

Bioequivalenza e sostituibilità dei farmaci generici

L'obiettivo del contenimento della spesa farmaceutica pubblica ha motivato la promozione dei più economici farmaci generici e il loro utilizzo è condivisibile, a patto che sia garantita un'effettiva bioequivalenza e quindi uguale efficacia e sicurezza. E proprio su questa problematica si è acceso un fervente dibattito.

E sistono una serie di verifiche e di monitoraggi che vengono eseguiti affinché la sicurezza e la bioequivalenza dei farmaci generici siano garantite.

Il comitato tecnico dell'EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal products) ha redatto le linee guida (www.eudra.org/emea.html) per stabilire la bioequivalenza dei generici rispetto ai farmaci originali.

L'AIFA ha pubblicato una rassegna sul tema (*BIF* 2007; 4: 148) in cui si riporta testualmente: "Gli studi di bioequivalenza sono basati sul raffronto di parametri farmacocinetici che caratterizzano la biodisponibilità, quali la massima concentrazione osservata, il tempo necessario per il raggiungimento della stessa e l'area sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo (AUC)".

Il comitato tecnico dell'EMA ha stabilito che se i valori di questi parametri differiscono di non oltre il $\pm 20\%$ i due farmaci sono considerati bioequivalenti, in quanto ritenuti dotati di uguali effetti terapeutici e collaterali.

Ciò non toglie che il presidente di Farmindustria **Sergio Dompè** ha riconosciuto l'esistenza di un problema di controllo di qualità dei farmaci equivalenti che era stato sollevato da un articolo a mia firma, pubblicato sul *Il Sole24ore Sanità* (2007; 46: 16). Al riguardo il responsabile dell'Ufficio Informazioni sui Farmaci dell'AIFA **Antonio Addis** ha affermato categoricamente che l'intervallo di accettabilità del $\pm 20\%$ non può far pensare che sia possibile avere tra farmaci equivalenti e non, molecole

più o meno biodisponibili, efficaci o sicure (*Il Sole24ore* 2007; 48: 27).

L'AIFA però nella stessa rassegna citata (*BIF* 2007; 4: 147-153) scrive testualmente "si pensa (...) che le differenze effettive tra le biodisponibilità di farmaci equivalenti non siano in genere superiori al 10%", ammettendo quindi che delle differenze esistono. Di recente l'AIFA ha anche provveduto al non inserimento di farmaci generici nella lista di riferimento per questioni di sa-

nità pubblica per alcune classi terapeutiche (ovvero la non sostituibilità in farmacia del farmaco prescritto dal medico in caso di esistenza di farmaco equivalente): farmaci per la terapia del dolore; emoderivati e biosimilari; antiepilettici e anticoagulanti orali.

Recependo i parametri dell'EMA l'AIFA prima di rilasciare a domanda l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di un farmaco generico, deve verificarne la bio-

La legislazione

La definizione di farmaco generico è data dall'art. 1, comma 3, del Decreto Legge n. 323 del 20 giugno 1996, convertito in legge n. 425/1996: "il farmaco generico è un medicinale a base di uno o più principi attivi, prodotto industrialmente, non protetto da brevetto o da Certificato Protettivo Complementare (CPC), identificato dalla denominazione comune internazionale del principio attivo o, in mancanza di questa, dalla denominazione scientifica del medicinale, seguita dal nome del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), che sia bioequivalente rispetto ad una specialità medicinale già autorizzata con la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche".

La legge 26 luglio 2005 n. 149 all'art. 1-bis ha introdotto il termine di medicinale equivalente per definire il farmaco generico.

I farmaci generici, definiti dall'art. 1 del D.L. 323/1996 e dall'art. 1-bis della legge n. 149/2005, si distinguono in:

- **Branded** (o genericabili): copie di specialità medicinali dotate di un proprio marchio distintivo.
- **Unbranded** (o generici puri): medicinali commercializzati con la denominazione comune internazionale del principio attivo o della denominazione scientifica del farmaco, seguita dal nome del produttore.

La legge n. 388 del 23 dicembre 2000 con l'art. 85, comma 26, integrata dall'art. 7 della legge n. 405/2001, dall'art. 9 della legge n. 178/2002 e dall'art. 1 della legge n. 149/2005, ha dato avvio all'introduzione sul mercato italiano del farmaco generico e ha affidato al farmaco generico il ruolo di medicinale di riferimento per il sistema di rimborso dei medicinali non più coperti da brevetto ventennale (DPR 338/1979) e da Certificato Complementare di Protezione (legge n. 19 ottobre 1991 n. 349) ora sostituito dal Certificato Protettivo Supplementare (Regolamento CEE n. 1768/1992) che estende fino ad ulteriori 5 anni il diritto esclusivo di sfruttamento commerciale del farmaco originale previsto dal brevetto.

quivalenza rispetto al farmaco originale. La documentazione richiesta per attestare la bioequivalenza è molto ridotta rispetto a quella necessaria per registrare un nuovo farmaco o addirittura non viene neppure richiesta quando :

- la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio del generico sia presentata dal titolare (o suo licenziatario) della specialità medicinale originale a brevetto scaduto;

- la via di somministrazione e le specifiche della specialità medicinale rendano le variazioni di composizione quali-quantitative irrilevanti rispetto alla biodisponibilità;

- i metodi di fabbricazione e di officina di produzione siano identici.

Va rilevato che il ministero della Salute è responsabile della vigilanza per gli atti compiuti dalle sue istituzioni, AIFA compresa, come ben spiega dal 1942 l'art. 2049 Codice Civile affermando che i committenti sono responsabili per l'eventuale condotta dannosa dei loro commessi nell'esercizio delle funzioni a loro attribuite.

Sorge dunque spontanea la domanda di come nella stesura della normativa l'AIFA e il ministero della Salute abbiano pensato concretamente di poter verificare una prima volta e poi monitorare periodicamente i metodi di fabbricazioni dei farmaci generici che provengono da Cina o India.

Un'inchiesta di *Panorama* del 10 gennaio 2008 a pag. 62-64 ha rilevato che il sildenafil generico prodotto in India da una grande industria come la Astral Pharmaceuticals di Mumbai (www.indianindustry.com) ed analizzato dall'Istituto di Medicina Legale dell'Università di Milano contiene solo l'80% del principio attivo, cioè meno 20%.

I rischi

Con questi criteri è evidente il rischio di un aumento di domande di AIC da parte di aziende neocostituite la cui qualità dei prodotti viene verificata solo a posteriori, quando il farmaco generico è già stato commercializzato, con un maggior rischio per gli utenti prima che eventuali imperfezioni del farmaco

vengano rilevate e determinino il suo ritiro dal commercio.

Non a caso la stessa AIFA nell'editoriale "Quando un farmaco viene ritirato" (*BIF* 2007; 4: 145-6) precisa testualmente che "nessun farmaco può considerarsi scontatamente sicuro" e che "in alcuni casi i tempi di intervento per il ritiro potrebbero essere ridotti con una maggiore trasparenza da parte delle aziende produttrici o con una più acuta capacità di analisi da parte dei settori preposti alla vigilanza".

La sostituibilità

Al problema della reale bioequivalenza dei farmaci generici si aggiungono la questione della sostituibilità del farmaco da parte del farmacista e la questione delle direttive aziendali tendenti a consigliare la prescrizione della molecola più economica nell'ambito della stessa classe terapeutica.

Se agli assistiti del Ssn sono consegnati medicinali generici equivalenti prodotti da aziende diverse, si verifica il rischio che, attraverso frequenti sostituzioni di farmaci generici di produzione differente, il farmacista inconsapevolmente determini pericolose variazioni di posologia dei farmaci rispetto alle indicazioni date dal medico.

È esperienza comune di molti medici che la sostituibilità di farmaci, per esempio della classe degli antiaritmici, possa determinare risposte cliniche differenti ed effetti collaterali negli assistiti che poi spesso chiedono di poter riprendere il farmaco originale o un altro determinato generico meglio tollerato in precedenza. Va rilevato che consentire un ampio range di bioequivalenza di $\pm 20\%$ di fatto potrebbe determinare una variazione di dose quotidiana del medicinale fino al 40% se il farmacista dispensa oggi un generico con -20% e domani uno diverso con $+20\%$ di bioequivalenza rispetto al farmaco originale, secondo quanto prevede l'attuale normativa.

Come ha affermato il Prof. Costa dell'Università di Bologna, una variazione di $\pm 5\%$ sarebbe appropriata per garantire agli assistiti del Ssn

cure più sicure ed efficaci e ammettere la sostituibilità del farmaco generico da parte del farmacista senza pericoli per la salute degli utenti, perseguendo comunque l'obiettivo di contenimento della spesa farmaceutica a carico del Ssn.

In merito alle possibili conseguenze dannose derivanti dai cambi indotti di terapie, promossi da politiche restrittive favorevoli i medicinali a più basso costo, un primo studio ha dimostrato che il cambio di prescrizione tra diverse statine può aumentare l'incidenza di eventi cardiovascolari (*Lancet* 1998; 352: 1830) e un secondo studio ha dimostrato che 9.000 pazienti su 70.000 a cui era stato sostituito un farmaco inibitore di pompa protonica per le patologie gastriche acido-correlate hanno presentato sintomi per riduzione di efficacia o effetti collaterali (*PharmacoEconomics* 2007; 9: 127-131).

Conclusioni

Detto ciò mi chiedo perché si faccia così fatica ad ammettere che il problema della sicurezza dei farmaci esiste. Un'ammissione di certo non generica ma che tenga in conto presente la complessità del problema, senza omertose difese corporative e presumendo la buona fede della gran parte degli attori del sistema. Appare singolare che editoriali e rassegne del *BIF* di norma non vengano firmati, come invece richiederebbe la trasparenza dei pubblici uffici e l'aspettativa dei lettori medici più attenti che si interrogano sull'imparzialità delle informazioni. I medici vorrebbero pur sapere quale considerazione dare alle conclusioni espresse, a seconda che esse appaiano frutto di evidenze scientifiche ponderate con l'esercizio critico del dubbio da parte di autorevoli clinici dotati di riconosciuta esperienza, oppure risultino invece interpretazioni finalizzate soprattutto al risparmio di spesa, firmate da funzionari che si occupano di organizzazione/amministrazione e leggono anche la letteratura medica, senza però l'esperienza clinica di cura quotidiana dei malati.