

Medicinali Generici: a che punto siamo? Un puzzle da ricomporre

I generici, come noto, costituiscono da tempo un'importante realtà di mercato in numerosi paesi europei e negli Stati Uniti, dove si sono già dimostrati un valido strumento di contenimento della spesa farmaceutica.

In Italia invece, ormai a oltre quindici anni dall'introduzione del generico, si è praticamente ad una situazione di stallo, con dati di mercato sì interessanti per i medicinali contenenti molecole *off-patent* ma con i generici (denominazione comune del principio attivo seguita dal nome dell'azienda titolare dell'AIC) attestati su quote ancora relativamente marginali e comunque non considerabili soddisfacenti.

La sintesi di questa situazione si identifica mediaticamente con il trito *slogan* "il generico non riesce a decollare".

Di fatto, quindi, l'Italia fatica ad allinearsi agli altri paesi sviluppati per quanto riguarda l'uso dei generici (da noi classificati, con dubbio rigore scientifico, come Medicinali Equivalenti), che godono di cattiva stampa con punte di disinformazione tecnico-scientifica, quanto voluta o casuale non è ben chiaro, preoccupanti.

In generale, i presupposti per realizzare un effettivo risparmio attraverso la commercializzazione di medicinali contenenti molecole *off-patent* risiedono essenzialmente nei loro minori costi di sviluppo rispetto ai medicinali originatori/innovatori, che si riflettono in prezzi di vendita potenzialmente più contenuti - in Italia lo sono per legge - nonché nella possibilità di essere intercambiabili con prodotti di maggior prezzo aventi uguale composizione quali-quantitativa in principi attivi, forma farmaceutica, via di somministrazione ed indicazioni terapeutiche.

L'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali generici può essere ottenuta in seguito ad un *iter* semplificato che non è vincolato alla presentazione dei risultati di onerosi studi farmaco-tossicologici e clinici, purché sia dimostrata la equivalenza terapeutica (il cui surrogato può essere la bioequivalenza) con un prodotto del quale siano pertanto conosciute all'autorità regolatoria le caratteristiche di efficacia e sicurezza.

E' quindi proprio grazie al notevole risparmio di risorse conseguente all'esonero dagli studi sopra menzionati che i medicinali generici possono essere introdotti in

commercio a prezzi in generale considerevolmente inferiori rispetto ai corrispondenti originatori.

Peraltro, alla relativa economicità dei generici può contribuire anche la competizione di cui, proprio in quanto privi di protezione brevettuale, sono oggetto sul mercato, che spinge le aziende, genericiste e non, ad una strategia di fabbricazione industriale quanto più economicamente concorrenziale possibile.

Secondo la WHO (*World Health Organization*) il medicinale generico è un "*multisource pharmaceutical product which is intended to be interchangeable with the comparator product. It is usually manufactured without a license from the innovator company and marketed after the expiry of patent or other exclusivity rights*".

L'intercambiabilità è subordinata alla dimostrazione dell'equivalenza terapeutica, più comunemente perseguita attraverso studi di biodisponibilità comparata (bioequivalenza), del medicinale generico rispetto al corrispondente originatore.

Il requisito di bioequivalenza, infatti, secondo una convenzione accettata dalla comunità scientifica internazionale può indirettamente attestare l'equivalenza terapeutica di due medicinali. La bioequivalenza può essere sinteticamente definita come assenza di differenze significative, misurate secondo metodi statistici definiti, nella biodisponibilità propria dei medicinali raffrontati. Si tratta quindi di un approccio più agevolmente percorribile rispetto alla valutazione diretta dell'equivalenza terapeutica attraverso sperimentazioni cliniche con protocolli articolati, che comporterebbero il coinvolgimento di un numero elevato di pazienti con inevitabili ripercussioni sui costi ed i tempi implicati.

Sulla base di risultati clinici derivanti da studi di bioequivalenza, due medicinali possono essere pertanto considerati paragonabili sotto il profilo dell'efficacia e della sicurezza, proprietà fondamentali a suo tempo necessariamente dimostrate per ottenerne l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) del medicinale originatore.

Questi concetti sono stati sviluppati principalmente negli Stati Uniti a partire dagli anni sessanta e, attraverso una serie di atti e successivi aggiornamenti degli stessi, hanno portato alla pubblicazione nel 1980 da parte della FDA (Food and Drug Administration) della I edizione dell'*Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations* comunemente conosciuto e riportato come [*Orange Book*](#).

Già allora diversi Stati dell'Unione, per contenere i costi, avevano adottato leggi e o regolamenti propri, atti ad incoraggiare la sostituzione dei prodotti medicinali originatori, che prevedevano liste di sostituibilità positive o negative.

Nella lista dell'*Orange book* sono riportati i risultati della valutazione terapeutica (*Therapeutic equivalence evaluations*) che sono presentati in forma di codice alfanumerico di immediata interpretazione.

I medicinali generici (*moultisource drug products*) per i quali l'autorizzazione all'immissione in commercio è stata ottenuta mediante la presentazione di studi di bioequivalenza sono identificati da un codice identico a quello al medicinale innovatore/originatore impiegato come *reference product* negli studi suddetti.

In questo modo l'intercambiabilità può essere definita in modo univoco non lasciando spazio ad interpretazioni. Inoltre risulta sempre indicato il medicinale, che è stato, o che può essere, utilizzato come *reference product*, in ogni caso a suo tempo registrato attraverso una procedura *NDA (New Drug Approval)*.

I medicinali generici (*Generic Drug Products*), così come intesi nell'accezione internazionale del termine, vengono menzionati per la prima volta nella normativa italiana solo nella legge finanziaria alla fine del 1995. Nell'agosto 1996 la legge n°425 definisce come *Generico* un "medicinale a base di uno o più principi attivi, prodotto industrialmente, non protetto da brevetto o da certificato protettivo, identificato dalla denominazione comune internazionale del principio attivo o, in mancanza di questa, dalla denominazione scientifica del medicinale, seguita dal nome del titolare dell'AIC, che sia bioequivalente rispetto ad una specialità medicinale già autorizzata con la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche". Questi primi passaggi che ci avvicinavano alla legislazione internazionale, in assenza di reali incentivi alla diffusione

del generico, non determinarono, come previsto, alcuna risposta da parte del mercato. La legge finanziaria del 2001, dopo cinque anni di silenzio normativo, pose le basi per un effettivo sviluppo del mercato dei generici. Per i medicinali contenenti farmaci non più coperti da vincoli proprietari lo stato avrebbe rimborsato il farmacista fino alla concorrenza di un prezzo di riferimento stabilito. Se la prescrizione del medico, il quale aveva anche il compito di informare il paziente dell'esistenza di prodotti equivalenti a minor prezzo, fosse stata relativa ad un medicinale più costoso era il paziente stesso a dover rifondere la differenza. Il ministero, avvalendosi dell'allora Commissione Unica del Farmaco (CUF) era tenuto a pubblicare l'elenco dei medicinali bioequivalenti con i singoli prezzi e quello di rimborso della classe. Stando così le cose, senza possibilità di sostituzione in farmacia, erano però prevedibili difficoltà nel raggiungere i risparmi sperati. Questa situazione di stallo venne smossa qualche mese dopo con un decreto legge (D.L. 347 del 18 settembre 2001 poi convertito con modificazioni nella legge 405 del 16 novembre 2001) che prevedeva appunto per i farmacisti, a partire dal 1 dicembre 2001, la possibilità di sostituzione del medicinale prescritto, contenente un farmaco *off-patent*, con i medicinali ricompresi nell'elenco dei preparati bioequivalenti di cui sopra. Il rimborso del SSN sarebbe stato pari al prezzo più basso del corrispondente generico reperibile nel normale ciclo distributivo regionale. Nel caso in cui il medico avesse indicato il medicinale prescritto come non sostituibile, o il paziente avesse rifiutato la sostituzione prospettata dal farmacista, la differenza di costo fra i due medicinali sarebbe stata corrisposta dal paziente stesso.

Da qui prende avvio la non irresistibile ascesa del medicinale generico in Italia che, di fatto e come prima ricordato, non è riuscito a raggiungere quelle quote di mercato che sono proprie di molti altri paesi sviluppati. Fra le molte cause addotte, oltre ad interesse corporativi e ad un'impostazione culturale non facilmente modificabile, un ruolo importante va riconosciuto ad una certa diffidenza nei confronti del generico che si manifesta a tutti i livelli- prescrittori, dispensatori e pazienti- e che immancabilmente emerge dall'analisi di ogni indagine di mercato condotta in questi anni.

Questa diffidenza, oltre che frutto di una non adeguata informazione che talvolta è stata accompagnata da ben orchestrate opere di disinformazione, trae

sicuramente origine anche dalla percezione degli addetti ai lavori che i passaggi tecnico-scientifici su cui poggia la sostituibilità non siano poi così "virtuosi".

E lecito quindi chiedersi per esempio se le "liste di trasparenza" sono univoche oppure lasciano e/o hanno lasciato spazio ad eventuali forzature. In altre parole se rispondono a criteri oggettivi, fra i quali dovrebbe naturalmente trovar posto quello di una dimostrata bioequivalenza fra l'originatore e tutti i medicinali ricompresi in un elenco omogeneo articolato per confezione di riferimento (principio attivo, dose, forma farmaceutica e numero delle unità posologiche).

[Le liste di trasparenza](#) rappresentano l'evoluzione dei primi elenchi di medicinali bioequivalenti pubblicati nel 2001 e sono consultabili, aggiornate mensilmente, sul sito ufficiale dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco)

I concetti di [intercambiabilità e sostituibilità](#), ai quali devono affidarsi rispettivamente medici prescrittori e farmacisti non possano che far riferimento alle "liste di trasparenza". L'appartenenza di due o più medicinali ad uno stesso gruppo/elenco all'interno di tali liste ne attesta l'equivalenza e, quindi, sancisce la intercambiabilità/sostituibilità.