

# POSITION PAPER

# LA RESPONSABILITÀ MEDICA NELLA PRESCRIZIONE TERAPEUTICA NELL'ERA DEI FARMACI A BREVETTO SCADUTO E DEI FARMACI EQUIVALENTI.

La responsabilità medica nell'atto prescrittivo terapeutico non può prescindere dal mettere in atto tutto quanto necessario per tutelare la salute del paziente, senza abbandonarlo alla pratica, spesso superficiale e talora irresponsabile, della sostituibilità in farmacia, agevolata dalle norme vigenti.

#### **DEFINIZIONE DI FARMACO EQUIVALENTE (GENERICO)**

Per farmaco equivalente s'intende un medicinale che contiene nella propria formulazione la stessa quantità di principio attivo bioequivalente di un farmaco di riferimento (detto brand o originator) con brevetto scaduto.

#### IL CONCETTO DI BIOEQUIVALENZA

Due farmaci sono definiti bioequivalenti quando il loro profilo di biodisponibilità è sovrapponibile.

Per biodisponibilità s'intende la quantità di medicinale che passa in circolo dopo la sua somministrazione in relazione alla velocità (tempo) con cui questo avviene (Fig.1).

I parametri farmacocinetici interessati nella definizione di biodisponibilità sono quindi:

- Cmax: concentrazione massima raggiunta
- Tmax: tempo impiegato per raggiungere Cmax
- AUC: area concentrazione/tempo

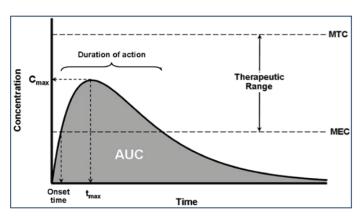


Fig.1: Parametri farmacocinetici di biodisponibilità

Due medicinali sono bioequivalenti quando la curva concentrazione/tempo varia entro un range di accettabilità del +/- 20% (non inferiore all'80% e non superiore al 125% dei parametri del farmaco di riferimento) (Fig.2).

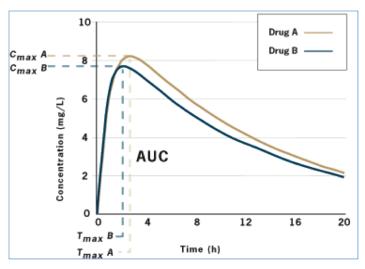


Fig.2: Esempio di Bioequivalenza: range accettabile di variabilità +/- 20%

#### LO STUDIO DI BIOEQUIVALENZA

Uno studio di bioequivalenza consiste nella somministrazione in "doppio cieco" ad un numero statisticamente adeguato di volontari sani (almeno 12), di età compresa tra 18-55 anni, di una dose identica di due medicinali (medicinale brand e medicinale equivalente) in due momenti differenti intervallati tra loro da almeno una settimana (periodo di wash-out), studiando e confrontando le rispettive curve concentrazione/tempo.

#### **DOSSIER DI REGISTRAZIONE**

Per ottenere la **AIC** - Autorizzazione all'Immissione in Commercio di un farmaco, l'azienda farmaceutica è tenuta a presentare alle Autorità Regolatorie un Dossier di Registrazione: AIFA in Italia; CHMP-Committee for Medicinal Products for Human Use dell'EMA (Agenzia Europea per i Medicinali) in Europa.

Le Sezioni del Dossier di Registrazione di un Medicinale Equivalente prevedono:

- 1. Qualità: il Titolare autocertifica la conformità della produzione del farmaco alle "Good Manufactoring Practices".
- 2. **Sicurezza:** Il Titolare non è tenuto a presentare una documentazione originale, bensì un rapporto bibliografico sul medicinale di riferimento.
- 3. **Efficacia:** Il Titolare non è tenuto a fornire risultati di studi clinici. La documentazione è costituita dal solo studio di bioequivalenza.

# **COME SI RICONOSCE UN FARMACO EQUIVALENTE**

Tutti i farmaci generici sono identificati dalla dicitura "Medicinale Equivalente" stampata sulla confezione esterna.

Più comunemente la confezione esterna riporta la **DCI** - Denominazione comune Internazionale del farmaco + il nome dell'Azienda del Farmaco **Titolare dell'AIC** (Autorizzazione al Commercio).

I medicinali equivalenti detti "branded" riportano un proprio marchio/nome distintivo di fantasia; comunque sulla confezione esterna deve comparire la dicitura "Medicinale Equivalente".

# SOSTITUIBILITÀ DEI MEDICINALI IN FARMACIA

In Italia con l'entrata in vigore del D.L. 30 giugno 2001 n. 246 e del D.L. 18 settembre 2001 n.347, è stata sancita la possibilità di sostituzione in farmacia del medicinale prescritto, attribuendo ai farmacisti l'onere di sostituzione del farmaco prescritto con altro a minor costo purché "equivalente", salvo che il medico non abbia apposto la scritta "non sostituibile" e previo consenso del paziente.

Di qui la possibilità che il paziente incorra in un frequente **switch multiplo** tra farmaco originatore e farmaco equivalente o peggio tra I diversi medicinali equivalenti in commercio, venendo meno il principio fondamentale della continuità terapeutica, con conseguenze cliniche imprevedibili.

Nel caso in cui il paziente non dovesse accettare la sostituzione del farmaco prescritto, in base al comma 4 dell' art. 7 della Legge n. 405/2001, ad eccezione dei pensionati di guerra titolari di pensioni vitalizie, la differenza tra il prezzo più basso (di riferimento) e il prezzo del medicinale prescritto è a carico del cittadino stesso.

# IL FENOMENO DEL BIOCREEP

Non vi è nessuna garanzia che due o più medicinali equivalenti dello stesso "originator" siano tra loro equivalenti.

La Bioequivalenza infatti, prevedendo un possibile scarto del +/- 20% di

biodisponibilità del principio attivo, non è una proprietà transitiva, potendo ingenerarsi il fenomeno del biocreep (Fig. 3).

Inoltre il principio attivo di un farmaco equivalente può differenziarsi per vari altri aspetti sia dal principio attivo del farmaco di riferimento che dagli analoghi farmaci equivalenti, in funzione dei diversi processi e diverse tecnologie di produzione, preparazione e confezionamento ai quali il prodotto stesso è sottoposto. Senza dimenticare la diversità degli eccipienti, che possono essere diversi per ogni singolo farmaco equivalente.

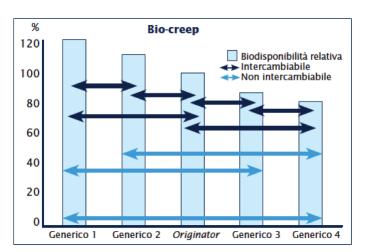


Fig. 3: il fenomeno del biocreep

Il rischio dello switch multiplo tra farmaci equivalenti diversi è che gli sbalzi e le modificazioni di biodisponibilità e le differenze intrinseche del principio attivo utilizzato possono comportare oscillazioni del farmaco in circolo e alterazioni dello steady state (stato stazionario) nel quale l'organismo si trova dopo un periodo sufficientemente lungo di somministrazione di una determinata molecola, con possibili ricadute sulla efficacia clinica, sul target terapeutico raggiunto e sulla tollerabilità.

#### LA RESPONSABILITÀ PROFESSIONALE

La necessità di applicare in sicurezza i concetti di bioequivalenza e intercambiabilità tra medicinali equivalenti ha portato negli USA, sin dagli anni '80, alla pubblicazione da parte della FDA dell'**Orange Book** (Approved Drug Products with Therapeutic equivalence evaluations) facilmente consultabile dagli operatori sanitari, sia in formato cartaceo che digitale.

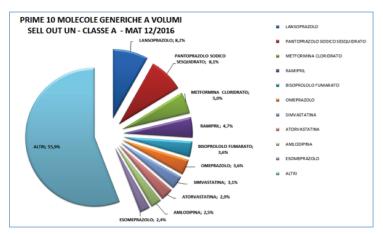
In Italia esistono le **Liste di Trasparenza** le quali non offrono alcun supporto scientifico paragonabile all'Orange Book in merito alla pratica della sostituibilità in farmacia.

Se analizziamo le confezioni in commercio delle 10 molecole "genericate" più vendute in Italia (Fig. 4), verifichiamo che in media esistono, tra farmaci originator, co-marketing e farmaci equivalenti, oltre 40 aziende titolari di AIC che commercializzano lo stesso farmaco sotto vario nome e varie forge.

Oltre alle indicazioni terapeutiche spesso sottodimensionate rispetto a quelle del farmaco originatore branded, con il rischio di utilizzo "off-label" del farmaco generico..

Fatte queste dovute osservazioni, è lecito chiedersi: chi è responsabile dell'atto prescrittivo e di quanto ne può conseguire?

Fig. 4: Prime 10 molecole per consumo e spesa farmaci equivalenti Classe A rimborsato dal SSN - anno 2016



Le norme in tema di sicurezza delle cure e responsabilità professionale (DL n.1 del 24 gennaio 2012; Legge n.24 dell'8 marzo 2017) parlano chiaro: "non mettere in atto tutto quanto nelle proprie possibilità per evitare un evento avverso, equivale a cagionarlo".

Quindi il medico è sempre personalmente responsabile della prescrizione

#### **REGOLE DI BUONA PRATICA MEDICA**

Al fine di tutelare la salute del paziente, garantendo qualità e continuità terapeutica, e di tutelare la propria attività professionale, il documento consiglia una serie di semplici regole di buona pratica medica.

# Regole generali:

- Informare adeguatamente il paziente condividendo ogni scelta, aumentandone la consapevolezza e l'aderenza alla terapia (patient empowerment), e sensibilizzandolo al rispetto delle indicazioni prescrittive ricevute (patient engagement).
- Indicare sempre l'Azienda titolare dell'AIC del medicinale equivalente, selezionandola sulla base degli standard di qualità che garantisce (sviluppo, ricerca, mutuo riconoscimento europeo...) e sulla base della propria esperienza clinica.
- Indicare la non sostituibilità del farmaco prescritto, specialmente nelle terapie croniche, al fine di preservare la continuità terapeutica.

### Quando preferire un farmaco brand (a brevetto scaduto)

- Quando il paziente è già in trattamento ed è a target, specialmente nei pazienti a rischio moderato-alto (cardiopatia ischemica cronica, ictus, rischio trombo-embolico, arteriopatie obliteranti, diabetici...) o per scelta dello stesso
- Quando l'indicazione terapeutica per la quale il farmaco viene utilizzato non è presente in scheda tecnica del farmaco equivalente (off label)
- Terapie a basso indice terapeutico (antiaritmici, antidepressivi, antiepilettici, neurolettici, TAO), specie se a terapia già in corso.

## Quando preferire un farmaco equivalente

- Pazienti drug-naive (inizio nuova terapia), selezionando l'Azienda Titolare dell'AIC sulla base di standard di qualità oggettivamente riconosciuti
- Quando il pz è già in trattamento con farmaco equivalente ed è a target, preoccupandosi che sia garantita la continuità terapeutica per evitare "l'effetto biocreep", indicando la "non sostituibilità" della terapia in corso (stesso medicinale equivalente nel tempo).

NOVEMBRE 2017

Autori: Contursi V, Sauro A, Maso G, Scarafino I, Zaninelli A - Revisione: Comitato Scientifico SIICP Principali riferimenti bibliografici:

- 1. Medicinali Equivalenti. Qualità, sicurezza ed efficacia. Agenzia Italiana del Farmaco AIFA dicembre 2015; http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/medicinali\_equivalenti-qualita\_sicurezza\_efficacia.pdf
- 2.EMEA European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the investigation of bioequivalence. Available:

http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enrev1fin.pdf . Assessed 2011 Jul 25

- 3. Alameri M, Epstein M, Johnston A. Generic and therapeutic substitutions: are they always ethical in their own terms? Pharm World Sci 2010;32:691-5.
- 4. Position Paper SIICP: la responsabilità medica nella prescrizione terapeutica. IJPC 2017; Vol 7, No2

Editore: Communication Laboratory S.r.l. / Provider Nazionale ECM n. 1127 www.communicationlaboratory.it Progetto educazionale a cura della SIICP – Società Italiana Interdisciplinare per le Cure Primarie / www.siicp.it

