

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

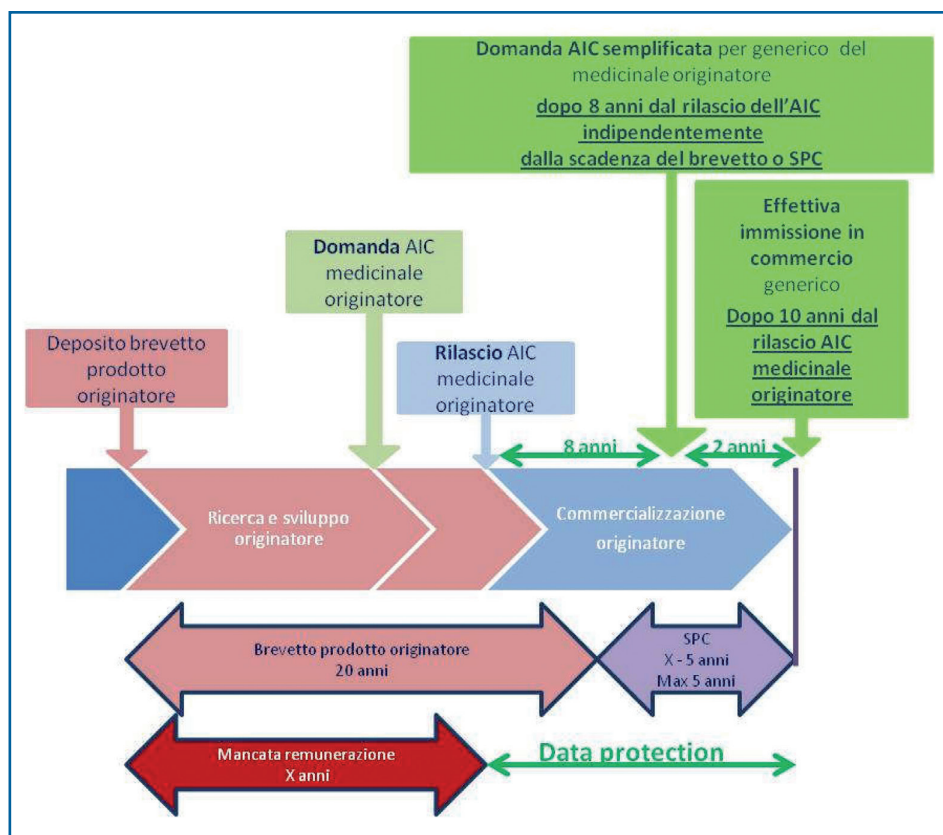
	Medicinale di riferimento	Medicinale generico
Modulo 1 – Informazioni amministrative	Completo	Completo
Modulo 2 – Riassunti	Completo	Completo
Moduli 3 - Qualità	Completo	Completo
Moduli 4 - Preclinica	Completo	Assente
Moduli 5 - Clinica	Completo	Assente – sostituito da studi di bioequivalenza

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 del *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;*