

# Premessa

Le esigenze di contenimento della spesa farmaceutica pubblica hanno motivato la promozione dell'uso dei farmaci generici o bioequivalenti allo scopo di risparmiare finanziamenti da reinvestire per servizi sanitari essenziali o per farmaci indispensabili e innovativi ad alto costo, rispettando il limite etico di mantenere elevata la sicurezza e l'efficacia delle cure e quindi garantendo, attraverso adeguati sistemi di controllo, la qualità di tutti i medicinali autorizzati al commercio e l'effettiva equivalenza di risposta clinica dei prodotti tra loro sostituibili in farmacia.

La spesa farmaceutica a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) oggi non viene più influenzata dal fatto che il medico prescriva o meno un farmaco originale di marca a brevetto scaduto invece che un farmaco equivalente o generico corrispondente, perché la rimborsabilità del medicinale al farmacista da parte del SSN rimane comunque ugualmente limitata al prezzo più basso del corrispondente prodotto generico disponibile nel ciclo distributivo regionale ai

*“consentire agli assistiti una scelta realmente consapevole del farmaco...”*

comunque ugualmente limitata al prezzo più basso del corrispondente prodotto generico disponibile nel ciclo distributivo regionale ai

sensi dell'art. 9, comma 5, della legge n.178\2002 che ha esteso il prezzo di riferimento sia ai generici che ai prodotti di marca a brevetto scaduto.

Infatti, secondo Federfarma nel 2010 la spesa farmaceutica convenzionata a carico del SSN è diminuita del 0,7% rispetto al 2009 a fronte di un aumento del numero delle ricette del 2,6% , perché è sceso il loro valore medio del 3,2% principalmente per il taglio imposto ai prezzi di riferimento (dati pubblicati il 06.04.2011 su [www.ilfarmacistaonline.it](http://www.ilfarmacistaonline.it) ).

La differenza di costo che eccede la quota fissa rimborsata dal SSN è a carico diretto del paziente se sceglie in autonomia il farmaco originale di marca in alternativa al generico equivalente offerto dal farmacista oppure se dispone di prescrizione del medico con l'annotazione “non sostituibile”.

Il medico e il farmacista hanno il compito di acquisire un valido consenso informato alle cure, rispettivamente prescritte e dispensate, per consentire agli assistiti una scelta realmente consapevole del farmaco attraverso un'informazione imparziale, esauriente e non ingannevole, finalizzata alla tutela prioritaria della salute.

L'esame della normativa, le criticità emerse, le conseguenti responsabilità e le possibili soluzioni operative sono oggetto del presente articolo.

# Definizione di Bioequivalenza

La definizione di farmaco generico è stata data inizialmente dall'art. 1, comma 3, del Decreto Legge n. 323 del 23 giugno 1996, convertito in legge n. 425/1996 : “il farmaco generico è un medicinale a base di uno o più principi attivi, prodotto industrialmente, non protetto da brevetto o da Certificato Protettivo Complementare (CPC), identificato dalla denominazione comune internazionale del principio attivo o, in mancanza di questa, dalla denominazione scientifica del medicinale, seguita dal nome del

titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), che sia bioequivalente rispetto ad una specialità medicinale già autorizzata con la stessa composizione qualitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche”.

I farmaci generici o equivalenti si possono distinguere essenzialmente in:

- Generificabili (branded) : copie di specialità medicinali originali dotate di un proprio marchio distintivo.

- Generici puri (unbranded) : medicinali commercializzati con la denominazione comune internazionale del principio attivo o della denominazione scientifica del farmaco,

*"Le indicazioni terapeutiche dello stesso principio attivo possono essere diverse per i medicinali generici rispetto all'originale..."*

seguita dal nome del produttore.

La legge n. 388 del 23 dicembre 2000 con l'art. 85, comma 26, integrata dall'art. 7 della legge n. 405/2001, dall'art. 9 della legge n. 178/2002 e dall'art. 1 della legge n. 149/2005, ha avviato l'introduzione sul mercato italiano del

farmaco generico, ha affidato al farmaco generico il ruolo di medicinale di riferimento per il sistema di rimborso dei medicinali non più coperti da brevetto ventennale (DPR 338/1979) e da Certificato Protettivo Supplementare (Regolamento CEE n. 1768/1992) ed infine ha introdotto il termine di medicinale

equivalente per definire il farmaco generico.

L'art.10, comma 5, del D.Lgs. 216/2006 definisce il farmaco equivalente come il medicinale con stessa composizione qualitativa e quantitativa di principi attivi e stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento, avente una "bioequivalenza" rispetto al medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di "biodisponibilità".

I diversi sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati come la stessa sostanza attiva. La normativa non prevede l'uguaglianza nella composizione degli eccipienti che invece possono modificare la biodisponibilità e indurre allergie o intolleranze inattese rispetto al farmaco originale contenente eccipienti diversi. Le indicazioni terapeutiche dello stesso principio attivo possono essere diverse per i medicinali generici rispetto all'originale a causa della procedura di registrazione europea e ciò appare una contraddizione per la loro stessa definizione di farmaci equivalenti.

## Verifica della Bioequivalenza

L'EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal products) ha redatto nel 2010 una revisione delle linee guida comunitarie per stabilire la bioequivalenza dei generici rispetto ai farmaci originali a brevetto scaduto ([http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm)), conformi in sostanza alle linee guida applicate in USA dall'FDA (Food and Drug Administration : [www.fda.gov](http://www.fda.gov)).

La valutazione comparativa della biodisponibilità di due farmaci si effettua mediante studi di confronto dei seguenti parametri farmacocinetici : Tmax (tempo di picco della concentrazione plasmatica del farmaco, indicatore della velocità di assorbimento), Cmax (concentrazione di picco plasmatico del farmaco, indicatore della velocità di

assorbimento del farmaco per via orale) e AUC (area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche del farmaco in relazione al tempo, indicatore del grado di assorbimento del farmaco). Due farmaci sono considerati bioequivalenti quando le differenze riscontrate dal confronto delle loro biodisponibilità non superano il limite convenzionale prefissato di +/- 20 % , che equivale all'intervallo 0,8 - 1,25 su scala logaritmica se si considera il rapporto tra la media di AUC o Cmax. Dunque la bioequivalenza viene provata da studi dimostranti che i profili farmacologici (concentrazione/tempo) di due medicinali (originale di marca a brevetto scaduto e suo generico di riferimento) con lo stesso principio attivo somministrati nella singola stessa dose per la stessa via e nelle stesse condizioni sono così simili