

DIMENSIONE

Network



Focus su farmaci equivalenti e sostituibilità

LA RESPONSABILITA' NELLA PRESCRIZIONE DI FARMACI

Aspetti normativi e pratica clinica



Direttore responsabile
Paolo Spriano

Comitato di redazione
Marco Cambielli, Alfredo Cuffari, Davide Fabbrica, Maurizio Mancuso, Roberto Stella, Andrea Zamboni

Segreteria di redazione
Via Anguissola 2A 20147
Milano tel. 024035069
fax. 0248716947
email segreteria@snamid.org

Web master
Maurizio Mancuso

Editore
Edizioni Cardano
Via Cardano 48, 27100 Pavia
tel. 038223377
fax. 0382531949
email info@cardano.it

GARANZIA DI RISERVATEZZA

Il trattamento dei dati personali che riguardano gli abbonati viene svolto nell'ambito della banca dati elettronica della nostra Casa Editrice e nel rispetto di quanto stabilito dalla legge 675/96 sulla tutela dei dati personali. Il trattamento dei dati, di cui garantiamo la massima riservatezza, è effettuato al fine di aggiornare i nostri lettori su iniziative, offerte e nuove pubblicazioni della Cardano Editore. I dati non saranno comunicati o diffusi a terzi e per essi l'abbonato potrà richiedere, in qualsiasi momento, la modifica o la cancellazione.

Prezzo di copertina
Euro 1.27 valido solo ai fini fiscali

Focus su farmaci equivalenti e sostituibilità **LA RESPONSABILITÀ NELLA PRESCRIZIONE DI FARMACI**

Aspetti normativi e pratica clinica

A cura di **Mauro Marin** - MMG Pordenone

S O M M A R I O

Premessa	4
Definizione di Bioequivalenza	4
Verifica della Bioequivalenza	5
Sostituibilità del Farmaco	6
Criticità delle sostituzioni di Farmaco	7
La Responsabilità del Medico	8
La Responsabilità del Farmacista	11
Proposte Operative	12
Conclusioni	13
Bibliografia	14

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...”

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).

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), conformi in sostanza alle linee guida applicate in USA dall'FDA (Food and Drug Administration : 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

(ma non uguali) da ritenere che non vi siano differenze apprezzabili di sicurezza ed efficacia. Non vengono richiesti però studi comparativi per dimostrare l'effettiva bioequivalenza tra diversi farmaci generici dello stesso farmaco originale che di conseguenza non sono tra loro scientificamente certificati come bioequivalenti.

I farmaci prodotti industrialmente necessitano a tutela della loro qualità di Autorizzazione alla produzione industriale (AP) che comporta verifiche ispettive del sito produttivo, controlli ordinari biennali sul sito produttivo e controlli straordinari su lotti di farmaci a cura dell'AIFA e necessitano a tutela della loro sicurezza ed efficacia di Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) a cura dell'AIFA e dell'EMA.

In conformità alle linee guida dell'EMA, l'AIFA per rilasciare a domanda l'Autorizzazione all'immissione in Commercio (AIC) di un farmaco generico, verifica la bioequivalenza del generico rispetto al farmaco originale (www.agenziafarmaco.gov.it). La documentazione richiesta per attestare la bioequivalenza è ridotta rispetto a quella necessaria per registrare un nuovo farmaco,

non include test di bioequivalenza con altri generici in commercio dello stesso farmaco originale e non viene neppure richiesta quando :

- la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio del generico sia presentata dal titolare (o suo licenziatario) della specialità medicinale originale a brevetto scaduto;
- la via di somministrazione e le specifiche della specialità medicinale rendano le variazioni di composizione quali-quantitative irrilevanti rispetto alla biodisponibilità ;
- i metodi di fabbricazione e di officina di produzione siano identici.

L'AIFA e l'Istituto Superiore di Sanità (www.iss.it/farm/) hanno compiti di vigilanza su qualità, sicurezza ed efficacia dei farmaci anche dopo la loro commercializzazione.

Attraverso il sistema della farmacovigilanza regolamentato dal D.Lgs n.44/1997, modificato dal D.Lgs. 95/2003, i medici possono segnalare alle ASL di competenza eventuali reazioni avverse inattese o gravi, contribuendo così al miglioramento della qualità dei farmaci già in commercio e alla sicurezza dei loro assistiti (www.farmacovigilanza.org).

Sostituibilità del farmaco

Le linee guida comunitarie 2010 dell'EMA non danno indicazioni riguardo alla sostituibilità e intercambiabilità tra farmaci generici, lasciando tale materia alla regolamentazione delle singole nazioni.

In Italia la legge n. 405/2001 e la legge n. 149/2005 hanno previsto quanto segue :

1) il medico nel prescrivere i farmaci su ricetta regionale può apporre l'annotazione "non sostituibile", quando lo ritiene opportuno, per cui il farmacista non può sostituire il farmaco prescritto con un equivalente di prezzo inferiore per l'assistito.

2) il farmacista, in assenza dell'anno-

tazione "non sostituibile" sulla ricetta, ha il dovere di informare l'assistito della possibilità di sostituzione del farmaco originale prescritto con un equivalente di prezzo più basso disponibile nel ciclo distributivo regionale e di dispensarlo, col consenso informato dell'assistito.

3) Se il medico appone sulla ricetta l'annotazione "non sostituibile" oppure se l'assistito non accetta la sostituzione proposta dal farmacista, la differenza tra il prezzo del farmaco prescritto e il prezzo più basso di riferimento del farmaco generico è a carico dell'assistito, con l'eccezione dei pensionati di guerra titolari di pensioni vitalizie.

Criticità delle sostituzioni di farmaco

L' AIFA sostiene che le differenze effettive tra le biodisponibilità di farmaci equivalenti non siano in genere superiori al 10% " (BIF 2007, 4 : 147-153). Ma nell'editoriale "Quando un farmaco viene ritirato" precisa testualmente che "nessun farmaco può considerarsi scontatamente sicuro" e che "in alcuni casi i tempi di intervento per il ritiro potrebbero essere ridotti con una maggiore trasparenza da parte delle aziende produttrici o con una più acuta capacità di analisi da parte dei settori preposti alla vigilanza" (BIF 2007, 4: 145-6). I ritiri dimostrano che non tutti i generici in commercio hanno la stessa qualità, ma anche che funziona un sistema di farmacovigilanza.

Gli esperti dell'EMA e dell'AIFA concordano nel raccomandare ai medici cautela sia nell'effettuare la sostituzione e sia nell'escludere a priori la sostituzione automatica in farmacia di farmaci biotecnologici (es.: eritropoietine) con farmaci biosimilari che allo stato attuale non possono essere comparati con i criteri di biodisponibilità dei farmaci equivalenti (BIF 2008, 15/3: 128-129).

Ci sono evidenze di efficacia clinica tra farmaci equivalenti e originali di marca a brevetto scaduto utilizzati nella cura di patologie cardiovascolari (JAMA 2008, 300: 2514-26), ma esistono anche evidenze di non conformità di alcuni farmaci autorizzati come equivalenti (tabella 1).

Secondo la Società Italiana di Farmacologia (SIF), gli eccipienti possono variare e modificare la farmacocinetica e la solubilità di un medicinale equivalente e di conseguenza l'effetto terapeutico e il rischio di effetti collaterali (www.sifweb.org)

Le criticità principali rilevate dalla SIF sono:

1) Le nuove linee guida dell'EMA del 2010

prevedono la necessità per ottenere l'AIC di studi analitici di valutazione delle concentrazioni dei farmaci nei diversi liquidi biologici/tessuti che invece difettano per i farmaci equivalenti già autorizzati prima della loro entrata in vigore.

2) Mancano studi comparativi di bioequivalenza tra generici e generici e la loro documentata bioequivalenza verso il farmaco originale non garantisce una proprietà transitiva per cui siano equivalenti fra di loro e quindi intercambiabili in sicurezza (fenomeno del bio-creep). Se ad esempio, un farmaco generico presenta rispetto all'originale una biodisponibilità (AUC) di + 15 % ed un secondo generico una biodisponibilità di - 15 % entrambi risultano bioequivalenti rispetto al medicinale originale che imitano, ma non sono bioequivalenti tra di loro in quanto presentano una differenza di biodisponibilità del 30%, superiore al limite convenzionale del +/- 20 % .

"gli eccipienti possono variare e modificare la farmacocinetica di un medicinale equivalente.."

3) Manca una lista di sostituibilità tra equivalenti, fondata su studi di bioequivalenza tra generici ai fini di garantire la intercambiabilità dei generici tra di loro per garantire la sicurezza ed efficacia nella continuità terapeutica, secondo il modello USA dell'Orange Book, periodicamente aggiornato.

4) I produttori di farmaci equivalenti finora sono dispensati dal produrre studi di efficacia e sicurezza clinica per ottenere l'AIC.

5) Manca una specifica regolamentazione

per i farmaci a ristretto indice terapeutico per i quali piccole variazioni di biodisponibilità possono variare efficacia e sicurezza clinica e per i farmaci biologici.

6) L'attuale modalità di distribuzione dei farmaci attraverso le farmacie territoriali con la possibilità di sostituzione ripetuta con equivalenti nel tempo diversi aumenta il rischio di inappropriata e inconsapevole assunzione dannosa di farmaci nella continuità terapeutica per malattie croniche e/o pazienti fragili, come è esperienza comune dei medici.

7) Mancata armonizzazione delle indicazioni cliniche per lo stesso principio attivo : oggi se un medico prescrive un ramipril originale per l'insufficienza cardiaca congestizia ad un paziente non iperteso e il farmacista lo sostituisce con un ramipril che in scheda tecnica ha come unica indicazione clinica l'ipertensione arteriosa, si configura una prescrizione off label che per la legge n.94/1998

è con onere a carico dell'assistito e non del SSN e inoltre richiede un consenso informato scritto che non viene mai acquisito.

8) Mancano controlli frequenti sulla qualità delle materie prime nazionali e estere e sui lotti di farmaci prelevati direttamente nelle farmacie territoriali di distribuzione e non nei siti di produzione, anche con le necessarie analisi di tecnica farmaceutica

Farmaco generico	criticità	bibliografia
Omeprazolo vs originale	Ridotta acidossoppressione	Dig Liver Dis 2006, 38: 554-9
Venlafaxina vs originale	Non bioequivalente	J Clin Psychiatry 2009, 70: 958-66
Amoxicillina vs originale e generici	Non bioequivalente	Br J Clin Pharmacol 2009, 68: 34-42
35 Carvedilolo vs originale	Non conformi per impurità, durezza, profilo dissoluzione	Curr Med Res Opin 2006, 22: 709
Enalapril vs originale	Profili di dissoluzione non conformi	J Pharmaceutic Biomed Analysis 2008, 47: 934-7
Azitromicina vs originale	Minore emivita anche se bioequivalente	Clin Ther 2007, 29/4: 703-710

Responsabilità del Medico

Nella valutazione della responsabilità per la prescrizione di farmaci, il medico deve poter dimostrare che ha acquisito un valido consenso informato alla cura, che ha prescritto una cura idonea alla diagnosi accertata, che ha scelto tra le opzioni disponibili quella più sicura, efficace e idonea al caso, che ha escluso controindicazioni all'uso e interazioni potenzialmente pericolose con altre cure contemporaneamente assunte, che ha prescritto dosi corrette del farmaco e che ha monitorato il paziente per il rischio di comparsa di effetti collaterali per cui un'eventuale danno causato dal farmaco non è a lui imputabile, secondo la sentenza del 10 maggio 2001 della Corte di Giustizia della Comunità Europea in merito alla causa C203/997.

Infatti, i medici prescrivono farmaci la cui sicurezza ed efficacia viene garantita dall'AIFA che ne autorizza l'immissione in commercio, con la conseguenza che se poi il farmaco risulta imperfetto (art. 443 CP; sentenza n.4314/1979 della Cassazione) o contraffatto (art.440 CP) ne risponde il produttore, se il medico prova di averlo prescritto correttamente. Se invece il medicinale risulta essere scaduto ne risponde chi aveva il dovere di vigilanza e conservazione (sentenze n.1681/1983 e n.1707/1989 della Cassazione).

Nella farmaco-prescrizione i medici sono riluttanti all'uso del timbro con l'indicazione "non sostituibile" che può apparire come una volontà di preferire un determinato produttore, pur avendo essi la percezione

che i farmaci equivalenti in commercio non sono tutti ugualmente intercambiabili e che le sostituzioni di confezioni diverse nel tempo dello stesso principio attivo possano aumentare il rischio di assunzioni incongrue di farmaci potenzialmente dannose. Questa percezione dei medici è stata rilevata in un recente sondaggio a cura della FIMMG-Veneto sui medici convenzionati veneti. Tuttavia, scegliendo di omettere l'annotazione "non sostituibile", i medici spesso sono preoccupati di assumersi le responsabilità per eventuali danni lamentati dagli assistiti e derivanti dalla dispensazione di farmaci di cui la bioequivalenza non è accertata, contenenti altri eccipienti e comunque diversi dal farmaco da loro prescritto o in uso abituale dell'assistito.

Una soluzione per evitare in giudizio l'accusa di non aver apposto l'annotazione "non sostituibile" a tutela dell'assistito in caso di danno riferibile al generico dispensato

*"i medici
prescrivono farmaci
la cui sicurezza
ed efficacia viene
garantita
dal'AIFA"*

in sostituzione dal farmacista, è quella di apporre invece l'annotazione "sostituibile con farmaco equivalente per principi attivi ed eccipienti". Così il medico dimostra la propria chiara volontà di prescrizione a tutela dell'assistito, senza favorire col timbro "non sostituibile" un marchio in particolare e inoltre senza assumersi la responsabilità per la dispensazione discrezionale operata in farmacia di medicinali generici della cui qualità e bioequivalenza il medico non ha esperienza diretta o ha avuto esperienza negativa. Il medico ha infatti piena facoltà di dettagliare la propria prescrizione sulla ricetta e questa nuova annotazione non è vietata da alcuna norma, il farmacista ad essa si deve uniformare, assumendosi una responsabilità personale in caso di dispensazione difforme dalla prescrizione medica. Il medico convenzionato ha anche un do-

ve re deontologico (art.13) e contrattuale già secondo l'ACN 2005 (art.27) di contribuire all'uso razionale delle risorse del SSN mediante una prescrizione appropriata, salvaguardando però il prioritario dovere di tutela della salute dell'assistito del SSN e il diritto alla prescrizione dei farmaci necessari e indispensabili con onere a carico del SSN ai sensi dell'art. 28, comma 2, della legge n.833/1978, secondo la sentenza della Cassazione Penale a Sezioni Unite n.6752 del 07.06.1988.

Il governo con DPCM del 29 novembre 2001 ha affidato alle Regioni il compito di garantire i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), di razionalizzare la spesa sanitaria e di controllare le prescrizioni farmaceutiche, come previsto dall'art. 50 del D.L. n. 269 del 30 settembre 2003, convertito dalla legge n. 326/2003. La prescrizione farmaceutica a carico del Ssn viene rilasciata dal medico sul ricettario regionale il cui uso è regolamentato dal Decreto del 18 maggio 2004 in GU n. 251 del 25 ottobre 2004.

I rapporti tra ASL e medico convenzionato sono disciplinati da un contratto di diritto privato per cui l'ASL non può esercitare alcun potere autoritativo sul medico, al di fuori di quello di sorveglianza. secondo le sentenze n. 16219/2001, n. 10960/2001, n. 813/1999 e n. 922/1999 della Cassazione a Sezioni Unite e n.34460/2003 della Cassazione sez. Penale IV. Poiché la pratica terapeutica si fonda sulle acquisizioni scientifiche che sono in continua evoluzione, la regola è costituita dalla responsabilità del medico che si fonda sull'autonomia del giudizio clinico di operare nel caso specifico le scelte sulla base delle conoscenze a disposizione, secondo la sentenza n.282 del 11 giugno 2002 della Corte Costituzionale. Non è sufficiente per il medico dimostrare di aver prescritto una cura idonea alla malattia, ma deve dimostrare in caso di danno che ha scelto tra le opzioni di cura disponibili quella più sicura per il paziente. Infatti la sentenza n.8875 del 08.09.1998 della Cassazione sezione Penale III° ha affermato : è considerata colposa la condotta del medico che prescrive, pur

con diligenza, una terapia implicante maggiori rischi per il paziente, se concretizzatasi poi in un danno, in quanto ha scartato altre opzioni terapeutiche idonee alla condizione clinica specifica e tali da evitare il determinarsi dell'evento dannoso.

Va rilevato infatti che gli studi clinici di norma valutano popolazioni, mentre il medico cura singoli pazienti (NEJM 2003, 348 : 639-641). Il giudizio clinico del medico deve considerare le

"Il medico ha piena facoltà di dettagliare la propria prescrizione sulla ricetta"

variabili del singolo caso, poiché le linee guida non sono percorsi a prova di errore : seguirle non esonera da responsabilità e non seguirle non equivale a responsabilità in quanto la realtà clinica delle diverse condizioni individuali determina la scelta terapeutica autonoma e responsabile del medico. Infatti, l'applicazione acritica delle linee guida senza considerare le variabili individuali del caso può essere dannosa (JAMA 2005, 294/6: 716-724). Quindi, secondo il codice deontologico, la prescrizione del medico deve essere orientata prioritariamente alla tutela della salute psicofisica dell'assistito (art.3), il medico deve denunciare all'Ordine dei Medici ogni contrasto rilevato tra norme

deontologiche e eventuali altre disposizioni limitanti la sua attività (art.68) e i Direttori Sanitari hanno il dovere di garantire il rispetto delle norme deontologiche (art. 69). Spetta alle Direzioni Sanitarie effettuare i dovuti controlli sulla correttezza dell'organizzazione sanitaria delle ASL, come afferma anche l'art. 40, comma 2 del codice penale : non impedire un evento che si ha l'obbligo giuridico di impedire, equivale a cagionarlo.

In caso di contenzioso tra ASL e medico convenzionato, la competenza per il ricorso giudiziario spetta al giudice ordinario in funzione di giudice del lavoro secondo la decisione n. 5176\2004 del Consiglio di Stato sez. IV, previo tentativo obbligatorio di conciliazione presso la Commissione dell'Ispettorato del Lavoro locale. In caso di violazione di legge che costituisca responsabilità civile extracontrattuale ai sensi dell'art. 2697 CC spetta all'ASL l'onere della prova certa di inappropriata delle prescrizioni di farmaci del medico, secondo la sentenza n. 99\2006 del Giudice del Lavoro del Tribunale di Pordenone.

"sostituibile con farmaco equivalente per principi attivi ed eccipienti"

Aspetti critici nella responsabilità prescrittiva del medico

Consenso informato	Verifica delle controindicazioni
Cure idonee alla diagnosi	Verifica delle interazioni
Scelta della cura più sicura e efficace	Monitoraggio degli effetti collaterali

Responsabilità del Farmacista

Il farmacista ha il dovere di acquisizione del consenso informato dell'assistito per la dispensazione del farmaco equivalente in sostituzione al farmaco originale prescritto, quando il medico non appone sulla ricetta l'indicazione "non sostituibile", ai sensi della legge n.405/2001 e della legge n.149/2005 di conversione del D.L. 87/2005 art.1.

Questo dovere è precisato anche dal suo codice deontologico che all'art. 12 afferma: l'informazione fornita deve essere chiara, corretta e completa in riferimento ai medicinali.

Dunque per una corretta acquisizione del consenso informato alla sostituzione del farmaco originale col farmaco equivalente generico, il farmacista può dire all'assistito che il farmaco equivalente è simile, non che è uguale all'originale. Dire che è uguale infatti orienta in modo non corretto la scelta autonoma dell'assistito perché non corrisponde al vero e quindi potrebbe apparire come una pubblicità ingannevole, vietata anche dalla legge n.49/2005 sulla pubblicità ingannevole e dal D.Lgs. 216/2006 sulla pubblicità ai farmaci.

Il farmacista, non essendo abilitato alla prescrizione di farmaci esclusiva del medico, non è autorizzato a sindacare i trattamenti terapeutici farmacologici prescritti dal medico e deve viceversa attenersi a quanto prescritto da quest'ultimo, secondo la sentenza n.8073 del 28.03.2008 della Cassazione sezione Civile III°. Ne deriva pertanto che il farmacista, a cui sia stata presentata una precisa ricetta medica, non è tenuto ad accertare se il farmaco e la posologia del farmaco prescritto siano corrispondenti alle effettive esigenze terapeutiche del paziente. Deve limitarsi a dispensare il farmaco che il medico ha prescritto. Se il medico non appone la nota "non sostituibile sulla prescrizione di un farmaco originale a brevetto scaduto, il farmacista acquisito il consenso informato dell'assistito può dispensare un farmaco

generico equivalente. Nulla vieta al medico di apporre la nota "non sostituibile" anche sulla prescrizione di un farmaco equivalente di un produttore che ritiene più affidabile, nel qual caso a parità di costo il farmacista

"il farmacista può dire all'assistito che il farmaco equivalente è simile, non che è uguale all'originale"

è tenuto a dispensare esattamente ciò che il medico ha prescritto. L'art.26 del codice deontologico del farmacista afferma che in caso di prescrizione dubbia il far-

macista è tenuto a prendere contatto con il medico prescrittore per il necessario chiarimento, poiché la spedizione della ricetta medica presuppone certezza nel farmacista e sicurezza per il paziente.

Aspetti critici nella dispensazione del farmaco generico

Consenso informato alla sostituzione

Farmaco equivalente è simile all'originale

Farmaco equivalente non è uguale all'originale

Evitare giudizio sul trattamento medico

Per prescrizioni "non sostituibili" dispensare esattamente quel tipo di farmaco anche se è un farmaco generico

Proposte operative

S secondo la Società Italiana di Farmacologia, per garantire la sicurezza ed efficacia delle cure, è necessario :

- Disporre di studi analitici di valutazione delle concentrazioni dei farmaci equivalenti nei diversi liquidi biologici per autorizzare la vendita dei farmaci, anche quelli già in commercio prima dell'entrata in vigore delle nuove linee guida 2010 dell'EMA.
- Disporre di studi di bioequivalenza tra generici e generici dello stesso farmaco originale e riportarne le conclusioni essenziali nelle schede tecniche allegate alle confezioni di medicinali per l'informazione corretta dovuta ai consumatori e agli operatori sanitari
- Costruire, aggiornare e divulgare liste di sostituibilità tra loro dei farmaci equivalenti, documentate da studi, sul modello USA dell'Orange Book.
- Disporre di studi di sicurezza ed efficacia clinica per i farmaci equivalenti per ottenere l'AIC.
- Intensificare e approfondire le ispezioni dell'AIFA su provenienza (tracciabilità) e qualità delle materie prime utilizzate per la produzione di farmaci equivalenti, sui siti di produzione nazionali ed esteri, su analisi di tecnica farmaceutica (es.: composizione, durezza, dissoluzione in vitro) su lotti di farmaci equivalenti reperiti presso le farmacie ospedaliere e territoriali e non solo nei siti di produzione.
- Prevedere segni distintivi comuni per principio attivo nelle confezioni di farmaci equivalenti, ad esempio un determinato colore della confezione, per ridurre il rischio nei pazienti fragili di confondere le confezioni diverse dello stesso principio attivo col rischio correlato di assunzioni incongrue e dannose di farmaci a seguito di sostituzioni in farmacia di equivalenti di altro produttore diverso da quello del farmaco in uso abituali da parte del paziente.
- Regolamentare i casi di sostituzione dei farmaci a ristretto indice terapeutico e dei farmaci biologici
- Armonizzare le indicazioni cliniche nelle schede tecniche delle confezioni di medicinali contenenti gli stessi principi attivi, in conformità alla loro definizione di farmaci equivalenti.
- Promuovere programmi di farmacovigilanza non solo mirati a sollecitare le segnalazioni spontanee di reazioni avverse ma anche di inefficacia terapeutica clinica.
- Promuovere una formazione ECM indipendente e imparziale sui farmaci rivolta agli operatori sanitari per favorire l'appropriatezza prescrittiva finalizzata alla tutela prioritaria della salute degli assistiti.

Conclusioni

Il farmaco generico o equivalente ha avuto il merito di consentire in Italia l'introduzione del prezzo di riferimento che ha ridotto la spesa farmaceutica convenzionata a carico del SSN, indipendentemente dal fatto che il medico prescriva farmaci equivalenti oppure originali di marca a brevetto scaduto.

Il farmaco equivalente è indubbiamente una risorsa per il SSN a patto che la sua qualità sia garantita da controlli frequenti sulla provenienza delle materie prime non solo nazionali ma anche estere, sui siti di produzione, sui lotti di farmaci reperiti non solo nei siti di produzione ma anche nelle farmacie, siano certificate sui medicinali equivalenti analisi di tecnica farmaceutica, studi analitici e di farmacologia clinica, studi di bioequivalenza tra generici poi citati nelle schede tecniche per l'informazione dovuta a utenti e operatori sanitari, siano pubblicate liste di intercambiabilità tra generici bioequivalenti garantite dall'AIFA sul modello americano dell'Orange Book, siano armonizzate in scheda tecnica le indicazioni cliniche per lo stesso principio attivo, siano elaborate linee guida per i singoli farmaci a ristretto indice

terapeutico e siano potenziati programmi di farmacovigilanza, come auspicato dalla Società Italiana di Farmacologia.

I medicinali originali a brevetto scaduto non aumentano la spesa farmaceutica a carico del SSN e dispongono oggi di maggiori prove di efficacia e tollerabilità per cui sono ancora preferiti nelle prescrizioni dei medici italiani.

I medici, quali responsabili unici delle prescrizioni di farmaci ai loro assistiti, hanno la facoltà e il dovere di dettagliare la loro prescrizione quando ritengono che alcune sostituzioni con equivalenti in farmacia possano nei singoli casi determinare un maggior rischio di effetti collaterali, ridotta efficacia o confusione nell'assunzione dei farmaci da parte di pazienti fragili. In alternativa al timbro "non sostituibile" che esprime una preferenza per un marchio, il medico può apporre sulla ricetta l'annotazione "sostituibile con farmaco equivalente per principi attivi ed eccipienti", tutelando così i propri assistiti e se stesso dalla responsabilità per danni imputabili a farmaci imperfetti o contenenti eccipienti causa di allergie o intolleranze.

Farmaco generico e processo prescrittivo: aree di miglioramento

Studi analitici	Confezionamento distintivo per p.a.
Studi di bioequivalenza	Regole per farmaci a indice terapeutico ristretto
Liste di sostituibilità	Armonizzazione indicazioni cliniche nelle schede tecniche
Studi di sicurezza ed efficacia	Farmaco vigilanza su inefficacia terapeutica
Processi di tracciabilità	ECM indipendente e imparziale

Bibliografia

- 1) Position Paper della Società Italiana di Farmacologia : Farmaci Equivalenti Quaderni della SIF 2011, 25 : 4-12
- 2) Le Corre P.: Bioequivalence and generics of index drugs with narrow therapeutics margins Presse Med 2010, 39/2 : 169-176
- 3) Gagne JJ, Avorn J, Shrank WH, Schneeweiss S : Refilling and switching of antiepileptic drugs and seizure-related events Clin Pharmacol Ther 2010, 88/3 : 347-353
- 4) Hattingh HL, Maganlal S, King MA : The impact on community pharmacy of the changing generic medicine substitution landscape J Law Med 2010, 17/5 : 761-771
- 5) Ferner RE, Lenney W, Marriot JF : Controversy over generic substitution BJM 2010, 340 : c2548
- 6) Misra A : Are biosimilars really generics ? Expert Opin Biol Ther 2010, 10/4: 489-94
- 7) Johnston A : Challenges of therapeutic substitution of drugs for economics reasons: focus on CVD prevention. Curr Med Res Opin 2010, 26/4: 878-878
- 8) Atar D, Carmena R, Clemmensen P et al : Clinical review: impact of statin substitution policies on patient outcomes Ann Med 2009, 41/4 :242-256
- 9) Finch R: Generic Antibiotics, antibiotics resistance and drug licensing Lancet Infect Dis 2010, 10/11: 754
- 10) Hakonsen H, Eilertsen M, Borge H et al.: Generic substitution : additional challenge for adherence in hypertensive patients? Curr Res Med Opin 2009, 25/10 : 2515-2521.

Autore

Il dottor Mauro Marin, Medico di Medicina Generale a Pordenone, è esperto in problematiche medico legali nell'ambito delle cure primarie