

I farmaci a brevetto scaduto

Perché promuoverne l'uso, la prescrizione e l'assunzione?

1. Premessa

L'impiego appropriato delle risorse assegnate al SSN è una condizione imprescindibile per il mantenimento e la sostenibilità dell'attuale struttura universalistica del sistema sanitario, specie nell'attuale contesto di costante crescita della richiesta di servizi motivata da fattori noti (invecchiamento della popolazione, aumento delle patologie croniche, sviluppo di nuove tecnologie/progresso scientifico) e di progressiva riduzione delle risorse a disposizione.

Il farmaco a brevetto scaduto rappresenta, in questo quadro, uno strumento di rilevanza strategica cruciale che, accanto alle garanzie derivanti dall'impiego di terapie conosciute per l'uso clinico prolungato e ben documentate, offre l'opportunità di mantenere elevati livelli di qualità assistenziale a costi molto più contenuti, permettendo di liberare risorse da destinare a trattamenti e tecnologie realmente innovative altrimenti non sostenibili.

L'adeguatezza del sistema delle regole poste a garanzia della qualità e dell'efficacia dei farmaci equivalenti/generici rispetto agli originator/branded, insieme alla consapevolezza e responsabilità dei professionisti, costituiscono gli elementi fondamentali per coniugare la qualità e la sostenibilità delle cure.

Fermo restando quanto già espresso in merito alla rilevanza delle opportunità che i farmaci a brevetto scaduto offrono, c'è comunque un ampio dibattito che coinvolge molti soggetti fra cui le istituzioni, i professionisti, le aziende farmaceutiche ed i cittadini sul tema dell'intercambiabilità fra branded/unbranded e degli equivalenti fra loro.

Particolare rilievo in questo contesto hanno le domande che i medici si pongono all'atto della prescrizione che, in presenza di dubbi non chiariti, possono favorire l'assunzione di posizioni pregiudiziali rispetto all'uso dei farmaci equivalenti.

Glossario

Medicinale a brevetto scaduto: è un medicinale non più coperto da brevetto o da certificato protettivo supplementare (SPC), indipendentemente dal fatto che sia originator o equivalente/generico. **Tra questi si trovano sia medicinali branded che unbranded.**

Medicinale originator: medicinale al quale si fa riferimento per lo sviluppo di un medicinale equivalente/generico; in linea di principio (ma non necessariamente), quello che per primo ha ottenuto il brevetto. È caratterizzato da un nome di fantasia appartenente quindi ai medicinali anche definiti come **branded**.

Medicinale equivalente/generico: medicinale identificato dalla denominazione comune internazionale (DCI) del principio attivo seguita dal nome del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), bioequivalente a un medicinale già autorizzato, con la stessa composizione qualitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche.

Biodisponibilità: con tale termine si intende l'entità e la velocità con le quali il principio attivo è rilasciato da una forma farmaceutica ed è reso disponibile nella circolazione sistemica attraverso l'assorbimento.

Bioequivalenza: è l'espressione della biodisponibilità, nell'ambito di intervalli prestabiliti, dello stesso principio attivo presente in due medicinali a confronto.

Alcune di queste domande hanno risposte adeguatamente documentate, altre volte solo il medico, sulla base della conoscenza del caso clinico e della relazione instaurata con il singolo paziente, può trovare la chiave di lettura più idonea.

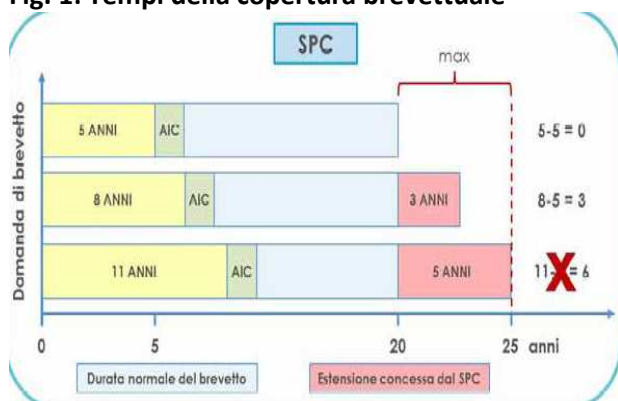
A partire dagli interrogativi più frequentemente sollevati dai clinici, questo documento si propone di fornire alcune possibili risposte sia attraverso una sintesi degli elementi di conoscenza documentati, sia proponendo criteri utili per una scelta terapeutica consapevole.

2. Brevetto dei farmaci, autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali (AIC) e scadenze brevettuali:

Il periodo di tutela brevettuale dei medicinali è finalizzato a garantire il recupero degli investimenti in ricerca e tecnologia effettuati da un'azienda farmaceutica che ha sviluppato un nuovo farmaco.

Tale periodo è fissato dalla normativa in 20 anni a partire dal deposito del brevetto e quindi comprende anche la fase di ricerca e sviluppo che precede l'AIC del medicinale. Nel caso in cui il tempo necessario per l'ottenimento dell'AIC sia maggiore di 5 anni dal deposito del brevetto, la normativa prevede un prolungamento della copertura (Certificato Protettivo Supplementare - CPS) che non può comunque superare i 5 anni (Fig. 1).

Fig. 1: Tempi della copertura brevettuale



Dagli esempi riportati in Fig. 1 si evince che:

- nel caso in cui il periodo intercorrente tra il deposito del brevetto e il rilascio dell'AIC non superi i 5 anni, la copertura brevettuale è di 20 anni;
- qualora tale periodo sia compreso tra i 5 e i 10 anni, è prevista un'estensione della copertura brevettuale pari alla durata del periodo antecedente l'AIC (8 anni nell'esempio) decurtato di 5 anni (SPC = 3 anni nell'esempio);
- qualora il periodo antecedente l'AIC sia uguale o superiore ai 10 anni, l'estensione supplementare non può comunque eccedere i 5 anni.

Dopo la scadenza brevettuale di un farmaco, altre aziende farmaceutiche, possono mettere in commercio un medicinale equivalente/generico munendosi delle medesime autorizzazioni previste per il medicinale di riferimento, ossia:

- Autorizzazione alla produzione e
- Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)

Per l'ottenimento dell'AIC di qualsiasi farmaco, originatore o equivalente/generico, il richiedente deve presentare il dossier di registrazione (CTD*), organizzato in cinque moduli:

Modulo 1: informazioni amministrative (riassunto delle caratteristiche del prodotto, foglio illustrativo, etichetta);

Modulo 2: riassunti dei dati presentati nei successivi tre moduli;

Modulo 3: qualità della produzione;

Moduli 4 e 5: studi tossicologici, farmacologici e clinici, a dimostrazione di sicurezza ed efficacia del medicinale.

Nel caso la richiesta di AIC riguardi un medicinale generico, la procedura è semplificata (vedasi tabella 1):

Tab. 1

Moduli	Descrizione	Medicinale di riferimento	Medicinale generico
1	Informazioni amministrative	Completo	Completo
2	Riassunti	Completo	Completo
3	Qualità (caratt. chimiche, farmaceutiche per il p.a. e gli eccipienti)	Completo	Completo
4	Sicurezza; relazioni pre-cliniche (vitro, vivo su animali)	Completo	Non richiesto
5	Efficacia/sicurezza; relazioni sugli studi clinici (fasi I-II-III)	Completo	Sostituito da studi di bioequivalenza, quando previsti

3. Dubbi dei prescrittori, criticità e domande

L'ampio dibattito sviluppatosi negli ultimi anni attorno all'uso del farmaco equivalente/generico, consente di mettere a fuoco i dubbi e le domande che più frequentemente vengono sollevate dai clinici.

* CTD = Common Technical Document

Di seguito se ne riporta una sintesi con le relative argomentazioni in risposta.

3.1. Domanda: I farmaci equivalenti/generici sono o NON sono identici al loro originator? E se ci sono differenze (es. eccipienti), quanto condizionano le caratteristiche della preparazione, l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità?

Risposta: Come già descritto nel paragrafo precedente, a differenza del medicinale di riferimento, **per il generico non è richiesta la documentazione di cui ai moduli 4 e 5 del dossier registrativo** (studi tossicologici, farmacologici e clinici, dimostrazione di sicurezza e efficacia del medicinale). L'**equivalenza terapeutica** dei due medicinali costituisce un assunto derivante sia dall'uguaglianza di principio attivo, del dosaggio e della forma farmaceutica, che dalla mancanza di differenze statisticamente significative in termini di profilo farmacocinetico dimostrata dagli studi di bioequivalenza.

Gli studi di bioequivalenza sono infatti sempre obbligatori nel caso di medicinali generici che contengano la *stessa quota attiva di farmaco*, ma differiscano nella forma chimica (sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, ecc.) o nel dosaggio se conseguenza della differente forma chimica. Si parla in questo caso di **alternativi farmaceutici**.

Vengono definiti invece **equivalenti farmaceutici o biowaiver**⁽¹⁾ i farmaci generici identici all'originator, o che contengono sali con proprietà simili, ma in ogni caso dotati delle seguenti caratteristiche:

- alta solubilità e completo assorbimento,
- dissolubilità in vitro molto elevata,
- stessi eccipienti dell'originator (qualitativamente e quantitativamente)
- formulazioni orali acquose o a rilascio immediato, formulazioni parenterali e.v. in soluzione acquosa.

Per gli equivalenti farmaceutici (biowaiver) gli studi di bioequivalenza possono essere omessi.

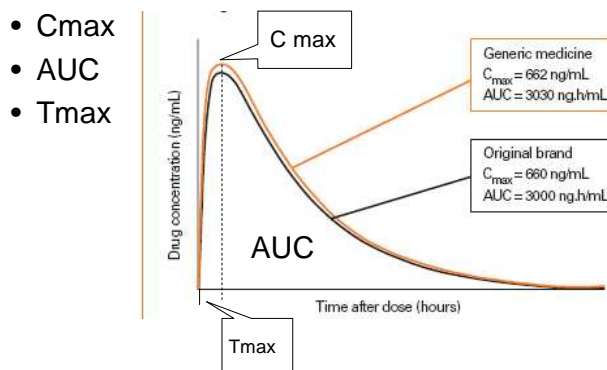
Pertanto, a seconda dei casi, **un medicinale equivalente/generico** può essere **sostanzialmente identico** o **essenzialmente simile** all'originator, ma è in ogni caso **bioequivalente**.

In definitiva due medicinali a base dello stesso principio attivo, con la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione vengono definiti **bioequivalenti** se dimostrano di essere **equivalenti farmaceutici (biowaiver)** o **alternativi farmaceutici** e la loro **biodisponibilità**

dopo somministrazione della stessa dose rientra in un **intervallo predefinito** come accettabile.

Fig. 2

Studi di bioequivalenza parametri cinetici richiesti



Gli **studi di bioequivalenza** hanno l'obiettivo di dimostrare che le differenze di biodisponibilità, osservabili sperimentalmente tra due prodotti essenzialmente simili, rientrano in un intervallo prestabilito ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica.

I parametri farmacocinetici valutati sono:

- Cmax** (concentrazione plasmatica massima);
- Tmax** (tempo al quale si raggiunge la Cmax);
- AUC** (area sotto la curva che rappresenta l'andamento della concentrazione plasmatica nel tempo, proporzionale alla quantità totale di farmaco assorbita).

I due medicinali vengono considerati bioequivalenti se:

- l'intervallo di confidenza al 90% relativo al **rapporto** tra le rispettive **AUC**
- l'intervallo di confidenza al 90% relativo al **rapporto** tra le rispettive **Cmax**

cadono entrambi nel range 0,80-1,25 (in scala logaritmica) che è esprimibile come $\pm 20\%$ quando normalizzato per il parametro della formulazione standard⁽²⁾.

In altre parole, generico (preparato *test*) e originator (preparato *reference*) sono definiti bioequivalenti quando è possibile stimare su base statistica che esistono non meno di 90 probabilità su 100 che i valori medi di AUC e Cmax del primo preparato rientrino nell'intervallo $\pm 20\%$ dei corrispondenti valori dell'altro.

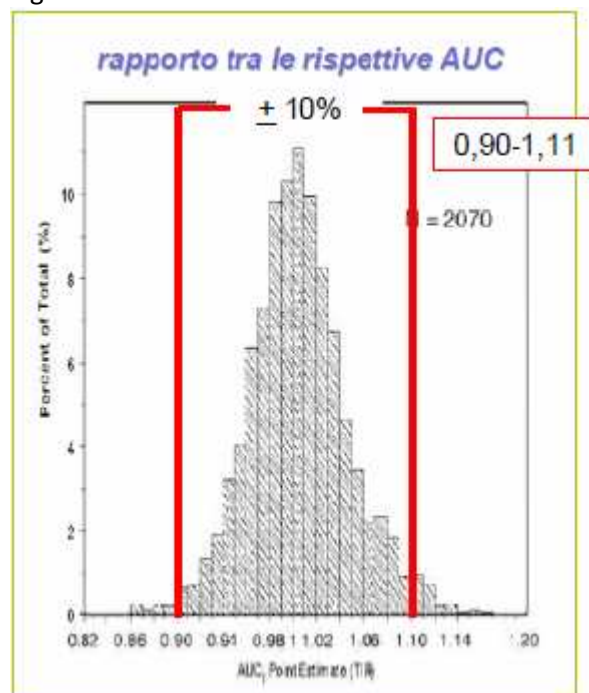
A tale proposito è necessario precisare due aspetti:

- a. l'intervallo del $\pm 20\%$, è riferibile a tutti i farmaci siano essi **branded o unbranded** e rappresenta un parametro consolidato e internazionalmente riconosciuto dalle autorità regolatorie, basato sul criterio che per la maggior parte dei farmaci una differenza del $\pm 20\%$ nella concentrazione del principio attivo nel sangue, in seguito all'assunzione orale, non è clinicamente rilevante ai fini dell'effetto terapeutico. Tale intervallo, di fatto, rappresenta la variabilità biologica inter ed intra-individuale che si verifica a seguito della somministrazione di qualunque farmaco.

L'accettabilità di tale intervallo deriva dal concetto che la variabilità individuale nella risposta terapeutica è generalmente maggiore del range di variabilità fissato per il test di bioequivalenza. Benché possa essere ritenuto superfluo, è comunque da sottolineare che la tolleranza del 20% **non è riferita al contenuto di principio attivo** del medicinale ma alla sua **concentrazione nel sangue**.

- b. nella realtà gli estremi di questo intervallo, la cui ampiezza è teoricamente ammessa, non vengono effettivamente raggiunti come evidenziato da un recente studio retrospettivo che ha valutato 2070 studi di bioequivalenza relativi ad autorizzazioni per l'immissione in commercio di farmaci generici rilasciate dalla FDA dal 1996 al 2008⁽³⁾. Tale studio ha dimostrato come, per i farmaci valutati, solo nel 2,4% dei casi la variabilità all'interno del predetto intervallo è stata superiore al 10% rispetto alla molecola originale, mentre le variazioni medie di C_{max} e AUC tra equivalente ed originator sono state rispettivamente del 4,35% e 3,56%. La successiva fig. 3 rappresenta graficamente la distribuzione del rapporto fra le rispettive AUC dei farmaci a confronto, che nel 97,6% dei casi ricade nell'intervallo $\pm 10\%$.

Fig. 3



Merita inoltre di essere ricordato che anche durante il periodo di copertura brevettuale del ciclo di vita del branded intervengono, non di rado, modifiche della formulazione definite di tipo IB⁽⁴⁾, spesso riguardanti gli eccipienti e che, di norma, passano completamente inosservate. In realtà ognuna di queste modifiche viene autorizzata dall' Ente regolatore a seguito della presentazione di un test di bioequivalenza i cui margini, al pari di quanto accade con i farmaci equivalenti/generici, sono fissati nel $\pm 20\%$. Può accadere pertanto che lo stesso medicinale branded prescritto e assunto continuativamente, sia stato modificato nel tempo per alcuni elementi della sua formulazione, rendendolo, di fatto, l'equivalente di se stesso. Tali variazioni non vengono mai portate a conoscenza dei clinici.

In definitiva quindi le prove di qualità (caratteristiche chimiche, farmaceutiche) e di bioequivalenza previste per la registrazione dei medicinali equivalenti/generici sono gli strumenti che la normativa pone a garanzia del fatto che tali farmaci abbiano la stessa efficacia e sicurezza del medicinale di riferimento.

Per quanto riguarda le reazioni allergiche, va ribadito che queste sono comunque possibili ed imprevedibili per qualsiasi farmaco sia esso branded o equivalente/generico.

3.2. Domanda: *Esistono regole particolari per i farmaci equivalenti con caratteristiche specifiche?*

Risposta: Sì, l'EMA ha previsto specifiche Linee Guida sulla bioequivalenza per la registrazione di particolari categorie di farmaci generici quali:

- prodotti per uso topico⁽⁵⁾ e prodotti inalatori per asma e BPCO⁽⁶⁾
- forme farmaceutiche a rilascio modificato (orali e transdermici)⁽⁷⁾
- associazioni precostituite a dosi fisse⁽⁸⁾

Un **discorso a parte** meritano:

- i farmaci a basso indice terapeutico (es: antiepilettici, antiaritmici, antiasmatici)
- i farmaci con alta variabilità inter-individuale nell'assorbimento (es: tacrolimus e micofenolato di mofetile).

Per queste categorie di farmaci, al momento, manca un insieme di criteri predefiniti che consentano la messa a punto di Linee Guida specifiche. Attualmente EMA stabilisce che per tali equivalenti/generici le valutazioni richieste, ai fini regolativi, vengano definite caso per caso.

3.3. Domanda: *Conosciamo esattamente il percorso registrativo seguito? Disponiamo dei documenti regolativi? Sono previsti controlli post-registrativi?*

Risposta: Per tutti i farmaci, siano essi originatori o equivalenti/ generici, il **percorso registrativo** è conosciuto ed è articolato come precedentemente descritto.

Solo per i medicinali con autorizzazione centralizzata i **documenti regolativi** sono pubblici e disponibili sia per i farmaci branded che unbranded⁽⁹⁾. Viceversa tali documenti non sono attualmente accessibili in caso di autorizzazione con procedura nazionale o di mutuo riconoscimento.

Per quanto attiene i **controlli post-registrativi**, i farmaci equivalenti/generici al pari dei farmaci branded, sono sottoposti da parte delle autorità regolatorie, alle stesse procedure di ispezione, controllo e vigilanza a cui sono soggetti tutti i medicinali autorizzati all'immissione in commercio in Italia. Per tali controlli esiste una specifica regolamentazione EMA recepita da AIFA che prevede relativamente:

- **agli aspetti produttivi:** ispezioni generali e re-ispezioni inerenti l'aderenza alle Norme di Buona Fabbricazione (GMP) e/o ispezioni mirate ad un singolo prodotto o processo.

- alla **commercializzazione post-marketing:** oltre al programma annuale di controllo da parte dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) anche ispezioni mirate, a seguito di segnalazioni di potenziali difetti, effettuate in conformità alle misure previste dal Sistema di Allerta Rapido europeo con azioni differenti a seconda della gravità.

Gli esiti di tali controlli sia per farmaci branded che generici non sono pubblici e ciò costituisce un evidente limite alla trasparenza.

In tale contesto assume particolare importanza la segnalazione a cura dei clinici, del personale sanitario e dei cittadini stessi relativa agli eventi avversi e alle difettosità riscontrate nell'uso di tutti i medicinali. Le schede per la segnalazione possono essere reperite sul sito della Commissione del Farmaco Area Vasta Emilia Centrale:

<http://www.cfavec.it/FarmacoVigilanza>.

3.4. Domanda: *Quali implicazioni comporta la prescrizione di medicinali equivalenti con indicazioni terapeutiche autorizzate difformi dal farmaco di marca?*

Risposta: E' possibile che al momento della registrazione nel nostro Paese un equivalente/generico presenti indicazioni terapeutiche non del tutto sovrapponibili a quelle del farmaco di riferimento. Ciò può accadere quando il produttore attiva la procedura per ottenere l'AIC per l'Italia di un medicinale già autorizzato in altro Paese europeo (Mutuo riconoscimento). Tali differenze derivano dal fatto che le indicazioni degli originatori possono essere diverse nei vari Stati europei.

In questa situazione il medico non deve temere di incorrere in una prescrizione off-label, in quanto la sostituibilità del farmaco di riferimento con il suo generico si basa sulla documentazione di bioequivalenza. Tali differenze quindi assumono un valore più formale che sostanziale poichè di fatto i due prodotti presenteranno la medesima attività terapeutica.

A tale proposito, in più occasioni, AIFA ha chiarito che tutti i farmaci equivalenti, contenuti nella **Lista di trasparenza**[†] sono bioequivalenti e quindi

[†] Quando vengono autorizzati uno o più medicinali generici di un farmaco rimborsato dal SSN la cui protezione brevettuale è scaduta, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) include sia l'originator che i generici corrispondenti in una lista, chiamata *lista di trasparenza*, aggiornata mensilmente e disponibile sul sito internet dell'AIFA <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/liste-di-trasparenza-e-rimborsabilit%C3%A0>

intercambiabili, ancorché sia possibile che alcuni di tali farmaci presentino delle differenze nelle indicazioni autorizzate. Tali differenze sono da ricondursi a problemi di tipo regolatorio sorti in sede di autorizzazione del farmaco equivalente/generico. (vedi allegato 1 e <http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/19-generici/view>)

A tale proposito, la Regione Emilia-Romagna aggiorna mensilmente il Prontuario dei farmaci a brevetto scaduto che comprende tutti i medicinali inseriti da AIFA nella Lista di trasparenza, il Prontuario è organizzato per categorie terapeutiche e per ciascun prodotto commerciale individua il prezzo al pubblico, il prezzo di riferimento e l'eventuale differenza a carico del cittadino in caso di prescrizione in regime SSN.

Questo Prontuario è consultabile al link: <http://www.saluter.it/servizi/farmaci/farmaci-equivalenti-o-generici>

3.5. Domanda: Come si possono affrontare i problemi legati

- alle differenze nelle confezioni e ai conseguenti errori di riconoscimento da parte dei pazienti,
- alle dimensioni delle compresse e alla possibilità di spezzarle,
- alla (talvolta) non disponibilità di tutti i dosaggi?

Risposta: Per ciascuna di queste domande non ci sono risposte univoche che possono trovare applicazione per tutti i pazienti. Ciascuna delle problematiche sopra elencate, richiede una valutazione riferita alle caratteristiche del singolo utilizzatore e del caso clinico al fine di valutare l'opportunità di ricorrere, o meno, in sede di prescrizione, alla cosiddetta clausola di non sostituibilità.

Non vi è alcun dubbio che competa esclusivamente al medico la valutazione sul singolo caso clinico e sull'opportunità o meno di operare un eventuale shift terapeutico, con specifico riferimento a due aspetti fondamentali, già in precedenza sottolineati:

- farmaci particolari caratterizzati da basso indice terapeutico o ad alta variabilità inter-individuale;

- particolari categorie di pazienti quali anziani fragili, epilettici, immunodepressi, e trapiantati.

Occorre anche ricordare che sono state recentemente aggiornate le disposizioni riguardanti le modalità per la prescrizione a carico del SSN^{†(8)} dei farmaci per cui esistono in commercio più equivalenti.

Le nuove modalità riguardano in particolare le seguenti condizioni:

- il paziente curato per la prima volta per una patologia cronica o curato per un nuovo episodio di patologia non cronica mediante l'impiego di un determinato principio attivo;
- esistenza sul mercato di più medicinali equivalenti a base del principio attivo scelto per il trattamento.

In tali situazioni il medico è tenuto ad effettuare la prescrizione per principio attivo ed ha facoltà di indicare anche il nome commerciale del medicinale sia esso di marca o equivalente.

Il medico può rendere vincolante la prescrizione di uno specifico medicinale qualora non lo ritenga sostituibile per la cura del paziente.

In tale ipotesi, però, dovrà riportare sulla ricetta la clausola di non sostituibilità obbligatoriamente accompagnata da una sintetica motivazione. Le principali motivazioni che possono giustificare il ricorso a tale deroga sono riconducibili alle seguenti situazioni:

- **Ipersensibilità, intolleranza, interazione o controindicazione ad eccipienti** (es: condizioni già note eventualmente anche per precedenti ADR, farmaci interagenti con specifici eccipienti, specifiche condizioni patologiche).
- **Obiettive difficoltà di assunzione** (es: difficile palatabilità o analoghe difficoltà connesse con le caratteristiche del prodotto, con particolare riguardo anche all'ambito pediatrico.)
- **Terapia complessa/Problematiche assistenziali** (es: difficile gestione del paziente in relazione al deficit cognitivo o sensoriale o di particolare complessità della terapia che possano esporre i pazienti ad errori di assunzione per confusione tra confezioni).

Qualora la prescrizione sia relativa al proseguimento di una terapia già in atto, l'obbligo dell'indicazione per principio attivo non

In questa lista il medicinale originator e i generici corrispondenti vengono elencati insieme, con il corrispondente prezzo di riferimento. La lista di trasparenza individua quindi i medicinali per i quali è ammessa la sostituibilità tra brand e equivalente/generico.

† Legge 135 del 07 agosto 2012 (art. 15, capoverso 11-bis)

trova applicazione e anche l'eventuale ricorso alla clausola di non sostituibilità non richiede l'indicazione sulla ricetta della sintetica motivazione.

Come è noto, la mancata indicazione della clausola di non sostituibilità rende applicabile la regola generale secondo cui il farmacista deve fornire al cittadino il farmaco di eguale composizione avente il prezzo più basso. A tale proposito si ricorda che, in base alle disposizioni vigenti[§], *“il farmacista, qualora sulla ricetta non risulti apposta dal medico l'indicazione della non sostituibilità del farmaco prescritto, dopo aver informato il cliente e salvo diversa richiesta di quest'ultimo, è tenuto a fornire il medicinale prescritto quando nessun medicinale ...omissis... abbia prezzo più basso ovvero, in caso di esistenza in commercio di medicinali a minor prezzo rispetto a quello del medicinale prescritto, a fornire il medicinale avente prezzo più basso.”*

In sede di prescrizione e dispensazione dei medicinali, medici e farmacisti sono comunque tenuti ad informare i cittadini circa la disponibilità in commercio di eventuali equivalenti, sia per le prescrizioni rimborsate dall'Azienda USL che per quelle libero-professionali, ciò consente ai pazienti di decidere, o meno, per il ritiro del prodotto che non comporta l'esborso di differenze a loro carico, o per l'acquisto del medicinale a minor costo.

In tutti i casi in cui la prescrizione riguarda medicinali erogati in regime di distribuzione diretta (DD) o per conto (DPC), l'eventuale applicazione della clausola di non sostituibilità non può prescindere dalla motivazione, poiché tale clausola può comportare la variazione del regime di dispensazione SSN da DD/DPC a farmaceutica convenzionata con un maggior onere economico a carico dell'Azienda USL che eroga la prestazione.

3.6. Domanda: Come si possono informare adeguatamente i pazienti?

Risposta: Non vi è alcun dubbio che per il paziente la più importante e riconosciuta fonte d'informazione è rappresentata dal medico in virtù del fondamentale rapporto di fiducia che caratterizza la loro relazione.

La cultura dei professionisti sanitari pertanto è il presupposto essenziale per trasferire ai cittadini

§ **L.legge 24.03.2012 n° 27, G.U. 24.03.2012 27/2012 (Art. 11, capoverso 12)**

la corretta informazione sull'uso dei farmaci a brevetto scaduto siano essi originatori o equivalenti/generici. Gli ambulatori dei MMG, degli Specialisti e le Farmacie possono certamente rappresentare sedi per veicolare gli strumenti più idonei per un'informazione consapevole dei cittadini. Non dovrebbe inoltre essere trascurata la rete delle associazioni dei pazienti che costituiscono luoghi di potenziale formazione ed empowerment.

4. Il mercato nazionale e regionale dei farmaci a brevetto scaduto

La scadenza brevettuale dei farmaci, consente di innescare nel mercato dei meccanismi virtuosi di competizione che permettono, grazie al sistema di regole già descritto di assicurare il mantenimento degli standard qualitativi e contestualmente l'abbassamento del prezzo dei medicinali.

Per legge la **riduzione di prezzo è almeno del 20%. Quasi sempre in realtà tale riduzione può arrivare, attraverso il meccanismo della concorrenza, anche oltre il 60% del prezzo in vigore prima della scadenza brevettuale.**

In coda al documento, sono riportati alcuni grafici rappresentativi dell'andamento del mercato degli equivalenti a livello nazionale ed internazionale.

Conclusioni

- L'utilizzo e la prescrizione dei medicinali a brevetto scaduto svolge un ruolo socialmente necessario per la sostenibilità del Servizio Sanitario pubblico.
- L'adeguatezza del sistema delle regole a garanzia della qualità e dell'efficacia dei farmaci equivalenti/generici insieme alla consapevolezza e responsabilità dei professionisti, costituiscono gli elementi fondamentali per coniugare qualità e sostenibilità delle cure.
- L'utilizzo in prima scelta di un medicinale a brevetto scaduto (branded o unbranded) è un elemento di garanzia di efficacia e sicurezza dei trattamenti oltre che di appropriato impiego delle risorse.
- Con l'attuale sistema di regole anche la prescrizione dei farmaci scaduti di brevetto (branded o unbranded) consente di conseguire la continuità dei trattamenti terapeutici.
- Sono in ogni caso salvaguardate la libera scelta del paziente e l'autonomia professionale del medico rispetto al ruolo di responsabilità associato a decisioni cliniche riguardanti particolari farmaci o particolari categorie di pazienti.

Andamento del mercato degli equivalenti a livello nazionale ed internazionale.

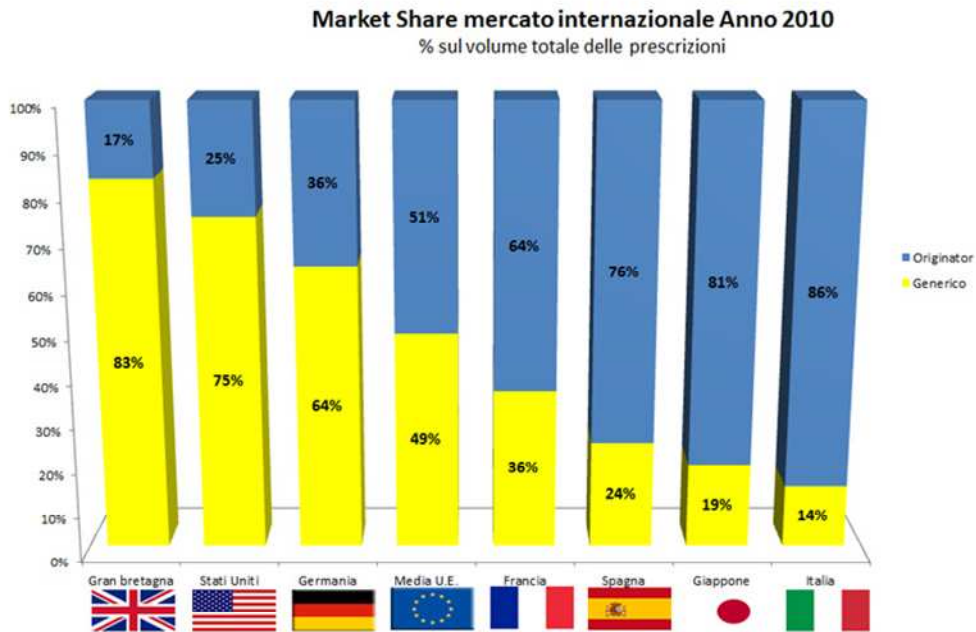


Fig. 4

Si osserva come nel 2010, l'Italia sia tra i paesi industrializzati quello con la più bassa prevalenza di farmaco generico (confezioni).

*Ripartizione fra le
aziende del mercato
dei farmaci equivalenti in Italia (dati IMS 2011)*
I prodotti venduti in Italia sono gli stessi distribuiti in Europa

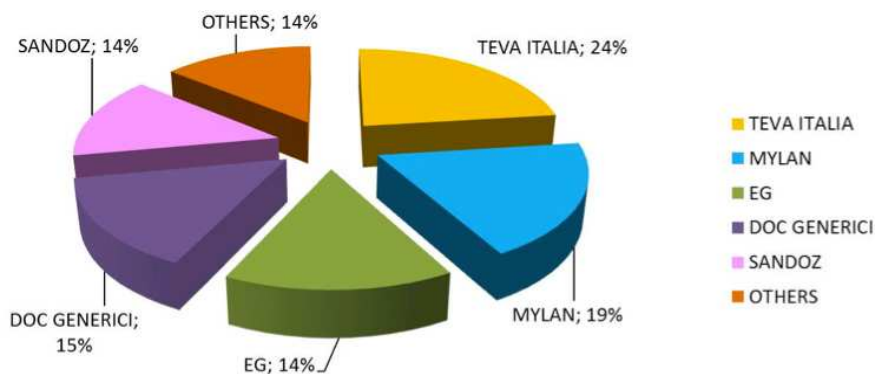


Fig. 5

A livello nazionale, il mercato dei farmaci equivalenti è per l'86% ripartito tra le 5 Aziende farmaceutiche più rilevanti sul mercato nazionale e internazionale.



LA SEGMENTAZIONE DEL MERCATO SSN A VOLUMI
 Confezioni / Totale Mercato SSN
 (GEN - DIC 2012)

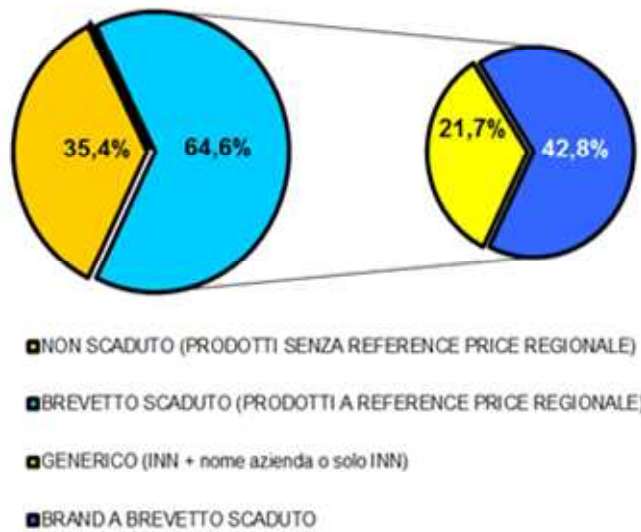


Fig. 6

Nel 2012 la prevalenza nella prescrizione a carico SSN dei medicinali a brevetto scaduto è prossima al 65%. Solo per il 22% (1/3), la prescrizione dei farmaci a brevetto scaduto è costituita da generici.



LA SEGMENTAZIONE DEL MERCATO SSN A VALORI
 Eur rimborsato netto SSN
 (GEN - DIC 2012)

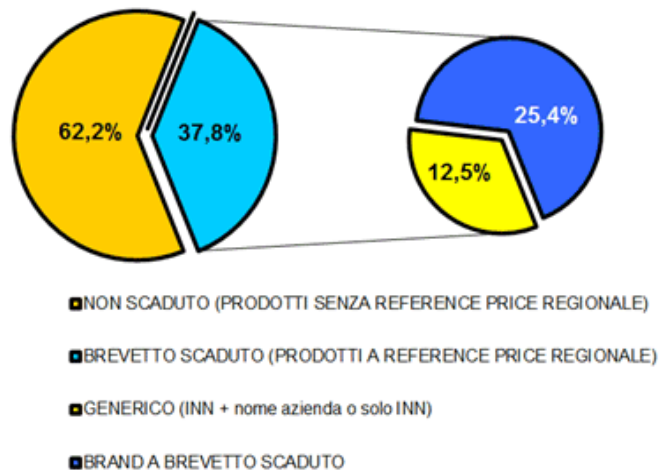


Fig. 7

Nel 2012 la prevalenza nella spesa a carico SSN dei medicinali a brevetto scaduto è prossima al 38%, dal confronto con la **fig. 6** si nota l'inversione del rapporto prescrizioni/spesa fra farmaci con brevetto e senza.

Farmaceutica convenzionata
Andamento prescrizioni farmaci generici andamento delle prescrizioni (DDD)

Gennaio 2012	PR	RN	FO	RE	FE	RER	PC	BO	IM	RA	MO	CS
LISTA DI TRASPARENZA (*)	63,7%	62,5%	61,6%	61,5%	61,5%	60,7%	60,6%	60,6%	59,9%	59,7%	59,0%	57,3%
GENERICO PURO (**)	21,6%	25,6%	22,7%	23,1%	19,8%	22,9%	20,6%	22,6%	25,7%	23,4%	25,4%	21,5%

Dicembre 2012	RN	PR	RE	FE	RER	MO	BO	FO	PC	RA	IM	CS
LISTA DI TRASPARENZA (*)	68,5%	67,5%	66,9%	66,8%	66,1%	65,9%	65,8%	65,4%	65,3%	65,1%	65,0%	62,8%
GENERICO PURO (**)	32,9%	25,2%	28,5%	26,9%	28,7%	32,2%	28,3%	26,8%	26,0%	28,5%	33,1%	27,3%

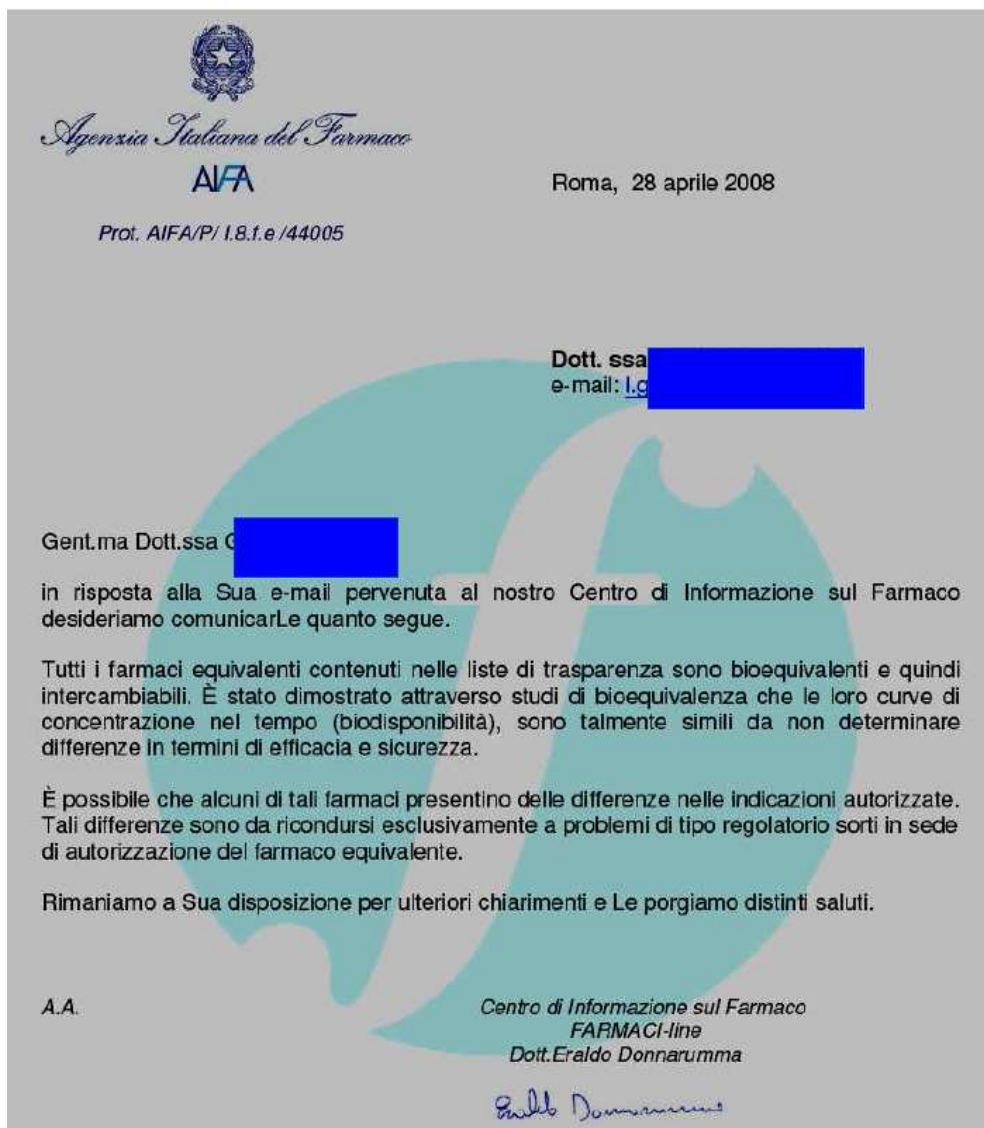
(*) Tutti i farmaci a brevetto scaduto (branded e unbranded)

(**) Unbranded

Fig. 8

Riporta i dati di Farmaceutica convenzionata, relativi alla variabilità intra-regionale delle prescrizioni dei medicinali a brevetto scaduto in Emilia-Romagna nel 2012.

Allegato 1:



Bibliografia

1. Concept Paper On Bcs-Based Biowaiver EMEA/CHMP/EWP/213035/2007
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003010.pdf (accesso del 02 luglio 2013)
2. EMA. Guideline on the investigation of bioequivalence 20 gennaio 2010
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf (accesso del 02 luglio 2013)
3. Davit BM, et al. Comparing generic and innovator drugs: A review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother* 2009; 43:1583-97
4. Regolamenti (CE: N. 1234 del 24 novembre 2008 e N. 1084 del 3 giugno 2003.
5. CPMP/EWP/239/95
6. CPMP/EWP/4151/00
7. CPMP/EWP/280/96
8. CHMP/EWP/240/95
9. **European public assessment reports**
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (accesso del 02 luglio 2013)

Altro materiale di consultazione.

- L Cordella, N Realdon, F Schievenin et al. "I Medicinali equivalenti" Dialogo sui Farmaci Novembre 2011 <http://www.dialogosuifarmaci.it/pages/view/monografie> (accesso del 02 luglio 2013)
- I requisiti di qualità, efficacia, sicurezza dei farmaci equivalenti. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2008; 3: 101-2. Workshop AIFA 27 marzo 2008 .
- Farmaci Equivalenti. Position Paper della Società Italiana di Farmacologia. Ottobre 2010. http://www.sifweb.org/docs/sif_position_paper_farmaci_equivalenti_ott2010.php
- I farmaci equivalenti. Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione 2013; 1 (5): 15-20