

AssoGenerici scrive al nostro direttore

Farmaci Generici

Le perplessità di medici di medicina generale, specialisti e farmacologi

2 La lettera
di AssoGenerici

4 I dubbi
degli opinion leader

6 Position Paper
dei farmacologi italiani



La lettera di AssoGenerici a CongressLink

Egregio Direttore, in merito all'articolo apparso sul numero di ottobre-dicembre del suo giornale a pagina 5, dal titolo "Come scegliere il farmaco generico" (articolo firmato da Antonio Salvetti) desidero farle presente che, l'articolo presenta una serie di affermazioni destituite di ogni fondamento.

Infatti, l'affermazione "Nel caso di patologie cardiovascolari ...omissis... i trial di confronto tra farmaci generici sono nel 47% dei casi, solo studi di farmacocinetica clinica in dose singola con dimostrazione di bioequivalenza nei volontari sani condotti su pochi soggetti arruolati in paesi non occidentali, quali Corea, Giordania, Indonesia, Thailandia" viene riportata senza alcuna evidenza della fonte autorevole dalla quale è stata estrapolata, pertanto noi la riteniamo totalmente inattendibile. Proseguendo poi lungo l'articolo viene paventata una problematica relativa agli eccipienti utilizzati nei generici, senza considerare che gli stessi eccipienti vengono utilizzati indistintamente sia nelle formulazioni generiche che nelle formulazioni brand e che qualora esista un'intolleranza di un paziente verso un dato eccipiente, dovrebbe essere solo il medico (che conosce la storia clinica del paziente) ad apporre le limitazioni del caso, all'atto della prescrizione.

Per concludere poi l'affermazione "Nel caso in cui si decida di usare un farmaco generico è logico e doveroso attuare un più stretto controllo dell'efficacia e della tollerabilità della terapia", utilizzata nel box in rosso a fine articolo, desidero ricordarle che l'efficacia e la sicurezza di tutti i farmaci in commercio in Italia sono vagliate e controllate dall'Agenzia Italiana del Farmaco. Tale vostra affermazione, oltre a mettere in discussione quanto disposto dalla vigente legge 405/2001, risulta essere frutto di una mera interpretazione diffamatoria dell'autore dell'articolo.

Pertanto alla luce delle suddette precisazioni, ed ai sensi di quanto disposto dall'art. 8 della legge 8-2-1948 n. 47, sostituito dall'art. 42 della legge 416/81, le chiedo la pubblicazione di questa smentita e delle relative precisazioni.

E' per noi essenziale che tale pubblicazione avvenga - a norma di legge - con il medesimo risalto, sia per collocazione che per titolazione, dell'articolo destituito di fondamento sopra citato.

In mancanza di riscontro nei termini citati, l'Associazione si riserva di procedere nelle sedi giudiziarie appropriate per tutelare l'onorabilità delle Aziende a lei associate, gravemente lese da quanto pubblicato dal suo giornale.

Massimo Cherubini
Capo Ufficio Stampa Assogenerici

Dura critica di AssoGenerici per l'articolo sulla relazione di Antonio Salvetti al Congresso 2010 della Società Italiana di Ipertensione Arteriosa

Egr. Sig. Massimo Cherubini,

In qualità di Direttore Responsabile della testata giornalistica CongressLink, Le comunico quanto segue in relazione alla Sua lettera di Replica all'articolo dal titolo "Come scegliere il farmaco generico" pubblicato a pagina 5 del numero di ottobre-dicembre 2010 del periodico. ...omissis - Lei scrive che: "l'affermazione 'Nel caso di patologie cardiovascolari ...omissis... i trial di confronto tra farmaci generici sono nel 47% dei casi, solo studi di farmacocinetica clinica in dose singola con dimostrazione di bioequivalenza nei volontari sani condotti su pochi soggetti arruolati in paesi non occidentali, quali Corea, Giordania, Indonesia, Thailandia' viene riportata senza alcuna evidenza della fonte autorevole dalla quale è stata estrapolata, pertanto noi la riteniamo totalmente inattendibile".

A questo proposito, Le preciso che nonostante l'autorevolezza indiscussa del relatore, CongressLink ha rispettato pienamente le regole deontologiche fondamentali provvedendo a controllare meticolosamente le fonti da cui il Prof. Antonio Salvetti ha derivato i dati proiettati durante la Sua esposizione. In particolare, i dati da Lei contestati sono stati ripresi dalla meta-analisi di Kesselheim et al, ricercatori della celeberrima Harvard Medical School di Boston (USA), pubblicata sul Journal of the American Medical Association (JAMA 2008; 300: 2514-2526), una delle più importanti riviste mediche mondiali per il suo altissimo impact factor (23,5). La meta-analisi di Kesselheim, fonte peraltro citata nel prosieguo del mio articolo, riporta esattamente quanto scritto da me nell'articolo. Più specificatamente, Kesselheim ha preso in considerazione 47 studi sui farmaci generici e di marca che riguardano le malattie cardiovascolari pubblicati fra il gennaio del 1984 e l'Agosto del 2008, e ha riportato che 23 su 47 di essi erano essenzialmente studi di bioequivalenza piuttosto che studi di valutazione dell'efficacia clinica a lungo termine e che 18 su 47 studi coinvolgevano solo soggetti giovani e sani, piuttosto che pazienti portatori di malattie cardiovascolari. Come facilmente desumibile dalla analisi delle voci bibliografiche riportate a corredo della meta-analisi di Kesselheim, molti degli studi disponibili nella letteratura medico-scientifica sono stati condotti in paesi non occidentali, spesso su popolazioni arabe o asiatiche.

Sulla base di tutte queste considerazioni oggettivamente, Le contesto la Sua affermazione di ritenere "totalmente inattendibile" quanto da me scritto nel mio articolo.

Nel paragrafo successivo della Sua lettera, Lei scrive che "Proseguendo poi lungo l'articolo viene paventata una problematica relativa agli eccipienti utilizzati nei generici, senza considerare che gli stessi eccipienti vengono utilizzati indistintamente sia nelle formulazioni generiche che nelle formulazioni brand e che qualora esista un'intolleranza di un paziente verso un dato eccipiente, dovrebbe essere solo il medico (che conosce la storia clinica del paziente) ad apporre le limitazioni del caso, all'atto della prescrizione".

La sua critica riguarda il seguente paragrafo del mio articolo: "Nella pratica clinica sono per altro frequenti i problemi scaturiti dagli eccipienti presenti nei generici. Le autorità regolatorie stabiliscono che il prodotto generico deve contenere lo stesso principio attivo del prodotto di marca (dose, concentrazione e via di somministrazione), ma



Il Direttore replica punto per punto alle accuse mosse da AssoGenerici

non dettano norme particolari per gli ingredienti inerti affermando solo che essi devono essere 'generalmente riconosciuti come sicuri'. Da una attenta lettura di quanto da me scritto si evince in primo luogo che non vi è alcun riferimento alla condotta del medico curante o di altre figure da seguire in caso di intolleranza di un paziente verso un dato eccipiente.

Per quanto concerne quanto da me scritto nel suddetto paragrafo in base a quanto emerso durante la relazione del Prof. Antonio Salvetti, sottolineo ancora una volta il fatto che il contenuto dell'articolo è stato da me debitamente verificato.

Le contesto pertanto quanto da Lei erroneamente affermato nella Sua lettera, perché le formulazioni generiche e le formulazioni brand non utilizzano sempre gli stessi eccipienti.

A questo proposito, ribadisco che le normative vigenti consentono che la composizione chimica delle formulazioni generiche possa essere diversa da quella dei rispettivi prodotti di marca. La stessa AIFA dichiara infatti nel proprio sito Internet che "I medicinali equivalenti non sono identici agli originali: possono avere, per esempio, una differente composizione in eccipienti o non essere formulati con identica tecnologia farmaceutica". L'uso di eccipienti diversi è comunemente consentito dalle linee guida internazionali, anche se nel rispetto di specifici requisiti e condizioni. Tuttavia, i dati presenti nella letteratura scientifica internazionale mettono in discussione la validità medica di questa condotta. Come sottolineato nell'editoriale di Verbeek et al (Eur J Pharm Sci 2006; 28: 1-6), le evidenze scientifiche disponibili nella letteratura medica indicano inequivocabilmente che le differenze negli eccipienti e negli ingredienti inattivi tra generici e prodotti di marca possono influenzare in maniera significativa la cinetica di assorbimento e le azioni biologiche delle formulazioni farmaceutiche. Purtroppo è generalmente riconosciuto che se gli studi di bioequivalenza in dose singola nei soggetti sani dimostrano una somiglianza tra formulazioni contenenti principio attivo ed eccipienti caratterizzati da proprietà chimico-fisiche diverse, questi dati possono essere assunti come evidenze a sostegno dell'equivalenza in termini di efficacia terapeutica e di sicurezza (Pharm Res 2001; 18: 1645-1650). Come affermato dal Prof. Mario Del Tacca dell'Università di Pisa, tuttavia, non è certo se e in quale misura, l'equivalenza terapeutica così determinata possa sussistere anche nei pazienti che assumono queste formulazioni nel contesto di schemi terapeutici basati su somministrazioni ripetute a lungo termine (Del Tacca M et al. Br J Clin Pharmacol 2009; 68: 34-42). Valga a titolo di esempio paradigmatico, la ricerca scientifica condotta da Chen ML et al che nel 2007 ha dimostrato come l'uso di eccipienti diversi influisce sulle concentrazioni plasmatiche del generico modificandone il rapporto efficacia/sicurezza (Pharm. Res. 24(1): 73-80, 2007). Nella ricerca è stato dimostrato che la presenza di sorbitolo invece che di saccarosio comporta una riduzione nella concentrazione massima di farmaco nel plasma pari al 50% per l'antiacido ranitidina e al 23% per il betabloccante metoprololo.

Per concludere, Lei scrive che "l'affermazione 'Nel caso in cui si decida di usare un farmaco generico è logico e doveroso attuare un più stretto controllo dell'efficacia e della tollerabilità della terapia', utilizzata nel box in rosso a fine articolo, desidero ricordarle che l'efficacia e la sicurezza di tutti i farmaci in commercio in Italia sono vagliate e controllate dall'Agenda Italiana del Farmaco. Tale vostra affermazione, oltre a mettere in discussione quanto disposto dalla vigente legge 405/2001, risulta essere frutto di una mera interpretazione diffamatoria dell'autore dell'articolo".

In primo luogo, Le ribadisco che l'affermazione contenuta nel box rosso di taglio basso è da riferire non all'autore dell'articolo (ovvero il sottoscritto) ma è ripresa fedelmente dall'ultima diapositiva proiettata dal Prof. Antonio Salvetti nella sua Lettura Magistrale.

In secondo luogo, Le contesto la Sua affermazione che quanto scritto nel box sia una interpretazione diffamatoria, in quanto le doverose verifiche da me condotte delle fonti sulle quali è fondata l'affermazione del Prof. Antonio Salvetti hanno messo in evidenza le forti perplessità sia del mondo scientifico che delle autorità governative sul problema della sostituzione dei farmaci di marca con i generici.

Infatti, in accordo al recentissimo Position Paper della Società Italiana di Farmacologia, "Va... chiarito che due medicinali che contengono la stessa quantità di principio attivo ed hanno la stessa forma farmaceutica sono per definizione equivalenti farmaceutici ma non sono necessariamente bioequivalenti né equivalenti dal punto di vista terapeutico, poiché i diversi eccipienti possono modificare la disponibilità del farmaco ad esercitare l'azione terapeutica desiderata".

Questa affermazione è suffragata dai dati presenti nella letteratura medico-scientifica internazionale, dagli studi in vitro e dalle segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci presenti nel database dell'AIFA (compresi i casi di inefficacia terapeutica).

Come affermato sempre dal Position Paper della Società Italiana di Farmacologia, le numerosissime segnalazioni di una differente efficacia terapeutica nella pratica clinica tra farmaci generici e farmaci di marca "concorrono a sostenere l'ipotesi che nei mercati farmaceutici di vari Paesi (compresa l'Italia) accanto a farmaci equivalenti di buona qualità siano presenti anche farmaci equivalenti di scarsa qualità."

Tale problema è fortemente sentito anche dalla AIFA che per tale motivo ha annunciato lo scorso 16 giugno 2010 a Washington un nuovo progetto qualità e sicurezza al fine di prevedere gli effetti dei farmaci. Come affermato da Guido Rasi, direttore generale dell'AIFA, il progetto avrà come particolare riferimento i farmaci generici, biosimilari e contraffatti e si prefigge l'obiettivo di mettere a punto un sistema alternativo a quelli attualmente in uso che permetta una valutazione di specifici parametri chimici e chimico-fisici per ottenere informazioni sui farmaci analizzati, anche in termini di equivalenza farmaceutica. In terzo luogo, Le contesto il Suo commento che quanto pubblicato possa mettere in discussione la vigente legge 405/2001.

Difatti, alla luce dei già esposti potenziali limiti dei generici, appare deontologicamente etico raccomandare al medico di esercitare un controllo ancora più stretto degli effetti clinici nel caso di impiego di un farmaco generico. Non si capisce perché tale raccomandazione, ampiamente motivata dai dati scientifici attualmente a disposizione, possa rappresentare un invito alla classe medica a disattendere le normative vigenti e in particolare la legge 405/2001 e la legge di conversione n. 178 del 8.8.2002 le quali disciplinano la sostituzione dei farmaci a brevetto scaduto ma nulla impongono ai medici sulle modalità di controllo delle terapie praticate dai propri pazienti.

In conclusione, in base a tutte le considerazioni argomentate, La invito a riconsiderare le sue affermazioni calunniose circa la mia condotta e Le preciso che, in difetto, mi riservo di tutelare la mia immagine professionale e quella della rivista che dirigo in ogni sede, sia civile che penale, con ogni conseguenza in ordine al risarcimento dei danni subiti e subendi.

Francesco Pelliccia

Direttore Responsabile CongressLink

L'opinione di Massimo Volpe sui limiti degli equivalenti rispetto ai "branded"

Generici, le perplessità degli specialisti

Una risposta variabile alla terapia può dipendere dall'uso di farmaci non di marca

Nell'ambito della Cardiologia, per quali classi di farmaci esiste un rischio concreto di fallimento dell'obiettivo terapeutico in seguito a variazioni farmacocinetiche dovute alla diversità delle modalità produttive del farmaco copia?

Un farmaco equivalente si caratterizza per non essere mai perfettamente uguale al prodotto imitato, ma solo essenzialmente simile. Nella pratica clinica, tuttavia, sono emerse variabili individuali, farmacocinetiche e farmacodinamiche predittive di un qualche rischio (mancata efficacia o accentuazione degli effetti collaterali) nella sostituzione originale-generico, quali l'ampia variabilità intra-soggettiva e/o inter-soggettiva per i singoli eventi cinetici (assorbimento, metabolismo, eliminazione), la bassa idrosolubilità (o alta lipofilia) della molecola, una cinetica non lineare e un range terapeutico stretto.

Basandosi sui dati della letteratura internazionale si possono individuare le classi di farmaci per le quali la sostituzione con un generico deve essere approcciata con cautela. Tra i farmaci cardiovascolari meritano di essere ricordati i glucosidi cardioattivi e gli anti-coagulanti orali caratterizzati da un range terapeutico molto stretto e per i quali il rischio di eventi avversi per un aumento dei livelli plasmatici è considerevole. Un certo margine di rischio vi può essere anche per i beta-bloccanti; risalgono a più di 10 anni fa le segnalazioni di incidenza di effetti collaterali superiori del 40% in pazienti anglosassoni trattati con propranololo generico rispetto a quelli trattati con il propranololo branded.

Quale impatto può avere, in termini di risultati clinici e di tollerabilità, l'uso di eccipienti diversi

rispetto a quelli contenuti nella formulazione del farmaco originale?

Per gli eccipienti, cioè gli ingredienti inattivi, quali i leganti e i riempitivi, la legislazione consente che siano diversi rispetto al farmaco originale e ogni officina farmaceutica produttrice di generici utilizza una propria formula quali-quantitativa in funzione di scelte di tipo tecnologico, produttivo ed economico. Al di là quindi del concetto di pari bioequivalenza, andranno considerate anche le

variazioni terapeutiche attribuibili a questa "liberalità". Per esempio, l'uso quale dolcificante di aspartame piuttosto che di glucosio può avere ripercussioni significativamente diverse tra i pazienti con associata fenilchetonuria oppure con diabete mellito; ancora, il ricorso al lattosio oppure a eccipienti contenenti glutine può accelerare la motilità intestinale rispettivamente nel relativamente elevato numero di soggetti intolleranti al lattosio o nel più contenuto novero dei celiaci, con ripercussioni significative sull'assorbimento del principio attivo.

In letteratura sono riportati casi di eccipienti non presenti nel prodotto originale che con l'uso a lungo termine comportavano una progressiva riduzione della funzione renale con variazione del profilo di eliminazione nel lungo termine e conseguenti più alti livelli plasmatici allo steady state. Un altro esempio della letteratura relativo all'uso continuativo riporta come un differente rivestimento gastroprotettivo in un inibitore di pompa protonica dimostratosi bioequivalente dopo somministrazione singola abbia determinato con l'uso continuativo una mancata bioequivalenza legata a interferenze con l'assorbimento. Infine, a causa

della complessa tecnologia alla base del rilascio controllato dei farmaci, il British National Formulary non consente l'intercambiabilità per le formulazioni retard a base di diltiazem, nifedipina e teofillina.

Quali sono i pazienti più a rischio, per mancata azione terapeutica o per l'emergenza di effetti collaterali nel caso in cui sia prescritto un farmaco copia? E quali condizioni patologiche necessitano di un monitoraggio particolarmente accurato nel caso di passaggio dal farmaco di marca a quello copia?

Una forte critica agli studi di bioequivalenza riguarda l'estrapolazione dei risultati ottenuti in soggetti normali e sani all'intera popolazione dei pazienti che riceveranno il farmaco generico, pazienti affetti, verosimilmente, anche da patologie diverse qualora siano previste più indicazioni terapeutiche per uno stesso principio attivo. L'utilizzo di gruppi omogenei di soggetti sani (una popolazione selezionata composta, in genere, da maschi di 18-55 anni, che non assumono altri farmaci, non fumatori né bevitori, con peso e altezza standardizzati e in dieta controllata) non considera quindi le possibili variazioni correlate allo stato di malattia, aspetti che invece il farmaco branded ha ben definito con gli studi di fase IIB, III e IV. Un esempio in tal senso riguarda la diffusa condizione parafisiologica dell'essere anziani con relativa capacità di assorbimento gastrointestinale ben diversa rispetto ai giovani. Quindi, gli anziani sicuramente rappresentano un gran numero di pazienti in cui valutare attentamente eventuali cambiamenti di terapie consolidate con farmaci branded. Infine, particolare attenzione andrà rivolta anche ai pazienti con problemi di assorbimento e di eliminazione dei farmaci (insufficienza renale ed epatica, in primis), ai pazienti con comorbilità e a quelli in politerapia.



Massimo Volpe

Spesa sanitaria, cosa dicono gli oncologi

Sicurezza del paziente oncologico tra compatibilità economiche e tutela dei diritti

Il diritto del paziente malato di cancro di ricevere le cure migliori non può essere compromesso in nome del risparmio. E' questo il monito emerso durante il Convegno sulla "Sicurezza del paziente oncologico fra compatibilità economiche e tutela dei diritti" promosso dall'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e tenutosi a Roma il 5 novembre 2010 con il patrocinio del Senato. Carmelo Iacono, Presidente della AIOM ha premesso che l'assistenza sanitaria sta vivendo un momento delicato, visto che sembra prevalere una valutazione esclusivamente economica e vi è il rischio di declassare il livello delle prestazioni oncologiche erogate.

In alcune Regioni, ad esempio, si assiste al fenomeno allarmante del trasferimento dell'attività di chemioterapia in ambulatorio, non adeguato

clinicamente perché vi sono alcune terapie che devono essere fornite in regime di ricovero ordinario o in day hospital per le particolari esigenze del paziente. L'abbassamento della qualità dell'assistenza rischia di tradursi in rischio clinico ai danni del paziente.

Per questo l'AIOM ha sollecitato a non favorire percorsi terapeutici più brevi solo per rispondere a esigenze di economicità. Un richiamo che si applica anche alla scelta delle terapie. Secondo Iacono, difatti, i farmaci generici e biosimilari rappresentano una risorsa da utilizzare, soprattutto in un periodo in cui è necessario attuare interventi ispirati ai principi dell'efficacia e dell'economicità. Un loro uso corretto può determinare risparmi considerevoli, favorendo l'accesso ai trattamenti innovativi, ma seguendo un percorso che garantisca la sicurezza del paziente.

Intervista a Giuseppe Rosano, della S.A.G. Cardiovascular - European Medicine Evaluation Agency

Generici: cosa dicono le autorità regolatorie

Significato e limiti dei test di bioequivalenza condotti sui farmaci generici

Il farmaco generico è in tutto e per tutto uguale al farmaco registrato o è simile?

Il farmaco generico non è uguale al farmaco registrato e coperto da brevetto, ma è simile. Infatti per molti farmaci generici si può evitare di fare delle prove farmacologiche nell'uomo e si può usare una documentazione di equivalenza in vitro. Gli studi di bioequivalenza non utilizzano parametri clinici di efficacia, ma si limitano a confrontare la biodisponibilità sistemica di due prodotti. I test di bioequivalenza sono basati sul confronto statistico di parametri farmacocinetici che caratterizzano la biodisponibilità dei due prodotti come i parametri AUC, Cmax e tmax. E' opportuno sottolineare, tuttavia, il fatto che la stessa area sotto la curva di bioequivalenza può essere ottenuta con curve differenti e quindi per farmaci cardiovascolari come i beta-bloccanti o i calcio-antagonisti il fatto che non ci sia un rilascio adeguatamente controllato del farmaco può causare un eccessivo assorbimento iniziale e un minore effetto a distanza dall'assunzione. Alcuni beta-bloccanti generici, ad esempio, pur avendo una bioequivalenza simile a quella dei composti originatori, possono causare bradicardia marcata e ipotensione nelle ore immediatamente successive all'assunzione per poi mostrare uno scarso effetto beta-bloccante.

Come viene controllata la biodisponibilità a livello internazionale?

La bioequivalenza è un parametro utilizzato per valutare efficacia e qualità del generico rispetto alla specialità di riferimento. La dimostrazione della bioequivalenza è il metodo comprovato per accertare la similitudine d'efficacia terapeutica di due o più prodotti medicinali. E' controllata da precise norme internazionali dettate dall'EMA (Agenzia Europea per la Valutazione dei Medicinali) e dalla FDA americana alle quali aderisce anche la legge italiana. La bioequivalenza di due specialità medicinali consiste nell'equivalenza di biodisponibilità. Quest'ultima è la misura della quantità di farmaco rilasciata nel sangue e della sua velocità di rilascio: la risposta terapeutica è proporzionale alla quantità di principio attivo che raggiunge il sito d'azione.

Qual è la relazione tra bioequivalenza e risultato terapeutico?

Il medico e il paziente che utilizzino un farmaco "bioequivalente" possono aspettarsi un risultato terapeutico "mediamente equivalente" nella po-



Giuseppe Rosano

polazione complessiva degli utilizzatori, ma non è possibile fornire informazioni circa la probabilità che la risposta del singolo paziente alle due formulazioni diverse (farmaco di riferimento e generico bioequivalente) sia la stessa. Il problema è particolarmente rilevante per i farmaci destinati ad uso continuativo e caratterizzati da un basso indice terapeutico.

Che differenza c'è tra bioequivalenza di popolazione e bioequivalenza individuale?

I test di bioequivalenza attuali consentono di stimare una bioequivalenza media di popolazione, e non una bioequivalenza individuale. La stima della bioequivalenza media non valuta l'equivalenza della risposta alle due formulazioni (generico e brand) nei singoli soggetti. Due formulazioni possono essere considerate bioequivalenti per una popolazione se, oltre al valore medio dei parametri di biodisponibilità, anche le loro distribuzioni attorno alle medie sono sufficientemente simili. Le AUC o le Cmax di due formu-

lazioni possono avere un valore medio sufficientemente simile, ma una varianza significativamente differente. In tal caso le due formulazioni non sono equivalenti per la popolazione perché le distribuzioni delle loro biodisponibilità sono significativamente differenti. Dimostrare la bioequivalenza di popolazione assume una significativa importanza per assicurare il medico che può attendersi un risultato terapeutico mediamente equivalente nella popolazione dei suoi pazienti, se inizia un nuovo trattamento con un farmaco generico piuttosto che con il prodotto brand.

Qual è la trasferibilità degli studi condotti sui farmaci generici al singolo individuo?

Progetto AIFA per migliorare la qualità dei generici

Prevedere gli effetti dei farmaci, in particolare dei generici e dei biosimilari, le eventuali reazioni avverse e i limiti di efficacia. Sono questi i principali obiettivi del Progetto sulla sicurezza dei farmaci presentato da Guido Rasi, Direttore Generale dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) durante l'incontro tra le agenzie regolatorie di Italia e Stati Uniti svoltosi a Giugno 2010 a Washington, DC.

Il Progetto, con particolare riferimento ai farmaci biosimilari e generici, si inserisce nel macro obiettivo di "Mission Promozione Investimenti in R&S", e si prefigge di mettere a punto un sistema/piattaforma alternativo a quelli attualmente consolidati, che permetta una valutazione di specifici parametri chimici e chimico-fisici, al fine di ottenere informazioni circa la qualità dei farmaci analizzati, anche in termini di equivalenza farmaceutica, ovvero la corrispondenza quali-quantitativa in principi attivi e forma farmaceutica tra farmaci, oltre che in termini di biodisponibilità. Le attività saranno incentrate su controllo della sostanza attiva, valutazione della biodisponibilità attraverso studi di farmacocinetica sull'animale e definizione di un modello bioinformatico predittivo di bioequivalenza nell'uomo.

La bioequivalenza di popolazione fornisce solo un'indicazione circa la probabilità che la risposta del singolo paziente a due formulazioni sia equivalente. La biodisponibilità individuale si configura invece come il criterio fondamentale per poter applicare la norma della sostituibilità tra formulazioni nel corso di un trattamento in atto, senza pregiudicare il profilo terapeutico e di sicurezza ottenuti con la prima formulazione. Per la scarsa numerosità dei soggetti testati, oltre che dalle intrinseche caratteristiche dei diversi farmaci (che possono presentare variazioni inter e intra-individuali rilevanti), i limiti di confidenza sono di solito assai ampi. Questo significa che a livello di singolo le differenze tra originale e generico probando possono essere non del 45%, come per la popolazione, ma di ordini di grandezza molto superiori. E' evidente che nel caso di farmaci dalla finestra terapeutica ristretta, come il caso di alcuni farmaci cardiologici, le conseguenze biologiche e terapeutiche o tossiche possono essere assai rilevanti. Un secondo problema consiste nel fatto che i test di bioequivalenza sono fatti tra il singolo prodotto generico ed il prodotto brand. Questa situazione non garantisce che due o più generici dello stesso brand siano tra loro bioequivalenti. Per esempio, supponendo che un generico abbia una biodisponibilità (AUC) +15% ed un secondo generico una biodisponibilità -15%, entrambi sono bioequivalenti rispetto allo standard che imitano, ma non sono tra loro bioequivalenti.

CongressLink SCIENTIFIC NEWS

Direttore responsabile: Francesco Pelliccia
 Stampa: Centro Stampa Romano - Via E. Carelli, 51 - 00168 Roma
 Progetto grafico: Francesco Rossi
 Francesco Pelliccia Editore - Via T. Inghirami, 85 - 00179 Roma
 a cura di Euro Heart srl.
 Reg. Trib. Roma 8/2011 del 20/01/2011

Position Paper della Società Italiana di Farmacologia (SIF) sui Farmaci Equivalenti

La posizione dei farmacologi sui generici

Il generico si aiuta con la trasparenza e con precise regole prescrittive e di controllo



Le proposte di controllo post-marketing della SIF

Le procedure di controllo post-marketing sulla qualità dei medicinali equivalenti che dovrebbero essere adottate dall'Autorità Regolatoria in Italia possono essere riassunte come segue:

- Intensificazione, per frequenza e grado di approfondimento, delle ispezioni da parte dell'Alfa presso i siti di produzione sia nazionali che stranieri.
- Verifiche da parte di esperti qualificati sulla provenienza (tracciabilità) e qualità delle materie utilizzate per la produzione dei medicinali equivalenti.
- Analisi di tecnica farmaceutica (es. composizione, durezza, dissoluzione in vitro) da parte di esperti qualificati su lotti di prodotti medicinali equivalenti reperiti presso i siti di distribuzione (farmacie ospedaliere e territoriali).
- Studi di farmacologia clinica (equivalenza farmacocinetica e/o farmacodinamica), condotti da Centri di sperimentazione clinica accreditati, su lotti di prodotti medicinali equivalenti reperiti presso i siti di distribuzione (farmacie ospedaliere e territoriali).
- Potenziamento dei programmi di farmacovigilanza sui farmaci equivalenti, mirati a stimolare non solo le segnalazioni spontanee di eventuali eventi avversi, ma anche di casi di inefficacia terapeutica (fallimento terapeutico).

Ai generici vanno garantite chiarezza e trasparenza, perché vengano definitivamente rimosse tutte le perplessità che molti medici ancora avvertono quando devono prescrivere un equivalente. Sono queste le motivazioni principali che hanno spinto la Società Italiana di Farmacologia (SIF) a elaborare un nuovo Position Paper tutto dedicato proprio ai 'Farmaci Generici'. Il documento è stato preparato con il contributo del Gruppo di Studio sui Medicinali Equivalenti e del Consiglio Direttivo ed è stato coordinato da Alessandro Mugelli. Tante le ipotesi d'intervento elaborate dagli opinion leader della società scientifica: l'istituzione di un *Orange Book*, l'intensificazione dei controlli su siti e qualità delle materie prime, la soluzione definitiva del problema della sostituibilità in farmacia.

La premessa del documento è che i farmaci equivalenti rappresentano una valida alternativa, a prezzo inferiore, sia per il cittadino

quando paga il farmaco di tasca propria sia per il Servizio Sanitario Nazionale, che riesce a contenere la spesa farmaceutica pubblica attraverso il sistema di rimborso del prezzo più basso.

Tuttavia, quando si affronta il tema dei medicinali equivalenti, troppo spesso si sottolinea solamente il risparmio che si può realizzare e che permette di avere a disposizione più risorse per quei medicinali indispensabili e ad alto costo per i quali non esistono alternative. E' invece cruciale affrontare correttamente la problematica che riguarda la definizione di bioequivalenza ed il concetto di sostituibilità. Il 'Position Paper' affronta poi gli aspetti regolatori e registri dei farmaci generici.

Per quanto riguarda la definizione di farmaci equivalenti vs farmaci 'copia, viene precisato che in Italia la regolamentazione dell'immissione in commercio dei medicinali equivalenti (nel senso di equivalenti terapeutici) è relativamente recente, essendo entrata a regime solo nell'ultimo decennio. Va pertanto chiarito che due medicinali che contengono la stessa quantità di principio attivo ed hanno la stessa forma

farmaceutica sono per definizione equivalenti farmaceutici ma non sono necessariamente bioequivalenti né equivalenti dal punto di vista terapeutico, poiché i diversi eccipienti possono modificare la disponibilità del farmaco ad esercitare l'azione terapeutica desiderata.

Proprio perché nel farmaco equivalente il principio attivo è lo stesso, ma differiscono gli eccipienti, il quesito scientifico riguarda soprattutto gli aspetti farmaceutici e farmacocinetici: i parametri farmacocinetici che vengono studiati sono in particolare l'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche (AUC) e la concentrazione di picco (Cmax). I due parametri devono essere sovrapponibili per il prodotto equivalente e di marca, con un margine di tolleranza del 20%. Due formulazioni sono definite bioequivalenti se si può determinare che la differenza tra le loro biodisponibilità rientra in un intervallo predefinito come "intervallo accettabile" di bioequivalenza, fissato nell'intervallo 0,80-1,25 convenzionalmente ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica.

Un problema affrontato è costituito dal fatto che nella scheda tecnica possono trovarsi indi-

cazioni diverse per farmaci originali (di marca) e farmaci equivalenti, il che rende pertanto necessario un processo di armonizzazione delle indicazioni terapeutiche.

Una lacuna già citata della Linea Guida EMA riguarda la mancata definizione dei singoli farmaci e/o delle classi di farmaci (quali immunosoppressori, antiaritmici, antidepressivi triciclici, aminofillina/teofillina e warfarin) a ristretto indice terapeutico, che pertanto ai fini della sostituibilità dovrebbero avere un margine di tolleranza non del 20% ma del 10% (90-111% per AUC e Cmax).

Un punto cruciale è senza dubbio la sostituibilità tra farmaco originale di marca e farmaco equivalente e tra farmaco equivalente e altro farmaco equivalente che è legato strettamente ai problemi che stanno alla base della bioequivalenza. Infatti, i test di bioequivalenza sono

fatti tra il singolo prodotto equivalente e il prodotto di marca. Questa situazione non garantisce che due o più equivalenti dello stesso "originator" siano tra loro bioequivalenti. E' chiaro che il concetto di bioequivalenza non gode della proprietà transitiva: non è possibile concludere, senza una verifica diretta, che due prodotti, ciascuno bioequivalente con lo stesso standard di riferimento, siano bioequivalenti tra di loro e così l'interscambiabilità fra equivalenti è solo supposta.

Il Position Paper tratta poi uno dei problemi più spinosi posti dalla introduzione dei farmaci generici, ovvero la sostituibilità in farmacia. A questo proposito, si legge nel documento: «La legge, di fatto, mette nelle mani del paziente la discrezionalità della sostituibilità, tranne quando il medico scrive sulla ricetta la dicitura "non sostituibile". Questo ultimo punto merita alcune considerazioni. Il farmacista dovrebbe (a nostro parere!) proporre la sostituzione solo quando il medico scrive sulla ricetta il nome scientifico di una molecola, ma quando il medico prescrive il nome di un farmaco ben preciso dovrebbe essere dispensato solo quello».

I medici veneti contro le sostituzioni tra farmaci generici effettuate in farmacia

“Querelle” tra medici e farmacisti in Veneto

Le iniziative della F.I.M.M.G. del Veneto per evitare problemi di compliance terapeutica

Condurre una battaglia in difesa della dignità professionale con l'obiettivo di riaffermare il potere prescrittivo dei medici di famiglia. E' questo l'obiettivo che ha spinto il Segretario della F.I.M.M.G. del Veneto, Lorenzo Adami, a scrivere il 30 novembre 2010 una lettera agli iscritti con l'invito a segnalare eventuali problemi connessi con l'uso dei generici.

Nella missiva, Lorenzi sottolinea di voler portare fino in fondo la “querelle” con i farmacisti, scaturita dal sondaggio condotto nei mesi di agosto e settembre proprio sulla percezione dei medici di medicina generale del Veneto sugli equivalenti nel quale il 75% dei sanitari ha dichiarato di aver avuto problemi di gestione della compliance terapeutica dei propri pazienti a causa della disinvolta e reiterata sostituzione di farmaci generici con altri generici da parte delle Farmacie del Veneto.

Le iniziative intraprese sono state due. Dapprima, è stata inviata una lettera/appello al Presidente della Regione Veneta nella quale si sollecita un intervento per riportare al primo posto la salute dei cittadini mediante la qualità e la professionalità delle cure erogate. In seguito, è stata avanzata la proposta di documentare in un libro bianco fatti, eventi e accidenti accaduti ai pazienti a causa di questa mala gestione.

Il testo della lettera della F.I.M.M.G. Veneto

Ill.mo Presidente della Regione Veneto
Dr. LUCA ZAIA

Illustrissimi,

una disinvolta e reiterata pratica di sostituzione di farmaci da noi prescritti, da parte dei farmacisti, siano essi originali siano essi generici (vedasi sondaggio Veneto) sta creando problemi seri di compliance terapeutica ai nostri pazienti nel Veneto, soprattutto over 75. Noi non siamo contro i generici, ma anche quando prescriviamo il generico, vogliamo che il farmacista non lo cambi, perché dal sondaggio risulta che il 75% di noi ha registrato turbativa nella compliance dei pazienti a causa della continua sostituzione del generico con altro generico, che significa scatola e compressa di colore diverso, oltre che di eccipienti differenti.

A questo riguardo stiamo raccogliendo un libro bianco che documenterà con fatti reali questa affermazione.

Il governo clinico dei nostri pazienti è troppo importante per la loro salute e non siamo più in grado di accettare la logica di espropriazione.

Diventa pertanto necessario ed urgente un Vostro autorevole intervento, sia per chiarire la responsabilità legale in questo succedersi di interferenze sia per intervenire sul piano nazionale perché anche l'Italia possa avere un suo Orange Book, come suggerisce all'AIFA la Società Italiana di Farmacologia (SIF), che invoca chiarezza e trasparenza tramite il suo past Presidente Prof. Achille Caputi e come accade in Paesi avanzati.

I MMG del Veneto sono particolarmente attenti alla qualità delle cure erogate ai cittadini, tanto è vero che il costo pro capite dei Farmaci in Fascia A è di 152 Euro verso una media italiana di 176,5 Euro.

Anche la prescrizione dei Generici, grazie ai medici di famiglia è più alta nel Veneto della media nazionale (i farmaci a brevetto scaduto rappresentano in termini di spesa il 28,4% dell'anno 2009 ed il 32% nel 1° semestre 2010).

Siamo quindi insospettabili circa il nostro personale impegno per il governo della spesa.

Ma la prassi che si sta consolidando da parte delle farmacie confligge con l'etica e con il governo clinico/terapeutico.

Vi preghiamo pertanto di intervenire nel merito per riportare al primo posto la salute dei cittadini mediante la qualità e la professionalità delle cure erogate avendo come referente di fiducia il medico di famiglia.

Ringraziando per l'attenzione, mi è gradita l'occasione per inviare distinti saluti.

Dott. Lorenzo Adami
Segretario Generale F.I.M.M.G. Veneto



Rapporto OsMED 2010

I farmaci equivalenti rappresentano il 30% della spesa e il 50% delle dosi giornaliere

Nei primi nove mesi del 2010 la spesa farmaceutica territoriale di classe A è stata pari a circa 9.732 milioni di euro con un aumento dello 0,8% rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente. Tutti gli indicatori di consumo (ricette, confezioni e dosi) evidenziano un incremento rispettivamente del 3,3%, 3,1% e 3,8%. Ogni mille abitanti sono state prescritte 954 dosi rispetto alle 924 dell'anno precedente.

Sono questi i risultati salienti del Rapporto elaborato annualmente dall'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed), istituito con la Legge Finanziaria n. 448 del 23 dicembre 1998, che ha come referenti l'Agenzia Italiana del Farmaco e l'Istituto Superiore di Sanità.

Dall'analisi delle principali componenti della spesa si rileva un aumento del 3,8% delle quantità di farmaci prescritti, una diminuzione del 3,3% dei prezzi e uno spostamento della prescrizione verso specialità più costose (effetto mix +0,2%). La spesa privata (farmaci per automedicazione, farmaci di fascia C con ricetta, farmaci di fascia A acquistati privatamente) è rimasta sostanzialmente stabile

(+0,1%), in ragione di una crescita del 4,8% della spesa privata per farmaci di classe A e del 13,2% di quella di classe C a fronte di una diminuzione del 22,6% della spesa per i farmaci per automedicazione.

I farmaci dell'apparato cardiovascolare rappresentano la principale categoria terapeutica sia in termini di dosi giornaliere definite

ogni 1000 abitanti die (47% del totale) che di spesa pro capite (36%), seguiti da quelli dell'apparato gastrointestinale e metabolismo con rispettivamente il 14% e il 16%.

L'aumento più elevato nella prescrizione si osserva per i farmaci dermatologici (+9,3%), gastrointestinali (+7,7%), del sistema nervoso (+4,3%) e per quelli cardiovascolari (+3,6%), mentre diminuisce il ricorso ai farmaci antimicrobici (-3,5%) e agli antineoplastici e immunomodulatori (-2,2% sul territorio).

I farmaci equivalenti rappresentano oramai il 30% della spesa farmaceutica e il 50% delle dosi giornaliere definite. Infine, è importante la segnalazione che nel corso del 2010 hanno perso la copertura brevettuale importanti molecole come losartan, clopidogrel e nebivololo.



***WWW.
congresslink.
it***