

- 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

(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](http://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/](http://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](http://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.