

## In sintesi

L'impiego di equivalenti generici è una questione importante ai fini della riduzione dei costi della spesa farmaceutica. Pertanto, quando si rendono disponibili equivalenti generici dei farmaci branded per scadenza di un brevetto, bisognerebbe sempre prendere in serie considerazione l'uso dei bioequivalenti per realizzare un risparmio economico tutt'altro che irrilevante sia per l'utente che per il sistema. L'utilizzo dei bioequivalenti ed il conseguente risparmio del ticket sui farmaci branded migliora inoltre l'aderenza del paziente e consente un migliore raggiungimento dei target terapeutici.

Il ricorso all'uso di farmaci generici nel paziente affetto diabete rappresenta quindi una grande opportunità risolta quindi particolarmente importante contrastare le "criticità" che rallentano l'impiego degli equivalenti, soprattutto in alcune regioni italiane, dovute anche a scarsa conoscenza delle differenze tra farmaci branded e bioequivalenti.

I falsi miti ed i pregiudizi che spesso ostacolano la prescrizione di equivalenti sono legati alla errata convinzione che essi siano meno efficaci e meno sicuri, che impieghino più tempo per agire e che le aziende che producono generici non siano sottomesse agli stessi standard di qualità terapeutica.

## BIBLIOGRAFIA

1. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2011 ([http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/1\\_-\\_rapporto\\_osmed\\_2011.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/1_-_rapporto_osmed_2011.pdf)).
2. Ortiz M. Are prescription copayments compromising patient care? *Aust Prescr*; 36:2-3, 2013.
3. Tatchell M. Prescription pricing demystified. *Aust Prescr*; 32: 6-8, 2009.
4. Hynd A, et al. The impact of co-payment increases on dispensings of government-subsidised medicines in Australia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*; 17: 1091-9, 2008.
5. Hsu J, et al. Unintended consequences of caps on Medicare drug benefits. *N Engl J Med*; 354: 2349-59, 2006.
6. Eaddy MT, et al. How patient cost-sharing trends affect adherence and outcomes: a literature review. *PT*; 37: 45-55, 2012.
7. Van Wijk BL, et al. Generic substitution of antihypertensive drugs: does it affect adherence? *Ann Pharmacother*; 40: 15-20, 2006.
8. Wild S, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*; 27: 1047-1053, 2004.
9. Tucker DM, et al. The cost-effectiveness of interventions in diabetes: a review of published economic evaluations in the UK setting, with an eye on the future. *Primary Care Diabetes*; 5: 9-17, 2011.
10. Italian Barometer Diabetes Report 2012 (<http://www.diabeteitalia.it/files/files/Report%202012%203-11-2012%20low.pdf>).
11. *Prescriber Update*; 34: 8-9, 2013.
12. Davit BM, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Annals of Pharmacotherapy*; 43: 1583-1597, 2009.

## Farmaci generici ed equivalenza terapeutica nelle malattie cardiovascolari



M. Cera<sup>1</sup>, A. Margonato<sup>1,2</sup>

[margonato.alberto@hsr.it](mailto:margonato.alberto@hsr.it)

<sup>1</sup> Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Ospedale San Raffaele, Milano; <sup>2</sup> Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

**Parole chiave:** Farmaco generico, Bioequivalenza, Principio attivo, Costo dei farmaci

**Key words:** Generic drug, Bioequivalence, Active compound, Cardiovascular disease

## Riassunto

Un farmaco generico è definito come un farmaco "paragonabile a quello di marca/di riferimento in termini di dosaggio, potenza, via di somministrazione, qualità, performance (in termini di sicurezza ed efficacia) ed indicazione terapeutica". I farmaci generici sono soggetti agli stessi controlli di tutti i medicinali in commercio e vengono registrati con il nome della casa farmaceutica produttrice. Devono contenere lo stesso principio attivo ed essere identici, od all'interno di un intervallo accettabile di bioequivalenza, rispetto alla controparte "di marca" in termini di proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche. Un farmaco generico deve, inoltre, avere un prezzo inferiore di almeno il 20 % rispetto al farmaco "di marca". Diversi studi hanno dimostrato l'equivalenza clinica per beta-bloccanti, diuretici, calcio-antagonisti ed antiaggreganti piastrinici. Pertanto l'uso di farmaci generici nel contesto delle malattie cardiovascolari è non solo sicuro per i pazienti ma consentirebbe anche grandi risparmi per tutti i sistemi sanitari nazionali, con la possibilità di reinvestire in servizi sanitari migliori offerti a tutta la popolazione.

## Summary

A generic drug is defined as "a drug product that is comparable to brand/reference listed drug product in dosage form, strength, route of administration, quality, performance characteristics (in terms of safety and efficacy) and intended use". Generic drugs are subject to the regulations of the governments of countries where they are dispensed and are labeled with the name of the manufacturer and the adopted name (nonproprietary name) of the drug. They must contain the same active compounds as the original formulation and must be identical or within an acceptable bioequivalent range to the brand-name counterpart with respect to pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. Moreover, generic drug must have a lower price of at least 20% of the brand-name counterpart. Several scientific studies have demonstrated the clinical equivalence for beta-blockers, diuretics, calcium channel blockers and for

*antiplatelet drugs. Therefore, the use of generic drugs in the contest of cardiovascular disease, is not only safe for patients, but would also allow big savings for all national health systems with the ability to reinvest in better health services provided to the entire population.*

Il farmaco generico o cosiddetto equivalente è un medicinale non più coperto da brevetto o da certificato di protezione complementare e che, rispetto al corrispondente farmaco di 'marca', contiene lo stesso principio attivo. Requisito fondamentale è la sua bioequivalenza, vale a dire che esso ha la stessa efficacia ed è ugualmente sicuro perché sottoposto agli stessi controlli a cui sono soggetti tutti i farmaci in commercio<sup>(1)</sup>. Ha, inoltre, stessa forma farmaceutica (fiale, compresse, capsule, ecc.) e via di somministrazione (orale, topica, intramuscolare, ecc.), uguale modalità di rilascio, stesso numero di unità posologiche (cioè uguale numero di compresse o fiale per confezione), stesse indicazioni terapeutiche e, quindi, stesse controindicazioni rispetto ai farmaci brevettati. La sua produzione deve essere sottoposta agli stessi controlli e procedure di registrazione e vigilanza che l'Agenzia Italiana del Farmaco riserva a tutti i medicinali in commercio. Questi controlli ne garantiscono completamente non solo la qualità, ma anche la sovrapposibilità alla corrispondente specialità medicinale da cui deriva. La valenza economica del medicinale generico è, infine, un fattore molto importante poiché permette notevoli risparmi sia ai cittadini che al Servizio Sanitario Nazionale (SSN). La legge dice, infatti, che il medicinale generico deve avere un prezzo inferiore, al momento della sua immissione in commercio, di almeno il 20% del prezzo della specialità di riferimento poiché non ci sono spese di ricerca da recuperare. Il vantaggio, per quanto riguarda il SSN, si traduce in un risparmio economico che è compreso tra il 20 e il 50 per cento rispetto alla specialità 'di marca' e nella sicurezza di un migliore utilizzo delle risorse. Tale vantaggio economico si traduce direttamente in un vantaggio per la salute del paziente. È stato dimostrato, infatti, che l'eccessivo costo dei farmaci utilizzati, rappresenta la seconda causa di mancata aderenza alla terapia nei pazienti con scompenso cardiaco (16% dei casi), preceduta solo dalla incapacità del paziente di assumere correttamente la terapia (20% dei casi)<sup>(2)</sup> (Figura 1).

È quindi facile comprendere come la ridotta aderenza alla terapia causata dall'elevato costo dei farmaci correli con un incremento di eventi avversi ed ospedalizzazioni<sup>(2-3)</sup>.

I farmaci equivalenti utilizzati nella cura delle malattie cardiovascolari sono, pertanto, efficaci quanto quelli di "marca". Questo dato è stato sostenuto da una metanalisi pubblicata da Kesselheim et al. su JAMA nel 2008 con lo scopo di convincere prima di tutto i medici, ed in seconda istanza anche i pazienti, di potersi "fidare" nell'utilizzare i farmaci generici. Tale studio ha

**Reasons for nonadherence in patients with heart failure**

Reason	Frequency
Cannot remember to take on time	20%
Too expensive	16%
Too many medications	10%
Don't know how or when to take	9%
Side effects	8%
Other patient education-related issues	15%
Physically unable or too ill	10%

Figura 1. Cause di non-aderenza alla terapia nei pazienti con scompenso cardiaco. (Da Garner JB, Am J Cardiol, 2010).

analizzato, infatti, molti lavori pubblicati tra il 1984 e il 2008 dimostrando l'equivalenza clinica in 7/7 studi per i beta-bloccanti; 10/11 per i diuretici; 5/7 per i calcio-antagonisti; 3/3 per i farmaci antiipiastrinici<sup>(4)</sup> (Figura 2).

La sicurezza dei farmaci generici è stata verificata anche per i farmaci a stretto indice terapeutico, come il warfarin.

Nell'esperienza clinica condotta in Ontario (Canada) l'utilizzo di due formulazioni generiche in sostituzione al Coumadin, oltre ad essere preferita dalla maggioranza dei pazienti (86%) per via del basso costo, si è dimostrata equivalente rispetto al Coumadin sia nel mantenere i valori di INR in range terapeutico, sia in termini di ospedalizzazioni per eventi emorragici maggiori che per eventi trombo embolici cerebrali<sup>(5)</sup> (Figura 3).

Nonostante tali dati, in questi anni si discute ancora inspiegabilmente in termini eccessivamente critici sull'argomento. L'uso dei farmaci equivalenti, infatti, non solo non metterebbe a rischio la salute dei pazienti, ma permetterebbe anche grandi risparmi per tutti i sistemi sanitari nazionali con la possibilità di reinvestire in migliori servizi sanitari erogati a tutta la popolazione.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother*; 43:1583-97, 2009.
2. Garner JB. Problems of nonadherence in cardiology and proposals to improve outcomes. *Am J Cardiol*; 105(10):1495-501, 2010.
3. Cole JA, Norman H, Weatherby LB, Walker AM. Drug copayment and adherence in chronic heart failure: effect on cost and outcomes. *Pharmacotherapy*. 26(8):1157-64, 2006.
4. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Bro-

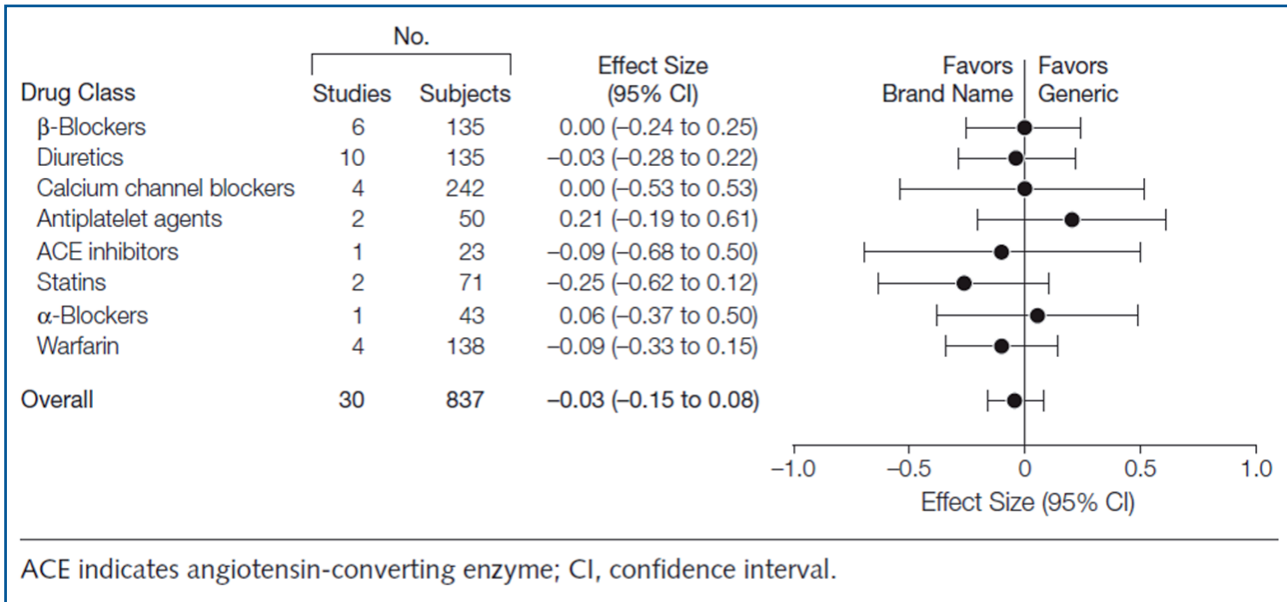


Figura 2. Risultati aggregati di metanalisi di trials che confrontano farmaci generici vs. farmaci di marca nelle malattie cardiovascolari. (Da Kesselheim AS et al., JAMA, 2008).

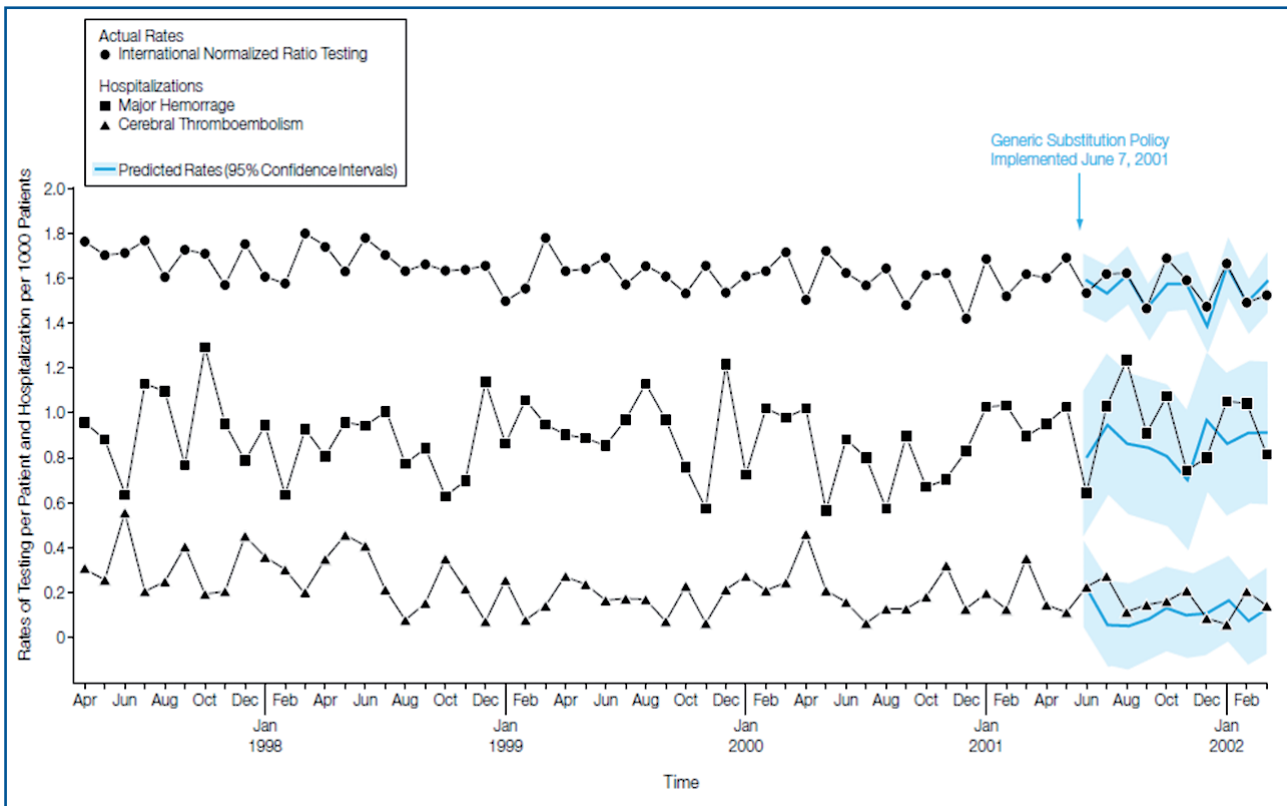


Figura 3. Valori di INR e frequenza di ospedalizzazioni per eventi emorragici maggiori e tromboembolici cerebrali dopo l'introduzione di due formulazioni di warfarin generico in Ontario (Canada). (Da Paterson JM et al., JAMA, 2006).

okhart MA, Choudhry NK, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 300(21):2514-26, 2008.

5. Paterson JM, Mamdani M, Juurlink DN, Naglie G, Laupacis A, Stukel TA. Clinical Consequences of Generic Warfarin Substitution: An Ecological Study. JAMA. 296(16):1966-1972, 2006.