

Equivalenti o generici: tutto quello che il paziente deve sapere

I MEDICINALI

Un medicinale, tranne che in rare eccezioni, è composto da una o più *sostanze attive o principi attivi* e da uno o più *eccipienti*. La sostanza attiva è quella dotata di un *effetto farmacologico*, cioè la sostanza che nel medicinale esercita l'azione terapeutica. Gli eccipienti sono invece quelle sostanze che, anche se non dotate di un'azione farmacologica, sono importanti perché, unite in vario modo alla sostanza attiva, *conferiscono al medicinale una forma idonea ad essere somministrata* (compressa, capsula, supposta, soluzione iniettabile ecc.). Gli eccipienti sono sostanze *inerti* e non hanno proprietà terapeutiche. Ciononostante, un certo numero di eccipienti possono avere rilevanza per la sicurezza di un medicinale. Per esempio farmaci contenenti *saccarosio* devono essere somministrati con attenzione ai pazienti diabetici. Altri eccipienti, come i *parabeni*, possono determinare reazioni allergiche ed è noto che i farmaci contenenti *lattosio* non sono indicati in soggetti intolleranti a questa sostanza. Per tale motivo i foglietti illustrativi dei medicinali riportano sempre specifiche avvertenze per determinati eccipienti, in ottemperanza ad un'apposita linea guida predisposta dalla Comunità europea.

La legge (Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219) definisce un medicinale come: 1) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane; 2) ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.

CHE COS'È UN MEDICINALE EQUIVALENTE (O GENERICO)?

Un medicinale equivalente (o generico) è, in parole molto semplici, 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. Infatti, *un farmaco equivalente (o generico) non può essere messo in commercio se il brevetto del medicinale di marca è ancora valido.*

La definizione di equivalente è contenuta nella direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio, nota anche come "Codice" per i medicinali di uso umano. Nel Codice sono contenute tutte le norme che regolano il settore farmaceutico europeo, dalla fabbricazione e registrazione dei medicinali alla sperimentazione clinica, alla farmacovigilanza, alla distribuzione dei medicinali, alla pubblicità ecc.

L'Italia ha recepito il Codice con il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219. In questo decreto, la definizione di equivalente (generico) è riportata nell'articolo 10, comma 5, lettera b. L'articolo definisce il medicinale generico come **"un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità"**.

GENERICO O EQUIVALENTE?

I medicinali generici e quelli equivalenti sono la stessa cosa. La parola *generico*, infatti, è soltanto la traduzione italiana dell'inglese "*generic name*", termine con cui i popoli di derivazione anglosassone chiamano i farmaci-copia dei medicinali di marca non più protetti da *brevetto*. In Italia si è preferito definire questi medicinali "*equivalenti*", con esplicito riferimento al concetto di *bioequivalenza*, una condizione in assenza della quale questi farmaci non possono ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC).

Nell'esempio che segue riportiamo un *medicinale di riferimento* ed un suo *equivalente* (entrambi presi a caso dalla *lista di trasparenza* pubblicata sul sito internet dell'Agenzia Italiana del Farmaco www.agenziafarmaco.gov.it). Anche la *sostanza attiva*, l'atenololo, è stata scelta a caso.

Sostanza attiva (o principio attivo): **atenololo**

Medicinale di riferimento:

TENORMIN® (Astra Zeneca SpA) 100 mg compresse – 42 compresse

Medicinale equivalente (o generico):

ATENOLOLO ACTAVIS (Actavis) 100 mg compresse – 42 compresse

Se ora ritorniamo con lo sguardo alla definizione di *equivalente*, vedremo che le condizioni riportate nella definizione sono pienamente rispettate da ATENOLOLO ACTAVIS. Infatti, rispetto al medicinale di riferimento Tenormin®, Atenololo Actavis ha:

- la stessa composizione qualitativa (atenololo);
- la stessa quantità di sostanza attiva (100 mg);
- la stessa forma farmaceutica (compresse).

Anche il *numero di unità posologiche* (42 compresse) è identico. Inoltre, ATENOLOLO ACTAVIS è risultato *bioequivalente* al medicinale di riferimento TENORMIN®, tramite un apposito studio condotto in modo appropriato. L'unica differenza evidente è che quest'ultimo ha un *nome di fantasia*, cioè un marchio registrato che lo rende immediatamente riconoscibile a medici e pazienti (anche attraverso forme di promozione consentite dalla legge), mentre il medicinale equivalente è identificato dalla *denominazione comune internazionale (DCI)* del *principio attivo* (atenololo), seguita dal nome del titolare dell'AIC (nell'esempio Actavis).

Nota: l'opzione DCI + Nome del titolare AIC, come quella che abbiamo visto nell'esempio, non è obbligatoria, né l'unica possibile per la denominazione di un medicinale equivalente. La legge prevede infatti che il titolare possa scegliere, come per i medicinali griffati, un nome commerciale di fantasia. In ogni caso, qualunque sia l'opzione scelta, questi medicinali sono tutti identificati dalla dicitura "Medicinale Equivalente" presente sulla confezione esterna.

QUALI SONO DUNQUE I REQUISITI DI UN MEDICINALE EQUIVALENTE?

L'elenco seguente riassume sinteticamente i requisiti che un farmaco deve soddisfare per essere considerato "equivalente" al corrispondente medicinale "griffato".

Il medicinale equivalente deve:

- ✓ AVERE LO STESSO PRINCIPIO ATTIVO, ossia la sostanza responsabile del suo effetto farmacologico (terapeutico);
- ✓ IL PRINCIPIO ATTIVO NON DEVE ESSERE PROTETTO DA BREVETTO;
- ✓ AVERE LA STESSA FORMA FARMACEUTICA E VIA DI SOMMINISTRAZIONE (per es. *compresse, capsule, soluzione iniettabile etc.*);
- ✓ AVERE LO STESSO DOSAGGIO UNITARIO;
- ✓ ESSERE BIOEQUIVALENTE AL MEDICINALE DI RIFERIMENTO;
- ✓ AVERE UN COSTO DI ALMENO IL 20% INFERIORE RISPETTO AL CORRISPONDENTE MEDICINALE DI RIFERIMENTO.

QUALITÀ, SICUREZZA ED EFFICACIA DEI MEDICINALI EQUIVALENTI

I tre requisiti fondamentali che consentono a un medicinale di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) sono la qualità, la sicurezza e l'efficacia e devono essere dimostrati per tutti i medicinali, non importa se "di marca" o equivalenti.

Questo perché tutti i medicinali autorizzati all'immissione in commercio devono rispettare la legislazione europea in materia di medicinali.

1. La qualità dei farmaci equivalenti

Un medicinale equivalente per poter ottenere l'AIC deve presentare gli stessi requisiti di qualità del medicinale originatore ed è pertanto sottoposto agli stessi test condotti sui medicinali di riferimento.

La *qualità* di un farmaco è ottenuta mediante un insieme di procedure previste dalla legge comunitaria, le *Norme di Buona Fabbricazione (NBF)*, messe in atto dal fabbricante a partire dall'approvvigionamento delle materie prime fino al rilascio sul mercato di ciascun lotto del farmaco stesso.

I principi delle Norme di Buona Fabbricazione (in lingua inglese Good Manufacturing Practice, GMP) sono riportate nella Direttiva 2003/94/CE della Commissione dell'8 ottobre 2003, che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione. La direttiva è stata recepita in Italia col Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

Le NBF contengono disposizioni e prevedono i relativi controlli:

- sulle *materie prime* impiegate nella produzione, quali la concentrazione e la purezza e stabilità del *principio attivo* e degli *eccipienti* presenti nel medicinale. Per esempio, è stabilito che il contenuto di principio attivo in un medicinale, rispetto al dichiarato, può oscillare da un minimo del 95% ad un massimo del 105%: ciò vuol dire che, se durante i controlli analitici obbligatori che precedono la distribuzione del farmaco sul mercato si riscontra un contenuto di principio attivo inferiore al 95% o superiore al 105% rispetto a quello stabilito, il lotto viene respinto e non può essere commercializzato. Ciò è applicabile a tutti i medicinali, indipendentemente che si tratti di medicinali generici (equivalenti) o medicinali di marca;

- durante tutte le *fasi della produzione* del prodotto finito, inclusa quella di confezionamento.

I controlli relativi alla qualità sono effettuati anche attraverso *attività di ispezione presso i siti di produzione di medicinali e di materie prime* e devono rispondere a standard definiti a livello europeo. Le ispezioni sono condotte dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), se per l'autorizzazione del medicinale viene seguita la *procedura nazionale* (cioè se la richiesta di AIC da parte della ditta viene presentata all'AIFA per un medicinale destinato al solo mercato italiano), oppure dai vari paesi membri dell'Unione Europea (Italia inclusa) se viene seguita la procedura di *mutuo riconoscimento (MR)* o *decentrata (DC)*.

Si sottolinea che molti degli equivalenti commercializzati in Italia sono stati autorizzati attraverso procedure di MR o DC e quindi sottoposti alle valutazioni e ai controlli di più agenzie regolatorie europee.

2. La sicurezza dei farmaci equivalenti (prove precliniche)

Prima che un medicinale possa essere somministrato all'uomo, è necessario dimostrare che le sostanze di cui è composto, e in particolare il principio attivo, non siano dannose alle dosi che saranno impiegate nella pratica clinica. La dimostrazione della sicurezza è un requisito richiesto per ogni nuova sostanza attiva, ma anche per un eccipiente se questo non è mai stato usato in precedenza per fabbricare un medicinale.

Per fare ciò, la normativa sui farmaci impone che il farmaco sia prima sperimentato su un certo numero (almeno 2) di specie animali idonee (per es.: topi, ratti, cavie, cani e scimmie).

Questi test, detti anche prove precliniche, sono propedeutici alla conduzione degli studi sull'uomo (prove cliniche). Di conseguenza il *dossier* per l'autorizzazione di un nuovo medicinale dovrà contenere tutta una serie di sperimentazioni e studi condotti sugli animali al fine di accertare della sicurezza dei *principi attivi* (uno o più di uno) che lo compongono. Gli esperti dell'AIFA hanno il compito di valutare i risultati di questi studi, in genere assai numerosi (*tossicità acuta e cronica, mutagenesi e cancerogenesi, riproduzione, fertilità, potenziale sensibilizzante, impatto ambientale* e così via).

Le prove precliniche, come è noto, comportano inevitabilmente il sacrificio di numerosi animali. D'altra parte queste prove hanno un senso se la sostanza attiva è nuova e non ancora testata sull'uomo, ma sono da considerare superflue una volta che la sostanza stessa sia ben conosciuta ed il suo uso clinico consolidato da numerosi anni di commercializzazione. Perciò la normativa farmaceutica comunitaria, come quella di gran parte dei Paesi del mondo, ha ritenuto non etica la ripetizione delle prove precliniche già effettuate con una sostanza ai fini regolativi che sia già nota da anni.

Per quanto detto sopra nel *dossier* di un medicinale equivalente la parte relativa alla sicurezza non contiene una documentazione originale, bensì sarà costituita da un *rapporto bibliografico*. Sarà cioè predisposta una relazione in cui sono discussi sinteticamente, ma puntualmente, i risultati degli studi pubblicati sulle varie prove a suo tempo condotte per il medicinale di riferimento.

Nota: un altro aspetto importante a supporto della sicurezza di un medicinale equivalente è la notevole affidabilità delle informazioni riportate nel suo foglietto illustrativo per quanto riguarda gli effetti indesiderati. Questo perché il farmaco equivalente può usufruire dei dati acquisiti durante i numerosi anni di commercializzazione (in genere più di dieci) del medicinale di riferimento. L'impiego clinico di un equivalente non è perciò quasi mai associato all'insorgenza di reazioni avverse sconosciute, ma tende a riprodurre lo stesso profilo di sicurezza del medicinale originale.

3. L'efficacia dei farmaci equivalenti

Il decreto legislativo 219/2006 prevede per la registrazione di un equivalente una procedura semplificata. L'articolo 10 dispone che il richiedente (azienda farmaceutica) non è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che il medicinale è un medicinale equivalente di un medicinale di riferimento che è autorizzato o che è stato autorizzato da almeno otto anni in Italia o nella Comunità europea. Abbiamo visto che nel *dossier* di un equivalente la documentazione relativa alla *sicurezza* è sostituita da una relazione sulla letteratura scientifica pubblicata per il medicinale di riferimento. Per quanto riguarda l'*efficacia* la documentazione è costituita invece da uno studio di bioequivalenza.

IL CONCETTO DI BIOEQUIVALENZA (BE)

La bioequivalenza tra due farmaci è l'equivalenza terapeutica tra due formulazioni, essenzialmente simili, contenenti lo stesso principio attivo.

Due farmaci 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.

Gli studi di bioequivalenza sono, in sostanza, degli studi di farmacocinetica (dal greco *kinesis*, movimento, e *pharmakon*, farmaco) la cui finalità è quella di confrontare la biodisponibilità di due prodotti, ove per biodisponibilità si intende la quantità di farmaco che passa nella circolazione generale dopo somministrazione in relazione alla velocità con cui questo processo avviene.

Gli studi di bioequivalenza servono a dimostrare che le differenze di biodisponibilità tra due prodotti essenzialmente simili non superino un certo intervallo di variabilità ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica.

UN ESEMPIO DI STUDIO DI BIOEQUIVALENZA

Un medicinale che si assume per via orale (per esempio una compressa o una capsula) viene assorbito dall'organismo a livello gastro-enterico e quasi sempre subisce un certo numero di trasformazioni (*metabolismo*) prima di passare nel sangue e raggiungere quindi il sito dove eserciterà la sua azione terapeutica. Ciò avviene durante un arco di tempo che va da pochi minuti a numerose ore, perché l'assorbimento di un farmaco dipende da una serie di fattori come il tipo di principio attivo, la forma farmaceutica, la modalità di rilascio della formulazione (immediato o ritardato) ed altri ancora. Se dunque prendiamo un farmaco noto (di marca), di cui conosciamo il tempo di assorbimento, i livelli che raggiunge nel sangue ed il tempo che impiega ad essere eliminato dall'organismo, abbiamo una serie di parametri che possiamo utilizzare per fare un confronto con un altro farmaco a base della stessa sostanza, con lo stesso dosaggio, di identica forma farmaceutica (per es. compressa) e stessa via di somministrazione.

Un confronto di questo tipo ci consente di verificare se due medicinali di uguale composizione, forma e dosaggio sono in grado di esercitare un'azione terapeutica sovrapponibile, se sono cioè *bioequivalenti*.

Uno studio di bioequivalenza consiste nel somministrare ad un certo numero di *volontari sani* una dose singola di due medicinali: il medicinale di riferimento (medicinale di marca) e un medicinale di uguale composizione, forma e dosaggio, detto *medicinale test*. I due farmaci sono somministrati in due sedute differenti distanziate tra di loro di almeno una settimana.

Il numero minimo previsto di volontari che partecipano ad uno studio di BE è di 12. Tuttavia, poiché per meri motivi statistici i risultati dello studio sono più affidabili con un numero di soggetti maggiore, in genere i volontari sono almeno 24, comunque in certi casi possono essere anche più di 40.

Le procedure dello studio prevedono che i volontari partecipanti abbiano un'età di almeno 18 e non superiore a 55 anni. Inoltre né i volontari né l'operatore sanitario addetto alla somministrazione sanno quale dei due farmaci viene somministrato.

Subito prima della somministrazione viene prelevato un campione di sangue che deve risultare *negativo* per la presenza del farmaco. Dopo la somministrazione, a intervalli di tempo prefissati, ogni volontario è sottoposto a prelievi di sangue seriali, sui quali verrà ricercato e quantificato il farmaco per un periodo minimo di 24 ore. Il farmaco viene misurato mediante strumenti molto sofisticati e precisi chiamati *cromatografi*.

Le procedure sopra descritte si ripetono con le stesse modalità quando viene somministrato il secondo farmaco.

Nel sangue dei volontari vengono misurati una serie di parametri i più importanti dei quali sono:

- la concentrazione massima raggiunta dal farmaco nel sangue (C_{max});
- il tempo impiegato dal farmaco a raggiungere la C_{max} (T_{max}).

Sulla base di questi due parametri viene costruita una curva, detta *curva concentrazione/tempo*, dove sono riportati i livelli del farmaco raggiunti nel sangue ad ogni tempo di prelievo. Dalla curva ottenuta viene calcolato un terzo parametro chiamato *Area sotto la Curva concentrazione/ tempo (AUC)* che rappresenta la *biodisponibilità* del farmaco.

L'accertamento della bioequivalenza si effettua confrontando C_{max} , T_{max} ed AUC del medicinale *test* con quelli del medicinale di *riferimento*. Per il confronto si fa uso di metodi statistico-matematici che ci permettono di ridurre al minimo, se non di eliminare, l'influenza di quei fattori (*variabili*) che possono alterare i risultati dello studio.

IL COSTO DEI FARMACI EQUIVALENTI

I medicinali equivalenti hanno un prezzo inferiore di *almeno* il 20% rispetto ai medicinali di marca, come diretta conseguenza della scadenza del brevetto del principio attivo di cui è composto il medicinale.

Con la scadenza del brevetto decadono infatti i privilegi della *proprietà intellettuale* che un'azienda detiene sull'invenzione o scoperta della sostanza, quei privilegi, cioè, che consentono all'azienda proprietaria di vendere *in esclusiva* il farmaco (detto anche *innovatore*). Scaduto il brevetto la legge consente, a chiunque sia in possesso dei mezzi tecnologici e delle strutture idonee, di riprodurre, fabbricare e vendere, previa autorizzazione dell'AIFA, un medicinale la cui efficacia e sicurezza sono ormai consolidate e ben note.

Chi chiede l'autorizzazione per un medicinale equivalente può praticare prezzi molto competitivi rispetto all'azienda titolare del prodotto di marca perché:

- non deve investire risorse nella ricerca (il principio attivo è noto);
- non deve condurre studi preclinici (vedi il punto 2 "*La sicurezza dei farmaci equivalenti*");

- non deve condurre studi clinici per dimostrare l'efficacia e la sicurezza del medicinale nell'uomo (vedi punto 3 "*L'efficacia dei farmaci equivalenti*").

L'introduzione di un medicinale equivalente sul mercato costituisce anche un notevole vantaggio per il SSN, dal momento che le quote di denaro pubblico risparmiate per il rimborso dei farmaci generici possono essere *spostate* a favore dei *farmaci innovativi* per la prevenzione e la cura di patologie croniche di grande rilevanza sociale e, fatto molto importante, per promuovere la *ricerca no-profit* dedicata allo studio di farmaci utili nel trattamento delle *malattie rare*, i cosiddetti *farmaci orfani*, sui quali le aziende farmaceutiche multinazionali non sono interessate ad investire ingenti risorse.

I pazienti affetti da queste malattie sono, infatti, assai pochi e la registrazione di un farmaco orfano, anche se promossa in vari modi dalle varie autorità sanitarie nazionali ed internazionali, non garantisce, neppure parzialmente, il rientro delle spese sostenute.

E' bene precisare, infine, che il minor costo dei generici non è la conseguenza di minori controlli. Abbiamo visto, infatti, che i numerosi controlli di qualità cui sono sottoposti i medicinali da parte dell'AIFA sono gli stessi *per tutti i medicinali, sia che si tratti di medicinali di marca, sia che si tratti di farmaci equivalenti*.

Chi volesse approfondire questo argomento, potrà contattare il numero verde Farmaciline **800-571661**, mandare una e-mail al seguente indirizzo farmaciline@aifa.gov.it, oppure inviare un fax allo **06.5978.4807**.