

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 acidoppressione	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 Pharmaceut 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