

ACCADEMIA DEI PAZIENTI



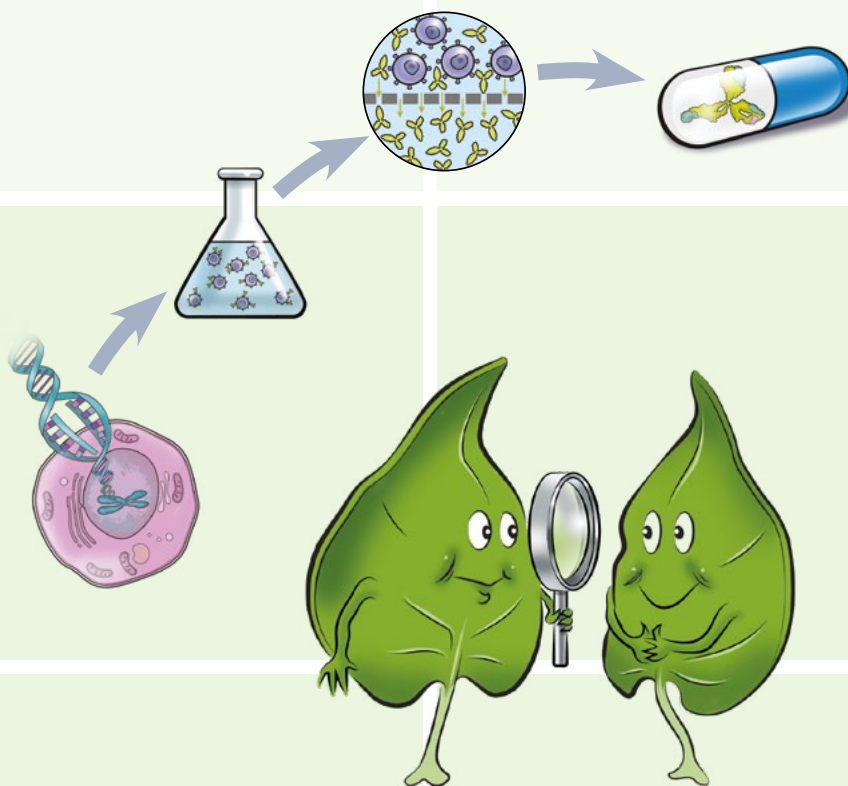
CONOSCERE PER DECIDERE

Farmaci Equivalenti

■ DOTT. STEFANO MAZZARIOL

■ DOTT. LUIGI SANTOIEMMA

■ PROF. PIERLUIGI NAVARRA



WEBINAR FARMACI EQUIVALENTI

Dott. Stefano Mazzariol, Dott. Luigi Santoiemma, Prof. Pierluigi Navarra

L'Accademia dei pazienti nasce come organismo che si occupa di formazione di pazienti, istituzioni, ed altri settori sanitari.

L'accademia dei pazienti è l'organismo che in Italia rappresenta il progetto Eupati e che ne ha preso in carico il modello formativo.

Questo quaderno è stato realizzato a partire da un webinar con:

- *il dott. Luigi Santoiemma, medico di medicina generale, specialista in farmacologia clinica, membro della commissione tecnica del farmaco della Regione Puglia, attualmente impegnato nell'area nazionale della Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e parte attiva del segretariato di supporto Ufficio Valutazione e Autorizzazioni dell'AIFA.*
- *il Professor Pierluigi Navarra, farmacologo dell'Università Cattolica di Roma, consulente per l'AIFA, impegnato nella valutazione delle richieste di autorizzazione all'immissione in commercio di farmaci equivalenti.*



**Scannerizza col tuo Smartphone
i codici QR per vedere il Webinar.**

I Farmaci Equivalenti



Cosa sono i farmaci equivalenti?

La quasi totalità dei farmaci, al giorno d'oggi, è un prodotto industriale, anche se esiste sempre la possibilità che il farmaco venga preparato direttamente in farmacia come galenico. Quando il farmaco è ancora in fase di studio, l'azienda farmaceutica ha la possibilità di depositare un brevetto, proteggendo così la molecola per circa 20-25 anni. Durante questo periodo, la molecola è di esclusiva proprietà dell'azienda produttrice. Al momento della scadenza del brevetto è possibile che altre aziende producano copie di quel farmaco, che oggi definiamo "equivalenti".



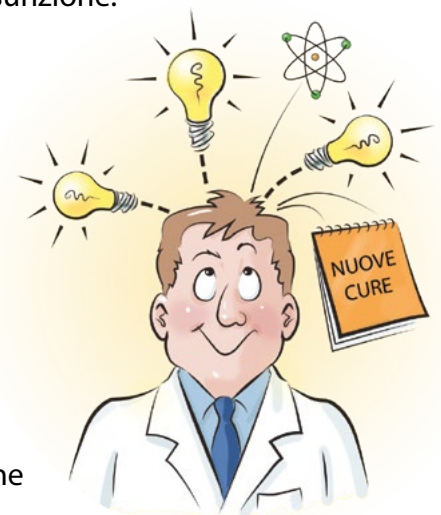
Ci sono differenze tra i farmaci equivalenti e i farmaci originatori, ovvero i farmaci che hanno perso il brevetto, detti anche farmaci di riferimento?

Secondo le norme internazionali che regolano la produzione dei farmaci, rispetto al farmaco originatore al quale fanno riferimento gli equivalenti devono avere la stessa composizione qualitativa e quantitativa di principio attivo, la stessa forma farmaceutica, lo stesso dosaggio e la stessa via di somministrazione. Ad esempio, l'aspirina ed il suo farmaco equivalente devono avere la stessa quantità di principio attivo, in questo caso di acido acetilsalilico. Le differenze consentite riguardano la formulazione farmaceutica e gli eccipienti, ad esempio l'aroma utilizzato per renderne più piacevole l'assunzione.



Perché i farmaci equivalenti costano meno rispetto ai farmaci di riferimento?

Si stima che il costo della ricerca e sviluppo di un farmaco possa arrivare anche a 100 milioni di dollari, senza considerare i successivi costi di commercializzazione. I costi sostenuti per lo sviluppo di un equivalente sono estremamente ridotti. Infatti, per questi farmaci non è necessario ripetere molti esperimenti necessari per arrivare all'immissione in commercio dei farmaci originatori: le molecole sono già ampiamente testate, e la loro sicurezza ed efficacia sono già garantite. Inoltre, la concorrenza che si instaura tra i diversi produttori concorre alla riduzione dei costi.





Come possiamo fare per capire quando ci troviamo davanti ad una confezione di farmaco equivalente oppure di marca?

Il paziente ha sempre la possibilità di sapere esattamente cosa sta comprando. Sulla confezione deve essere presente l'indicazione "farmaco equivalente", sia se il produttore decide di vendere il farmaco col nome del principio attivo (eventualmente seguito dal nome del produttore), sia se gli assegna un nuovo nome. Se quel farmaco è stato registrato come equivalente, questa informazione deve essere presente ed esplicitata sulla confezione. L'Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA, predispone e aggiorna costantemente le cosiddette "liste di trasparenza", elenchi presenti su internet in cui sono riportati tutti i farmaci equivalenti ed i rispettivi originatori in commercio.



Il farmacista, nel momento in cui ha in mano la prescrizione di un farmaco, può decidere in autonomia di dare un farmaco equivalente?

Se il medico prescrive un farmaco per il quale il brevetto non è ancora scaduto, ed in quel momento tale farmaco non è disponibile, il farmacista può sostituire quel farmaco con uno con le stesse caratteristiche e appartenente alla stessa classe terapeutica, informando di questo il medico curante. Tutto questo processo deve essere accompagnato da una adeguata informazione del paziente che - informato dal farmacista della indisponibilità del medicinale prescritto e della possibilità di ottenerne un altro corrispondente in sostituzione - è libero di accettare o rifiutare l'offerta del farmacista.

Il farmacista deve apporre sul retro della ricetta, nell'apposito spazio a lui dedicato, idonea annotazione giustificativa dell'avvenuta sostituzione.

Per quanto riguarda l'erogazione del farmaco equivalente, esistono normative precise. Se un paziente si presenta in farmacia con una ricetta su cui il medico ha prescritto un farmaco di classe A il cui brevetto è scaduto, senza aver espressamente indicato di non sostituire la propria prescrizione, il farmacista ha l'obbligo di fornire il farmaco equivalente che ha il prezzo più basso. Se il paziente vuole comunque il farmaco prescritto dal medico, spetta a lui coprire la differenza di prezzo. Il farmacista può proporre un farmaco equivalente anche quando riceve la prescrizione per un farmaco a brevetto scaduto per il quale in quel momento non ha disponibilità e per il quale non è prevista una differenza economica.



A chi spetta il compito di controllare qualità, sicurezza ed efficacia dei farmaci equivalenti?

Le aziende che producono equivalenti devono sottomettere una richiesta ed ottenere una regolare autorizzazione per immettere sul mercato il loro prodotto. Questa richiesta va fatta alle Agenzie regolatorie competenti: quella europea, l'EMA, o quella italiana, l'AIFA, se l'azienda è interessata a vendere il proprio prodotto solo in Italia. In Italia, comunque, l'organo competente per i controlli di qualità, sicurezza ed efficacia è comunque l'Agenzia Italiana del Farmaco. Pertanto, per ogni prodotto per cui si richiede l'autorizzazione, l'azienda deve presentare all'AIFA un dossier contenente le prove di qualità, sicurezza ed efficacia e la verifica degli aspetti manifatturieri.

Per gli equivalenti, mentre le prove di efficacia e sicurezza seguono dei percorsi agevolati perché il farmaco è già presente sul mercato e la molecola è quindi conosciuta, la qualità deve rispondere agli stessi requisiti richiesti per un farmaco originator. Alla luce di questo, gli equivalenti di recente produzione che corrispondono ad un originator approvato da diversi anni, potrebbero addirittura essere superiori in molti aspetti.

Anche per quanto riguarda i controlli successivi alla commercializzazione, come ad esempio l'ispezione delle officine produttive o la farmacovigilanza, i livelli di qualità e di controllo sono assolutamente identici a quelli previsti per l'originator.





Per presentare il dossier registrativo per i farmaci equivalenti è necessario produrre anche i risultati dei test di bioequivalenza rispetto al farmaco originatore. Di cosa si tratta?

Per bioequivalenza tra due medicinali si intende la dimostrazione dell'equivalenza terapeutica tra due formulazioni contenenti lo stesso principio attivo. Gli studi di bioequivalenza verificano in sostanza la velocità del passaggio del medicinale nella circolazione generale dopo la somministrazione. Si tratta dunque di test che misurano solamente i livelli plasmatici del farmaco: se risultano sovrapponibili si deduce allora una uguale efficacia terapeutica tra i due prodotti. Il test di equivalenza non è viceversa necessario nel caso di un generico iniettabile per endovena, in quanto in questi casi la totalità del farmaco si riversa in circolo con identici tempi di assorbimento e quindi senza differenze con l'originatore.



Possiamo affermare che il farmaco equivalente è sostanzialmente sicuro tanto quanto quello di marca?

Assolutamente sì. Le rigide regole produttive che è necessario rispettare garantiscono che originatori ed equivalenti siano di fatto due prodotti identici, dai quali possiamo aspettarci la stessa qualità, sicurezza ed efficacia terapeutica.





Il fatto che i farmaci equivalenti costino meno non pregiudica qualità, efficacia e sicurezza dei prodotti? Il prezzo non influisce su questi parametri?



Il prezzo non influisce in alcun modo su questi parametri. Il prezzo degli equivalenti è più basso perché l'azienda produttrice non è costretta a sostenere i costi di sviluppo del medicinale. Si può calcolare che il prezzo del farmaco equivalente garantisca una riduzione di prezzo compreso tra il 20% e l'80% rispetto al farmaco originatore. Per questo il Servizio sanitario nazionale non rimborsa il costo di quest'ultimo, bensì il costo dell'equivalente più economico tra tutti gli equivalenti. Nel caso in cui il paziente decida comunque di assumere il farmaco originatore la differenza di costo rispetto all'equivalente non viene coperta dal sistema sanitario, bensì dal paziente.



Possiamo affermare che il minor prezzo non coincide anche con una minore presenza di principio attivo?

Per legge il farmaco equivalente deve contenere assolutamente la stessa quantità di principio attivo, deve avere la stessa formulazione, e può differenziarsi in alcuni componenti secondari, i cosiddetti eccipienti, che non influiscono sull'efficacia e la sicurezza del farmaco.



Il farmaco equivalente deve essere necessariamente identico visivamente a quello branded?

Il colore o la forma della compressa non è vincolante. Tuttavia, dobbiamo tener conto che se l'originator è in compresse, non è possibile definire lo sciroppo come equivalente perché l'equivalente deve avere la stessa modalità di somministrazione. Invece, il colore della compressa può differire in relazione alla scelta dell'eccipiente utilizzato.



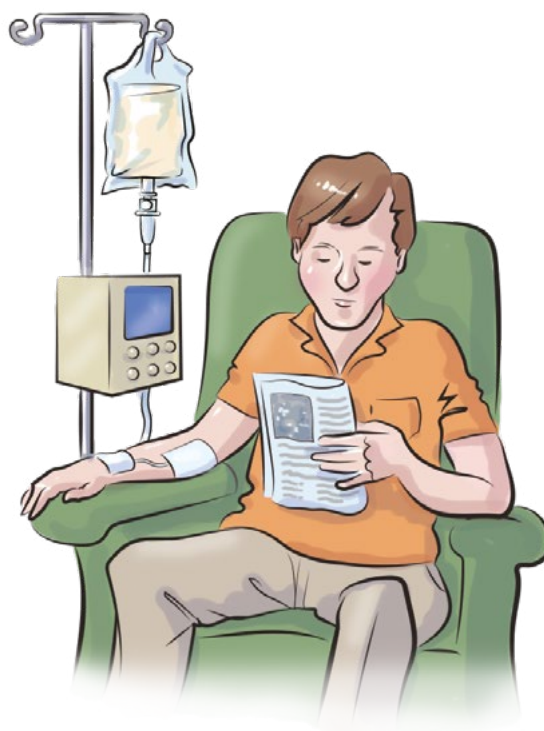
Quando rimborsa il costo di un farmaco per il quale esistano uno o più equivalenti, il Servizio sanitario riconosce il prezzo minore tra tutti gli equivalenti disponibili per quella specifica molecola. In che modo questa scelta aiuta il Servizio sanitario nazionale e la sostenibilità delle cure?

Dal 2002, ma specialmente nel biennio 2007/2009, un gran numero di molecole ha perso la propria protezione brevettuale (circa 40-50/anno). Questo ha favorito lo sviluppo di molti farmaci equivalenti, la cui diffusione ha fatto realizzare al SSN risparmi stimati tra i 500 e gli 800 milioni di euro, contribuendo a garantire il rispetto dei budget previsti per la farmaceutica territoriale. Per capire l'entità di risparmio basta pensare che, mentre un farmaco sotto copertura brevettuale costa tra i 20 ed i 30 euro, il suo equivalente costa dieci volte di meno. Se consideriamo l'utilizzo di queste molecole in patologie con lunghe terapie, come il diabete e l'ipertensione, è facile immaginare il risparmio che l'utilizzo di equivalenti può consentire al SSN.



Gli equivalenti sono destinati solo a patologie minori, come influenze o dolori muscolari, o esistono anche equivalenti per il trattamento di malattie più gravi e complesse?

Il meccanismo di copertura brevettuale riguarda ogni farmaco che arriva sul mercato e le stesse regole valgono per tutti i farmaci. A conferma di ciò, attualmente esiste tutta una serie di farmaci equivalenti per le malattie cardiovascolari o il diabete ma anche antitumorali o antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV.





Che cosa sono gli eccipienti e come possono influenzare l'azione del principio attivo?

Gli eccipienti hanno uno scopo ben definito nella preparazione e produzione del farmaco ma non incidono in alcun modo sulla sua efficacia terapeutica.

Ad esempio, se il farmaco è molto amaro, un eccipiente può rendere più tollerabile la sua assunzione. Per i farmaci equivalenti gli eccipienti non possono essere uguali a quelli del farmaco originatore.

Gli studi di bioequivalenza - condotti sulla forma farmaceutica finita, contenente cioè sia i principi attivi che gli eccipienti - garantiscono che il farmaco equivalente e il farmaco originatore agiscono nello stesso modo: non vi sono cioè differenze dal punto di vista dell'efficacia terapeutica e della tollerabilità del medicinale.

La tipologia degli eccipienti va comunque considerata per qualsiasi tipo di prodotto. Facciamo qualche esempio. L'aspartame è una molecola utilizzata spesso come eccipiente nei medicinali, tanto originatori che generici, ma può essere pericolosa per i pazienti affetti da fenilchetonuria che non possono assumerlo. Le stesse cautele valgono sulla presenza di zucchero in un medicinale: la quantità contenuta in una compressa è irrilevante, ma uno sciroppo o un prodotto effervescente possono contenerne di più e questo può creare problemi ai pazienti diabetici. In questi casi è indispensabile un dialogo fra il medico prescrittore, il paziente ed il farmacista. Questi aspetti devono essere valutati dal medico che dovrà fornire le necessarie informazioni al paziente.

Possiamo affermare che i generici ampliano l'opzione terapeutica?

Assolutamente sì. Ad esempio, se finora avevamo a disposizione un solo farmaco prodotto con amido di grano, i pazienti celiaci non potevano trarne beneficio. Oggi, questi pazienti riescono a trovare, tra gli oltre 25 mila equivalenti presenti sul mercato, il farmaco equivalente che utilizza il mais come eccipiente. Ci sono aziende che, per politica aziendale, producono senza lattosio e/o senza glutine, permettendo così l'utilizzo dei loro farmaci anche in pazienti con questi tipi di problematiche.



È vero che in un farmaco equivalente il contenuto di principio attivo può avere una oscillazione del “più” o “meno” 20%?

Assolutamente no. Infatti, la quantità di principio attivo è la stessa che è presente nel farmaco originatore, come previsto dalla legge. L'oscillazione del 20% riguarda gli studi di bioequivalenza e la variabilità individuale riguardo la cinetica dei farmaci. Infatti, i test di bioequivalenza consistono nel dimostrare che le differenze di biodisponibilità, che inevitabilmente esistono tra due prodotti essenzialmente simili, non superino un certo intervallo di variazione che oscilla tra il 20% in più o meno.



Nell'unione Europea e negli Stati Uniti applicano per i farmaci equivalenti le stesse regole vigenti in Italia?

Dalla metà degli anni 70, l'FDA (Food and Drug Administration), l'ente regolatore americano, ha iniziato ad affrontare questa problematica ritenendo che un farmaco può dirsi equivalente ad un altro solo quando l'azienda produttrice dimostra che la tecnica produttiva è veramente simile al farmaco di riferimento. In seguito, è stata introdotta anche la necessità di dimostrare da un punto di vista terapeutico che due farmaci sono veramente equivalenti, mediante studi di bioequivalenza basati sul confronto tra le concentrazioni plasmatiche di principio attivo determinate da ciascun prodotto. In questo contesto esistono grandi differenze fra Stati Uniti ed Europa. In Europa lo studio di bioequivalenza è obbligatorio, mentre negli USA possono essere presenti sul mercato farmaci non bioequivalenti rispetto ad un originatore. Per questo, negli Stati Uniti esiste un "orange book" nel quale è possibile verificare se il farmaco è bioequivalente rispetto ad un originatore.



L'azienda farmaceutica spende meno per immettere in commercio un farmaco equivalente invece che un originatore?

Effettuare una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio in Italia o in Europa ha un costo fisso, sia che si tratti di un equivalente che di un farmaco originatore. I costi, che in Italia si aggirano intorno ai 25.000 euro, possono decuplicare in Europa.

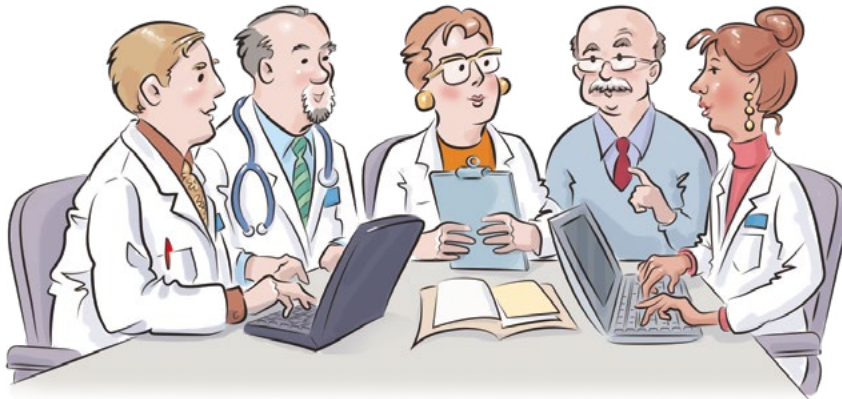
Diverso è invece se si parla dei costi di sviluppo di un nuovo farmaco che - secondo i dati forniti dalle aziende farmaceutiche che sviluppano originatori - si aggirano intorno ai 2,5 miliardi di dollari, il che fa sì che l'investimento in ricerca e sviluppo delle farmaceutiche assorba mediamente il 20% dei ricavi lordi.



Come si può spiegare la resistenza all'impiego di farmaci equivalenti oncologici?

La resistenza nel prescrivere farmaci oncologici equivalenti è analizzabile sotto diversi aspetti. Sicuramente un aspetto importante è rappresentato dalla sempre maggior cautela da parte dei clinici in materia di switch, ovvero della prudenza dei medici nel modificare la prescrizione di farmaci o i protocolli terapeutici per patologie o pazienti particolarmente complessi. In ambito oncologico - ma anche per altre patologie, come ad esempio l'epilessia - è spesso difficile registrare una risposta stabile per tutta la durata del trattamento. Quando si riesce a trovare una soluzione soddisfacente è consuetudine mantenere la continuità terapeutica tramite l'utilizzo dello stesso farmaco. Un altro aspetto molto importante è indubbiamente quello legato ai costi.

I farmaci oncologici innovativi possono avere dei costi annui per terapia che superano abbondantemente i 100 milioni di euro per paziente: questo pone tutta una serie di questioni relative alla appropriatezza prescrittiva ed all'efficacia delle terapie, che vede i clinici in una posizione non incline all'utilizzo dei farmaci equivalenti in questi particolari ambiti.





In Italia esiste una certa diffidenza nell'impiego dei farmaci equivalenti: com'è la situazione nel resto d'Europa?

In Italia non siamo culturalmente preparati a questa rivoluzione e registriamo un ampio gap con paesi come la Germania, dove l'utilizzo del generico puro in campo cardiovascolare e gastroenterologico raggiunge il 70% - 80 % di diffusione, contro il 20 % registrato in Italia.

Probabilmente ci sono diversi fattori di tipo psicologico e di fiducia nelle istituzioni che incidono non poco sull'utilizzo degli equivalenti in Italia.



Ci sono medici di famiglia che sono contrari all'utilizzo degli equivalenti?

Purtroppo diverse figure professionali differenti (medici di famiglia, medici ospedalieri, professori universitari), nutrono ancora un atteggiamento di diffidenza verso i farmaci equivalenti. Questo nasce da una cattiva informazione e da notizie false diffuse sul conto di questi prodotti.

Dobbiamo constatare che, a 20 anni dall'introduzione di questi farmaci, il livello di informazione e di conoscenza è ancora scarso, probabilmente perché non si è dedicato il tempo sufficiente ad una adeguata formazione.



Si sente sempre più spesso parlare di farmaci equivalenti provenienti dall'India o da Paesi con livelli di controllo inferiore all'Italia. Che garanzia abbiamo per questo tipo di farmaci?

È importante tener presente che le regole di accesso al mercato non dipendono dalla provenienza del prodotto o da chi produce il farmaco. I prodotti provenienti da Paesi come India e Cina hanno raggiunto standard qualitativi simili ai paesi occidentali e sono comunque sottoposti alle attività di controllo da parte delle Agenzie regolatorie europee e nazionali. E merita di essere sottolineato che si rivolgono a questi Paesi sia le aziende produttrici di equivalenti che le aziende che commercializzano farmaci brandizzati.



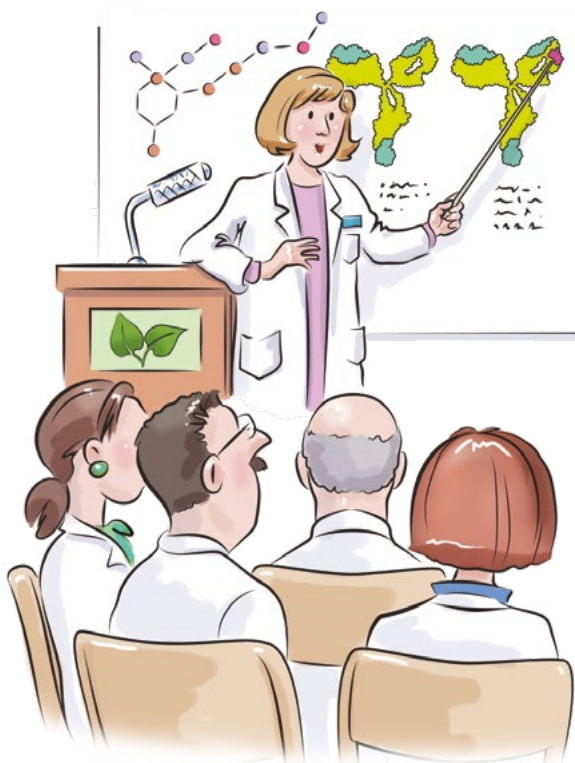
Esiste la possibilità in futuro di ridurre la durata di un brevetto per facilitare la produzione dell'equivalente?

Le aziende titolari di brevetto hanno progressivamente visto ridurre la durata di copertura, che attualmente oscilla tra i 12 ed i 15 anni e non sono sicuramente inclini ad ulteriori riduzioni. Se da un lato il risparmio di risorse pubbliche e lo stimolo alla produzione di equivalenti sono fattori importanti di sviluppo, dall'altro lato è necessario anche rispettare il lavoro di quelle aziende che stanno investendo cifre importanti in ricerca e sviluppo per l'innovazione farmaceutica.



Per chi ha una malattia cronica può essere pericoloso cambiare sempre la marca dell'equivalente?

La grande esperienza ottenuta con numerose tipologie di malattie croniche ci dice che i rischi di quello che viene definito lo switch sono di fatto molto modesti. Nonostante non siano stati documentati grossi rischi nel cambio di farmaci durante una terapia, è evidente come l'utilizzo stabile di un farmaco, in cui vengono ottimizzati la posologia e i tempi di assunzione, possa essere importante per la massima efficacia della terapia.



A cura di:

ACCADEMIA DEI PAZIENTI



CONOSCERE PER DECIDERE



Inquadra il codice QR
con lo smartphone per visualizzare
il webinar completo