

IL FARMACO GENERICO NELLA CITTA' DI PULCINELLA

di Patrizia Iaccarino

Chi, come me, è abituato da sempre a vivere a Napoli, conosce molto bene (probabilmente perché impressa nei suoi geni dalla Storia) cosa significhi quella che qualche anno fa il giornalista A. Merlino, in un suo articolo sul "Mattino", definì "La cultura del sospetto". Siamo abituati alla diffidenza, a guardarci le spalle, spesso ad una sorta di rassegnazione nichilista che arriva ad uccidere la gioia di vivere. Quando questa "serpe" si insinua così profondamente in un popolo, essa finisce per annullarne ogni spinta vitale, e per impedire che nasca quella forza di unione che nel sociale porta alla solidarietà e alla costruzione. Non

✱

Nel nostro mondo "sanitario", sui giornali, sulle riviste, in televisione, ma ormai anche nelle farmacie, per strada, nei nostri ambulatori di medici di famiglia, il tema è molto attuale e dibattuto. Sto parlando dei farmaci cosiddetti "generici" (ahimè mai termine usato fu peggiore di questo, avendo già insito in sé un giudizio dispregiativo...), altrimenti, e forse in maniera più saggia, detti "farmaci equivalenti". Se ne parla tanto e sul tema si sente emergere (come accade spesso per le cronache nere, oggi tanto in auge per il loro effetto "ammazza coscienze con l'ossessione che consente la proiezione") una netta scissione tra "colpevolisti" e "innocentisti".

A Napoli sono sicuramente di più i colpevolisti (vedi cultura di cui sopra) e quei pochi innocentisti che del farmaco

spetta a me spiegare o giustificare questo. So soltanto che cerco con ogni mezzo di combattere questo tipo di cultura, per trovare il senso della vita, per aprirmi alla gioia di essere nel mondo e alla speranza di costruire per questa nostra città e per i nostri figli nel mondo qualcosa di migliore. Questo preambolo per introdurre il tema che oggi vado ad affrontare, e che ho sentito di personalizzare per "noi" su questo sito il cui nome esprime, a mio parere, anche questo impegno di vita, che spero di condividere con chi mi legge.

generico già fanno uso tendono spesso anche a nascondere per timore di essere giudicati "poverielli" o, peggio, "tirchi", visto che l'unico motivo per cui sembrerebbe utile farne uso -si sente spesso dire- sarebbe quello di risparmiare (sui generici non si paga ticket)

Nel caso in questione ci sono tante sfumature che non portano né a colpa né ad innocenza

La disamina che segue ha lo scopo di chiarire alcuni concetti per una informazione leale sui farmaci generici a chiunque ne fosse interessato. Sono convinta che conoscere sia meglio di credere, ma ammetto il bisogno umano di credere, pur ritenendolo utile in chiesa o nel proprio intimo e non certo in farmacia... So dalla letteratura che un anno di scuola in più allunga la vita di

diciotto mesi e non credo sia la grammatica a farlo! Ma veniamo al dunque.

Cos'è un farmaco generico o equivalente?

- Un farmaco quando nasce ha tre nomi, uno è il nome chimico (ad es. 5-cloro-benzil...), che ne indica la composizione chimica, il secondo è il nome generico, dato per semplificazione, ad es. claritromicina, il terzo è un nome di fantasia (di marca), con il quale viene immesso in commercio dalla ditta produttrice e che si riferisce non soltanto al principio attivo-cui si riferiscono i due nomi precedenti-, ma anche all'insieme degli eccipienti e degli stabilizzanti che costituiscono il prodotto farmaceutico.
- Quando un farmaco viene immesso in commercio, esso è coperto da un brevetto, che per i farmaci dura 20 anni, brevetto, che dà alla ditta produttrice la possibilità di vendere in esclusiva quel determinato principio attivo. Quando il brevetto scade, la ditta produttrice perde questa esclusiva ed altre aziende autorizzate possono produrre e commercializzare lo stesso prodotto,- principio attivo- come "generico" o "equivalente",
- Quindi, i medicinali equivalenti sono farmaci che contengono lo stesso principio attivo del farmaco di riferimento, la stessa forma farmaceutica, la stessa composizione quali-quantitativa in principio attivo, le stesse indicazioni. Essi sono identificati

dalla DCI (Denominazione Comune Internazionale, cioè, il secondo nome di cui sopra), seguito dal nome della ditta titolare AIC(Autorizzazione Immissione in Commercio) e hanno un prezzo inferiore al farmaco di riferimento.

- A livello internazionale esistono diverse tipologie di generici:
 - a) Generici branded, ovvero copie di specialità farmaceutiche con un proprio marchio distintivo
 - b) Generici semibranded commercializzati sotto la DCI seguita dal nome del produttore
 - c) Generici "puri" o "unbranded" che sono i "veri generici".

I farmaci generici o equivalenti sono perfettamente uguali al prodotto di marca originale (cosiddetto "brand")?

In realtà due farmaci per essere perfettamente uguali devono provenire dallo stesso impianto di produzione, avere un'identica composizione in principi attivi ed in eccipienti, essere stati sottoposti alla stessa lavorazione tecnologica. Invero, il farmaco equivalente ("ex generico") non è perfettamente uguale al prodotto di marca originale, ma "essenzialmente simile" Cioè, le differenze tra i due farmaci non sono tali da comportare risultati terapeutici significativamente differenti nella popolazione. L'equivalenza terapeutica tra due prodotti può essere dimostrata o con ricerche cliniche comparative effettuate su gruppi di pazienti con precisi disegni sperimentali o in maniera

indiretta attraverso studi di bioequivalenza", che confrontano alcuni parametri tra due farmaci(vedi box 1).

BOX 1

Biodisponibilità: il termine indica sia la quantità di farmaco che entra nell'organismo dopo la somministrazione di una preparazione farmaceutica, sia la facilità con la quale viene assorbito ed è quindi disponibile ad esercitare la sua attività farmacologica. Perché un farmaco abbia il suo effetto farmacologico è necessario che raggiunga concentrazioni sufficienti a livello dei recettori degli organi che debbono rispondere alla sua azione. La biodisponibilità viene valutata effettuando misurazioni seriate della concentrazione plasmatica, che comprendono: la misura della concentrazione plasmatica massima (di picco) del farmaco, quella del tempo necessario per raggiungere la concentrazione plasmatica massima ((tempo di picco) e il calcolo dell'area al di sotto della curva concentrazione plasmatica-tempo o AUC (Area Under plasma concentration-time Curve). L'AUC è la misura più attendibile di biodisponibilità, essendo direttamente proporzionale alla quantità di farmaco immodificato che raggiunge il circolo sistemico. Le preparazioni farmaceutiche possono essere considerate bioequivalenti per grado e velocità di assorbimento se le loro curve di concentrazione plasmatica sono sostanzialmente sovrapponibili.

Equivalenza chimica: si riferisce alle preparazioni farmaceutiche contenenti lo stesso composto nella stessa quantità che soddisfino gli standard ufficiali vigenti. I componenti farmacologicamente inattivi nei due prodotti possono essere diversi.

Bioequivalenza: il termine si riferisce alla equivalenza media di due farmaci che hanno un profilo di biodisponibilità accettabilmente simile (compreso nel 20% in più o in meno della AUC). In altri termini, si definiscono bioequivalenti due equivalenti chimici che quando vengono somministrati alla stessa persona con il medesimo regime di dosaggio raggiungono concentrazioni equivalenti del farmaco nel sangue e nei tessuti.

Equivalenza terapeutica: il termine si riferisce alle preparazioni farmaceutiche che, quando somministrate alla stessa persona con lo stesso regime di dosaggio danno origine allo stesso effetto terapeutico e alla stessa tossicità.

Si ritiene (norme internazionali) che due prodotti possano essere equivalenti sul piano terapeutico, anche se hanno un profilo di biodisponibilità diverso, pur se compreso in un certo ambito; questo range di variabilità convenzionale è stato definito intervallo accettabile di bioequivalenza e fissato a livello internazionale nel range 0,80-1,25, quando si considera la media dei rapporti individuali tra la AUC della formulazione soggetta a test rispetto a quella della formulazione di riferimento o, dopo alcune correzioni statistiche, entro la percentuale del 20% in più o in meno. Tale variazione accettabile è

stata stabilita in base al concetto che la variabilità individuale della risposta terapeutica è molto ampia, anche superiore al range fissato per il test di bioequivalenza.

Attualmente i tests di bioequivalenza vengono tutti fatti tra il singolo prodotto generico ed il rispettivo prodotto "brand" e non tra generici differenti.

La bioequivalenza di popolazione non rappresenta la bioequivalenza individuale, non fornisce, cioè, alcuna informazione circa la probabilità che la risposta del singolo paziente sia equivalente con le due formulazioni.

BOX 2

Iter per la registrazione di un farmaco generico?

La direttiva CEE. La registrazione di un farmaco generico è protetta dalla direttiva CEE 93/39 (recepita in Italia con il DL 44 del 18/2/1997 (AIC). La procedura comunitaria decentrata è basata sul riconoscimento reciproco da parte dei diversi stati membri di una prima autorizzazione nazionale e si attua mediante la successiva estensione dell'autorizzazione del primo stato agli altri. . La scelta di accedere al Mutuo Riconoscimento spetta all'Azienda/Sponsor e deve essere effettuata all'atto della domanda . Una AIC(Autorizzazione all'Immissione in Commercio) nazionale non può essere trasformata successivamente in un MR. A differenza dell'AIC nazionale, l'AIC che segue il MR ha tempi certi, assessment scientifico approfondito e accesso all'EMA in caso di controversie(Procedura di Arbitrato). I farmaci generici sono registrati per la maggior parte con la procedura di MR.

L'AIC. L'immissione in commercio di un farmaco è subordinata alla presentazione dei dati sperimentali chimico-fisici, tossicologico.-farmacologici e clinici. Il prodotto è essenzialmente simile ad uno già autorizzato nel paese in cui si presenta la domanda ed il responsabile del prodotto originale ha acconsentito in riferimento esplicito al suo dossier. Il prodotto è costituito da farmaci di uso consolidato con un riconosciuto profilo di efficacia e sicurezza. Il prodotto è essenzialmente simile ad uno già autorizzato nell'ambito della Unione Europea da 6-10 anni ed è già in commercio nel paese in cui si presenta la domanda. I requisiti di base per l'approvazione di un medicinale generico sono gli stessi degli originators: l'unica differenza è che i primi non devono ripetere gli studi di sicurezza ed efficacia già condotti dal produttore del medicinale originatore. L'immissione in commercio dei generici viene autorizzata dal Ministero della Salute, sulla base di un dossier conforme alle linee guida adottate a livello internazionale (DL 323/1996 convertito in legge 425/1996).

Gli organi di controllo I medicinali generici sono sottoposti a controlli dopo la prima commercializzazione. L'AIFA stabilisce un programma annuale di controllo dei medicinali generici (approvati con procedura nazionale e/o con procedura di MR), le cui analisi sono effettuate dall'ISS. Il controllo del medicinale viene effettuato attraverso opportune verifiche analitiche: identificazione, dosaggio e determinazione della purezza del PA (Principio Attivo), identificazione e dosaggio del PA nella forma farmaceutica, determinazione degli eventuali prodotti di degradazione, verifica delle caratteristiche tecnologiche della formulazione, esecuzione di analisi specifiche , verifiche su eccipienti. L'ISS emette un certificato ed esprime un parere circa la qualità del medicinale e li trasmette all'AIFA.

In conclusione, la qualità dei medicinali generici è garantita: dalla normativa europea, dalle procedure di approvazione dell'AIFA, prima della immissione in commercio, dal programma di controllo effettuato dall'ISS dopo la sua diffusione sul mercato.

Esistono ancora in commercio farmaci Copia che sono stati registrati prima del 1996, per i quali non è stato

Cosa dice la Finanziaria 2008?

Prevede nuove misure per favorire la diffusione de i farmaci generici o equivalenti e con le risorse risparmiate favorire la diffusione di farmaci più innovativi , attraverso una politica tesa a calmierare i farmaci con brevetto scaduto allineandoli ai prezzi dei generici equivalenti, con maggior risparmio per il SSN.

Quali sono le criticità esistenti che favoriscono la resistenza all'uso dei generici da parte dei medici di famiglia ?

- **La sostituibilità** Poiché per legge il farmacista può sostituire il tipo di generico prescritto dal medico con qualunque tipo di generico abbia lo stesso principio attivo, tale sostituibilità acuisce nei medici alcuni dubbi esistenti. L'uno riguarda la bioequivalenza. Assodato l'intervallo accettabile di bioequivalenza, quello che si riesce a stimare è la bioequivalenza media o di popolazione, ma non la bioequivalenza individuale, per cui non si sa come ogni singolo individuo potrà rispondere a formulazioni differenti. soprattutto perché i test di bioequivalenza sono tutti tra il singolo prodotto generico e il rispettivo brand e non tra generico e generico. La situazione si fa ancora più complessa nel caso dei farmaci ad uso cronico che hanno uno stretto indice terapeutico, quali gli anticoagulanti, gli antiaritmici e gli antiepilettici, per i quali piccole variazioni di biodisponibilità (dal brand al generico) possono comportare sensibili variazioni di efficacia e di tollerabilità. Per ovviare a queste criticità sarebbe molto importante per il medico conoscere il range di scostamento dei parametri di confronto per poter scegliere il prodotto che più si avvicina a quello di riferimento. Negli Stati Uniti è stato creato il cosiddetto "Orange book", un libro che contiene i dati relativi alle

single formulazioni generiche, secondo gli studi di una commissione dell'FDA. Questo strumento informativo manca in Italia

- **Il problema degli eccipienti.** La normativa vigente, basata sul DL 323 del 20/06/96 stabilisce che i generici debbano avere la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche. Non vi sono norme relative agli eccipienti. Il che alimenta le possibilità di eventuali problemi di allergia e/o intolleranza. Inoltre, il medico non riesce a controllare la eventuale presenza di eccipienti controindicati per quel determinato paziente (ad es. di zucchero per i diabetici, di amido di grano per i celiaci etc...) e il farmacista non è tenuto ad avere le necessarie informazioni cliniche di ogni paziente. Per ovviare a tale criticità sarebbe necessario regolamentare anche la tipologia degli eccipienti, spingendo le aziende produttrici a dichiarare quando usino eccipienti diversi da quelli del farmaco brand

Esistono altre motivazioni, sia del medico che del paziente che ostacolano in Italia la vendita o l'acquisto dei generici/equivalenti?

- **Il medico di famiglia** Sicuramente, per la tardiva introduzione in Italia dei generici (tarda introduzione del brevetto farmaceutico avvenuta nel 1978), essa è stata poi imposta improvvisamente, senza consentire un lento processo maturativo, il che ha prodotto "anticorpi" e scatenato

reazioni psicologiche sia nei medici che nei farmacisti. Per quanto riguarda i medici di famiglia, probabilmente hanno giocato un ruolo di induzione di resistenza sia il metodo impositivo, sia l'aver intravisto il rischio di un indebolimento del proprio ruolo nella relazione con il paziente, sia ancora il rifiuto a doversi occupare di una modifica della prescrizione ritenuta fondata su di un contenuto economico e non professionale. Inoltre il medico di famiglia ha sentito fortemente la responsabilità professionale di proteggere il paziente nei confronti delle criticità su menzionate.

- **La "psicologia"** La percezione da parte di chi deve usufruire di un prodotto farmaceutico può influire sia sull'efficacia che sulla tollerabilità del prodotto stesso. Cioè, anche un farmaco risente della fiducia che gli viene accordata sia dal medico che dal paziente. Sicuramente un prodotto non brand, inizialmente almeno, viene percepito "meno" rispetto all'originale, il che abbassa la compliance e rischia di aumentare gli effetti negativi.

Per ovviare a queste criticità ci sarebbe bisogno di maggiori garanzie complessive di qualità, trasparenti e chiare e di molta informazione leale. "

Per concludere

Per molto tempo e, a dire il vero ancora oggi, da più parti si è accusato e si accusa il medico di famiglia di corruzione da parte dell'Industria Farmaceutica e si sente ancora dire, in

maniera pregiudiziale, che sarebbe proprio il conflitto di interessi ad ostacolare la prescrizione di generici da parte dei medici di famiglia. Sicuramente, come in ogni mestiere, anche tra i medici di famiglia esisteranno le "mele marce", ma non si può screditare così facilmente un'intera categoria! (perché poi sotto accusa vanno più raramente gli specialisti e ancor meno gli Universitari, le cui ricerche-insite nei loro compiti e necessarie per le loro carriere- sono tutte finanziate dall'Industria Farmaceutica, e i cui regali non si limitano spesso alle famose penne bic con cui noi medici di famiglia ci faremmo corrompere, resta ancora un mistero!) Ebbene, da qualche parte ho sentito dire che con la sostituibilità del generico da parte del farmacista il "comparaggio" si andrebbe a spostare dal medico al farmacista a tutto discapito del paziente. C'è anche chi caldeggia da parte del medico la totale prescrizione per principio attivo sia per i generici che per i farmaci brand (in Francia e in altri paesi d'Europa già correntemente attuata), sostenendo che, in una società civile organizzata, ad ognuno spetta il suo compito e che al medico, che ha studiato e conosce i principi attivi dei farmaci e non i nomi di fantasia spetterebbe prescrivere per principio attivo, lasciando ad altri il controllo della qualità dei farmaci venduti. A questo ci si oppone tirando in ballo il fatto che il medico ha insito nel suo giuramento professionale il fare il bene del paziente, tra cui anche controllare la prescrizione. Il dibattito

è aperto e non ancora risolto. Per ora c'è da risolvere l'intermedio problema del farmaco generico/equivalente.

Il medico di oggi, è diviso tra due imperativi, l'uno è quello morale di mantenere la solidarietà considerando la Cura della Salute come un diritto sociale, l'altro è il bisogno di controllare e ridurre i costi. Sicuramente il potere decisionale è nelle mani delle Autorità Politiche , ma questo non esime i medici e i cittadini stessi dal farsi carico, come agenti attivi dei due suddetti imperativi. Credo che impareremo tutti con il tempo e con leggi migliori ad usare i farmaci generici/equivalenti, ottenendo un risparmio di risorse da poter destinare al mantenimento della solidarietà.