

Farmaci generici e branded. È tutto chiaro?



S. Gentile

s.gentile1949@gmail.com

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli

Parole chiave: Generici, Farmaci branded, Switching, Aderenza

Key words: Generic drugs, Branded drugs, Switching, Adherence

Il Giornale di AMD, 2014;17:135-138

Riassunto

Il risparmio che si ottiene con l'uso di farmaci generici in sostituzione di farmaci branded è necessario per ragioni economiche e reso sicuro dalla normativa vigente. Tuttavia restano irrisolte alcune questioni: l'equivalenza tra differenti generici e non solo tra generici e branded; i rischi di uno switching selvaggio tra molti generici differenti; l'impatto dello switching sull'aderenza. Per risolvere questi problemi sono necessarie norme integrative a tutela della salute delle persone con malattie croniche come i diabetici.

Summary

The savings achievable with a switching from branded drugs to generic drugs is necessary for economic reasons and secured by law. However, some issues remain unresolved: the equivalence between different generic and not only between generic and branded; the risks of a switching wild among many different generic; the impact of switching on adherence. To resolve these issues, supplementary rules are needed to protect the health of people with chronic diseases such as diabetes.

Nel primo fascicolo del 2014 di questo Giornale è comparso il report del Simposio dedicato ai farmaci generici, tenuto al XIX Congresso Nazionale AMD 2013⁽¹⁾ al quale hanno contribuito eminenti esperti di farmacologia, cardiologia, diabetologia e farmaco-economia, che hanno documentato in modo chiaro che i generici sono farmaci sicuri per i pazienti, efficaci, economicamente vantaggiosi e di cui va maggiormente diffuso l'uso nel nostro paese, collocato in posizione non certo brillante rispetto alle altre nazioni europee.

Se per un verso siamo certi che queste affermazioni sono basate su dati rigorosamente scientifici e i dati sul confronto tra farmaci generici e branded della Regione Lombardia lo avvalorano in modo chiaro⁽¹⁾, dall'altro - come clinici - ci troviamo quotidianamente ad affrontare una serie di problematiche "pratiche" che i pazienti ci sottopongono.

Partiamo dal principio che l'equivalenza tra un farmaco generico e un branded (originatore) è basata sulle caratteristiche farmacologiche ma che la preparazione di un generico comporta variazioni di aspetto, differenti eccipienti, possibili differenti modalità di rilascio del principio attivo e durata della validità (Figura 1), oltre a prevedere diverso nome, confezionamento, colore. Inoltre, se è previsto dalla vigente legislazione che un generico non

Equivalenza

Sono **equivalenti** farmaci che, paragonati al griffato:

- Contengono la stessa quantità di principio attivo
- Hanno la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione
- Hanno farmacocinetica confrontabile (**AUC, C_{max}, T_{max}** entro limiti definiti, **±20%**)

Possono **differire** per:

- Aspetto (forma, colore, sapore, confezione)
- Eccipienti
- Meccanismi di rilascio del principio attivo
- Durata di validità

Chen ML et al. *Pharm Res* 2007; 24: 73
Dannenfelser RM et al. *Pharm Sci* 2004; 93: 1165
Jackson K et al. *Pharm Sci Technol Today* 2000; 3: 336

Figura 1. Il concetto di Equivalenza.

possa discostarsi da un farmaco originatore più o meno del 20%, il medesimo principio non si applica - per la proprietà transitiva - tra generici preparati da differenti produttori⁽²⁾. Infatti, due generici, entrambi bioequivalenti con il griffato, possono non esserlo tra di loro, mancando ogni norma al riguardo (Figura 2)⁽³⁾.

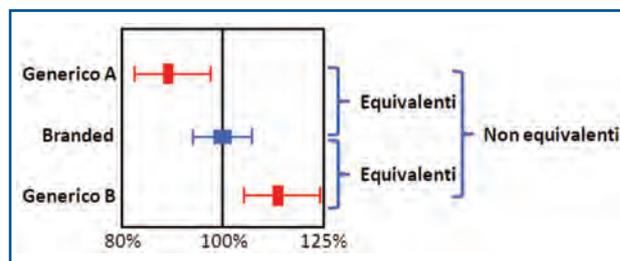


Figura 2. Probabilità di scostamento tra due diversi generici rispetto all'originatore.

L'importanza di questa possibile variabilità tra differenti generici può essere meglio percepita attraverso un esempio offerto da una metanalisi sul rischio di eventi trombotici ed emorragici a seguito di sostituzione di warfarin in 37.756 pazienti con fibrillazione atriale (età media 71 anni, 42% femmine) distinti in tre coorti e precisamente: 12.996 (34,4%) erano trattati con diver-

se formulazioni di warfarin generico, 20.292 (53,7%) utilizzavano un solo prodotto generico e 4.468 (11,8%), utilizzavano solo Coumadin branded⁽⁴⁾. Coloro che passavano dal farmaco branded al generico o viceversa o da un generico ad un altro hanno avuto un aumento del rischio sia di eventi tromboembolici che emorragici, mentre chi rimaneva fedele ad un solo farmaco generico ha avuto solo un lieve aumento di rischio embolico. Ciò nonostante i dati della letteratura scientifica non supportano l'idea che i farmaci originatori usati per il trattamento delle malattie cardiovascolari siano superiori ai generici⁽⁵⁾.

Altro punto saliente è legato all'aspetto che il generico deve avere rispetto al branded. I generici devono differire dal griffato nell'aspetto fisico (colore, forma, aroma, odore, confezione) come protezione dalle contraffazioni⁽⁶⁾.

Tuttavia, ciò può comportare tre problemi in merito a:

- errori di prescrizione,
- aderenza alla terapia,
- effetto placebo.

Un esempio chiarificatore e piuttosto frequente nella pratica clinica potrebbe essere quello di un paziente anziano politrattato per BPCO, Ipertensione arteriosa, Vasculopatia polidistrettuale, Insufficienza renale cronica, Cardiopatia ipertensiva, Spondiloartrosi, Rettocolite ulcerosa, Trombocitopenia essenziale, Anemia megaloblastica, Ipertrofia Prostatica Benigna che potrebbe assumere numerosi farmaci come ASA, Amlodipina, Atorvastatina, Carvedilolo, Ferro solfato, Finasteride, Folina, Furosemide, Lansoprazolo, Mesalazina, NTG cerotto, Oncocarbide, Ossicodone-paracetamolo, Paracetamolo, Polivitaminico, Ramipril, Salmeterolo, Tamsulosina, Tiotropio (Figura 3): questa numerosa serie di farmaci, in caso di utilizzo di prodotti generici, potrebbe moltiplicarsi fino ad un numero elevato di confezioni, generando due ordini di criticità. In primis, diversi prodotti potrebbero avere la stessa "divisa" creando un primo livello di confusione, tanto che molti pazienti scrivono sulle scatole l'orario in cui assumere le compresse (Figura 4). La seconda criticità è legata al fatto che lo stesso farmaco prodotto da aziende diverse si presenta in confezioni con diversa "divisa", il che può generare



Figura 3. L'armamentario dei farmaci da assumere nell'esempio descritto.



Figura 4. Esempio di farmaci diversi prodotti dalla stessa azienda con "divisa" uguale.

ulteriore confusione facendole apparire come differenti e accrescendo il rischio di assumere due volte lo stesso farmaco. È evidente come tutto questo sia strettamente legato all'azione del Farmacista nella dispensazione e al grado di confidenza-fiducia tra paziente e medico e alla qualità della loro relazione.

In un nested case-control study di pazienti che passano ad antiepilettici generici, questi erano rappresentati da pillole con 37 colori e 4 forme diverse e venivano

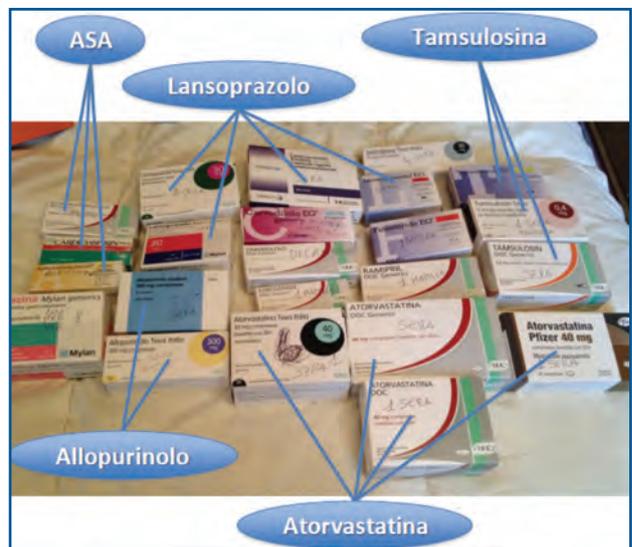


Figura 5. Divisa "differente" dello stesso farmaco a seconda del produttore.

osservati 11.472 casi di non persistenza su 50.050 controlli, con un OR per rischio di discordanza di 1,2% vs 0,97% dei controlli⁽⁷⁾.

L'aderenza alla terapia – specie se complessa e con molti farmaci - rappresenta un problema medico a prescindere dallo switching tra generico e branded e certamente è accresciuto dalla diffidenza verso i generici anche in rapporto al tipo di comunicazione medico-paziente per affrontare il così detto "effetto nocebo". A riprova di ciò, nei pazienti che avevano effettuato lo switching da branded a generico, il 40% affermava che il trattamento era meno efficace, il 30% che aveva

accusato più reazioni avverse ed il 47% si dichiarava scontento della sostituzione⁽¹⁰⁾. Anche molti ricercatori hanno riferito un incremento di reazioni avverse o di esperienze negative dopo lo switching⁽¹¹⁻¹³⁾. Tuttavia, è stato riportato da uno studio che la sostituzione di per sé non riduce l'aderenza⁽¹⁴⁾, mentre molti altri hanno evidenziato una riduzione di aderenza e persistenza dopo lo switching⁽¹⁵⁻¹⁹⁾.

Uno studio recente⁽²⁰⁾ ha valutato gli effetti dello switching da valsartan branded a sartani generici. Nei pazienti che hanno effettuato lo switching il rischio di interruzione della terapia aumentava dell'8% ed i costi medici totali crescevano di 748 dollari per paziente rispetto a chi manteneva il branded.

In campo diabetologico, un esempio su tutti: la metformina. In Italia, la metformina tra branded e generici viene prodotta da 14 aziende diverse, in 68 confezioni, differenti per dosaggio (500-750-850-1000 mg) e preparata in compresse, bustine solubili, slow release, con differenti effetti collaterali per differenti preparazioni^(22,23). È evidente che un possibile switching tra tante confezioni può ingenerare per lo meno confusione nei pazienti, specie se anziani, provocando possibile calo di aderenza o anche assunzione ripetuta di due metformine di differente aspetto/preparazione, scambiate per farmaci differenti. La cosa non è di poco conto proprio negli anziani per l'abituale riduzione della funzionalità renale.

Non secondario, in questa logica, è il ruolo del Farmacista. Alla luce della disciplina normativa vigente (*leggi n. 388/2000, n. 405/2001, 178/2002, 149/2005; d. lgs. n. 216/2006*), il Farmacista è obbligato, sulla base della sua specifica competenza professionale e pena sanzioni pecuniarie, ad informare il paziente dell'eventuale presenza in commercio di medicinali aventi eguale composizione in principi attivi, nonché uguale forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio e dosaggio unitario, ed a fornirlo, su richiesta del paziente, se ha un prezzo più basso. L'obbligo in questione viene meno allorché il medico abbia posto nella prescrizione l'indicazione motivata di "non sostituibilità" del farmaco indicato. La mancanza di tale annotazione determina la possibilità della sostituzione del prodotto prescritto con un generico equivalente da parte del Farmacista.

Infine, i decisori di spesa non si basano solo su corretti criteri di farmaco-economia o di economia sanitaria, ma cercano, agendo sulla spesa farmaceutica, di ottenere risparmi immediati che, invece, possono produrre nel medio termine un aumento della spesa e un peggioramento delle condizioni di salute dei pazienti. L'incentivazione all'uso dei generici e le restrizioni all'impiego di alcuni farmaci, sono da interpretare esclusivamente in quest'ottica. I medici, tuttavia, considerano giustamente la salute come bene assoluto e primario e, come tale, non legato a condizionamenti di tipo economico, che invece sono spesso messi in prima linea dai regolatori.

Tabella 1. Problemi irrisolti tra farmaci generici e branded.

1. Il passaggio ripetuto (switch) da un generico all'altro può comportare un aumento del rischio di inefficacia terapeutica o di sovradosaggio
2. Le difformità di confezione e aspetto, soprattutto in caso di frequente switch, sono causa potenziale di scarsa aderenza
3. È necessaria un'adeguata informazione-educazione al paziente e al caregiver
4. È auspicabile un diverso indirizzo normativo

Tale principio è stato recentemente ribadito da una sentenza della Corte di Cassazione che così si è espressa: *"A nessuno è consentito anteporre la logica economica alla logica della tutela della salute, né diramare direttive che, nel rispetto della prima, pongano in secondo piano le esigenze dell'ammalato... Prima di tutto i medici devono rispondere al loro codice deontologico in base al quale hanno il dovere di anteporre la salute del malato a qualsiasi altra diversa esigenza e, pertanto, non sono tenuti al rispetto di quelle direttive laddove esse siano in contrasto con le esigenze di cura del paziente, e non possono andare esenti da colpa ove se ne lascino condizionare, rinunciando al proprio compito e degradando la propria professionalità e la propria missione a livello ragionieristico"*⁽²³⁾.

Senza voler negare la necessità di limitare i costi dei farmaci facendo un più largo uso di prodotti sicuri come i generici, anche in vista dell'incremento costante della spesa farmaceutica nel nostro Paese, esistono ancora alcune criticità irrisolte che ne limitano la crescita ma molte di queste criticità sono in teoria evitabili. Abbiamo bisogno (Tabella 1) in primo luogo che i generici siano equivalenti tra loro e non solo rispetto all'originatore; è necessario un efficace e controllato sistema di distribuzione dei generici che consenta di ottenere in tutto il Paese quanto è stato realizzato nell'ASL di Bergamo, evitando una distribuzione "selvaggia" e che sia causa di confusione per i pazienti, ben normata e non regolata solo dal margine di guadagno e, soprattutto, abbiamo bisogno che i medici siano convinti del principio dell'equivalenza tra generici e branded e che lo sappiano tramettere in modo efficace ai pazienti, sorvegliando sempre tutti quegli aspetti, spesso intangibili, che sono il diritto alla giusta informazione, la condivisione delle scelte terapeutiche, il rispetto per la sensibilità di ogni persona, la comprensione della naturale diffidenza di molti per ciò che appare "estraneo" come i farmaci e infine il rispetto del diritto ad una cura giusta, equa e rispettosa di tutti i cittadini italiani.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Report da Congressi. Farmaci generici. Il Giornale di AMD 17:7-23, 2014.
2. Meredith PA. Potential concerns about generic substitution: bioequivalence versus therapeutic equivalence

- of different amlodipine salt forms. *Curr Med Res Opin* 25(9):2179-89, 2009.
3. Anderson S, Hauck WW. The transitivity of bioequivalence testing: potential for drift. *Int J Clin Pharmacol Ther* 34(9):369-74, 1996.
 4. Ghate SR, Biskupiak JE, Ye X, et al. Hemorrhagic and Thrombotic Events Associated with Generic Substitution of Warfarin in Patients with AF. *Ann Pharmacother* 45:701-12, 2011.
 5. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, 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. doi: 10.1001/jama.2008.758, 2008.
 6. Greene, JA, Kesselheim AS. Who do the same drug look different) Pills, Trade dress, and public health. *N Engl J Med* 365:83-89, 2011.
 7. Kesselheim AS, Misono AS, Shrank WH, et al. Variations in Pill Appearance of Antiepileptic Drugs and the Risk of Nonadherence. *JAMA Intern Med* 173: 202-208, 2013.
 8. Olesen C, Harbig P, Barat I, Damsgaard EM. Generic substitution does not seem to affect adherence negatively in elderly polypharmacy patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22(10):1093-8, 2013.
 9. Shrank WH, Cadarette SM, Cox E, et al. Is there a relationship between patient beliefs or communication about generic drugs and medication utilization? *Med Care* 47(3):319-25, 2009.
 10. Kjoenniksen I, Lindbaek M, Granas A. Patients' attitudes towards and experiences of generic drug substitution in Norway. *Pharm World Sci* 28: 284-9, 2006.
 11. Harris Interactive. Consumers' views on therapeutic substitution. September 2008. Available at http://www.nclnet.org/health/therapeutic_substitution.pdf (last).
 12. Cote BR, Petersen EA. Impact of therapeutic switching in long-term care. *Am J Manag Care* 14 (11 Suppl.): SP23-8, 2008.
 13. Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Non specific medication side effects and the placebo phenomenon. *JAMA* 287: 622-7, 2002.
 14. Dowell JS, Snadden D, Dunbar JA. Changing to generic formulary: how one fund holding practice reduced prescribing costs. *BMJ* 310: 505-8, 1995.
 15. Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Generic substitution of antihypertensive drugs: does it affect adherence? *Ann Pharmacother* 40: 15-20, 2006.
 16. Momani A, Odedina F, Rosenbluth S, Madhavan S. Drug-management strategies: consumers' perspectives. *J Manag Care Pharm* 6: 122-8, 2000.
 17. Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data *CMAJ*; 160: 41-6, 1999.
 18. Thayer S, Dastani H. Can switching among the ARB class impact medical costs and medication adherence? *J Manag Care Pharm* 15: 179, 2009.
 19. Wilson J, Axelsen K, Tang S. Medic aid prescription drug access restrictions: exploring the effect on patient persistence with hypertension medications. *Am J Manag Care* 11: SP27-34, 2005.
 20. Signorovitch J, Zhang J, Wu EQ, et al. Economic impact of switching from valsartan to other angiotensin receptor blockers in patients with hypertension. *Curr Med Res Opin* 26(4):849-60, 2010.
 21. Jabbour S, Ziring B. Advantages of extended-release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med* 123(1):15-23. doi: 10.3810/pgm. 01.2241, 2011.
 22. Brake J. Sustained release metformin where standard metformin is not tolerated. *J DiabNurs*; 11(1):32-36, 2007.
 23. Corte di Cassazione: SENTENZA 8254/11, IV SEZIONE PENALE file:///C:/Documents%20and%20Settings/Administrator/Documents/Downloads/CASSAZIONE-PENALE-3-MARZO1.pdf

