello che è inaccettabile è il divieto assoluto di sostituire un equivalente con un altro di pari prezzo, che si vorrebbe imporre alla farmacia con emendamenti presentati di volta in volta a diversi disegni di legge (da ultimo il DDL di conversione del decreto sviluppo-bis).

Infatti, la sostituzione di un medicinale con un equivalente di pari prezzo, in molti casi, consente al cittadino di ottenere immediatamente il medicinale di cui ha bisogno, ritirando subito quello disponibile in farmacia, senza dover tornare dal medico per farsi cambiare la marca ovvero aspettare che la farmacia si rifornisca del medicinale della marca prescritta.

Per la farmacia è, comunque, improponibile gestire tutte le confezioni esistenti di farmaci equivalenti, tenendo conto che per ciascuna specialità di marca a brevetto scaduto esistono decine di equivalenti di ditte diverse: uno per tutti la nimesulide, per la quale sono in commercio 60 confezioni con il medesimo dosaggio e la medesima forma farmaceutica, considerate dall'AIFA "equivalenti", vale a dire perfettamente sovrapponibili. Di queste 60 confezioni, 25 hanno prezzo allineato a quello di rimborso.

Le farmacie sono consapevoli che, in alcuni casi (persone anziane, malati cronici o con difficoltà cognitive), consegnare al paziente una confezione diversa da quella a cui è abituato può indurre confusione o portare a errori. Sono quindi attente a dispensare, nei casi critici, sempre lo stesso medicinale, anche perché conoscono i propri clienti e sono in costante contatto con i medici di zona. Inoltre, le farmacie tengono in magazzino le marche di equivalenti più prescritte nel proprio territorio di riferimento: le polemiche sulla sostituzione non hanno, quindi, alcun fondamento.

Piuttosto, sarebbe necessario unire gli sforzi di tutti gli attori del sistema, per fare in modo che le risorse risparmiate con il ricorso a farmaci di uso consolidato siano utilizzate per finanziare la diffusione dei medicinali innovativi, favorendone una agevole disponibilità sul territorio attraverso la distribuzione in farmacia.

## Il punto di vista di FIMMG

Giacomo Milillo

Segretario nazionale della Federazione dei Medici di Medicina Generale

L'inserimento dei Farmaci Generici/Equivalenti nel Prontuario Farmaceutico Nazionale nel 1996 e la crescente scarsità di risorse economiche impatta in modo sempre più pressante sulle modalità prescrittive dei farmaci in Italia. Al di là delle specifiche problematiche dei Farmaci Equivalenti (loro produzione, Autorizzazione all'immissione in Commercio, distribuzione e dispensazione, assunzione), l'aspetto che più è stato, ed è anche oggi, oggetto di particolare attenzione è la Sostituibilità.

È chiaro come questi aspetti possano avere numerose ricadute sul "bene" salute del cittadino, ma anche dirette implicazioni sulla responsabilità del prescrittore e sul crescente carico burocratico, sia nella fase della prescrizione che in quella della dispensazione. Risulta evidente come il MMG sia eticamente tenuto a prescrivere ciò che, alla luce delle evidenze disponibili, sia oggettivamente utile all'assistito, in relazione al miglior rapporto rischio/beneficio, ai vincoli di bilancio ed al minor costo possibile sia per il SSN che per l'assistito stesso. È necessario sottolineare come la responsabilità prescrittiva ricada interamente sul (prescrittore) Medico di Medicina Generale, in relazione agli effetti che produce sul paziente, e come la prescrizione di un qualunque farmaco necessita il coinvolgimento convinto del paziente e non può essere centrata unicamente "sul risparmio". Il Medicinale, come ogni altro prodotto, racchiude valori simbolici che ne determinano l'accettabilità da parte del Medico e del Paziente, oltre ad entrare proprio nel rapporto Medico-Paziente.

In linea di principio il medicinale equivalente ha un ruolo fondamentale nel processo competitivo all'interno del mercato farmaceutico, anche italiano, introducendo prodotti di qualità, sicuri ed efficaci, capaci di produrre il risparmio di risorse economiche da dedicare alla fruibilità di farmaci innovativi. È doveroso ricordare come, a parità di Principio attivo, vi sono innumerevoli fattori che non consentono di considerare due prodotti uguali, ma solo simili. Gli studi di bioequivalenza si propongono di verificare l'assenza di una differenza clinicamente rilevante attraverso la stima di una differenza minima ammissibile, non scevra però da aspetti di criticità, potendo risultare in alcuni casi eccessivamente ampia. Questo aspetto dovrebbe essere tenuto in considerazione nel momento in cui si includono farmaci a brevetto scaduto nelle Liste di Trasparenza che, come da puntuale applicazione della normativa vigente, implica la loro automatica sostituibilità (interscambiabilità), poiché considerati da un

punto di vista giuridico equivalenti sia per efficacia che per sicurezza. D'altro canto alcune recenti raccomandazioni, da parte delle istituzioni regolatorie, circa la non sostituibilità per alcuni farmaci presenti nelle Liste di Trasparenza, ha creato non poche perplessità e difficoltà prescrittive. Tali discrasie, accentuate per farmaci di rilievo con efficacia terapeutica estremamente ristretta (quali ad esempio gli antirigetto o i farmaci neurologici) hanno fatto emergere un disallineamento tra il contenuto della norma ed i presupposti scientifici ad essa sottintesa ormai superati dalle recenti evidenze in tema di bioequivalenza e modalità d'azione dei farmaci. Esistono poi criticità che riguardano specificamente il paziente: frequentemente i farmaci possono essere scambiati con altri per la somiglianza grafica della confezione e/o fonetica del nome; questa circostanza può indurre facilmente ad errori in terapia farmacologica, specie nei soggetti fragili. Inoltre, per alcuni pazienti, la possibile e ripetuta sostituzione di un farmaco, inizialmente somministrato, può risultare complessa soprattutto se sono coinvolti farmaci di uso cronico, di scarsa maneggevolezza e a stretto indice terapeutico, come gli antiepilettici, gli antiaritmici, gli anticoagulanti; per i quali piccole variazioni di biodisponibilità (dall'originatore al generico o viceversa, e da generico a generico) possono comportare sensibili variazioni di efficacia e di tollerabilità con conseguenti gravi rischi per la salute. I continui mutamenti delle condizioni di accesso alla terapia (nuovi prezzi, nuovo Prontuario, regole diverse di compartecipazione alla spesa, difficoltà nel reperimento del farmaco generico prescritto), creano disorientamento nel cittadino, che invece ha necessità di maggiori informazioni e garanzie che li confortino nelle aspettative di salute e di sicurezza. La sostituzione dei farmaci, in particolari situazioni, può comportare dunque alcune criticità; questo si verifica prevalentemente nei pazienti fragili o politrattati. Infine, anche nel tema della "sostituibilità" o "non sostituibilità" il Medico mantiene le sue responsabilità, e questo in relazione non solo alla sostituibilità di un *brand* con un generico, di un generico con un *brand*, ma anche tra generici. La decisione del medico curante di non avallare la sostituibilità potrebbe essere dettata dalla conoscenza di situazioni cliniche peculiari del singolo paziente, sia in relazione alla efficacia terapeutica nel soggetto, sia in relazione ad eventuali controindicazioni specifiche, ma anche ad evidenti ed importanti difficoltà di compliance da parte del paziente o della "famiglia".

## Il punto di vista di FOFI

Andrea Mandelli

Presidente della Federazione degli Ordini dei Farmacisti Italiani

L'ingresso del generico nella realtà italiana risale ormai a più di dieci anni orsono e, per la verità, è coinciso con una serie di altre misure, contenute nella medesima legge 405 del 2001, che hanno profondamente modificato l'assetto del Servizio farmaceutico italiano, a cominciare dall'introduzione della distribuzione ausiliaria (diretta e per conto). In effetti, non si tratta di una circostanza casuale: tutte le misure contenute in quella legge andavano lette come il primo segnale dell'impossibilità per il Servizio sanitario nazionale di sostenere ancora la spesa dell'assistenza farmaceutica territoriale così come strutturata fino a quel momento. Di qui la scelta di puntare, da una parte, su farmaci meno costosi e, dall'altra, su una forma di distribuzione ritenuta meno onerosa per i farmaci innovativi e di costo più elevato. L'introduzione dei medicinali equivalenti veniva accompagnata da una disposizione che fa obbligo al farmacista di proporre la sostituzione della specialità con il suo equivalente al paziente sempre che il medico prescrittore non abbia indicato la non sostituibilità del farmaco.

A più di un decennio di distanza dal suo esordio, è facile constatare che il farmaco generico non ha raggiunto in Italia gli obiettivi sperati dal legislatore e dall'industria. Bastano poche cifre, fornite dalla *European Generic Association*, a renderne conto: nel 2010 i generici rappresentavano, in volumi, l'83% del mercato britannico, il 75% di quello statunitense, il 64% di quello tedesco e il 36% di quello francese, mentre in Italia solo il 14%. Una situazione radicalmente differente, dunque, al di là del giudizio che se ne voglia dare. Difficile dire che cosa non ha funzionato nel caso italiano: non certo il ruolo che la Legge aveva identificato per il farmacista. Lo stesso Garante della concorrenza e del mercato, di solito avaro di complimenti verso il servizio farmaceutico, nell'ambito della sua indagine sugli Ordini professionali aveva giudicato degna di menzione l'opera dei farmacisti nel proporre al cittadino il farmaco equivalente.

Si è molto parlato, in larga misura a ragione, di motivazioni culturali, per il pubblico ma anche per gli stessi medici. In effetti, soprattutto nelle fasi iniziali, si scontava la mancata conoscenza da parte del paziente del concetto stesso di medicinale generico o equivalente e, di conseguenza, una sua diffidenza nei confronti del nuovo prodotto. Va però sottolineato, a mio avviso, che ad alimentare questa diffidenza contribuirono anche metafore e definizioni colloquiali, troppo spesso usate anche dai professionisti, che rimandavano al "discount", al "low cost" e ad altri concetti del mass market segnati dall'equazione "minor costo=minore qualità". Probabilmente, quindi, aver insistito sui vantaggi economici del farmaco equi-

valente ha fatto sì che passassero in secondo piano altri aspetti positivi che, per la loro intrinseca complessità, avrebbero richiesto da parte del decisore sanitario un maggiore impegno nella comunicazione al pubblico e al medico. A cominciare dalla *vexata quaestio* della bioequivalenza. Per anni si è sentito dire, anche da medici, che nel farmaco equivalente "poteva esserci un 20% in più o in meno di principio attivo", tanto per citare l'errore più frequente. Probabilmente, però, si è anche ecceduto nel senso opposto, cioè non chiarendo a sufficienza che potevano esistere situazioni, per esempio farmaci a ridotto indice terapeutico come gli antiepilettici, nei quali lo switch dalla specialità usata dal paziente a un farmaco generico poteva presentare delle difficoltà. La distinzione, insomma, tra terapia cronica e uso in acuto, tra pazienti *naive* per una certa terapia e pazienti in trattamento è stata forse sottovalutata nel suo possibile impatto presso medici e pazienti. Nel caso degli antiepilettici, per esempio, negli Stati Uniti il problema è stato affrontato da tempo, sviscerato nelle sue implicazioni per giungere, da parte della comunità scientifica, quanto meno a una serie di conclusioni provvisorie capaci di guidare la scelta del medico, come ben documenta una recente review sul tema [1]. Del resto, nemmeno nei Paesi anglosassoni, al di là dei dati di mercato, la diffusione dell'equivalente va di pari passo con la disponibilità del singolo a scegliere d'acchito il generico: un recentissimo studio condotto in un campione di donne statunitensi riporta che il 97.6% sa della maggiore economicità e del migliore rapporto costo/valore degli equivalenti, ma solo il 43% ha dichiarato di sceglierli spontaneamente [2]. L'aspetto culturale, quindi è importante ma non risolve tutto e servono anche altre azioni di supporto se si intende portare al livello europeo la diffusione del generico in Italia. Per esempio, far sì che alla dimissione ospedaliera al paziente vengano prescritti equivalenti, operazione che, si sostiene in un recente studio francese, potrebbe contribuire a migliorare la conoscenza dei principi attivi [3]. Soprattutto, come farmacista, ritengo che la stessa sostituzione in farmacia, che è una pratica universalmente diffusa, debba essere affrontata come una prestazione professionale importante. Nei Paesi in cui vengono riconosciute le prestazioni della *pharmaceutical care*, come la Svizzera, l'introduzione del farmaco equivalente avviene sulla base di flow chart e strumenti strutturati, che permettono di declinare sulle conoscenze e le situazioni individuali il passaggio al nuovo farmaco [1]. La strada per un uso corretto del generico, a mio avviso, passa inevitabilmente da un approccio basato sulla professionalità.

- [1] Keenum AJ, Devoe JE, Chisolm DJ, Wallace LS. Generic medications for you, but brand-name medications for me. *Res Social Adm Pharm.* 2012 Feb 21. [Epub ahead of print]
- [2] Shaw SJ, Hartman, AL. The Controversy over Generic Antiepileptic Drugs. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2010;15:81-93
- [3] Chu C et al. Generic drug prescriptions following hospital discharge: a prospective study in France. *J Intern Med.* 2011 Oct;22(5):e45-9.

## Il punto di vista della SIF

Francesco Rossi\*

Presidente eletto della Società Italiana di Farmacologia  
\*con il contributo di Liberata Sportiello  
e di Elisabetta Parretta

Più volte, la Società Italiana di Farmacologia ha espresso il proprio parere in merito ai vantaggi nell'utilizzo dei farmaci equivalenti sia per la riduzione dei prezzi dei farmaci a brevetto scaduto sia perché tale risparmio libererebbe risorse, che potrebbero essere utilizzate per rendere più disponibili i farmaci innovativi, senza rinunciare a terapie ormai consolidate. Non ripeteremo quanto già detto dalla SIF nel suo *position paper* nel 2010 né quanto apparso in precedenza sui Quaderni della SIF [1,2]. Tenteremo, nel poco spazio a disposizione, di porre in risalto problemi nuovi o rimasti irrisolti: l'interscambiabilità, l'incertezza dell'"intervallo accettabile" di bioequivalenza e la equivalenza terapeutica di classe. Ricordiamo che, secondo la *Legge. n. 425 dell'8/8/1996*, un **farmaco equivalente** è un medicinale non più protetto da brevetto. Esso contiene lo stesso principio attivo e lo stesso dosaggio di quello con marchio (*farmaco originator*), ma può differire ad esempio per eccipienti, forma o procedura di fabbricazione. L'uso che si è fatto, ad oggi, dei farmaci equivalenti permette di evidenziarne un loro grosso limite, ossia la validità dell'**interscambiabilità** sia tra il farmaco di marca e il corrispettivo equivalente sia tra un suo equivalente e l'altro [3]. Tale limite nasce anche dalle modalità di approvazione dei farmaci equivalenti. Infatti, la procedura di approvazione di tali farmaci è più semplice e rapida rispetto a quella dei farmaci con marchio e si basa sulla dimostrazione di requisiti di qualità e di bioequivalenza con la specialità *originator*. Tale procedura non garantisce, invero, che due o più equivalenti dello stesso farmaco di marca siano tra loro realmente bioequivalenti, poiché l'intervallo di bioequivalenza potrebbe risultare al di là del limite prefissato, pur essendo risultato per entrambi nei limiti di tale *range* rispetto all'*originator*. Pertanto, dovrebbe essere necessario limitare la possibilità di interscambiare gli equivalenti di uno stesso farmaco *originator* tra loro, ma questa prassi si verifica, invece, molto di frequente nelle farmacie. Alla luce di ciò, accertata la qualità del prodotto, sarebbe necessario che esso non sia continuamente sostituito con altri per avere il vantaggio di utilizzare un farmaco con lo stesso principio attivo, ma ad un prezzo più basso rispetto all'*originator*.

Un altro aspetto importante da tenere in considerazione riguarda l'effetto che ha la sostituzione con il farmaco equivalente sul paziente. Una recente indagine condotta in Svezia [4] ha evidenziato che, secondo la categoria dei farmacisti, i pazienti potrebbero aderire meno alla terapia farmacologica in caso di sostituzione con l'equi-

valente; tuttavia, se il medico prescrittore informasse il paziente di tale sostituzione all'atto della dispensazione in farmacia, l'approccio del paziente sarebbe sicuramente migliore. Inoltre, differenze nel nome del prodotto, nel colore e nella forma delle confezioni creano spesso ansia e confusione nel paziente. È, quindi, responsabilità di molti attori coinvolti, come le autorità competenti, le università e gli operatori sanitari, cercare di minimizzare le conseguenze derivanti dalla sostituzione con gli equivalenti.

Negli Stati Uniti, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha cercato di arginare questo problema stilando un elenco di tutte le molecole a brevetto scaduto e della loro sostituibilità con i corrispondenti farmaci equivalenti, insieme ad altre informazioni relative a eccipienti, parametri di bioequivalenza, nome della ditta farmaceutica, ecc. Tale elenco, denominato *Orange Book*, è aggiornato periodicamente. In Italia questo elenco ancora non esiste e la sua implementazione potrebbe rappresentare una buona linea guida per la sostituibilità di un farmaco. Un'altra problematica emersa, in questi ultimi anni, riguarda la scelta dell'**intervallo accettabile** (80-125%) di bioequivalenza per qualsiasi categoria terapeutica. La scelta di tale intervallo può ritenersi idonea per quei farmaci che hanno un ampio margine di maneggevolezza e che, pertanto, risultano efficaci e sicuri anche al limite di tale *range*, mentre potrebbe essere non appropriata per quei farmaci che sono caratterizzati da un *range* molto stretto (es. anticoagulanti, digitalici, teofilline, anti-epilettici, ecc). Sarebbe, quindi, importante, aprire un dibattito al fine di definire o meno intervalli di bioequivalenza differenti a seconda del principio attivo preso in considerazione. È giusto fare presente che il Governo ha approvato una legge che fornisce nuove indicazioni sulla prescrizione da parte dei medici. Comunque, il continuo variare tra un prodotto e l'altro può ridurre la validità della terapia. Ciò è dimostrato dalle continue "lamentele", purtroppo solo verbali, della classe medica relative all'inefficacia terapeutica di molti farmaci equivalenti. Inoltre, poiché il fallimento terapeutico è ritenuto, a tutti gli effetti, una reazione avversa, sarà necessario implementare meglio e con più impegno il monitoraggio degli eventi avversi dei farmaci equivalenti. Tale monitoraggio deve essere eseguito, innanzitutto, da parte delle Autorità competenti, le quali devono avvalersi della collaborazione di tutti gli operatori sanitari nella segnalazione di tali eventi. Oggi, nel campo della Farmacovigilanza sono in atto grandi cambiamenti soprattutto dal punto di vista regolatorio. Con l'introduzione della nuova normativa europea [5,6], nel luglio di quest'anno, tutti gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare ogni evento avverso a farmaci e, quindi, è offerta ai medici una grande possibilità, ossia quella di fare emergere anche eventuali problemi correlati all'uso dei farmaci equivalenti, compresi quelli relativi al fallimento terapeutico.

Invero, attualmente, il problema è ben più ampio, poiché non si parla più solamente di farmaci equivalenti rispetto a quelli con marchio, ma anche di **equivalen-**

**za terapeutica di classe.** Si parla di classi terapeutiche omogenee quando gruppi di molecole presentano uguali indicazioni d'uso e quando il loro meccanismo d'azione, l'efficacia e i rischi sono sostanzialmente sovrapponibili. Si definiscono, a livello europeo, anche "jumbo class". Tali categorie non tengono, però, conto dell'eventuale presenza di farmaci equivalenti. Le "jumbo class" coprono, attualmente, un'ampia quota di mercato (es. statine, IPP, ecc.) e trovano applicazione per la negoziazione dei farmaci, nelle procedure di prezzo e rimborso e nelle attività ospedaliere di acquisto. Solo in alcuni paesi europei hanno, tuttavia, trovato applicazione, come nelle procedure di acquisto in Danimarca e Olanda e nelle procedure di prezzo in Germania, Olanda e Ungheria [7]. Tuttavia, l'equivalenza terapeutica di classe non significa sempre interscambiabilità. Una sostituzione non corretta della molecola può avere, infatti, come si è detto, grosse ripercussioni sui pazienti, che potrebbero essere non adeguatamente trattati. Pertanto, obbligo delle Autorità competenti sarebbe quello di stabilire, attraverso un Tavolo Tecnico *ad hoc*, con il supporto in particolare di clinici e farmacologi, i criteri di equivalenza terapeutica nell'ambito di ciascuna classe, senza tralasciare possibili implicazioni legali.

- [1] Quaderni della SIF. Il farmaco generico e/o equivalente in Italia. ANNO IV n. 16 – Dicembre 2008.
- [2] Quaderni della SIF. Farmaci Equivalenti - Position Paper della Società Italiana di Farmacologia. ANNO VII n. 25 – Marzo 2011.
- [3] Chen ML, et al. Harmonization of regulatory approaches for evaluating therapeutic equivalence and interchangeability of multi-source drug products: workshop summary report. *Eur J Pharm Sci.* 2011; 44(4):506-13
- [4] Olsson E, Källemark Sporrang S. Pharmacists' experiences and attitudes regarding generic drugs and generic substitution: two sides of the coin. *Int J Pharm Pract.* 2012; 20(6):377-83.
- [5] Regulation (EU) 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010.
- [6] Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010.
- [7] Garattini L, Cornago D, De Compagni P. Pricing and reimbursement of in-patent drugs in seven European countries: A comparative analysis. *Health Policy* 2007; 82:330-339.

## Il punto di vista della SIFO

Laura Fabrizio\*

Presidente della Società Italiana di  
Farmacia Ospedaliera

\*con il contributo di Silvia Adami e di Piera Polidori

La definizione di medicinale equivalente è stata introdotta in Italia con la legge 149 del 26 Luglio 2005 per identificare un farmaco che contiene la stessa quantità di principio attivo e presenta la stessa biodisponibilità di una specialità medicinale il cui brevetto sia scaduto, affermando, quindi, l'equivalenza terapeutica del farmaco generico rispetto al farmaco originatore. SIFO è favorevole all'impiego dei farmaci equivalenti in quanto per ottenere l'AIC da parte dell'autorità regolatoria detti farmaci devono soddisfare gli stessi rigorosi standard di qualità del medicinale *originator* e la loro efficacia e sicurezza sono documentate dall'uso consolidato.

L'introduzione degli equivalenti ha portato a risultati importanti dal punto di vista del contenimento della spesa farmaceutica in quanto gli equivalenti consentono di liberare risorse indispensabili per garantire una sempre maggiore possibilità di accesso ai farmaci innovativi, qualora non siano disponibili alternative terapeutiche. Ovviamente esistono delle criticità, prima fra tutte il problema della sostituibilità. Come già noto, i test di bioequivalenza vengono effettuati fra il singolo generico e il farmaco originatore e questa valutazione non garantisce che più generici dello stesso principio attivo siano tra loro bioequivalenti. Questo fenomeno (definito "Bio-cree") ha sicuramente una rilevanza maggiore per le formulazioni a rilascio modificato e per medicinali a basso indice terapeutico quali Immunosoppressori, Antiblastici e Antiepilettici, per i quali si possono verificare tossicità da accumulo.

Tale problematica è molto sentita in ospedale in quanto nei Prontuari Terapeutici Ospedalieri (PTO) è quasi sempre presente una sola specialità medicinale o un solo generico per ciascun principio attivo/formulazione/dosaggio ed emergono difficoltà nel momento in cui un paziente ricoverato assume, da terapia domiciliare, un medicinale a basso indice terapeutico (es. Keppra® o Topamax®) che però non risulta disponibile in confezione ospedaliera. Tra l'altro, per quanto riguarda gli antiepilettici sopra citati, AIFA nella comunicazione relativa all'inserimento nella lista di trasparenza di specialità medicinali contenenti levetiracetam e topiramato ha espressamente raccomandato, per i pazienti con significativi miglioramenti in termini di frequenza o tipologia delle crisi, la non sostituibilità del farmaco assunto. Tale comunicazione ha, ovviamente, avuto delle forti ripercussioni sia in ospedale ma anche sul territorio, in quanto le Regioni non sono tenute a farsi carico della differenza fra il prezzo del farmaco prescritto e il prezzo

di riferimento, differenza che sarà quindi, salvo alcune eccezioni, a carico dell'assistito.

Un'altra criticità emersa in maniera evidente in seguito alla genericazione del clopidogrel è rappresentata dalla non uniformità delle indicazioni terapeutiche, in quanto alcuni generici non presentavano in scheda tecnica tutte le indicazioni della specialità medicinale, per cui questo aspetto deve essere considerato con attenzione prima di effettuare qualsiasi prescrizione/sostituzione di terapia domiciliare.

Secondo SIFO è auspicabile che siano condotti studi di bioequivalenza tra diversi generici e che sia disponibile, quindi, uno strumento analogo all'Orange Book pubblicato dalla FDA, nel quale vengono elencati i farmaci che sono bioequivalenti, intercambiabili e sostituibili indifferentemente tra di loro. Del resto, le aziende farmaceutiche produttrici di generici sono tante e non è possibile gestire, in ospedale, tutte le diverse confezioni disponibili sul mercato per assicurare ad un paziente cronico la prosecuzione della terapia assunta al proprio domicilio. Un'ultima criticità da segnalare è il cosiddetto "effetto mix" ovvero la tendenza dei medici di modificare le prescrizioni dal farmaco il cui brevetto sia scaduto, a vantaggio di alternative terapeutiche presenti nell'ambito della stessa categoria terapeutica omogenea ancora coperte da brevetto. Una possibile soluzione a questa criticità potrà essere l'art. 11 della Legge n. 189 dell'8/11/2012, secondo cui in sede di revisione straordinaria e, successivamente, in sede di periodico aggiornamento del Prontuario Farmaceutico Nazionale, i medicinali equivalenti ai medicinali di cui è in scadenza il brevetto o il certificato di protezione complementare, non possono essere classificati come farmaci a carico del Servizio sanitario nazionale con decorrenza anteriore alla data di scadenza del brevetto o del certificato di protezione complementare.

Va riconosciuto che, rispetto al passato, nei PTO è attualmente presente un numero maggiore di farmaci generici. È molto importante, specialmente nelle realtà in cui non sono presenti gare regionali o gare di area vasta, tenere in considerazione che la prescrizione ospedaliera influenza notevolmente la prescrizione sul territorio e che quindi è necessario prevedere nei capitolati di gara, laddove non sono presenti gare di bacino, l'attribuzione di un punteggio al parametro "prezzo sul territorio" o, comunque, un'opzione che eviti che la prosecuzione della terapia iniziata in ospedale con un medicinale aggiudicato ad un prezzo molto basso rispetto a quello sul territorio, possa far incrementare la spesa farmaceutica. Considerato l'attuale scenario economico italiano/europeo appare indispensabile includere tra i criteri di scelta delle terapie farmacologiche, oltre ad appropriatezza, qualità e sicurezza, anche sostenibilità ed economicità.

## Il punto di vista della SIMG

Claudio Cricelli

Presidente della Società Italiana di Medicina Generale

Il tema dell'allargamento della prescrizione dei farmaci equivalenti dovrebbe a mio parere una volta e per tutte essere suddiviso nei suoi molteplici separati elementi, chiarendo con estrema chiarezza gli argomenti per i quali i medici non dovrebbero essere coinvolti e che dovrebbero al contrario essere chiariti dall'autorità economica e sanitaria del Paese.

### 1. Il tema della qualità delle produzioni

La qualità dei generici è davvero inferiore a quella dei *brand*?

Sappiamo come il mercato dei generici sia in realtà suddiviso in Italia tra pochi produttori. Anche a livello internazionale le *Big Generics Pharma* sono molto poche. Mi chiedo perché multinazionali di dimensioni gigantesche che producono spesso i farmaci per conto dei produttori di *brand*, oppure *Big Pharma* che sono anche proprietarie di aziende di generici, o genericisti italiani di proprietà di note aziende italiane o che hanno stretto accordi con esse dovrebbero disinteressarsi delle qualità delle produzioni.

La atorvastatina Rambaxy presumo non possa essere diversa dalla atorvastatina Pfizer.

Di tutto questo si occupi comunque l'AIFA segnalando anche chi produce, genericista o meno, farmaci non "di qualità" qualunque cosa questo voglia dire.

Non comprendo la difficoltà di eliminare i farmaci non adeguati -se ve ne sono- dalla registrazione.

### 2. La scadenza brevettuale

L'*off patent* è elemento fondamentale delle politiche industriali, privo di connotazioni scientifiche, legato agli accordi internazionali sulle durate e scadenze brevettuali. Esso fa riferimento alle legislazioni dei singoli paesi e più in generale degli organismi sovranazionali. Chi registra un farmaco, sa con molti anni di anticipo quando scadranno il relativo brevetto e inizierà la *price-competition*.

### 3. Il confronto e le scelte di tipo meramente normativo ed economico

Il tema della inevitabile e a mio parere inarrestabile aumento delle quote dei farmaci generici nasce da ragioni economiche e di sostenibilità del sistema e non mediche.

Le politiche globali del farmaco, generici inclusi, sono di esclusiva pertinenza dei produttori -*originators, branded off-patent* e generici *non branded*- e dell'autorità pubblica e non debbono strumentalmente impiegare gli operatori sanitari a sostegno di una o dell'altra posizione.

I medici non fanno la politica economica del paese o del comparto, ma sono operatori di salute e di cura e devono rivendicare la loro terzietà, con proposte avanzate di tipo clinico, legate ai risultati di trattamento, alla compliance, alla aderenza e persistenza di cura ed al buon uso del farmaco

#### 4. La sostituzione o il passaggio da un farmaco all'altro

Sono oggetto di sterminata letteratura e sono stati diffusamente affrontati in tutti i Paesi dove i generici sono in uso da decenni, incluse le grandi assicurazioni private americane, che peraltro fanno del controllo di qualità oltre che di quello di gestione – un fondamentale elemento di *Corporate Policy*.

La *World Medical Association* ha dichiarato al riguardo: *"... the physician should be assured by national regulatory authorities of the bioequivalence and the chemical and therapeutic equivalence of prescription drug products from multiple sources. This principle is also desirable in the case of single-source drug products. Quality assurance procedures should be in place to ensure their lot-to-lot bioequivalence and their chemical and therapeutic equivalence...."*

Il dibattito sulle equivalenze affidato a ragionamenti farmacologici va affrontato in termini regolatori ma senza farlo prevalere sui comportamenti clinici. Per intendersi vanno bene tutti i discorsi sulla bioequivalenza ma senza dimenticare che spesso somministriamo lo stesso farmaco agli stessi dosaggi a tutti i pazienti adulti, con poche eccezioni prescindendo spesso dal fatto che gli adulti italiani pesano tra 50 e 150 kg!

Inoltre tra il 5 e il 13% dei farmaci viene diviso in più parti (cpr divisibili!). Le differenze di peso tra le due/tre parti sono a volte superiori al 75%!

#### 5. Le domande che dobbiamo farci come medici sono in definitiva:

- Quale senso abbia affidare la soluzione di un tema a valenza quasi esclusivamente economica e regolatoria a norme e leggi che impattano solo sul medico e il paziente
- Perché riversare sui medici normative che li obbligano a ragionare di argomenti pretestuosi, a circonvolute norme di prescrizione, ricorrendo ad astruse argomentazioni sugli eccipienti, la superiorità di un prodotto sull'altro, l'equivalenza terapeutica etc.

Abbiamo avversato e personalmente dato con successo un contributo perché fosse mantenuta la prescrizione del nome commerciale oltreché del principio attivo e continuiamo ad essere contrari alla assoluta discrezionalità del farmacista nel sostituire i farmaci.

Fa parte della responsabilità clinica del medico prescrivere esattamente il farmaco che ritiene necessario, inclusa la scelta di prescrivere *brand*, generici o principi attivi. La capacità di governare i comportamenti del paziente sta in capo al singolo medico che se ne assume la responsabilità.

Medici con elevata capacità di valutazione degli outco-

me e di processo clinico, sono meno interessati ai dettagli del farmaco, potendo monitorizzare in dettaglio la condizione clinica del paziente con strumenti sofisticati. Medici con popolazioni anziane o con scolarità più bassa attuano strategie diverse da medici con popolazioni più giovani. Il case-mix è determinante per attuare strategie prescrittive differenziate e incomprensibili all'autorità sanitaria!

#### Cosa devono fare i medici

In questo Paese i nuovi farmaci impiegano anni ad entrare e ad essere prescrittibili, e poi sono sottoposti a tetti privi di qualunque rapporto con la realtà clinica. I medici sono un formidabile strumento di controllo dei percorsi clinici e possono garantire la appropriatezza clinica dell'uso dei nuovi farmaci essendo facilmente valutabili negli outcome di cura e nei valori economici.

Se l'innovazione sembra affidata ad aspettative dadastiche, futuristiche, cubistiche piuttosto che alla programmazione sanitaria ed alle evidenze cliniche ed al reale beneficio per il paziente, ebbene, noi medici cosa c'entriamo ?

Al contrario occorre stabilire il concetto **che le conoscenze sulle terapie e sui loro esiti sono ampiamente disponibili nei dati clinici raccolti dai medici e facilmente utilizzabili a fini di governo anche regolatorio del farmaco**, solo che nessuno sembra volerli adoperare. I medici possono dare contributi straordinari e finora trascurati al governo dell'efficacia clinica/spesa.

Dobbiamo rivendicare con forza il concetto che l'impiego delle risorse liberate dall'uso crescente degli equivalenti e dalle scadenze brevettuali sia utilizzato in maniera trasparente e senza trucchi per ampliare la gamma e l'impiego dei nuovi farmaci territoriali abolendo il famigerato Piano di prescrizione specialistica.

#### Concludendo

Noi riteniamo che questi argomenti vadano affrontati e risolti ciascuno secondo le proprie regole le responsabilità lasciando ai medici il compito di offrire la loro competenza e le conoscenze.

Riteniamo indispensabile affermare i seguenti diritti:

- dei medici di lavorare tranquillamente tutelando il paziente e dedicando il loro tempo alle buone cure e non alle alchimie prescrittive o alle querelle tra i produttori, le regioni, lo Stato e di essere attivamente coinvolti nel governo clinico
- dei generistici di avere il loro giusto mercato anche in Italia con norme chiare e consentendo la *Price Competition vera*.
- delle aziende tradizionali di poter sopravvivere senza ictus e raptus normativi repentini, e di veder riconosciuta l'introduzione di nuovi farmaci reinvestendo su di essi i benefici economici ed i risparmi conseguiti e sulla base delle evidenze scientifiche e cliniche.

Per far questo è ormai indispensabile un Piano Nazionale sul Farmaco che si occupi delle molte questioni non risolte di questo settore.

Elena Tragni, Manuela Casula

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

## Rapporto rischio-beneficio del trattamento dell'ipertensione nei pazienti anziani

Mukhtar O, Jackson SH

**Risk: benefit of treating high blood pressure in older adults**  
*Br J Clin Pharmacol 2013; 75: 36-44*

### RIASSUNTO

#### Introduzione

Gli anziani (soggetti con 65 anni o più) comprendono oltre il 15% della popolazione del Regno Unito e rappresentano una coorte sempre crescente. Dato l'aumento della prevalenza di ipertensione con l'avanzare dell'età, in questi soggetti è maggiore il conseguente rischio di danno d'organo e malattia cardiovascolare clinicamente significativa. Negli ultimi anni una serie di trial e di sotto-studi si sono concentrati sugli effetti del trattamento dell'ipertensione in particolare negli anziani e questa review degli studi più significativi si propone di analizzare i rischi e i benefici di tale approccio.

#### La patofisiologia dell'ipertensione nel paziente anziano

L'evidente aumento della pressione arteriosa (sistolica) osservata con l'invecchiamento si ritiene essere d'origine multifattoriale. Si pensa che le alterazioni fisiopatologiche nella parete media arteriosa possano rendere i vasi di grandi e medie dimensioni, in particolare l'aorta, meno dilatabili. A sua volta, l'aumentata rigidità arteriosa causa l'incremento della pressione arteriosa (PA) sistolica, l'aumento della domanda di ossigeno da parte del miocardio e una ridotta perfusione degli organi. L'avanzare dell'età è anche associato a una diminuzione dell'attività di renina e aldosterone plasmatici, probabilmente correlata alla nefrosclerosi nell'apparato juxtaglomerulare dipendente dall'età, con conseguente riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR), che potrebbe potenzialmente spiegare l'aumento del rischio di iperkaliemia in questo gruppo. Inoltre, si ipotizza che l'ipertensione osservata tra i più anziani possa essere in parte una conseguenza di un'alterata omeostasi renale. Con il calo della massa renale, in particolare a livello del-

**Tabella 1** Trial pre-HYVET

Trial Anno di pubblicazione	Numero di soggetti Età minima (anni) range (anni)	PAS/PAD (mmHg) come da criteri di inclusione	Intervento	Risultati
Veteran's Association (VA); 1967	143 uomini Età media: 51 Range: 30-73	NA/115-129	Idroclorotiazide + reserpina e idralazina vs. placebo	27 casi di complicanze derivate da ipertensione grave e 4 decessi nel gruppo placebo vs. 2 complicanze e nessun decesso nel gruppo attivo
Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP); 1979	10 940 uomini e donne Età media: 50,8 Range: 30-69	NA/>90	Diverse fasi di trattamento (trattamento in centri specialistici, terapia progressiva per raggiungere e mantenere gli obiettivi pressori) vs. trattamento standard	Riduzione del 17% della mortalità a 5 anni tra i due gruppi a favore della terapia progressiva (6,4 vs. 7,7%; p<0,01)
European Working Party on Hypertension in the Elderly (EWPHE); 1985	840 uomini e donne Età media: 72 Range: 60-97	150-239/90-119	25 mg idroclorotiazide e 50 mg triamterene (raddoppiando la dose, se necessario) vs. placebo	Riduzione significativa (-38%; p=0,036) nella mortalità cardiaca e riduzione non significativa nella mortalità cerebrovascolare (-32%; p=0,16) associati alla terapia attiva
Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP); 1991	4736 uomini e donne Età media: 71,6 Range: 60-	>160 /<90	12,5 mg clortalidone + atenololo 25 mg o reserpina 0,05 mg vs. placebo	36% (p=0,0003) riduzione dell'ictus (non fatale o fatale) tra i soggetti con terapia attiva
Medical Research Council (MRC) trial of treatment of hypertension in older adults; 1992	4396 uomini e donne Età media: 70,3 Range: 65-74	160-209/<115	Idroclorotiazide + amiloride vs. atenololo vs. placebo	L'uso dei diuretici era associato a una riduzione significativa del rischio di ictus (RR 0,31; IC 95% 0,03-0,51; p=0,04), eventi coronarici (RR 0,44; 0,21-0,60; p=0,0009) e tutti gli eventi cardiovascolari (RR 0,35; 0,17-0,49; p=0,0005) se confrontato a placebo. Tuttavia, atenololo non ha mostrato riduzioni significative degli end point nel confronto con placebo.
Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur); 1997	4695 uomini e donne Età media: 70,2 Range: 60-96	160-219/<95	Nitrendipina+ enalapril + idroclorotiazide vs. placebo	Riduzione del 42% (p=0,003) dell'ictus (non fatale o fatale) tra i soggetti con terapia attiva.

la corteccia renale, si osserva una riduzione del 20-25% del GFR dai 30 agli 85 anni.

### I benefici del trattamento antipertensivo nell'anziano

Anche se a maggior rischio di ipertensione arteriosa sistemica, del conseguente danno d'organo e di malattia cardiovascolare clinicamente significativa, le persone anziane sono state inizialmente trascurate negli studi clinici e quindi non vengono adeguatamente trattate, data la mancanza di evidenze su cui basare le ipotesi di terapia. Tuttavia dal 1960, con la pubblicazione dei primi importanti trial sull'ipertensione diastolica grave, vi è stato un progressivo tentativo di comprendere la fisiopatologia dell'ipertensione e di ampliare la base di conoscenze per il trattamento nei più anziani (**Tabella 1**).

### HYVET

Data la mancanza di dati per il trattamento dell'ipertensione tra i soggetti ottuagenari, nel 1994 è stato commissionato l'*HYpertension in the Very Elderly Trial* (HYVET). Uno studio pilota iniziale in aperto aveva reclutato 1283 pazienti di almeno 80 anni e provenienti da 10 diversi Paesi europei. Al contrario, lo studio HYVET era in doppio cieco, controllato con placebo, effettuato in 195 centri in 13 Paesi. Tutti i pazienti avevano una pressione sistolica costantemente nel range di 160-210 mmHg, non in trattamento, per un periodo di 2 mesi. Un emendamento al protocollo ha successivamente ampliato il range di pressione diastolica da 90 a <110 mmHg, permettendo così l'inserimento delle persone con ipertensione sistolica isolata. I soggetti sono stati assegnati a indapamide, un diuretico sulfonammidico non-tiazidico (rilascio prolungato, 1,5 mg) o a placebo. Se necessario, i ricercatori potevano aggiungere perindopril (2 mg o 4 mg) o placebo per raggiungere i target di pressione sistolica <150 mmHg e di pressione diastolica <80 mmHg. Dopo la seconda analisi *ad interim*, lo studio è stato interrotto precocemente. Il trattamento attivo riduceva la PA rispetto al placebo (-15 mmHg/-6 mmHg) e questo era associato ad una riduzione non significativa nell'end point primario, l'ictus (*hazard ratio* [HR] aggiustato 0,70; IC 95% 0,49-1,01;  $p=0,06$ ). Anche morbilità e mortalità cardiovascolare risultavano non significativamente ridotte (HR non aggiustato 0,77; 0,60-1,01;  $p=0,06$ ), mentre è stata osservata una riduzione statisticamente significativa nell'insufficienza cardiaca congestizia (HR non aggiustato 0,36; 0,22-0,58;  $p<0,001$ ). Tuttavia, parte integrante della decisione di interrompere in anticipo è stata determinata da una riduzione significativa inattesa osservata nell'incidenza di mortalità per qualsiasi causa (HR non aggiustato 0,79; 0,65-0,95;  $p=0,02$ ), con una buona tollerabilità del trattamento attivo. Infatti, l'eccesso di effetti avversi riportati con la terapia antipertensiva nei trial VA, SHEP, MRC e EWHPE contrasta con i dati del gruppo di lavoro HYVET. In questo caso è stato riscontrato un numero di eventi avversi gravi pari a 448 nel gruppo placebo e 358 nel gruppo di trattamento attivo ( $p=0,001$ ).

Questi risultati forniscono la prova definitiva che la terapia antipertensiva in soggetti con ipertensione grave ed età superiore agli 80 anni (l'età media dei partecipanti era 83 anni) è associata a beneficio, con riduzione della mortalità.

Tuttavia, non devono essere trascurati i limiti di questo trial. HYVET era basato su pazienti provenienti da Europa dell'Est e Cina, con meccanismi fisiopatologici responsabili dell'ipertensione potenzialmente diversi in queste popolazioni rispetto a quelle dell'Europa occidentale. Lo studio si è inoltre concentrato su soggetti in condizioni fisiche e mentali relativamente buone, nel tentativo di limitare il *drop-out*, rendendo il campione meno rappresentativo del contesto di vita reale. Inoltre, la maggior parte dei pazienti inclusi nello studio avevano ipertensione sistolica/diastolica (67,5%), rispetto all'ipertensione sistolica isolata (32,5%), suggerendo che i benefici osservati possano essere funzione di un particolare sottotipo di ipertensione. In aggiunta a questo, l'evidenza iniziale di un beneficio sulla mortalità ha portato a un follow-up di durata relativamente breve (mediana 1,8 anni). Perciò non è chiaro se tali benefici persistano o diminuiscano in un tempo più lungo.

### Conclusioni

Le evidenze per il trattamento dell'ipertensione tra i soggetti più anziani suggerisce chiaramente che i benefici superano i rischi. Tuttavia, la conoscenza degli effetti avversi associati all'uso della terapia antipertensiva negli anziani resta limitata. Inoltre, quando si inizia la terapia farmacologica, i medici devono tenere presente che le eventuali comorbilità, in particolare quelle che richiedono trattamento farmacologico, che potrebbero rappresentare determinanti o controindicazioni a particolari farmaci antipertensivi.

Dato che il numero degli anziani continua a crescere, dovrebbero essere intraprese ulteriori ricerche al fine di definire soglie di trattamento e obiettivi appropriati, confrontare l'efficacia di diversi regimi terapeutici per il raggiungimento di tali obiettivi e determinare l'efficacia relativa di tali regimi nel prevenire la mortalità e morbilità.

## Interazioni tra farmaci e prodotti erboristici o supplementi dietetici

Tsai HH, Lin HW, Simon Pickard A, et al.  
**Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review**  
*Int J Clin Pract 2012; 66:1056-78*

### RIASSUNTO

#### Contesto e scopo

Il mercato dei prodotti erboristici e integratori alimentari (*herbs and dietary supplements*, HDS) e i consumatori sono aumentati drammaticamente negli Stati Uniti nel corso degli ultimi decenni. Si stima che più del 50% dei pazienti affetti da malattie croniche o tumori usi sempre tali prodotti, e quasi un quinto dei pazienti assume prodotti HDS in concomitanza con farmaci di prescrizione. Nonostante questo ampio utilizzo, i rischi potenziali associati agli HDS in combinazione con altri farmaci sono scarsamente percepiti dagli utilizzatori. Poiché la maggior parte dei pazienti spesso non riporta al medico e allo specialista di aver assunto prodotti HDS, risulta necessaria una migliore comunicazione riguardante i rischi e i benefici di HDS al paziente e agli operatori sanitari.

#### Metodi e risultati

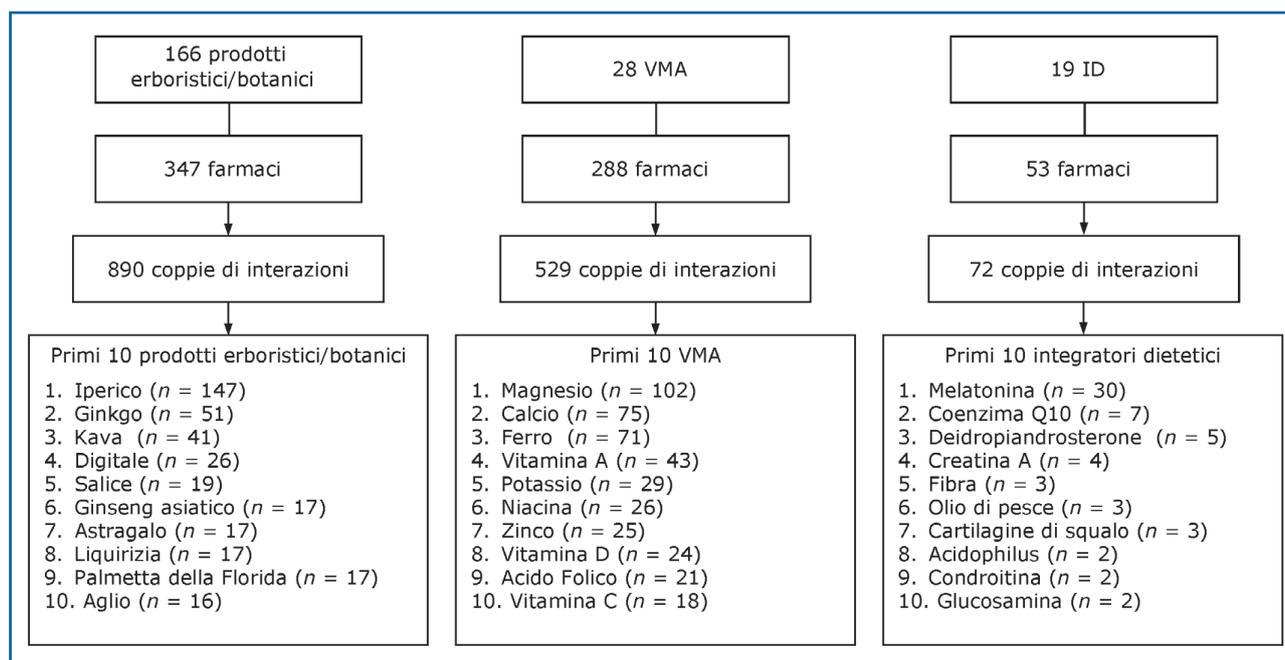
È stata condotta una revisione strutturata della letteratura su PubMed, EMBASE, Cochrane Library, letteratura terziaria e Internet. Sono stati analizzati 85 articoli di letteratura primaria, sei libri e due siti web per un totale di 1.491 coppie di interazioni HDS - farmaco, con il

coinvolgimento di 213 prodotti HDS e 509 farmaci. I prodotti HDS sono stati raggruppati in tre categorie: prodotti erboristici/botanici, vitamine/minerali/amminoacidi (VMA) e altri.

Tra tutte le interazioni considerate tra HDS e singoli farmaci, 166 differenti prodotti erboristici/botanici, 28 VMA e 19 altri integratori erano rispettivamente presenti in 890 coppie (59,7%), 529 coppie (35,5%) e 72 coppie (4,8%) delle interazioni documentate (**Figura 1**). La maggior parte di questi prodotti (n=100) è stata classificata come trattamento per il sistema nervoso centrale (SNC), seguita da quelli che influenzano il sistema cardiovascolare (n=90) e quindi da anti-infettivi sistemici (n=75). I farmaci che più hanno contribuito alle interazioni documentate con HDS erano warfarin, insulina, aspirina, ticlopidina e digossina. Non sorprende che warfarin fosse coinvolto in interazioni con più di 100 prodotti HDS.

Tra le 882 coppie di interazioni con meccanismi identificati, a 373 (42,3%) coppie sono stati attribuiti meccanismi farmacocinetici, che interessano le fasi di assorbimento, distribuzione, metabolismo o escrezione di HDS/farmaci. All'incirca il 40,1% di tutte le coppie di interazioni vedevano il coinvolgimento di meccanismi farmacodinamici e nell'8,5% delle coppie venivano chiamati in causa entrambi i meccanismi. Nessun meccanismo era identificabile per il rimanente 9,1% delle coppie.

Tra le 373 interazioni farmacocinetiche con HDS, 87 coppie erano associate a iperico (23,3%), mentre i supplementi di calcio sono stati coinvolti in 47 coppie (12,6%) e ferro in 42 coppie (11,3%). L'iperico si è dimostrato in grado di ridurre l'efficacia di alprazolam, amitriptilina, imatinib, midazolam, nifedipina e verapa-



**Figura 1** I prodotti erboristici e integratori hanno interazioni documentate con farmaci in ogni categoria. VMA, vitamine/minerali/aminoacidi; ID, integratori dietetici

mil attraverso il sistema del CYP (Citocromo P450) 3A4, e di abbassare i livelli plasmatici di fexofenadina e digossina attraverso il sistema della glicoproteina P (PgP). È stata dimostrata l'interazione tra alcuni farmaci (ad es. atorvastatina, ciclosporina, indinavir, nevirapina e simvastatina) e iperico mediata da entrambi i due suddetti meccanismi.

Tra le 354 interazioni farmacodinamiche, il 4,8% (17 coppie) coinvolgeva il kava. L'erba di S. Giovanni e il ginkgo erano entrambi coinvolti in 15 coppie (4,2%). Il rischio di effetti serotoninergici additivi era aumentato quando l'iperico veniva utilizzato in concomitanza con inibitori delle monoamine ossidasi (MAOI), inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) o farmaci a base di triptamina, causando sintomi quali ansia, vertigini, irrequietezza, nausea e vomito. Come risultato della loro attività farmacologica sul recettore GABA, l'assunzione concomitante di barbiturici o benzodiazepine e kava potrebbe produrre una sinergia nel causare eventi avversi sul SNC. Inoltre, kava potrebbe peggiorare gli effetti extrapiramidali associati all'utilizzo di droperidolo, aloperidolo, metoclopramide o risperidone a causa di un effetto sul sistema dopaminergico.

Tra le 507 coppie di interazioni identificate, il 69,4% è stato categorizzato come interazione moderata (secondo il livello di rilevanza clinica di MicroMedex®), il 17,2% come interazione maggiore, il 10,3% come interazione minore e il 3,1% era attribuibile a una controindicazione. Utilizzando il criterio di gravità NMCD® le interazioni sono state categorizzate come moderate (69,2%), maggiori (26,5%) e minori (4,3%). Circa 240 interazioni farmaco-HDS erano codificate molto gravi con ambedue i criteri. Su 390 coppie con classificazione di gravità in entrambi i database, nel 41,3% dei casi i risultati erano incompatibili. Ad esempio, la combinazione alfa-alfa (*Medicago sativa*) e warfarin era considerata come interazione minore in MicroMedex®, ma come interazione maggiore in NMCD®; la combinazione di iperico con quetiapina, quinidina, risperidone o sildenafil era riportata come maggiore in NMCD® mentre non era riportata in MicroMedex®.

Cinquantanove HDS su 152 report erano controindicati per l'uso in pazienti con specifici stati patologici. I report sono stati classificati in 19 stati patologici, includendo malattie gastrointestinali, disordini neurologici, patologie renali o genitourinarie, malattie neoplastiche, malattie al fegato/cistifellea/vie biliari e patologie cardiovascolari. I semi di lino (*Linum usitatissimum*), l'echinacea (*Echinacea purpurea*) e lo yohimbe (*Pausinystalia yohimbe*) presentavano il maggior numero di controindicazioni documentate. Per esempio, i semi di lino sono controindicati in presenza di disordini gastrointestinali come diarrea acuta o cronica, stenosi esofagea, malattia infiammatoria intestinale, ipertrigliceridemia e cancro prostatico. Echinacea è controindicata all'uso in pazienti con artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, leucosi, sclerosi multipla, tubercolosi e infezione da HIV. Yohimbe è controindicata in pazienti con ansia, bipolari-

simo, depressione, mania e schizofrenia così come ipertrofia prostatica benigna e patologie renali.

### Conclusioni

Sebbene le interazioni tra prodotti HDS e farmaci e le controindicazioni riguardavano principalmente un sottoinsieme relativamente piccolo di farmaci comunemente usati e di prodotti HDS, questa recensione fornisce evidenze preliminari per identificare pazienti, prodotti HDS e farmaci che sono più suscettibili alle interazioni HDS-farmaci. I risultati potrebbero favorire la comunicazione tra operatori sanitari e pazienti, prevenendo eventi avversi gravi e migliorando gli esiti delle terapie in relazione agli obiettivi.

## Diffusione e uso dell'HTA nelle politiche sanitarie

Ciani O, Tarricone R, Torbica A

**Diffusion and use of health technology assessment in policy making: what lessons for decentralised healthcare systems?**

*Health Policy 2012; 108:194-202*

### RIASSUNTO

#### Introduzione

Il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano è uno dei sistemi più decentrati, a partire dalla *devolution reform* approvata nel 2001. L'HTA si sta diffondendo come un importante strumento per i processi decisionali, sia a livello centrale che locale. Questo articolo ha voluto esaminare lo stato dei programmi di *Health Technology Assessment* (HTA) in Italia, con un focus sulle iniziative regionali e centrali, e discutere le conseguenze di una struttura multi-livello delle agenzie di HTA nei sistemi sanitari fortemente regionalizzati.

#### Storia dell'HTA in Italia

L'HTA è nata in Italia nel 1980, presso l'Istituto Superiore di Sanità, con la finalità di assicurare un utilizzo razionale delle tecnologie ad alto costo, tenendo in conto i problemi di sicurezza. Negli anni 1990, le attività di HTA si sono ampliate in maniera scoordinata, spesso senza una chiara fase di definizione delle priorità. Dal 2002, il Dipartimento della Sanità Pubblica ha dedicato sovvenzioni alle iniziative di HTA e alla promozione della multi-disciplinarietà nella valutazione delle tecnologie, ma è solo nel 2006 che il Piano Sanitario Nazionale ha definito l'HTA come una priorità necessaria per il Paese. A seguito di questo primo riconoscimento istituzionale, la Conferenza Permanente tra Stato e Regioni nel 2007 ha formalmente attribuito all'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Agenas) un ruolo specifico nella valutazione, adozione e gestione delle tecnologie. Più in dettaglio, ad Agenas è stato richiesto di sostenere, d'intesa con il Dipartimento della Sanità, le Regioni e le Province Autonome nella progettazione e nello sviluppo di iniziative di HTA a livello regionale e locale e di diffondere i risultati prodotti dall'HTA a livello centrale, al fine di incoraggiare le Regioni e le ASL ad adottare comportamenti coerenti. Il corpo centrale dovrebbe quindi essere un organismo di valutazione, produzione e diffusione di rapporti di HTA in tutto il Paese, ma anche un ufficio di coordinamento, per facilitare e collegare le Regioni nella creazione dei propri programmi di HTA.

Agenas ha finora prodotto e diffuso sei rapporti di HTA sui dispositivi impiantabili (ad es. protesi di anca e ginocchio), esami di *imaging* diagnostico (ad es. capsula *wireless* per endoscopia) e di laboratorio (ad es. test rapido per l'influenza), come pure su trattamenti alternativi per il cancro alla prostata (ad es. terapia ad ultrasuoni focalizzati ad alta intensità, o HIFU). Per stabilire, in collaborazione con il Dipartimento della Salute, le priorità

tra le lacune di valutazione individuate sono stati adottati criteri basati su epidemiologia, economia, disponibilità delle evidenze e bisogni delle parti interessate. Il documento che ha investito Agenas di nuova responsabilità sull'HTA ha suggerito di spingere il ruolo di coordinamento fino alla creazione di comitati permanenti e commissioni composte dei membri delle autorità sanitarie nazionale, regionali e locali. Di conseguenza, è stata lanciata nel 2010 una piattaforma istituzionale, chiamata RIHTA (ovvero Rete Italiana di HTA), composta da rappresentanti delle Regioni e delle Province autonome e dell'Agenzia stessa, che condividono *know-how*, esperienza e dati, nonché esigenze di valutazione e questioni politiche, al fine di produrre sistematicamente report di HTA.

Infine, dal 2009, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha iniziato a svolgere attività di HTA, come la valutazione di efficacia clinica, di costo-efficacia e analisi di impatto sul budget, di supporto alle decisioni di rimborso e all'elaborazione dei flussi di dati sul consumo di farmaci territoriale e ospedaliero. AIFA è anche membro di un'iniziativa congiunta della *European Commission on HTA and Relative effectiveness of drugs* (EUnetHTA JA).

#### Programmi regionali di HTA in Italia

Sono state selezionate le seguenti Regioni italiane: Calabria, Campania, Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Liguria, Lombardia, Puglia, Sicilia, Veneto. Le esperienze regionali di HTA includono programmi a medio termine, iniziati nel 2000, o iniziative più recenti, ancora in fase preliminare. Emilia Romagna, Veneto, Friuli Venezia Giulia appartengono al primo gruppo, in cui l'HTA ha già iniziato a informare o integrare le decisioni di politica sanitaria, il secondo gruppo comprende la Campania, la cui proposta di programma regionale HTA è stata rallentata da una situazione di instabilità finanziaria, e la Lombardia, che ha lanciato un nuovo programma di HTA all'inizio del 2010. In Sicilia, Calabria, Puglia e Liguria sono appena stati istituiti gli organismi che progettano la struttura e l'organizzazione dei programmi di HTA.

Per quanto riguarda le tecnologie da valutare, tutte le Regioni hanno concentrato la loro attenzione sulle nuove tecnologie, in quanto sono generalmente più costose e richiedono una risoluzione politica immediata. La volontà di adottare la definizione ampia di tecnologie sanitarie da sottoporre ad HTA (farmaci, dispositivi, procedure, percorsi clinici) è espressa dal programma VTS-HTA in Lombardia e dal cosiddetto "progetto Robinson" in Campania. In Emilia Romagna vi è una tradizione di valutazione delle tecnologie sanitarie diversa, con una maggiore attenzione sui dispositivi e sulle procedure. Date le competenze disponibili in Friuli Venezia Giulia, la REGIONE ha invece concentrato la propria attività su apparecchiature elettromedicali e sistemi informatici per la gestione dei dati sanitari. L'architettura organizzativa del programma di HTA in Veneto riflette ciò che è oggetto della HTA: farmaci, dispositivi medici, tecnologie ad alto costo sono valutati da commissioni diverse, che adottano differenti modalità operative, con diverse for-

me di applicazione dei risultati dell'HTA. Le Regioni con le esperienze più immature dichiarano una tendenza a promuovere la valutazione delle tecnologie che portano a "investimenti superiori a 250.000 €", o delle tecnologie più costose, in altre parole grandi apparecchiature di diagnostica medica (Calabria, Sicilia, Puglia). In Liguria, poche valutazioni di dispositivi medici sono state spontaneamente condotte in passato a livello locale o in ospedale, ma ora la tendenza è quella di valutare non solo le tecnologie più costose, ma anche quelle "rilevanti per il contesto regionale in termini di modificazione dei percorsi clinici dei pazienti".

In Veneto, Lombardia e Campania esistono principi formali per la definizione delle priorità per l'HTA. In Lombardia, ad esempio, è stato stabilito un organismo specifico (NVPCI) che si occupa di dare le priorità ai progetti futuri di HTA in considerazione di una serie di criteri tra cui: impatto della malattia, entità delle risorse, probabilità di ricadute positive con l'introduzione di linee guida, mancanza di prove o nuove prove che richiedano una revisione delle raccomandazioni precedenti, presenza di inappropriately nella pratica sanitaria. In Campania, i criteri espliciti comprendono, in aggiunta a quello finanziario, il potenziale miglioramento della qualità e dell'appropriatezza della prestazione dei servizi sanitari, il possesso del marchio CE per i dispositivi o la fase del processo di sviluppo delle tecnologie. In tutti gli altri casi, i criteri per la selezione dei candidati all'HTA sono essenzialmente la rilevanza finanziaria ed epidemiologica nel contesto regionale. Sono tuttavia impliciti, nonostante il fatto che una espressione chiara e completa delle norme adottate per identificare quali tecnologie valutare costituisca un elemento chiave per garantire la trasparenza di tutto il processo.

La comunicazione dei risultati di HTA e delle raccomandazioni deve essere appropriata per i diversi *stakeholder*. Per questo scopo, le Regioni italiane adottano soprattutto i loro siti web istituzionali. La Campania ha proposto di creare un gruppo dedicato alla diffusione dei risultati. La Regione Lombardia ha istituito un comitato tecnico per l'appropriatezza in medicina (TTAM) volto a sostenere la pubblica amministrazione regionale nell'attuazione delle raccomandazioni per l'uso di tecnologie costo-efficaci, ma anche per valutare criticamente quanto elaborato dagli esperti secondo la visione del sistema sanitario regionale.

Le parti interessate coinvolte nei programmi di HTA possono essere classificate come personale SSN, che lavora presso le sedi centrali (Agenas, AIFA, Direzione Generale del Ministero della salute, Commissione sui dispositivi medici) o personale regionale (Direzione Generale Regionale della Sanità) o entità esterne: rappresentanti del settore, università, gruppi di pazienti o società scientifiche. In Emilia Romagna, Veneto e Sicilia, ad esempio, alcuni progetti sono stati realizzati in collaborazione con associazioni od organizzazioni internazionali, come ad esempio EUnetHTA. I soggetti coinvolti nei programmi di HTA sono molto simili tra le Regioni. Tuttavia, il tipo

di impegno varia: ad esempio, l'Università è responsabile per la valutazione (in Campania) o la formazione (in Veneto); le aziende private possono fornire dati o informazioni, essere coinvolti in collaborazione pubblico-privato per condurre studi scientifici o progetti di ricerca (in Emilia Romagna, Veneto), discutere report di HTA e chiedere eventuali rivalutazioni (in Lombardia). Anche se l'intero processo trarrebbe beneficio se inglobasse la partecipazione della popolazione come parte fondamentale del processo di HTA, il coinvolgimento del pubblico e dei pazienti è ancora limitato, ad eccezione della Regione Lombardia.

#### **Uso dell'HTA nelle decisioni politiche**

Il legame tra la valutazione e il processo decisionale dovrebbe essere trasparente e ben definito. Da questo punto di vista, le esperienze sviluppate nelle nove Regioni italiane sono incomplete, o stanno ancora cercando di stabilire un solido legame tra il livello tecnico e quello politico. In Campania, ad esempio, il programma di HTA non include un chiaro collegamento tra le valutazioni e le decisioni dei politici. In Friuli Venezia Giulia, la decisione di acquisto nel settore sanitario è centralizzata a livello regionale e preceduta da una valutazione informale con il coinvolgimento di medici e rappresentanti delle aziende. Questa esperienza può essere solo parzialmente assimilata a un consolidato e chiaramente definito programma regionale di HTA.

Se il legame esiste, i risultati di HTA consistono prevalentemente nell'informare il processo decisionale per il finanziamento e l'acquisto di nuove tecnologie. In Emilia Romagna, può essere identificato un collegamento informale tra l'attività della Agenzia Sanitaria Regionale e la definizione delle politiche sanitarie. Questo è coerente con l'obiettivo di fornire supporto tecnico alle questioni rilevanti in discussione all'interno del sistema sanitario regionale. Con l'introduzione delle Commissioni HTA regionale e ospedaliera, il Veneto prevede di introdurre collegamenti diretti e sistematico tra i risultati delle valutazioni e (i) le gare di appalto per gli ospedali, (ii) il governo clinico, (iii) l'inclusione delle tecnologie in formulari locali. Il programma HTA della Lombardia prevede un ruolo di supporto e consulenza a favore di politiche di acquisto e di rimborso. Il decisore sarà supportato dal comitato tecnico TTAM, chiamato a esprimere suggerimenti o consigli mirati a influenzare fortemente le decisioni di allocazione. Infine, prima di stabilire qualsiasi legame trasparente con il processo decisionale, la Sicilia, la Puglia e la Calabria richiedono una forte azione di approvazione e diffusione della "consapevolezza HTA" tra il personale SSN. Questo è impegnativo e fondamentale per assicurare che l'HTA sia percepito come un'attività in grado di perseguire un reale beneficio per il servizio sanitario pubblico.

#### **Attività di HTA nazionali e regionali: lezioni da un sistema decentralizzato**

Dai risultati di questa analisi è evidente che in Italia

il più grande sforzo volto a sviluppare e attuare l'HTA come strumento decisionale di allocazione delle risorse è sempre arrivato e sta arrivando dalle iniziative regionali e locali. Quasi tutte le Regioni hanno istituito un processo di HTA più o meno formale, e quelle che non l'hanno ancora sono in procinto di definirlo. Tuttavia ci sono ancora enormi differenze nella sede istituzionale, nei metodi, nell'uso e nella diffusione dei risultati e nella partecipazione delle parti interessate. Il ruolo svolto da Agenas può contribuire all'armonizzazione dei metodi e alla riduzione delle differenze attuali. Il reale problema non è però come, se e quando queste differenze saranno minimizzate, ma piuttosto se queste differenze possano portare a differenze di accesso dei pazienti alle innovazioni tecnologiche e quanto di questa disuguaglianza può essere sostenuta in nome dell'autonomia locale. È evidente che i principali criteri per definire le priorità delle tecnologie da valutare sono gli effetti finanziari sui bilanci regionali e quelli epidemiologici sulle popolazioni. Se questo è accettabile, in linea di principio, ci si chiede cosa accadrebbe se, ad esempio, una volta compiuta la valutazione e rilasciate raccomandazioni positive su dati economici e clinici, i risultati portassero all'accettazione in alcune Regioni e al rifiuto in altre, in base alle limitazioni di tipo finanziario.

### Conclusioni

Da questi risultati emerge che l'HTA si sta diffondendo piuttosto rapidamente in tutte le Regioni e che l'ente centrale (cioè Agenas) ha certamente contribuito a tale diffusione attraverso il suo supporto e le attività di formazione. È prevedibile che nei prossimi anni tutte le Regioni completeranno la creazione di programmi di HTA. La recente crisi economica ha portato il governo centrale a imporre misure di contenimento dei costi in termini di tagli a Regioni, ospedali, personale, prodotti farmaceutici e dispositivi, la cosiddetta *spending review*. Le Regioni con il peggiore equilibrio finanziario sono quelle in cui la percentuale più elevata di pazienti lascia la Regione per cercare servizi più avanzati e di maggior qualità di norma forniti dalle Regioni con le migliori performance finanziarie. Questo provoca un deterioramento del clima sociale attuale. È probabile che questo comporterà un'ulteriormente esacerbazione delle disuguaglianze di accesso ai servizi e alle tecnologie.

Si consiglia di sfruttare in modo efficiente le conoscenze attuali e di concentrare gli sforzi futuri per portare lo svolgimento di HTA ad un livello superiore a quello regionale, attraverso un ruolo più incisivo svolto dalla Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali o attraverso la distribuzione del lavoro tra le poche Regioni con la più lunga tradizione di HTA. Ciò lascerebbe alle altre Regioni l'analisi dell'impatto sul budget, liberando in tal modo risorse che potranno essere meglio destinate a finanziare tecnologie costo-efficaci.



## Processazione dei casi italiani scaricati direttamente dal database dell'AIFA: prospettiva dell'Azienda Farmaceutica nell'armonizzazione con gli standard E2B

Stefania Fiordaliso

Department of Pharmacoepidemiology and Drug Safety Europe,  
Global Medical and Regulatory Affairs - Bracco Imaging SPA  
Progetto di Master svolto sotto la supervisione della Dott.ssa Letizia Vitali

### PAROLE CHIAVE

E2B mapping  
Company Pharmacovigilance Database  
Italian Network of Pharmacovigilance  
ADR electronic transmission

### Abstract

In Italy, data regarding spontaneous Adverse Drug Reactions are directly entered by the Italian Regulatory Authority (AIFA) in the National Network of Pharmacovigilance (RNF), and daily re-routed in the EudraVigilance database (the Central European Pharmacovigilance Database) becoming accessible to the European Regulatory Authorities. According to the current European legislation, MAHs should resubmit to non-EU Regulatory Authorities the information received from the RNF in a structured and standardized way (E2B format) via EudraVigilance.

In addressing this issue, discrepancies between the fields on the form displayed in the RNF and the E2B mapping were noted.

The preparation of a table of correspondences among fields on the form displayed in the RNF, the E2B data elements, and the fields present in the company pharmacovigilance database may provide an initial and immediate, even if partial, solution that allows the company to report an XML file as similar as possible to that sent by the AIFA in EudraVigilance.

### Introduzione

La normativa Europea vigente in materia di farmacovigilanza stabilisce l'obbligo di comunicare elettronicamente le informazioni relative a reazioni avverse attribuibili all'uso di farmaci (*adverse drug reaction*, ADR) in modo strutturato e standardizzato (formato E2B) tramite EudraVigilance (database centralizzato europeo di farmacovigilanza) per tutti gli Stati Membri e i Titolari all'Autorizzazione dell'Immissione in Commercio (AIC). La trasmissione delle sospette reazioni avverse per via elettronica rappresenta una modalità sicura e standardizzata di comunicazione/scambio di informazione sulla sicurezza dei prodotti medicinali fra i differenti *stakeholder* del sistema di farmacovigilanza (e.g. Autorità Regolatorie, Titolari AIC). Inoltre, la trasmissione per via elettronica è un metodo più efficace ed efficiente rispetto alla modalità di trasmissione cartacea, in quanto evita al ricevente di dover a sua volta inserire le informazioni ricevute nel proprio database con possibilità di errori di trascrizione.

Il formato E2B rappresenta lo standard internazionale per l'armonizzazione dello scambio di informazioni in ambito di farmacovigilanza. Tale formato è infatti utilizzato da altre Autorità oltre a quelle Europee, quali FDA (Stati Uniti d'America) e MHLW (Giappone).

Corrispondenza: Stefania Fiordaliso, e-mail: stefania.fiordaliso@gmail.com

In Italia, i flussi dei dati relativi alle reazioni avverse sono gestiti attraverso la loro visualizzazione all'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) anziché tramite lo scambio elettronico dei dati come avviene per la maggior parte delle altre Autorità Regolatorie Europee. Le schede inserite nella RNF confluiscono quotidianamente nel database EudraVigilance dell'EMA, risultando accessibili alle Autorità Regolatorie della Comunità Economica Europea.

Per l'Azienda Bracco, in accordo con le normative vigenti, vi è la necessità di ritrasmettere alle Autorità Regolatorie Extra-Europee le informazioni nel modo più fedele possibile a quanto ricevuto dalla RNF, in accordo agli standard E2B. Infatti, in accordo con quanto riportato nel Volume 9, e ora, con la nuova normativa, nelle GVP (*Good Pharmacovigilance Practice*) un MAH (*Marketing Authorisation Holder*) ha l'obbligo di riportare un caso all'Autorità del paese in cui l'evento è avvenuto. Per casi avvenuti in Italia e provenienti dalla RNF, se il prodotto ha una autorizzazione centrale o nazionale, non va riportato a nessun altro, ma se ha una autorizzazione di tipo mutuo riconoscimento, il caso va riportato allo Stato Europeo che agisce come membro di riferimento. Inoltre se un'Azienda ha prodotti registrati al di fuori dell'Europa deve fare il reporting ad altre Autorità quali ad esempio FDA, Canada, Giappone, sulla base di normative locali.

Nel caso specifico di Bracco, per fare un esempio, MultiHance (un mezzo di contrasto a base di gadobenato) è stato autorizzato con procedura mutuo riconoscimento, il membro stato di riferimento è United Kingdom, quindi l'MHRA, che a sua volta può accedere ad EudraVigilance e quindi potrebbe confrontare quanto ricevuto. Dunque per Bracco l'esigenza di produrre un file XML il meno possibile dissimile da quello generato da AIFA in Eudravigilance ha lo scopo di assicurare l'armonizzazione tra i dati sulle reazioni avverse presenti in EudraVigilance e quelli presenti negli altri database di farmacovigilanza Europei ed extra-Europei.

Nel gestire questa problematica, sono state notate discrepanze fra i campi presenti nelle schede visualizzabili nella RNF e il *mapping* E2B/corrispondenza dei campi del database di farmacovigilanza Bracco. Si è avvertita quindi la necessità di avere a disposizione una linea guida di trasferimento dei dati visualizzati nella RNF al proprio database di farmacovigilanza.

## Obiettivo

Obiettivo del progetto è stato redigere una tabella di corrispondenze tra i campi visualizzati nella Scheda della RNF, gli E2B *data element* e i campi del database aziendale di farmacovigilanza. Tale tabella di corrispondenze potrebbe rappresentare un elemento chiave per la redazione di linee guida aziendali applicabili al data entry dei casi italiani nel database aziendale di farmacovigilanza nel pieno rispetto degli standard E2B.

## Materiali e Metodi

Per la realizzazione del progetto sono stati effettuati i seguenti *step*:

1. analisi del *mapping* E2B attualmente in uso [E2B (R2) - *step* 4 ICH- datato 5 febbraio 2001];
2. analisi dei campi delle schede visualizzate nella RNF [RNF *user manual version* ottobre 2009];
3. preparazione di una tabella di corrispondenze fra campi presenti nella Scheda visualizzabile nella RNF, E2B *mapping* e campi del database aziendale di farmacovigilanza.

L'analisi è stata condotta su casi ricevuti da Bracco dalla RNF in un periodo di otto mesi, dal 1 giugno 2011 al 31 gennaio. Sono stati analizzati un totale di 332 casi.

Ciascun campo presente nella Scheda della RNF è stato analizzato per evidenziare corrispondenze e incongruenze tra i campi presenti nella Scheda, il *mapping* E2B e i campi presenti nel database aziendale di farmacovigilanza, al fine di definire delle corrispondenze fra i suddetti campi. Sono state anche individuate e analizzate delle situazioni "speciali" in cui tale corrispondenza non risulta immediata; esse di conseguenza necessitano di una "speciale" gestione.

Inizialmente si è partiti da un'attenta analisi dei campi presenti nella Scheda della RNF, così come viene visualizzata entrando nell'*account* del servizio di farmacovigi-

lanza aziendale. Nel dettaglio, si è scelto di focalizzare l'attenzione sui campi che risultano visibili di *default*, relativi alle sezioni:

- "PAZIENTE",
- "REAZIONE AVVERSA",
- "SM/PA SOSPETTI",
- "INFORMAZIONI SUL SEGNALATORE".

Sono stati inoltre presi in esame quei campi della Scheda che sono più spesso oggetto di compilazione qualora il segnalatore abbia a disposizione informazioni in merito, relativi alle sezioni:

- "MALATTIE/INTERVENTI SUBITI",
- "S.M./P.A. CONCOMITANTI",
- "CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREDISPONENTI",
- "ESAMI STRUMENTALI E DI LABORATORIO",
- " FOLLOW UP ".

La valutazione comparativa è stata effettuata analizzando in primo luogo il tipo di informazione/dato che può essere inserito/codificato in ciascuno dei suddetti campi della scheda della RNF, al fine di ipotizzarne la corrispondenza con un E2B *data element*; ciò ha consentito infine, sulla base della corrispondenza assegnata, di stabilire in quale campo del database aziendale di farmacovigilanza tale informazione/dato dovrebbe essere inserita per assicurarne il corretto *mapping* E2B.

## Risultati

Il risultato di questa analisi è stata la costruzione di una tabella (**Tabella 1**) in cui per ogni campo della Scheda della RNF è stata ipotizzata e valutata un'associazione con un corrispondente E2B *data element* e un campo del database aziendale di farmacovigilanza. Come accennato in precedenza, sono state individuate delle situazioni ambigue (vedi sotto).

## Discussione

### Situazioni Speciali

1. L'E2B *mapping* (R2) prevede due possibilità di catturare informazioni riguardanti le malattie, gli interventi e le condizioni cliniche del paziente. Una prima opzione riguarda informazioni di tipo strutturato (*data element* B.1.7.1), in cui malattie/procedure chirurgiche etc. possono essere nominate con un termine previsto dal codice MedDRA; se disponibili, informazioni riguardanti "start date", "continuing" (Y/N/U), "end date" e "comments" possono essere inserite. Se un'informazione strutturata non è disponibile nel database del segnalatore, sarà necessario usare un campo di testo libero (*data element* B.1.7.2).

Di conseguenza, l'E2B *mapping* prevede un unico tipo di codifica per le malattie, gli interventi e le condizioni cliniche del paziente, indipendentemente dal fatto che questi si siano conclusi o siano ancora in corso. Il database aziendale di farmacovigilanza, pienamente in linea con questo approccio, prevede l'utilizzo della *Medical History Page* (corrispondente all'E2B *data element* B.1.7.1) per la codifica di informazioni strutturate relative a procedure, indicazioni, patologie concomitanti e storia clinica relative al paziente, mentre informazioni non strutturate possono essere inserite nel campo di testo libero "*Relevant history*" nella *Narrative page* (corrispondente all'E2B *data element* B.1.7.2).

Al contrario all'interno della Scheda della RNF sono previste due sezioni differenti; la sezione "Malattie/interventi subiti" è relativa a quelle patologie, interventi, ecc che si sono concluse al momento dell'insorgenza dell'evento, e la sezione "Condizioni concomitanti/predisponenti", relativa a malattie in corso.

Un'ulteriore complicazione derivante da questa particolare situazione di disallineamento tra i campi scaturisce dal fatto che il campo "descrizione" della sezione "Malattie/interventi subiti", dove di fatto viene inserita la malattia, l'intervento, la condizione clinica, ecc, è di fatto un campo descrittivo compilabile con testo libero, dunque da un lato contiene spesso informazioni che dovrebbero essere invece inserite nel "Commento", dall'altro presenta un'informazione che non è codificata con il codice MedDRA. Allo scopo di essere E2B *compliant* ed evitare una prima ed inevitabile discrepanza tra

**Tabella 1** Corrispondenza tra i campi della RNF, gli E2B *data element* e i campi del database aziendale di farmacovigilanza.

RNF FORM FIELD	E2B DATA ELEMENT	COMPANY PHARMACOVIGILANCE DATABASE FIELD
scheda n°	A.1.0.1 safetyreportid A.1.10.1 authoritynumb (*)	"Worldwide unique case identification number" ( <i>Overview page</i> )
Inserita il	A.1.6.a receivedataformat A.1.6.b receivedate	"First contact date" (BRACCO clock date/EU clock date); ( <i>Overview page</i> )
Utenza	(**)	"Agency" ( <i>Overview page</i> )
<b>PAZIENTE</b>		
Iniziali nome	B.1.1 patientinitial	"Initials" ( <i>Patient page</i> )
Iniziali cognome		
Sesso	B.1.5 patientsex	"Sex" ( <i>Patient page</i> )
Età	B.1.2.2a patientonsetage B.1.2.2b patientonsetageunit	"Age at onset" ( <i>Patient page</i> )
Data di nascita	B.1.2.1a patientbirthdateformat B.1.2.1b patientbirthdate	"Birth date" ( <i>Patient page</i> )
Data insorgenza reazione	B.2.i.4a reactionstartdateformat B.2.i.4b reactionstartdate	"Onset date" ( <i>Adverse event page</i> )
Origine etnica	(**)	"Race" ( <i>Patient page</i> )
<b>MALATTIE/INTERVENTI SUBITI</b>		
Descrizione	B.1.7.1a.1 patientepisodenamemeddraversion B.1.7.1a.2 patientepisodename Or B.1.7.2 patientmedicalhistorytext (see "Special situations", 1)	"Disease/Surgical procedure" ( <i>Medical history page</i> ) "Relevant history" ( <i>Narrative page</i> )
Data inizio	B.1.7.1b patientmedicalstartdateformat B.1.7.1c patientmedicalstartdate	"Start date" ( <i>Medical history page</i> )
Data fine	B.1.7.1e patientmedicalenddateformat B.1.7.1f patientmedicalenddate	"End date" ( <i>Medical history page</i> )
Continuità	B.7.7.1d patientmedicalcontinue	"Continuing" ( <i>Medical history page</i> )
Commento	B.1.7.1d patientmedicalcomment	"Comment" ( <i>Medical history page</i> )
<b>REAZIONE AVVERSA</b>		
Reazione avversa	B.2.i.0 primarysourcereaction B.2.i.1.a reactionmeddraversionllt B.2.i.1.b reactionmeddrallt B.2.i.2.a reactionmeddraversionpt B.2.i.2.b reactionmeddrapt	"As reported" ( <i>Adverse event page</i> )
Descrizione della reazione e diagnosi	B.5.1 narrativeincludeclinical (see "Special situations", 2)	"Narrative" ( <i>Narrative page</i> )
Gravità della reazione	A.1.5.1 serious A.1.5.2 seriousness criteria	"Seriousness of the case as a whole" "Case serious indicators" ( <i>Reporter seriousness page</i> )
Esito	B.2.i.8 reactionoutcome (see "Special situations", 3)	"Outcome" ( <i>Reporter seriousness page</i> )
Azioni intraprese	(see "Special situations", 4)	"Narrative" ( <i>Narrative page</i> )
<b>S.M./P.A. Sospetti</b>		
Specialità medicinale	B.4.k.2.1 medicinalproductactivesubstance B.4.k.2.2 activesubstancename(drug) B.4.k.4.3 drugauthorizationholder	"As reported" ( <i>Suspect drugs page</i> )
Lotto	B.4.k.3 drugbatchnumb	"Lot number" ( <i>Suspect drugs- dosing regimen page</i> )
Data di scadenza	(**)	"Expiration" ( <i>Suspect drugs- dosing regimen page</i> )
Reazione prevista nel foglio illustrativo	(**)	"Expectedness"( <i>Relatedness- medicinal products page</i> )
Miglioramento dopo la sospensione del farmaco	(**)	"Dechallenge" ( <i>Suspect drugs page</i> ) "Dechallenge" ( <i>Medicinal products page</i> )
Relazione tra farmaco e reazione	(**)	"Causality" ( <i>Reporter seriousness page</i> )
Il farmaco è stato sospeso	(**)	"Continuing" ( <i>Suspect drugs- dosing regimen page</i> )
Errore nella somministrazione	(see "Special situations", 5)	
Forma farmaceutica	B.4.k.7 drugdosageform	"Form" ( <i>Suspect drugs- dosing regimen page</i> )
Dosaggio	B.4.k.5.1 drugstructuredosagenumb B.4.k.5.2 drugstructuredosabeunit Or B.4.k.6 drugdosagetext	"Dose" ( <i>Suspect drugs- dosing regimen page</i> ) "Dosage text" ( <i>Suspect drugs - dosing regimen page</i> )

RNF FORM FIELD	E2B DATA ELEMENT	COMPANY PHARMACOVIGILANCE DATABASE FIELD
Frequenza	B.4.k.5.3 drugseparatedosagenumb B.4.k.5.4 drugintervaldosageunitnumb B.4.k.5.5 drugintervaldosagedefinition	"Frequency" ( <i>Suspect drugs - dosing regimen page</i> )
Via di somministrazione	B.4.k.8 drugadministrationroute	"Route" ( <i>Suspect drugs - dosing regimen page</i> )
Durata della terapia (da a)	B.4.k.12a drugstartdateformat B.4.k.12b drugstartdate B.4.k.14a drugenddateformat B.4.k.14b drugenddatef	"Start date" ( <i>Suspect drug- dosing regimen page</i> ) "End date"( <i>Suspect drug- dosing regimen page</i> )
Periodo	B.4.k.15a drugtreatmentduration B.4.k.15b drugtreatmentdurationunit	"Duration of drug administration" ( <i>Suspect drugs page</i> )
Ripresa del farmaco	(**)	
Ricomparsa dei sintomi dopo la risomministrazione del farmaco	B.4.k.17.1 drugrecurreadministration	"Rechallenge" ( <i>Suspect drugs page</i> ) "Rechallenge" ( <i>Medicinal products page</i> )
Indicazioni per le quali il farmaco è stato utilizzato	B.4.k.11a drugindicationmeddraversion B.4.k.11b drugindication	"As reported" ( <i>Suspect drugs - Drug indications page</i> )
<b>S.M./P.A. Concomitanti</b>		
Specialità medicinale	B.4.k.2.1 medicinalproductactivesubstance B.4.k.2.2 activesubstancename(drug) B.4.k.4.3 drugauthorizationholder	"As reported" ( <i>Concomitant drugs page</i> )
Forma farmaceutica	B.4.k.7 drugdosageform	"Form" ( <i>Concomitant drugs - dosing regimen page</i> )
Dosaggio	B.4.k.5.1 drugstructuredosagenumb B.4.k.5.2 drugstructuredosabeunit Or B.4.k.6 drugdosagetext	"Dose" ( <i>Concomitant drugs - dosing regimen page</i> ) "Dosage text" ( <i>Concomitant drugs - dosing regimen page</i> )
Via di somministrazione	B.4.k.8 drugadministrationroute	"Route" ( <i>Concomitant drugs - dosing regimen page</i> )
Durata della terapia (da a)	B.4.k.12a drugstartdateformat B.4.k.12b drugstartdate B.4.k.14a drugenddateformat B.4.k.14b drugenddatef	"Start date" <i>Concomitant drugs - dosing regimen page</i> "End date"( <i>Concomitant drugs - dosing regimen page</i> )
Periodo	B.4.k.15a drugtreatmentduration B.4.k.15b drugtreatmentdurationunit	"Duration of drug administration" ( <i>Concomitant drugs page</i> )
Indicazioni per le quali il farmaco è stato utilizzato	B.4.k.11a drugindicationmeddraversion B.4.k.11b drugindication	"As reported" ( <i>Concomitant drugs - Drug indications page</i> )
<b>ESAMI STRUMENTALI E DI LABORATORIO</b>		
Esame	B.3.1c testname	"Test" ( <i>Lab data page</i> )
Data Esame	B.3.1a testdateformat B.3.1b testdate	"Test date" ( <i>Lab data page</i> )
Risultato	B.3.1d testresult	"Results" ( <i>Lab data page</i> )
Valori di Riferimento	B.3.1.1 lowtestrange B.3.1.2 hightestrange	"Low normal" ( <i>Lab data page</i> ) "High normal" ( <i>Lab data page</i> )
Altre Informazioni	B.3.1.3 moreinformation(patient)	"More info" ( <i>Lab data page</i> )
Commento e/o Informazioni Aggiuntive	B.3.2 resultstestsprocedures	"Relevant tests" ( <i>Narratives page</i> )
<b>CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREDISPOSTI</b>		
Descrizione	B.1.7.1a.1 patientepisodenamemeddraversion B.1.7.1a.2 patientepisodename (see "Special situations", 1)	"As reported" ( <i>Medical history page</i> )
Commento del valutatore	B.1.7.1d patientmedicalcomment	"Comment" ( <i>Medical history page</i> )
<b>INFORMAZIONE SUL SEGALATORE</b>		
Fonte	A.2.1.1a reportertitle A.2.1.4 qualification	"Title" ( <i>Primary source page</i> ) "Type of reporter" ( <i>Primary source page</i> )
Data di Compilazione	N/A	N/A
ASL: Regione	A.2.1.2a reporterorganization	"Institution" ( <i>Primary source page</i> )
ASL: Azienda sanitaria	A.2.1.2a reporterorganization	"Institution" ( <i>Primary source page</i> )
Responsabile: Nome	A.2.1.1b reportergivenname	"First name" ( <i>Primary source page</i> )
Responsabile: Cognome	A.2.1.1d reporterfamilyname	"Last name" ( <i>Primary source page</i> )
<b>FOLLOW UP</b>		
Descrizione	(see "Special situations", 6)	

(\*) Per i casi Italiani, i *Data Element A.1.0.1 safetyreportid* e *A.1.10.1 authoritynumb* sono identici e corrispondono al *Worldwide Unique Case Identification Number*.

(\*\*) Campo non E2B; l'informazione viene inserita nel corrispondente campo del database aziendale di farmacovigilanza ma non verrà estratta nella creazione del file XML.

il file XML prodotto da AIFA e quello prodotto dall'azienda, l'operatore aziendale che effettua il data entry dovrebbe codificare nella *Medical History Page* solo le malattie concomitanti del paziente, che sono presenti nella Scheda in maniera strutturata, mentre inserire tutte le informazioni non strutturate riguardanti la "*medical history*" presenti nella sezione "Malattie/interventi subiti" solo nel campo appropriato della *Narrative page* descritto sopra.

2. Il campo "Descrizione della reazione e diagnosi" è utilizzato per inserire una descrizione della sequenza degli eventi, segni clinici e altre osservazioni; di conseguenza per casi con più di un evento le informazioni inserite in questo campo non possono essere riportate nel campo "*As reported*" del database aziendale di farmacovigilanza, e vengono riportate solo ed esclusivamente nel "Narrative".

3. Nel *mapping* E2B questo rappresenta un "*repeatable data element*" che dovrebbe essere inserito per ogni evento. Nella Scheda della RNF invece l'*outcome* è dato all'intero caso.

4. Il campo "Azioni intraprese", in cui è consentito un inserimento libero di testo, viene utilizzato per inserire il nome (ed eventualmente dose e via di somministrazione) di farmaci usati come terapia per trattare l'ADR. Tali informazioni dovrebbero essere riportate solo nel "Narrative" (*Narrative page*).

5. Il campo "Errore nella somministrazione" viene compilato con un "Sì" nel caso in cui ci sia stato un errore nella somministrazione; anche se ci si aspetta che venga introdotto in futuro, al momento non esiste un corrispondente campo E2B. Tuttavia, in base alla vigente normativa, un errore nella somministrazione è da considerarsi un evento. Quindi, nel caso in cui ad esempio si sia verificato un errore nella via di somministrazione, verrà codificato l'evento avverso "*Wrong route of administration*" nella sezione "*Apply and autocode*" / "*Code interactively*" (*Adverse event page*) del database aziendale di farmacovigilanza, che quindi corrisponderà ai campi E2B:

B.2.i.0 primarysourcereaction,  
 B.2.i.1.a reactionmeddraversionllt,  
 B.2.i.1.b reactionmeddrallt,  
 B.2.i.2.a reactionmeddraversionpt,  
 B.2.i.2.b reactionmeddrapt.

Ciò comporta un'inevitabile discrepanza tra il file XML prodotto da AIFA e quello prodotto dall'azienda.

6. Il campo "Follow up" è un campo di testo libero in cui è possibile inserire fino a 4000 caratteri. È possibile inserire una descrizione dell'eventuale follow-up, con informazioni comunicate successivamente alla trasmissione della Scheda; in accordo con le linee guida AIFA per la compilazione, è previsto che anche informazioni relative ad un eventuale decesso, alla causa del decesso e all'autopsia vengano inserite in questo campo; è inoltre possibile effettuare l'upload di un file allegato (ad esempio una relazione clinica).

Le informazioni contenute in questo campo devono essere riportate nel campo "Narrative" (*Narrative page*) del database aziendale, che corrisponde al campo B.5.1 *narrativeincludeclinical* dell'E2B *mapping*.

Un problema abbastanza frequente per l'azienda si pone quando il campo "Follow-up" della Scheda viene impropriamente utilizzato per inserire informazioni in formato testo, che invece corrisponderebbero ad altri campi della Scheda e che potrebbero come tali essere opportunamente codificate. In questi casi, che spesso si verificano in seguito ad un aggiornamento e al reperimento di informazioni aggiuntive, l'azienda al fine di produrre un file XML compatibile con quello prodotto da AIFA, dovrà inserire le nuove informazioni solo ed esclusivamente nel "Narrative" senza un contestuale aggiornamento dei campi pertinenti nel suo database aziendale.

## Conclusioni

È chiaro che la corrispondenza tra i campi della Scheda della RNF e i campi E2B non è immediata. Ciò è ulteriormente complicato dal fatto che ci sono dei campi della Scheda che non hanno alcuna corrispondenza E2B e contestualmente dal fatto che ci sono moltissimi campi E2B assenti nella Scheda, il che comporta che tali informazioni, ove disponibili al momento della segnalazione, vengano di fatto perse o inserite in modo

inappropriato in alcuni dei campi a carattere descrittivo. Lo schema di corrispondenze studiato in questo protocollo può essere enormemente utile nella processazione dei casi italiani, per lo meno nell'affrontare le situazioni più frequenti. Ciò può fornire una prima ed immediata, seppur parziale, soluzione che consenta all'azienda di riportare un file XML il meno possibile dissimile da quello generato da AIFA in Eudravigilance. Di fronte alla problematica risultante dalle incongruenze esistenti tra i campi della Scheda Ministeriale e quelli E2B, la scelta più razionale sembra quella di gestire le informazioni presenti nella Scheda in maniera il più possibile E2B *compliant*; ciò assume un'importanza cruciale per un'azienda come Bracco che, avendo prodotti registrati in tutto il mondo, e dovendo riportare ciascuna sospetta ADR ai diversi Stati in cui il prodotto è in commercio a seconda delle normative locali e a seconda della procedura di autorizzazione, deve quotidianamente confrontarsi con la necessità di gestire ogni segnalazione proveniente dal database italiano in modo compatibile con la normativa europea, e non solo. In questa ottica la processazione dei casi italiani resta di difficile attuazione, e merita sicuramente di essere ulteriormente approfondita per quanto concerne la gestione di situazioni meno frequenti rispetto a quelle qui esaminate, ma senz'altro concrete, soprattutto se si considera l'enorme variabilità di casi possibili cui talvolta si aggiungono problemi del sistema ed errori di compilazione.

Le corrispondenze risultanti da questo progetto potrebbero rappresentare un valido strumento per la gestione quotidiana dei casi italiani, garantendo l'inserimento e la codifica delle informazioni visualizzate nella RNF nel modo più fedele possibile e assicurando l'armonizzazione dell'inserimento sulla base degli standard in vigore. A questo punto, da momento che è stato proposto un nuovo *mapping* E2B nel documento (ICH *step* 3) pubblicato nel sito dell'EMA in data 25 ottobre 2011, sarebbe importante effettuare un'analisi dei nuovi standard E2B pubblicati rispetto a quelli attualmente vigenti, al fine di identificare l'eventuale impatto degli stessi sulla processazione dei casi.

Il passo successivo potrebbe essere la preparazione di linee guida per il trasferimento dei dati inseriti in RNF e l'inserimento nel database aziendale, in modo da rendere il data entry più facile.

## Bibliografia

Eudravigilance QuickCard – Creation, follow up and sending of safety messages and individual case safety reports.

ICH Guideline E2B (R2) – Data element for transmission of Individual Case Safety Reports – Current step 4 version – February 5, 2001.

RNF user manual – revised October 2009.



## Gestione delle attività di minimizzazione del rischio per un prodotto medicinale generico contenente il bifosfonato acido clodronico

Sara D'Alessandro, Enrico Magni

EG S.p.A., Milano, Italy

### PAROLE CHIAVE

Bisphosphonates  
IPN  
AIFA  
SPC  
Safety variation  
EU-RMP  
ICSRs  
DHCP

### Abstract

**Objective:** To manage all needed Pharmacovigilance Activities in order to minimize the Risks related to the administration of bisphosphonates focusing on a generic medicinal product containing clodronic acid, following the conclusion of the Referral procedure under article 31 (decision adopted by the European Committee on July 13rd, 2011) and further Italian Health Authority (AIFA) safety communications.

**Methods:** The Italian Pharmacovigilance Network (IPN) has been checked twice a day from July 2011 to January 2012 for monitoring all AIFA communications about bisphosphonates. Moreover, a research has been done starting from the launch date of the medicinal product containing clodronic acid until January 2012 to collect all Individual Case Safety Reports (ICSRs) received for clodronic acid either in IPN, or in the company pharmacovigilance database containing ICSRs from all sources (also spontaneous report no via IPN, worldwide scientific literature research, studies). A review of the Summary of Product Characteristics (SPC) has been done, according to the AIFA request for the submission of the needed text change. All relevant data for the product (ICSRs, sales data, regulatory information) have been internally collected at the company for preparing the Risk Management Plan, according to the European template.

**Results:** In the IPN 74 case reports were collected for the active substance and only 1 for the medicinal product. Additionally, in the company database 22 ICSRs were collected from other available sources (no IPN). Out of these, no ICSR concerned atypical femoral fractures. A Safety variation was submitted in September 2011 with text changes of SPC in the sections 4.2, 4.4, 4.8 according to the AIFA request on August 31<sup>st</sup>, 2011, following the conclusion of Referral procedure under article 31 for bisphosphonates. During the period September 2011 - January 2012, a Risk Management Plan has been prepared according to the AIFA request on September 12<sup>th</sup>, 2011, following the conclusion of Referral procedure under article 31 for bisphosphonates. The document was submitted to AIFA at the end of March 2012. During the period December 2011 - January 2012, the Dear HealthCare Professional Letter distribution has been done with the cooperation of all other involved Italian Marketing Authorisation Holders, due to the AIFA request on November 30<sup>th</sup>, 2011 related to use of bisphosphonates and the risk of atypical femoral fractures.

**Conclusion:** During the post-marketing period for the generic medicinal product containing clodronic acid, a patient exposure of 6.305 patient years has been calculated according to the DDD (WHO-ATC). Both serious and non serious ICSRs were reported concerning clodronic acid from all company available sources, but no ICSRs regarding atypical femoral fractures. All the AIFA requested activity have been implemented for minimizing the risks related to clodronic acid. The close monitoring of atypical femoral fractures has been managed during Routine PV activities and it will continue, according to the EU-RMP.

## Introduzione

I bifosfonati sono medicinali utilizzati per trattare e prevenire le patologie ossee [1]. Appartengono a questa classe di farmaci acido alendronico, acido clodronico, acido etidronico, acido ibandronico, acido neridronico, acido pamidronico, acido risedronico, acido tiludronico e acido zoledronico. I bifosfonati sono stati autorizzati in Europa negli anni '90, inizialmente per il trattamento dell'ipercalemia (elevati livelli di calcio nel sangue) e per prevenire problemi alle ossa in pazienti con cancro, successivamente anche per il trattamento dell'osteoporosi (una malattia che rende fragili le ossa) e il morbo di Paget (una patologia riguardante la crescita delle ossa che causa deformità ossea).

Nel 2008 il *Pharmacovigilance Working Party* (PhWVP) del Comitato dell'Agenzia per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA aveva richiesto di aggiungere un'avvertenza agli stampati dei medicinali contenenti acido alendronico nell'Unione Europea (EU), a causa dell'aumentato rischio di fratture atipiche del femore, senza o con trauma moderato, correlato alla somministrazione di acido alendronico [1-5].

Il PhWVP decideva inoltre di mantenere tale rischio sotto stretto monitoraggio perché l'effetto poteva essere considerato un effetto di classe, comune a tutti i bifosfonati.

Nell'aprile 2010, il PhWVP confermava, sulla base di ulteriori dati di letteratura e di rapporti dopo la commercializzazione, che le fratture atipiche del femore potevano essere un effetto di classe e che quindi era necessario effettuare un'ulteriore valutazione. Nel settembre 2010 l'Agenzia regolatoria inglese dei medicinali (MHRA) richiedeva al CHMP di formulare un parere sui medicinali contenenti bifosfonati riguardo le fratture atipiche del femore e sulle autorizzazioni all'immissione in commercio europee coinvolte, per definirne il mantenimento, i necessari cambiamenti, la sospensione o la revoca. Contemporaneamente, la Commissione Europea domandava al CHMP di effettuare la medesima valutazione per i medicinali contenenti bifosfonati autorizzati centralmente.

Il CHMP ha concluso che i benefici dei bifosfonati continuano a prevalere sui rischi collegati al loro impiego terapeutico ma che è necessario aggiungere alle informazioni riportate sugli stampati dei medicinali contenenti bifosfonati in EU avvertenze relative al rischio di fratture atipiche del femore. Il CHMP ha pertanto revisionato tutti i casi di fratture da stress in pazienti trattati con bifosfonati, i dati rilevanti dalla letteratura scientifica pubblicata e i dati forniti dalle aziende ed ha anche verificato gli studi epidemiologici (studi delle cause e della distribuzione delle malattie nella popolazione). Il Comitato ha rilevato quanto segue:

- il numero di casi di fratture atipiche del femore negli utilizzatori di bifosfonati è aumentato rispetto ai dati della revisione del 2008;
- le fratture in questione hanno un'orma caratteristica ai raggi X e possono essere correlate all'uso di bifosfonati, specialmente nel trattamento a lungo termine dell'osteoporosi;
- le fratture osservate potrebbero essere collegate al meccanismo d'azione dei bifosfonati e ad una ritardata riparazione di fratture da stress avvenute naturalmente, attraverso un meccanismo per ora non conosciuto.

Sulla base della valutazione dei dati attualmente disponibili e della discussione a livello scientifico nel Comitato, il CHMP ha concluso quanto segue:

- le fratture atipiche del femore sono probabilmente un effetto di classe dei bifosfonati;
- tali fratture avvengono solo raramente;
- il rapporto rischio/beneficio è favorevole all'uso dei medicinali contenenti i bifosfonati;
- gli stampati di tali prodotti medicinali devono essere aggiornati per aggiungere l'avvertenza riguardante questi rischi;
- per i bifosfonati utilizzati per il trattamento dell'osteoporosi, i medici sono tenuti a rivalutare periodicamente il trattamento, in particolare dopo 5 o più anni di assunzione.

Il 13 luglio 2011, la Commissione Europea ha adottato la Decisione nel contesto dell'articolo 31 della Direttiva 2001/83/EC [6] del Parlamento europeo e del Consiglio, concernente le autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) di prodotti medicinali per uso umano contenente i principi attivi acido alendronico, acido clodronico acido

etidronico, acido ibandronico, acido neridronico, acido pamidronico, acido risedronico e acido tiludronico.

Secondo la Decisione del 13 luglio 2011 l'Agenzia italiana del Farmaco (AIFA) ha inviato comunicazioni e richieste tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) ai titolari italiani di AIC di prodotti medicinali, registrati con procedura nazionale, contenente i principi attivi sopra menzionati.

## Scopo dello studio

Lo scopo dello studio è stato quello di gestire tutte le attività di farmacovigilanza atte a minimizzare il rischio correlato alla somministrazione di bifosfonati, concentrando l'attenzione su un prodotto medicinale generico contenente acido clodronico.

Tali attività erano in parte legate alle richieste di AIFA ricevute via RNF e in parte dovute allo studio effettuato sul prodotto medicinale generico contenente acido clodronico per avere un quadro chiaro dei rischi connessi alla sua assunzione sulla base dei dati disponibili (Individual Case Safety Report, dati di vendita, esposizione dei pazienti).

## Metodi

Per ridurre il rischio di fratture atipiche del femore connesso alla somministrazione del medicinale generico contenente acido clodronico, si è deciso di attuare quanto di seguito elencato:

- raccogliere tutte le informazioni necessarie sul prodotto medicinale generico contenente acido clodronico, quali i dati di registrazione, la data di lancio, i dati di vendita e le variazioni di sicurezza; tali dati sono serviti a conoscere il prodotto medicinale oggetto dello studio e alla successiva stesura del documento Piano di gestione del Rischio (EU-RMP);
- monitorare la RNF due volte al giorno per poter tracciare tutte le comunicazioni concernenti le attività di farmacovigilanza, da implementare per la classe dei bifosfonati, in particolare per il prodotto medicinale contenente acido clodronico;
- consultare costantemente il sito web dell'Agenzia europea (EMA) e dell'Agenzia italiana (AIFA) per essere regolarmente aggiornati su qualsiasi comunicazione ufficiale e documento pertinente;
- revisionare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) approvato allo scopo di valutare, in accordo con la richiesta di AIFA trasmessa via RNF, le eventuali modifiche da implementare con una variazione regolatoria.

## Risultati e discussione

Sono stati raccolti i seguenti dati regolatori, commerciali e di farmacovigilanza per il prodotto medicinale generico oggetto dello studio:

- la data di registrazione dell'AIC (7 dicembre 2001);
- la data di lancio (9 settembre 2002);
- le eventuali variazioni regolatorie di sicurezza presentate;
- il Riassunto Caratteristiche del Prodotto (RCP) per studiarne i contenuti di sicurezza (sezione 4 del RCP);
- i dati di vendita per il periodo di commercializzazione, da settembre 2002 a gennaio 2012 (**Tabella 1**);
- tutte le segnalazioni (ICSR), per avere un'idea chiara degli eventi avversi ricevuti durante il menzionato periodo di commercializzazione per il prodotto medicinale contenente acido clodronico, sia come principio attivo, sia come prodotto medicinale.

Tali informazioni sono state raccolte attraverso la RNF e quale risultato di una ulteriore verifica dei dati disponibili nel database aziendale utilizzato per le attività di Farmacovigilanza (RNF, casi spontanei ricevuti direttamente dall'azienda via fax, e-mail, telefono, ricerca di letteratura internazionale e gli studi).

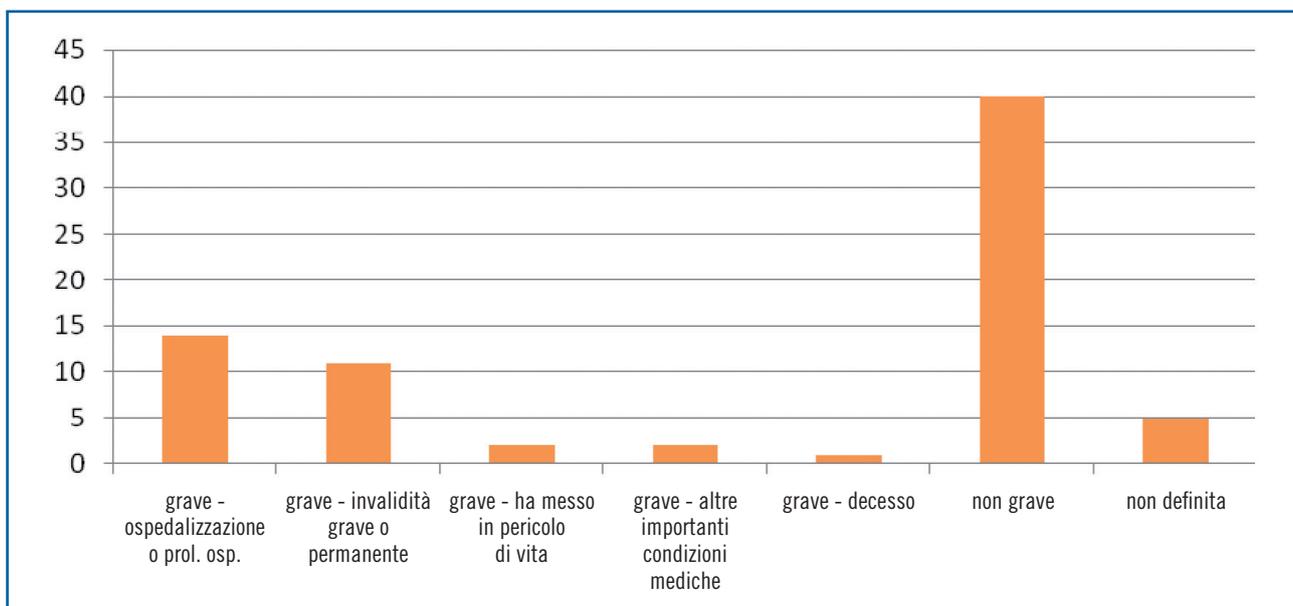
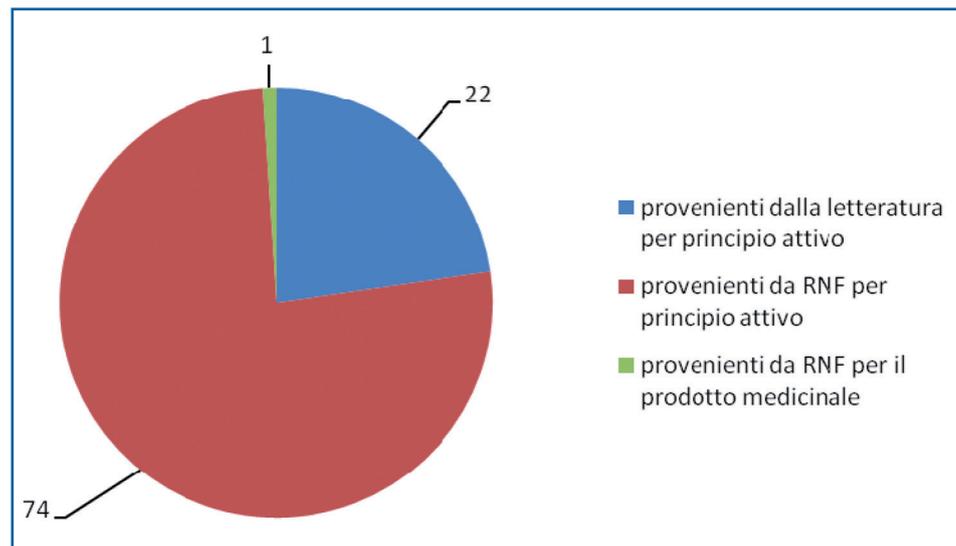
Per quanto riguarda le segnalazioni di farmacovigilanza, sono stati osservati 97 ICSR (**Figura 1**):

- 75 casi sono stati individuati nella RNF. 74 casi riguardavano il principio attivo e 1 il prodotto medicinale. 30 segnalazioni erano dovute a reazioni avverse da farmaco (ADR) gravi e 40 non gravi (**Figura 2**).

**Tabella 1** Dati di vendita relativi all'intero periodo di commercializzazione (Settembre 2002 – Gennaio 2012) del prodotto medicinale generico contenente acido clodronico

Anno	Confezioni vendute
2002 (da Settembre)	24.731
2003	21.542
2004	33.186
2005	21.968
2006	1.154
2007	14.482
2008	9.980
2009	9.017
2010	5.436
2011	6.144
2012 (fino a Gennaio)	796
<b>Totale</b>	<b>148.436</b>

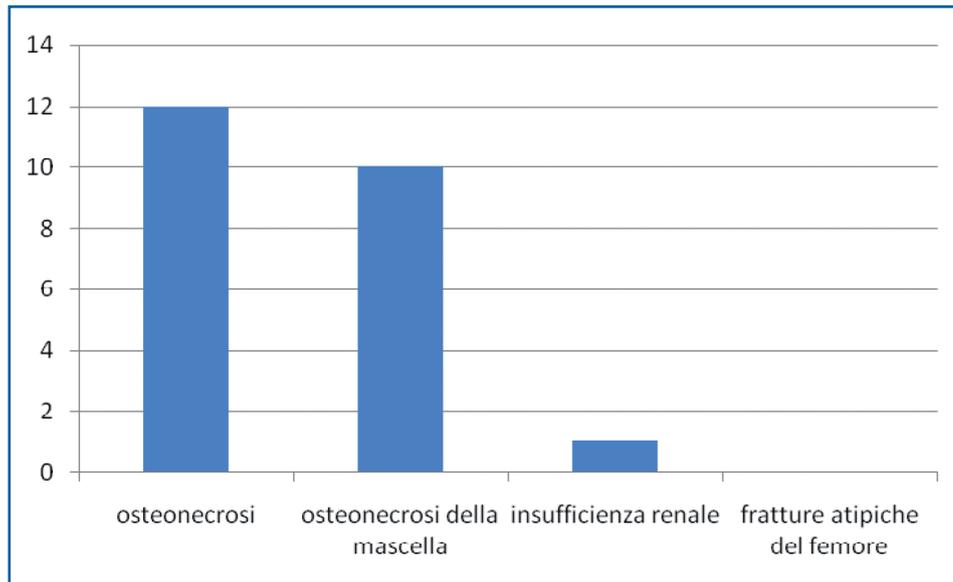
**Figura 1** Numero di segnalazioni (ICSR) da tutte le fonti disponibili (ricerca di letteratura e RNF) per l'acido clodronico durante il periodo di commercializzazione del prodotto (settembre 2002 – gennaio 2012)



**Figura 2** Criteri di gravità di segnalazioni (ICSR) provenienti dalla RNF (casi spontanei) per l'acido clodronico durante il periodo di commercializzazione (settembre 2002 – gennaio 2012)

- 22 casi sono stati identificati nel database aziendale. 12 casi riguardavano l'osteoporosi, 10 l'osteonecrosi della mascella e 1 l'insufficienza renale (**Figura 3**). Di tutte le ICSR raccolte, nessuna ADR concerneva le fratture atipiche del femore. Un'ulteriore verifica è stata effettuata nel database aziendale di farmacovigilanza, ricercando l'evento come MedDRA Preferred Term (PT) (**Tabella 2**). Dal costante monitoraggio della RNF, due volte al giorno, per il periodo luglio 2011 – gennaio 2012 sono emerse e di conseguenza sono state gestite le seguenti comunicazioni e richieste AIFA:
  - Il 31 agosto 2011, AIFA ha richiesto una modifica degli stampati relativamente alle sezioni 4.4. e 4.8 del RCP e delle corrispondenti sezioni del Foglietto Illustrativo del prodotto per includere le fratture atipiche del femore come rischio potenziale e in aggiunta, per i bifosfonati riportanti l'osteoporosi tra le indicazioni terapeutiche, ha richiesto anche di modificare la sezione 4.2-Posologia del RCP (**Figura 4**). La

**Figura 3** Reazioni avverse da farmaco (ADR) provenienti dalla ricerca della letteratura internazionale per l'acido clodronico



**Tabella 2** Terminologia MedDRA (LLT-PT-HLT-HLGT-SOC) per fratture atipiche del femore, come reperibile dal database aziendale di Farmacovigilanza

LLT	PT	HLT	HLGT	SOC
Atypical femur fracture	Femur fracture	Lower limb fractures and dislocations	Bone and joint injuries	Injury, poisoning and procedural complications
		Lower limb fractures	Fractures	Musculoskeletal and connective tissue disorders

**Figura 4** Richiesta AIFA ricevuta via RNF il 31 agosto 2011 riguardante la modifica del testo per i bifosfonati

**Da:** AIFA  
**Inviato:** mercoledì 31 agosto 2011 15.57  
**A:** Lista Aziende Farmaceutiche  
**Oggetto:** Bisfosfonati: richiesta modifica stampati  
**Allegati:** lettera MAH per variaz\_bifosfonati.doc

**Priorità:** Alta

**A tutte le aziende titolari aic dei medicinali contenenti acido alendronico, acido clodronico, acido etidronico, acido ibandronico, acido neridronico, acido pamidronico, acido risedronico e acido tiludronico**

Si invia la richiesta di presentazione variazione per modifica stampati a seguito della conclusione della procedura di referral

scadenza per la presentazione di tale variazione era stabilita in 20 giorni dalla data di ricezione della comunicazione di AIFA.

- Il 12 settembre 2011 AIFA ha richiesto la presentazione del documento EU-RMP, come prima versione o aggiornamento di una versione precedente, relativo alla gestione del rischio potenziale di fratture atipiche del femore per i bifosfonati, con l'iniziale scadenza di presentazione fissata al 30 settembre 2011. Tale scadenza è stata estesa dalla fine di settembre 2011 alla fine di marzo 2012, come definito da AIFA in una seconda comunicazione datata 26 settembre 2011 (**Figura 5**).
- Il 30 novembre 2011 l'AIFA ha richiesto a tutti i titolari italiani di AIC di prodotti medicinali contenenti bifosfonati di distribuire la Nota Informativa Importante, fornendo una versione di riferimento del documento da indirizzare ai seguenti operatori sanitari: oncologi, fisiatristi, ortopedici, reumatologi, geriatri, medici di medicina generale, ginecologi, operatori presso centri di reumatologia pediatrica (**Figura 6**).

**Figura 5** Chiarimenti AIFA ed estensione della tempistica per la presentazione del documento EU-RMP ricevuta via RNF il 26 settembre 2011

<b>Da:</b>	AIFA
<b>Inviato:</b>	lunedì 12 settembre 2011 15.39
<b>A:</b>	Lista Aziende Farmaceutiche
<b>Cc:</b>	AIFA
<b>Oggetto:</b>	Bifosfonati: richiesta presentazione variazione RMP

A seguito della Decisione adottate dalla Commissione Europea in data 13.07.2011 e riguardanti, nel quadro dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, i medicinali per uso umano contenenti le sostanze attive “**acido alendronico, acido clodronico, acido etidronico, acido ibandronico, acido neridronico, acido pamidronico, acido risedronico e acido tiludronico**”, si chiede alle Aziende titolari di AIC, tramite procedura nazionale, dei medicinali in oggetto, di presentare, presso l'Ufficio Valutazione e Autorizzazione dell'AIFA, una specifica variazione per modificare i piani di gestione del rischio al fine di inserire le “**fratture atipiche del femore**” come rischio potenziale.

Quanto richiesto dovrà essere presentato entro la fine del mese di settembre 2011.

**Figura 6** Richiesta AIFA relativa alla Nota Informativa Importante ricevuta via RNF il 30 novembre 2011

<b>Da:</b>	AIFA
<b>Inviato:</b>	mercoledì 30 novembre 2011 12.03
<b>A:</b>	Lista Aziende Farmaceutiche
<b>Oggetto:</b>	Bisfosfonati e fratture da stress - NII per operatori sanitari
<b>Allegati:</b>	NII fratture atipiche bifosfonati_versione finale.doc
<b>Priorità:</b>	Alta

**A TUTTE LE AZIENDE TITOLARI AIC DI MEDICINALI CONTENENTI BISFOSFONATI**

Nelle conclusioni della procedura di referral relativa ai bisfosfonati e alle fratture da stress è stato deciso quanto segue:

*“.....le autorità nazionali competenti assicurino che gli operatori siano informati delle misure concordate dal CHMP per ridurre al minimo il rischio di fratture atipiche del femore. La comunicazione deve basarsi sul “documento di messaggi chiave di comunicazione” approvato dal CHMP e accluso alla relazione di valutazione.....”*

Da parte dell'Ufficio di farmacovigilanza è stato, quindi, predisposto il seguente testo di Nota Informativa Importante (NII) che è stato approvato sia dalla Sottocommissione di Farmacovigilanza sia dalla CTS nella seduta del 8-9 Novembre 2011.

Tale NII contiene tutti i key elements approvati dal CHMP. La NII dovrà essere inviata dalle aziende titolari aic di medicinali contenenti bisfosfonati ai seguenti destinatari: medici oncologi, fisiatristi, ortopedici, reumatologi, geriatri, centri di reumatologia pediatrica, medici di medicina generale e ginecologi.

Eventuali commenti da parte delle aziende titolari aic dei bisfosfonati sia sul testo che sulle modalità di distribuzione possono essere fatti entro il 05/12/2011, successivamente si procederà ad autorizzare la distribuzione della NII.

In base ai risultati ottenuti dal monitoraggio della RNF sono state gestite tutte le richieste AIFA atte a minimizzare la riduzione del rischio connesso all'utilizzo del prodotto medicinale generico contenente acido clodronico.

Pertanto:

- la variazione di sicurezza richiesta da AIFA, relativa all'inclusione nel RCP dell'avvertenza relativa alle fratture atipiche del femore come rischio potenziale, risultato della revisione del PhVWP, è stata presentata con una variazione IA<sub>IN</sub> C.I.1.a. il 15 settembre 2011 e approvata il 29 ottobre 2011;
- il EU-RMP è stato preparato secondo il modello europeo [7] disponibile sul sito di EMA, "Annex C: Template for EU Risk Management Plan (EU-RMP)" - Doc. Ref. EMEA/192632/2006 (**Tabella 3**) e presentato alla fine di marzo 2012;

I dati regolatori, commerciali e di farmacovigilanza precedentemente raccolti sul prodotto medicinale oggetto dello studio sono stati utilizzati per la stesura di tale documento. In particolare l'esposizione dei pazienti nel periodo di commercializzazione ("Post Marketing (non study) patient exposure") è stata calcolata sulla base della Defined Daily Dose (DDD – WHO/ATC classification) [9] di 1500 mg come dose totale (course dose). Il volume totale delle vendite durante il sopra menzionato periodo è risultato corrispondere ad una esposizione di 6.305 pazienti/anno.

Inoltre nel periodo dicembre 2011 – gennaio 2012 è stata concordata la versione comune finale della Nota Informativa Importante tra tutti i titolari AIC coinvolti ed AIFA e in gennaio 2012 è stata ufficialmente inviata dai titolari AIC a 83.282 contatti, comprendenti tutti i menzionati operatori sanitari nonché 29 centri di reumatologia pediatrica e l'Unità di Farmacovigilanza di AIFA; la distribuzione è avvenuta cooperando con gli altri titolari AIC italiani coinvolti.

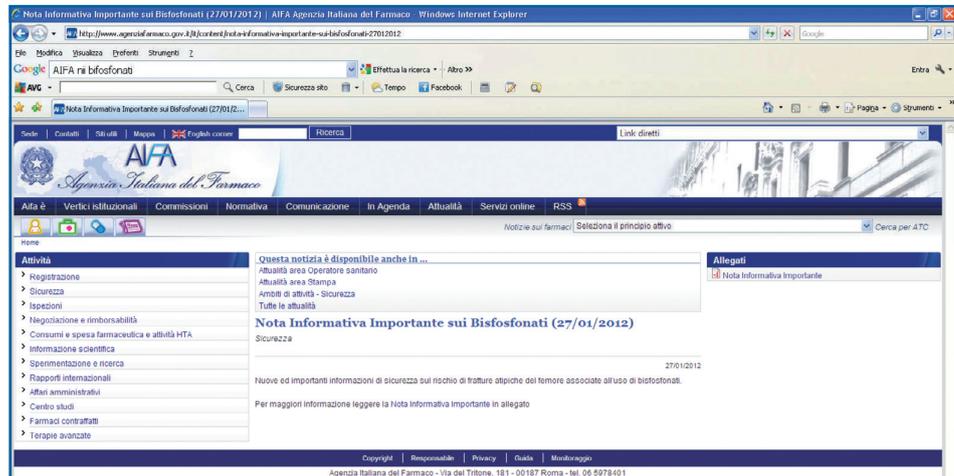
La Nota Informativa Importante conteneva le seguenti raccomandazioni per prescrittori e pazienti:

- I medici che prescrivono medicinali contenenti bifosfonati devono essere consapevoli che le fratture atipiche possono avvenire raramente nel femore, specialmente dopo un uso a lungo termine di tale prodotto. Se si sospetta una frattura atipica in una gamba anche l'altra gamba deve essere esaminata.
- I medici che prescrivono questi medicinali per prevenire il trattamento dell'osteoporosi devono regolarmente rivedere la necessità di continuare il trattamento, specialmente dopo 5 anni o più.
- I pazienti che assumono medicinali contenenti bifosfonati devono conoscere il rischio di fratture atipiche del femore. Questa consapevolezza deve obbligare il paziente a riferire al medico curante qualsiasi dolore, debolezza o disagio nella zona femorale o inguinale, che potrebbero essere un'indicazione di una possibile frattura.
- I pazienti che hanno qualsiasi domanda devono rivolgersi al loro medico o farmaci-

**Tabella 3** Modello del documento EU-RMP in accordo a "Annex C: Template for EU-RMP"[7]

Overview of EU Risk Management Plan Template	
Section	
	Product information
1	Safety Specification
2	Pharmacovigilance Plan
3	Evaluation of the need for risk minimisation activities
4	Risk Minimisation Plan
5	Summary of the EU-RMP
6	Contact person details
Annex 1	Interface between EU-RMP and Eudravilgiance <i>To be provided in electronic form only</i>
Annex 2	Current (or proposed if initial EU-RMP) SPC, Package Leaflet
Annex 3	Synopsis of ongoing and completed clinical trial programme
Annex 4	Synopsis of ongoing and completed pharmacoepidemiological study programme
Annex 5	Protocols for proposed and ongoing studies in pharmacovigilance plan
Annex 6	Newly available study reports
Annex 7	Other supporting data
Annex 8	Details of proposed educational programme (if applicable)

**Figura 7** Comunicazione AIFA riguardante la Nota Informativa Importante per i bifosfonati, come disponibile nel sito web AIFA



sta.

Il 27 gennaio 2012, la Nota Informativa Importante finale per i bifosfonati è stata anche pubblicata da AIFA sul sito web ufficiale [8] (**Figura 7**).

## Conclusioni

È stato studiato il rischio connesso alla somministrazione di un medicinale generico contenente acido clodronico sulla base dei dati regolatori, commerciali, di farmacovigilanza e sulla base delle richieste AIFA ricevute via RNF.

Sulla base dei dati raccolti, non sono emerse ICSR riguardanti le fratture atipiche del femore per il medicinale oggetto dello studio, e, durante il periodo di commercializzazione del prodotto, è stata calcolata, secondo la DDD (WHO-ATC) [9], una esposizione di 6.305 pazienti/anno. È stata effettuata una modifica di sicurezza al RCP del prodotto, è stato presentato ad AIFA il EU-RMP per il prodotto medicinale contenente acido clodronico ed è stata distribuita la Nota Informativa Importante a tutti i medici e i centri, in accordo alle scadenze AIFA. Allo scopo di minimizzare il rischio correlato alla somministrazione del medicinale oggetto dello studio, il EU-RMP che è stato definito include, quale controllo di sicurezza, il monitoraggio delle fratture atipiche del femore da effettuare come azione pianificata durante le attività di routine di farmacovigilanza, ovvero raccolta e valutazione di ICSR ottenute da tutte le fonti, rilevamento del segnale (*signal detection*) nonché valutazione e stesura dei documenti periodici aggiornati sulla sicurezza (*Periodic Safety Updated Reports - PSUR*). È stato pertanto avviato un attento monitoraggio di fratture atipiche femorali, che continuerà durante le attività di routine di farmacovigilanza, secondo il EU-RMP.

## Bibliografia

- [1] EMA sito web: <http://www.ema.europa.eu>. (ultimo accesso 31 gennaio 2012).
- [2] Silvevan SL, Ott SM, Dell RM. Bisphosphonates and atypical femoral fractures. *N Engl J Med* 2010; 363:1083-1085
- [3] Yli-Kyyny T. Bisphosphonates and atypical fractures of femur. *J Osteoporos* 2011; 2011:754972
- [4] Thompson RN, Phillips JR, McCauley SH, et al. Atypical femoral fractures and bisphosphonates treatment: experience in two large United Kingdom teaching hospitals. *J Bone Joint Surg Br* 2012; 94:385-90
- [5] Shin DY, Ku KM, Choi HS, et al. Spontaneous non-traumatic stress fractures in bilateral femoral shafts in a patient treated with bisphosphonates. *Korean J Intern Med* 2012; 27:98-102
- [6] Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, Official Journal of the European Communities
- [7] "Annex C – Template for EU - Risk Management Plan (EU-RMP) – Doc Ref. EMEA/192632/2006"
- [8] AIFA sito web <http://www.agenziafarmaco.gov.it>. (ultimo accesso 27 gennaio 2012)
- [9] "ATC/DDD Index" WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). (ultimo accesso 31 gennaio 2012)