

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.