



## Farmaci generici ed equivalenti

A. Gualeni

Poliambulanza -Brescia

# Farmaco «Equivalente» o «Generico»

## DEFINIAMO

Un medicinale equivalente (o generico) è una **copia del suo medicinale di riferimento** (medicinale “di marca” o “griffato”) presente sul mercato già da molti anni (in Italia normalmente 10 anni) e, cosa fondamentale, **il cui brevetto sia scaduto.**

Un farmaco equivalente o generico non può essere messo in commercio se il brevetto del medicinale di marca è ancora valido.

## QUAL È LA DEFINIZIONE NORMATIVA DI “MEDICINALE GENERICO”?



1996

Storicamente i **medicinali generici** vengono definiti per la prima volta in Italia nella Legge di conversione 425 del 8 agosto 1996, testo coordinato del Decreto legge 20.6.1996 n.323 - GU n.191 del 16.8.1996, come ***“Medicinali a base di uno o più principi attivi, prodotti industrialmente, non protetti da brevetto o Certificato Protettivo Complementare (CPC), identificati dalla Denominazione Comune Internazionale (DCI) del principio attivo, seguita dal nome del titolare della AIC. Inoltre, sono distinti in generici branded [o specialità analoghe] e generici unbranded [principio attivo + nome produttore]”***.

# GENERICO O EQUIVALENTE ?

**I medicinali generici e quelli equivalenti sono la stessa cosa.**

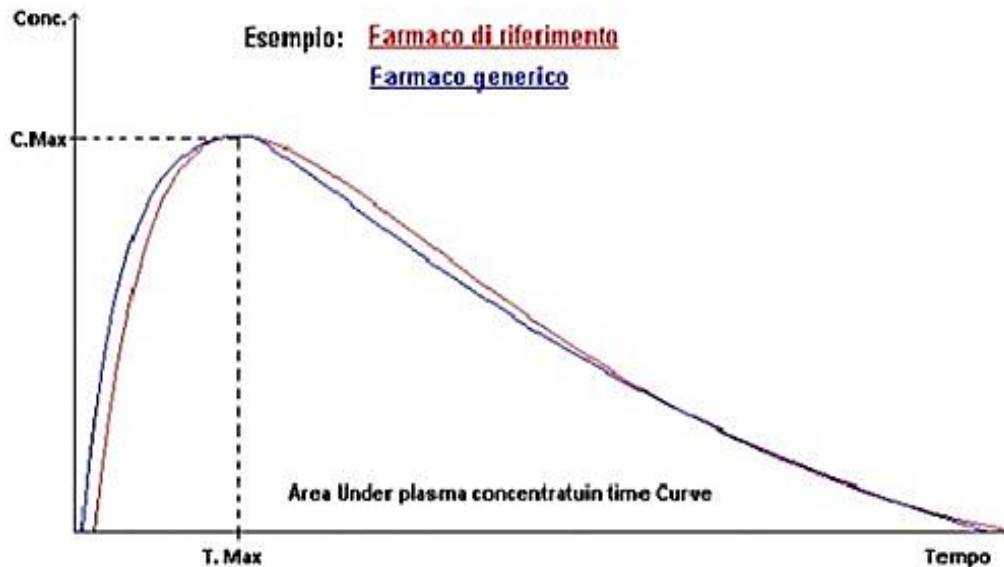
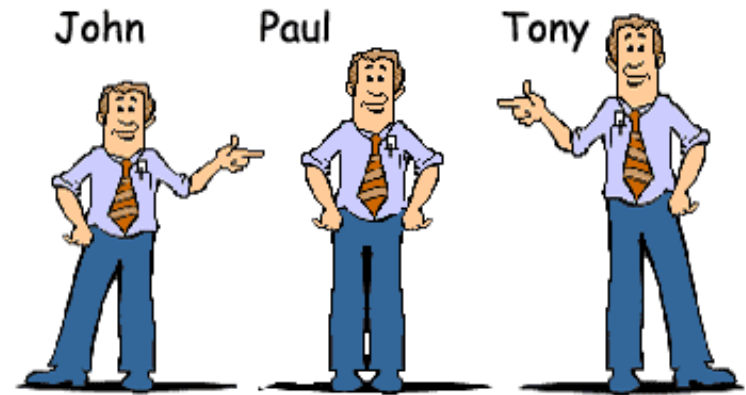
La parola **generico** è la traduzione dall'inglese «**generic name**», termine con cui i popoli di origine anglosassone chiamano i farmaci «copia» dei medicinali di marca non più protetti da brevetto.

In Italia si è preferito definire questi medicinali «**equivalenti**» facendo esplicito riferimento al [concetto di bioequivalenza](#), una condizione in assenza della quale questi farmaci non possono ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC).

# CONCETTO DI «BIOEQUIVALENZA»

Gli **studi di bioequivalenza** sono, in sostanza, degli **studi di farmacocinetica** (dal greco *kinesis*, movimento, e *pharmacōn*, medicinale) la cui finalità è quella di confrontare la **biodisponibilità** di due prodotti

**Biodisponibilità:** quantità di medicinale che passa nella circolazione generale dopo la somministrazione e la velocità con cui questo avviene.



Due medicinali sono bioequivalenti quando, con la stessa dose, i loro profili di concentrazione nel sangue rispetto al tempo sono così simili che è improbabile che essi possano produrre differenze rilevanti negli effetti di efficacia e sicurezza.

# I FARMACI GENERICI ...

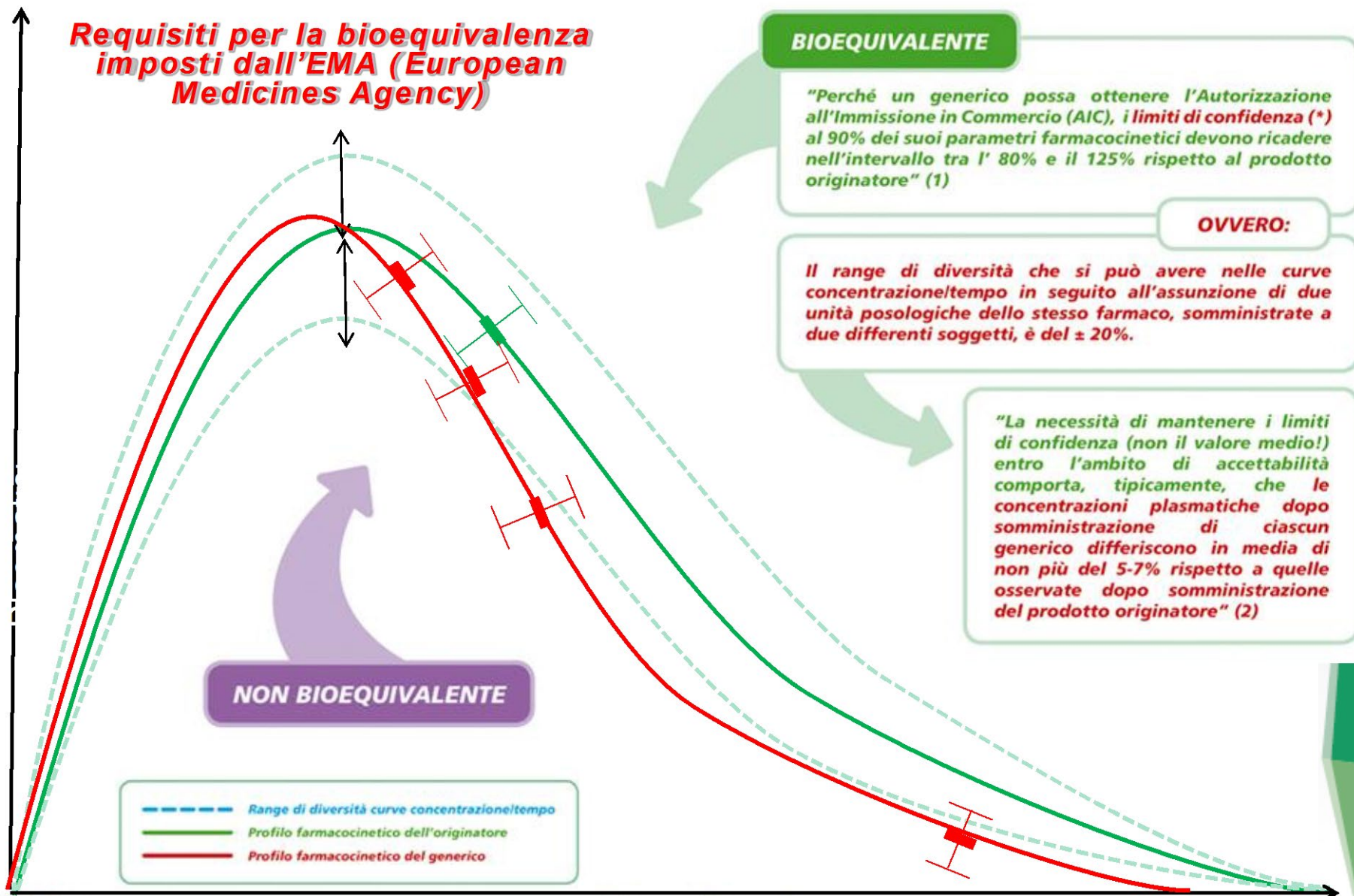
Per ottenere la registrazione come farmaco generico, un prodotto deve presentare i dati relativi a PARAMETRI FARMACOCINETICI precisi del tutto simili a quelli del prodotto originale.

I tre parametri farmacocinetici sono:

1. la **concentrazione massima** dell'organismo ( $C_{max}$ )
2. La cosiddetta **«area sotto la curva»** (Area Under the Curve o AUC),  
ossia l'andamento della concentrazione nel tempo in cui il farmaco è  
presente nell'organismo, prima della sua completa eliminazione
3. Il **tempo in cui viene raggiunta la concentrazione massima** ( $T_{max}$ )



## Requisiti per la bioequivalenza imposti dall'EMA (European Medicines Agency)



(\*) Limiti di confidenza = valori estremi dell'intervallo di confidenza, definito come l'intervallo di valori entro cui confidiamo (per esempio al 90%) cadrà la vera differenza fra i valori medi di 2 prodotti a confronto

Esistono **complesse procedure alla base di qualsiasi autorizzazione all'immissione di medicinali in commercio**, sia che si tratti di medicinali innovativi (brand) che di semplici equivalenti.

**QUALITA', SICUREZZA, EFFICACIA** sono i 3 prerequisiti che qualsiasi medicinale deve possedere per ottenere l'AIC.



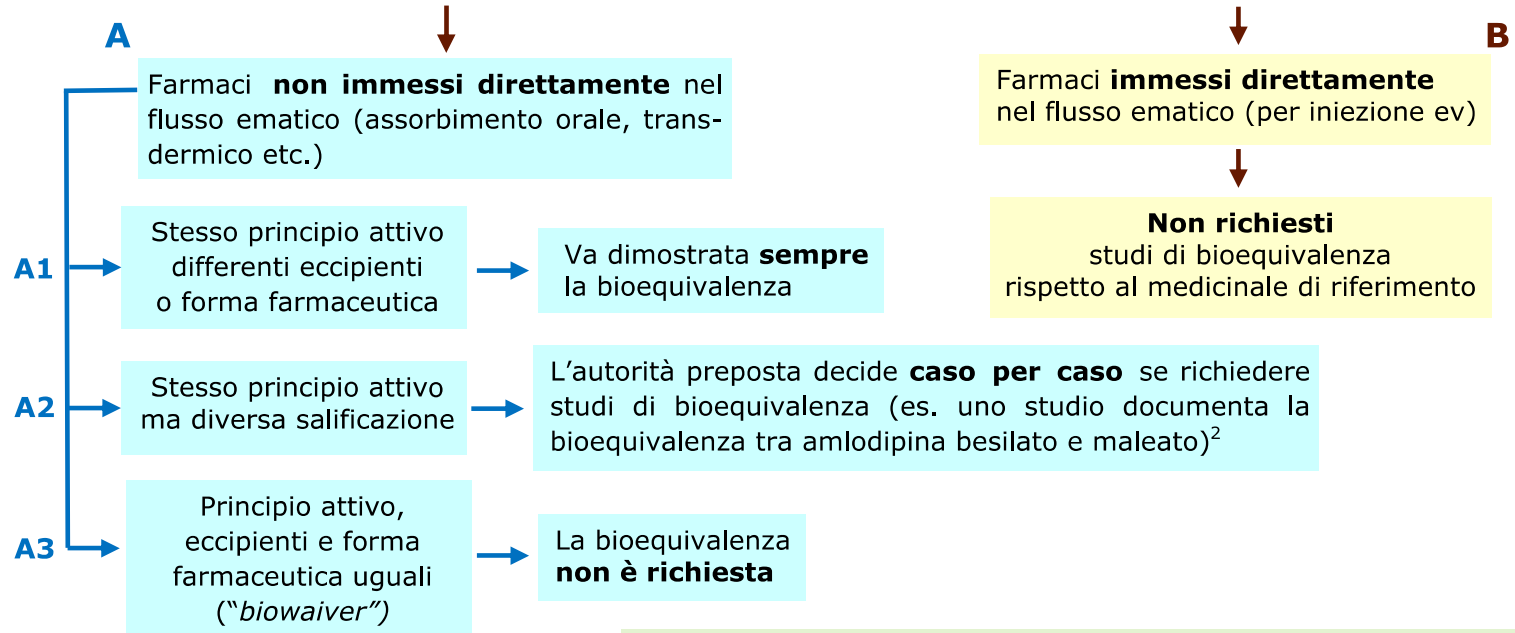


## Richiesta AIC

### Verifiche sulla qualità: (obbligatorie per tutti i farmaci)

- del **farmaco**: purezza, qualità, identità e potenza
- dell'**azienda** (produttrice e/o importatrice): adesione ai criteri delle Buone Pratiche di Produzione (Good Manufacturing Practice = GMP).

Gli Enti Regolatori coordinano e gestiscono le ispezioni di verifica della conformità alle GMP di produttori e importatori di materie prime farmacologicamente attive.



### ...e dopo l'immissione in commercio...

Come avviene per tutti i medicinali, anche per i generici, la sicurezza continua a essere monitorata.

Ogni Azienda Farmaceutica è tenuta a monitorare la sicurezza dei suoi prodotti e le autorità ad ispezionare i sistemi di monitoraggio.

Figura 1. Iter autorizzativo schematico per l'immissione in commercio di farmaci generici.

# VALORE SOCIALE DEL FARMACO GENERICO



# Campagna AIFA: creare la cultura del farmaco Generico/Equivalente

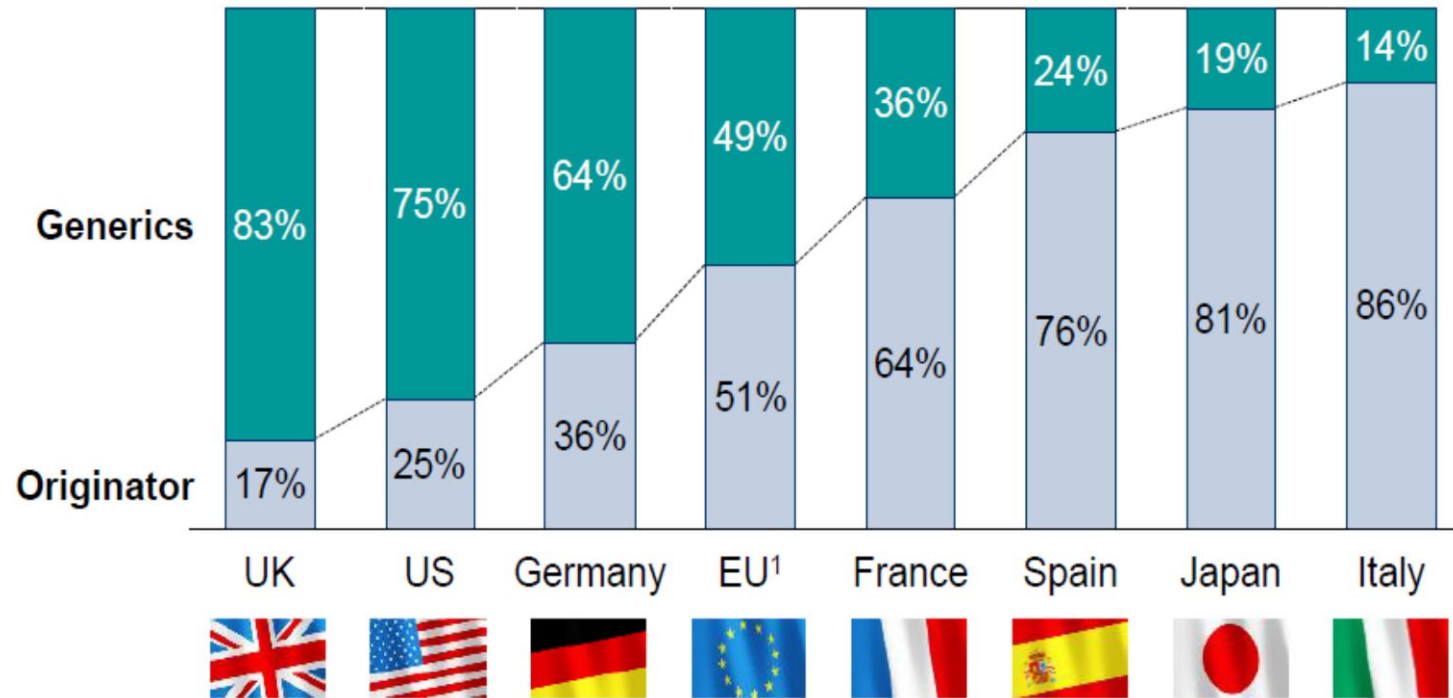


**Il contenimento dei costi può rendere disponibili risorse per l'acquisto di farmaci innovativi.**



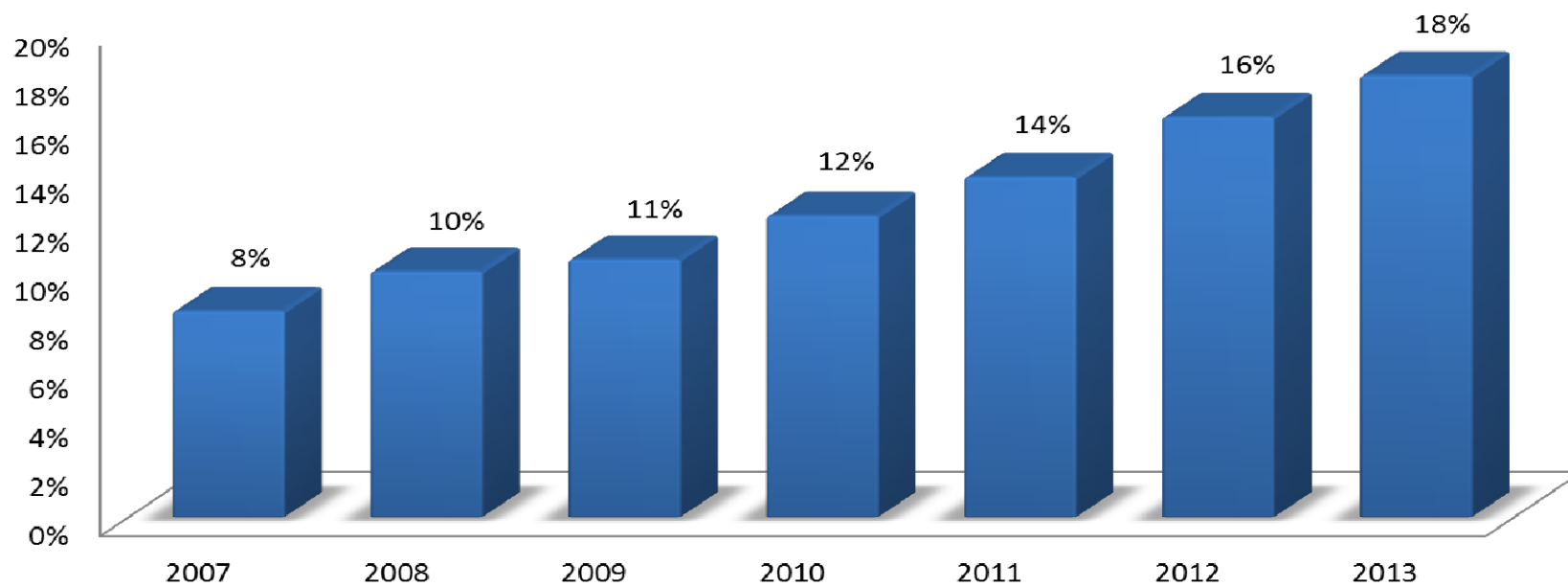
# Il generico nel mondo...

Share of pharmaceutical market,  
Percent of total prescription volume



Fonte: dato IMS 2011

# Il mercato del generico in Italia



Fonte dati: IMS

# I generici determinano un risparmio per lo Stato?



I medicinali equivalenti hanno un prezzo inferiore di almeno il 20% rispetto ai medicinali di riferimento, come diretta conseguenza della scadenza del brevetto del principio attivo del medicinale innovativo.

# Differenze di costo per SSN e Pazienti





# Normativa sul RIMBORSO

## Legge 405/2001

la Legge n.405 del 16.11.2001 di conversione del Decreto Legge n. 347, viene pubblicata in Gazzetta Ufficiale in data 17.11.2001

-Comma 1:

*" A decorrere al 1°dicembre 2001 i medicinali non coperti da brevetto aventi uguale composizione in principi attivi, nonchè, forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali, sono rimborsati al farmacista dal Servizio Sanitario Nazionale fino alla concorrenza del prezzo più basso del corrispondente farmaco generico disponibile nel normale ciclo distributivo regionale, sulla base di apposite direttive definite dalla regione"*

il farmacista, qualora il medico non abbia indicato l'insostituibilità del farmaco prescritto, dopo aver informato l'assistito, **consegna il farmaco**, a parità di principio attivo, forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie, **avente il prezzo più basso, lasciando comunque a quest'ultimo la scelta definitiva.**

La FIMG (federazione Italiana Medici di Famiglia) propone che il medico, in fase di prescrizione indichi:

- il nome del farmaco di marca nel caso dell'origeneratore
- il principio attivo seguito dall'azienda che lo produce nel caso del generico

ricordandosi di scrivere «non sostituibile»

The image shows a medical prescription form from the Servizio Sanitario Nazionale Regione Lombardia. The form is filled with red lines and contains the following elements:

- Top Section:** Fields for patient name and address, a barcode, and a stamp area.
- Administrative Section:** Fields for various codes including "CODICE ESENZIONE", "REDDITO", "FIRMA AUTOCERTIFICANTE", "CODICE FISCALE", "REGIONE", "PROVINCIA", and "CODICE ASL".
- Prescription Grid:** A grid with columns for "CODICE" and "NUMERO" for listing medications.
- Notes and Priority:** Fields for "NOTA" and "PRIORITY DELLA PRESTAZIONE" with checkboxes for "S", "H", "U", "D", "P".
- Bottom Section:** Fields for "TIMBRO E FIRMA DEL MEDICO", "DATA SPEDIZIONE / TIMBRO STRUTTURA EROGANTE", and "NUMERO PROGRESSIVO".

A large red watermark "FACSIMILE" is overlaid diagonally across the form.



**I GENERICI:**

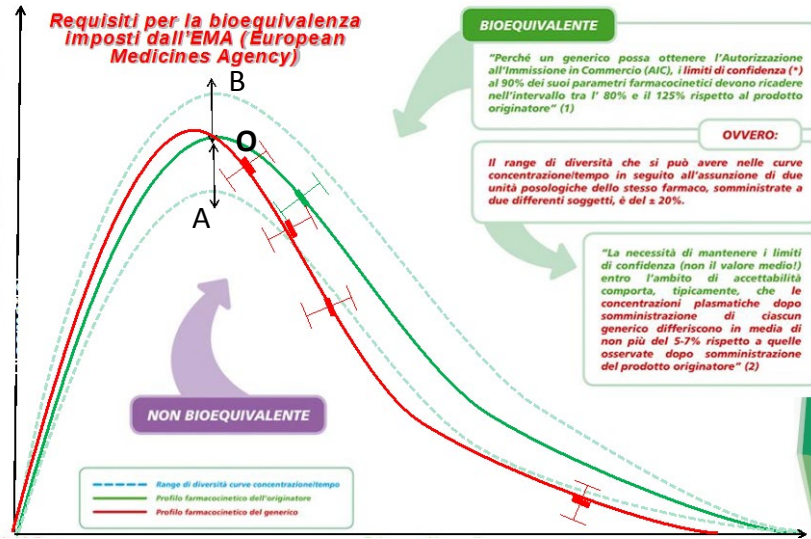
**ANCORA QUALCHE PERPLESSITA'**



Ansia e depressione: fattori che influenzano l'aderenza alla terapia e l'efficienza terapeutica

I fattori psicologici assumono un'importanza fondamentale per l'aderenza alla terapia. Per il paziente in generale e per quello psichiatrico in particolare, il medicinale è rappresentato dalla confezione, dalla forma e colore delle compresse/capsule. Se il medico fa una sostituzione senza avvisare adeguatamente il paziente, questo può ritenere che il medico gli ha cambiato "la cura" della quale era soddisfatto. Ancora peggio se la sostituzione avviene in farmacia, il paziente, magari con scarsa scolarità o anziano, può pensare che questo sia un altro farmaco. Il risultato può essere una riduzione drastica dell'aderenza alla terapia con compromissione del risultato terapeutico soprattutto in psichiatria<sup>25</sup>.

# L'eccipiente può influire sulla biodisponibilità



**Non fare ZAPPING tra i farmaci!!!**



# BIOEQUIVALENZA DEI FARMACI

## Farmaci con stretto regime terapeutico:

Es: anticoagulanti orali, antiepilettici, antiaritmici

Maggiori problemi di sostituibilità, perché **piccole variazioni di biodisponibilità**, passando dal farmaco di marchio al farmaco equivalente **possono comportare sensibili variazioni di efficacia e di tollerabilità**.



### **Comunicazione AIFA su inserimento nella lista di trasparenza di specialità medicinali contenenti Levetiracetam e Topiramato**

1. In aderenza al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto autorizzato, la terapia con medicinali a base di di Levetiracetam e Topiramato (di seguito LEV e TPM) deve essere prescritta dal medico e richiede un attento monitoraggio da parte di specialisti esperti in epilessia.
2. La prima prescrizione di un trattamento a base di uno dei due prodotti può essere effettuata con un farmaco equivalente, che può essere prescritto ad un costo vantaggioso per il SSN senza perdita di efficacia e sicurezza per il paziente. Durante tutta la fase di *titration* ed i primi mesi di trattamento si raccomanda la non sostituibilità del preparato di partenza.
3. Per i pazienti pediatrici di peso inferiore ai 15 kg che iniziano il trattamento con TPM si raccomanda l'utilizzo delle compresse da 15 mg per una migliore predisposizione dello schema terapeutico, al fine di evitare i possibili noti eventi avversi iniziali dose-correlati del farmaco.
4. Per i pazienti epilettici in trattamento, che risultano completamente controllati dalla terapia farmacologica, si raccomanda la non sostituibilità del farmaco assunto, indipendentemente dal fatto che sia *brand* o equivalente.
5. Per i pazienti epilettici che non risultano completamente controllati dalla terapia farmacologica ma che, a giudizio del medico curante, abbiano avuto significativi miglioramenti in termini di frequenza o tipologia delle crisi (eliminazione della perdita di coscienza, delle crisi di caduta, ad es), si raccomanda la non sostituibilità del farmaco assunto.
6. Per i pazienti epilettici che non abbiano avuto alcun beneficio clinico dalla nuova introduzione o assunzione di LEV o TPM, si raccomanda la sospensione graduale del farmaco assunto e l'eventuale passaggio ad un trattamento antiepilettico con altro farmaco.
7. Nel rispetto della responsabilità professionale del medico, la legge attuale consente al medico prescrittore di specificare la non sostituibilità del medicinale ritenuto idoneo, come chiaramente indicato nel secondo comma dell'art. 7 della legge 405/2001.
8. Per le criticità elencate e nel prevalente interesse della salute del paziente, AIFA raccomanda, nei casi in cui il medico decida la non sostituibilità del farmaco prescritto, che le autorità sanitarie territoriali non pongano a carico dell'assistito la differenza fra il prezzo più basso ed il prezzo del farmaco previsto facendo eccezione a quanto stabilito dal quarto comma dell'art. 7 della legge 405/2001.
9. Per i dettagli tecnici di interesse terapeutico, e tra questi il monitoraggio delle concentrazioni ematiche di LEV e TPM, e per quanto non espressamente contemplato nella presente comunicazione, AIFA sollecita il personale sanitario coinvolto alla lettura ed al rispetto di quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di ciascun medicinale autorizzato.





# FARMACI GENERICI:

letteratura



Kesselheim, della Harvard Medical School di Boston pubblica nel 2008, su Jama, i risultati di una metanalisi basata su una poderosa revisione sistematica di letteratura

(Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA.2008 Dec 3;300(21):2514-26).

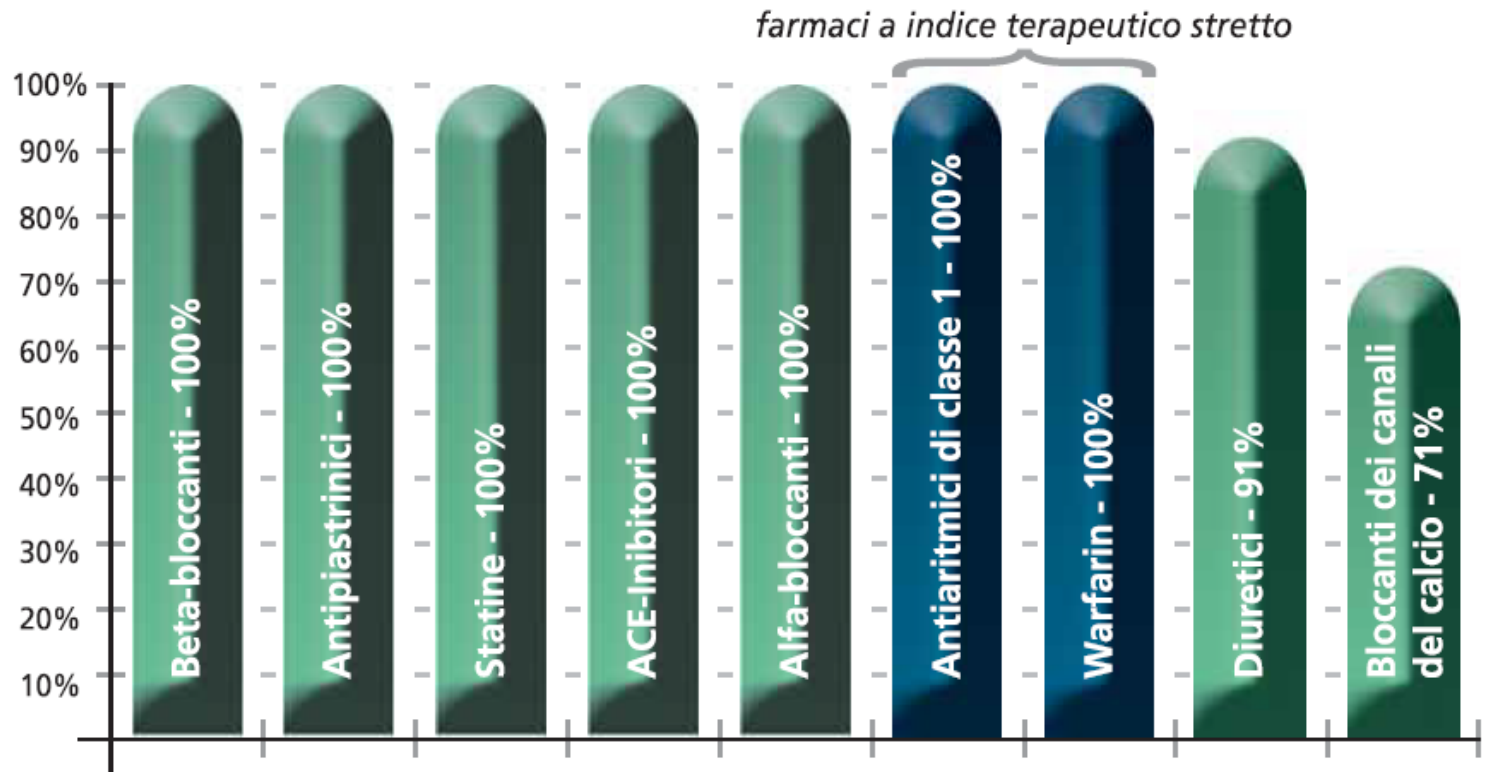
Vengono esaminati studi di efficacia clinica e safety e, separatamente, editoriali sulla sostituibilità dei branded con equivalenti.



# RISULTATI

Su 38 Randomized Controlled Trials, 35 (92%) hanno rilevato l'equivalenza clinica tra generico e specialità.

## % DI STUDI CHE HANNO RILEVATO L'EQUIVALENZA CLINICA TRA SPECIALITA' MEDICINALE ED EQUIVALENTE



Elaborazione grafica dei risultati dello studio (1)

(1) Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs used in Cardiovascular Disease. A Systematic Review and Meta-analysis, JAMA, December 3, 2008- Vol. 300 no 21, pag. 2514.

# Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease

## A Systematic Review and Meta-analysis

**Context** Use of generic drugs, which are bioequivalent to brand-name drugs, can help contain prescription drug spending. However, there is concern among patients and physicians that brand-name drugs may be clinically superior to generic drugs.

**Objectives** To summarize clinical evidence comparing generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease and to assess the perspectives of editorialists on this issue.

**Data Sources** Systematic searches of peer-reviewed publications in MEDLINE, EMBASE, and International Pharmaceutical Abstracts from January 1984 to August 2008.

**Study Selection** Studies compared generic and brand-name cardiovascular drugs using clinical efficacy and safety end points. We separately identified editorials addressing generic substitution.

**Data Extraction** We extracted variables related to the study design, setting, participants, clinical end points, and funding. Methodological quality of the trials was assessed by Jadad and Newcastle-Ottawa scores, and a meta-analysis was performed to determine an aggregate effect size. For editorials, we categorized authors' positions on generic substitution as negative, positive, or neutral.

**Results** We identified 47 articles covering 9 subclasses of cardiovascular medications, of which 38 (81%) were randomized controlled trials (RCTs). Clinical equivalence was noted in 7 of 7 RCTs (100%) of  $\beta$ -blockers, 10 of 11 RCTs (91%) of diuretics, 5 of 7 RCTs (71%) of calcium channel blockers, 3 of 3 RCTs (100%) of antiplatelet agents, 2 of 2 RCTs (100%) of statins, 1 of 1 RCT (100%) of angiotensin-converting enzyme inhibitors, and 1 of 1 RCT (100%) of  $\alpha$ -blockers. Among narrow therapeutic index drugs, clinical equivalence was reported in 1 of 1 RCT (100%) of class 1 antiarrhythmic agents and 5 of 5 RCTs (100%) of warfarin. Aggregate effect size ( $n=837$ ) was  $-0.03$  (95% confidence interval,  $-0.15$  to  $0.08$ ), indicating no evidence of superiority of brand-name to generic drugs. Among 43 editorials, 23 (53%) expressed a negative view of generic drug substitution.

**Conclusions** Whereas evidence does not support the notion that brand-name drugs used in cardiovascular disease are superior to generic drugs, a substantial number of editorials counsel against the interchangeability of generic drugs.



Original Article

Are generic and brand-name statins clinically equivalent? Evidence from a real data-base

Giovanni Corrao <sup>a,\*</sup>, Davide Soranna <sup>a,b</sup>, Andrea Arfè <sup>a</sup>, Manuela Casula <sup>c</sup>, Elena Tragni <sup>c</sup>, Luca Merlino <sup>d</sup>, Giuseppe Mancía <sup>b,e</sup>, Alberico L. Catapano <sup>c,f</sup>

<sup>a</sup> Department of Statistics and Quantitative Methods, Division of Biostatistics, Epidemiology and Public Health, Laboratory of Healthcare Research and Pharmacoepidemiology, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy

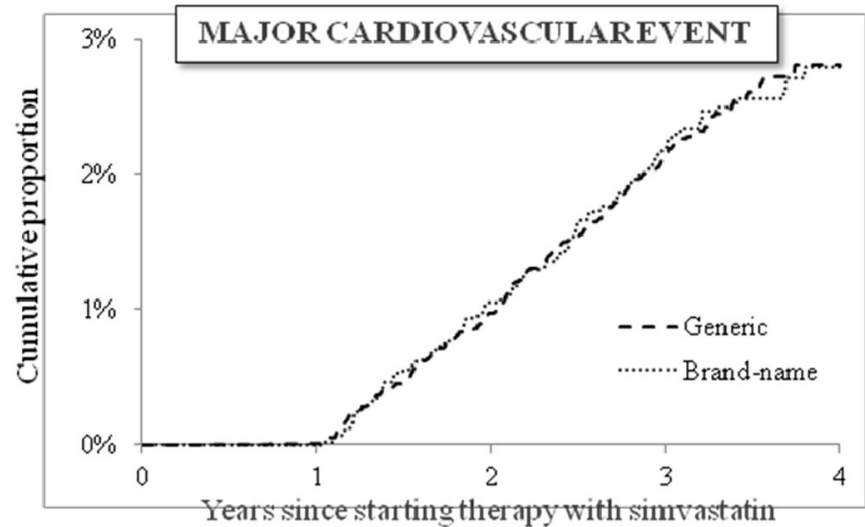
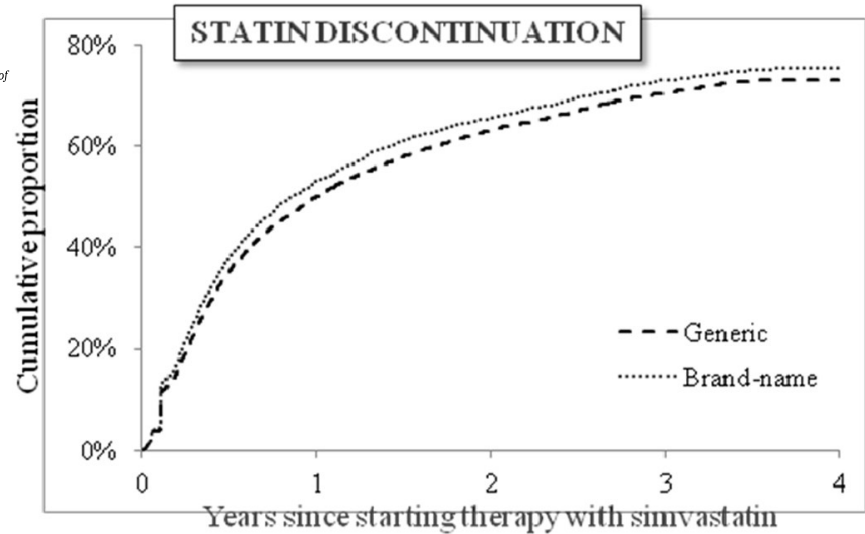
<sup>b</sup> IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy

<sup>c</sup> Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, Centre of Epidemiology and Preventive Pharmacology (SEFAP), University of Milano, Milan, Italy

<sup>d</sup> Operative Unit of Territorial Health Services, Region Lombardia, Milan, Italy

<sup>e</sup> Department of Health Science, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy

<sup>f</sup> IRCCS Multimedica, Sesto San Giovanni, Milan, Italy



# Aderenza alle prescrizioni

L'aderenza alle prescrizioni farmaceutiche viene in generale definita come **la tendenza di un paziente ad assumere i farmaci, secondo la prescrizione del medico curante.**

Il concetto di aderenza alla terapia farmacologica comprende:

## PERSISTENZA

**DURATA** nell'assunzione del farmaco

Per persistenza si intende il periodo compreso tra l'inizio e l'interruzione del trattamento con la molecola di riferimento.

## COMPLIANCE

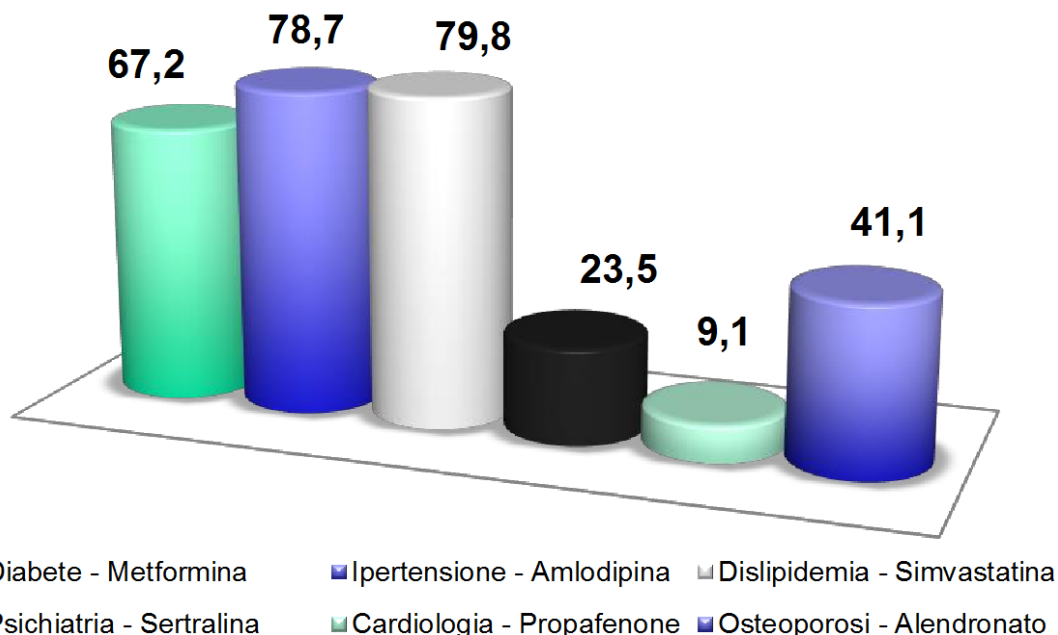
(nello studio definita come '*adherence*')

**QUALITA'** nell'assunzione del farmaco

Per compliance si intende la proporzione di giornate coperte dal trattamento sul periodo di follow-up considerato

# RISULTATI DI PERSISTENZA

- Si è riscontrato che i **pazienti che assumono il farmaco generico hanno una persistenza uguale o maggiore** rispetto ai pazienti che assumono il farmaco branded.
- Il **dato di persistenza è statisticamente significativo in tutte le aree terapeutiche.**



Questa differenza è stata stimata da un minimo di 9 giorni di persistenza in più per la coorte che assumeva il **propafenone** generico ad un massimo di 80 giorni in più per la coorte che assumeva la **simvastatina generica**.



# HARD ENDPOINTS

**Non si rilevano differenze statisticamente significative** relativamente al **tasso di ospedalizzazione** fra le coorti di pazienti che assumono il farmaco branded ed il farmaco generico.

# RESOURCE UTILIZATION

**Non ci sono differenze statisticamente significative** fra il **numero medio di visite specialistiche** fra le coorti di pazienti che assumono il farmaco branded ed il farmaco generico.

## Il Progetto Ipertensione negli Accordi Integrativi Locali fra FIMMG e AUSL di Ferrara: i risultati di un'esperienza

G.R. Marinelli,<sup>1</sup> C. Casaroli,<sup>1</sup> N. Vita,<sup>1</sup> R. Finessi,<sup>1</sup> A. Fiorini,<sup>1</sup> F. Levato,<sup>1</sup> A. Campi,<sup>1</sup> F. Foglietta<sup>1</sup> e G.L. Colombo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> AUSL Ferrara

<sup>2</sup> S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano

## JAMA<sup>®</sup> Use of Generic Antiretroviral Agents and Cost Savings in PEPFAR Treatment Programs

Online article and related content current as of November 2, 2010

Charles B. Holmes, William Coggin, David Jamieson, et al

JAMA. 2010;304(3):313-322 (doi:10.1001/jama.2010.993)

<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/304/3/313>

# JAMA<sup>®</sup>

## Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis

## Conclusioni

### Il generico

- è **efficace e sicuro** come la specialità di riferimento
- ha un altissimo **valore sociale**
- è strumento **irrinunciabile** per garantire un adeguato governo clinico della spesa

# Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

## Adherence to Antihypertensive Medications and Cardiovascular Morbidity Among Newly Diagnosed Hypertensive Patients

Giampiero Mazzaglia, MD, PhD; Ettore Ambrosioni, MD, PhD; Marianna Alacqua, MD; Alessandro Filippi, MD; Emiliano Sessa, DSc; Vincenzo Immordino, MD; Claudio Borghi, MD; Ovidio Brignoli, MD; Achille P. Caputi, MD; Claudio Cricelli, MD; Lorenzo G. Mantovani, MSc, DSc

# E Clinico Economics

Italian Articles on Outcomes Research

## Il farmaco equivalente nella pratica clinica. I risultati di una *survey* in area cardiovascolare presso cooperative di Medici di Medicina Generale

Aronica Alberto<sup>1</sup>, Colombo Giorgio L.<sup>2,3</sup>, Di Matteo Sergio<sup>3</sup>, Visconti Marco<sup>1</sup> e il gruppo di ricerca MySearch, Co.S - Consorzio Sanità<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Consorzio Sanità - COS, [www.cos.it](http://www.cos.it)

<sup>2</sup>Università degli Studi di Pavia, Facoltà di Farmacia

<sup>3</sup>S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano, Italy



E' fortemente suggerito **evitare di cambiare preparato nel tempo.**

Ciò è particolarmente vero per i principi attivi a basso range terapeutico.

Il generico, oltre che rispondere all'appropriatezza prescrittiva, è uno **strumento** in più **per catturare l'aderenza e la persistenza del paziente** e risparmiare risorse.

La scelta di sostituire branded con generico va fatta tenendo conto della COMPLIANCE alla terapia del singolo paziente (età, contesto socio-culturale) e **MAI senza adeguato counselling** per non generare ERRORI.

