



*Agenzia Italiana del Farmaco*

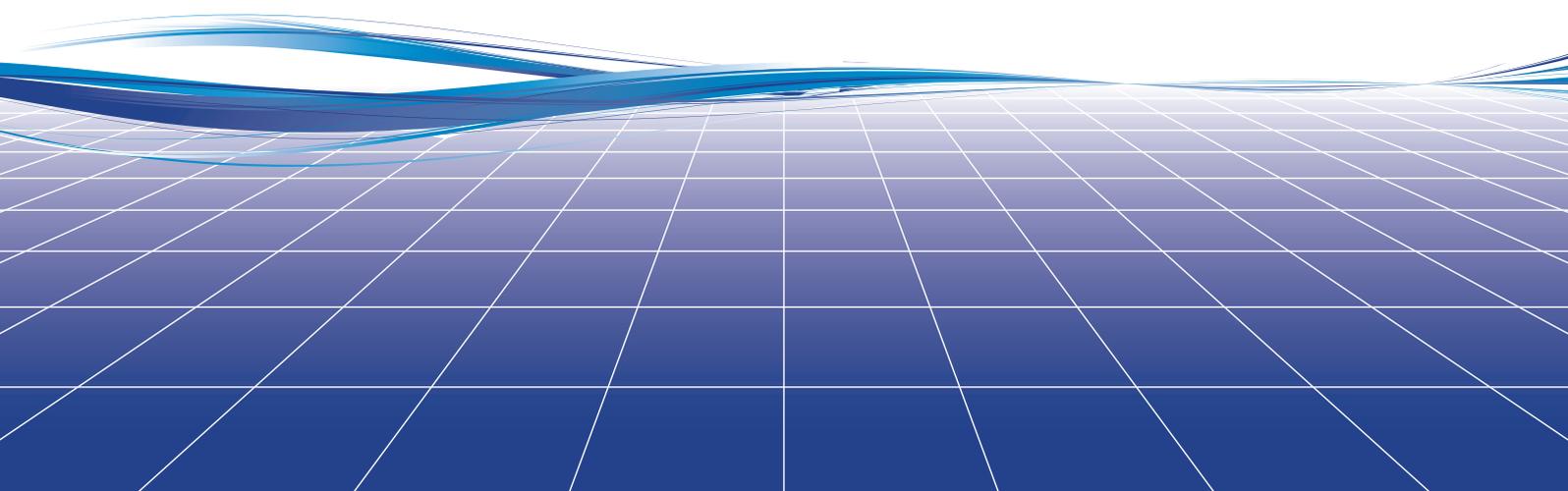
**AIFA**

# **Medicinali Equivalenti**

Qualità, sicurezza ed efficacia

---

*Un viaggio allo scoperta delle regole per autorizzare  
un medicinale equivalente (generico)*



## SOMMARIO

PREFAZIONE .....	3
PERCHE' UNA GUIDA DEDICATA AI "MEDICINALI EQUIVALENTI" .....	4
QUANDO NASCONO I GENERICI (EQUIVALENTI)? .....	5
CHE COS'È UN MEDICINALE EQUIVALENTE? .....	6
MEDICINALE GENERICO O EQUIVALENTE: QUAL È LA DIFFERENZA? .....	9
QUALITÀ, SICUREZZA ED EFFICACIA DEI MEDICINALI EQUIVALENTI .....	10
La qualità dei medicinali equivalenti.....	11
La sicurezza dei medicinali equivalenti (prove precliniche).....	13
L'efficacia dei medicinali equivalenti .....	15
IL CONCETTO DI BIOEQUIVALENZA (BE) .....	15
UN ESEMPIO DI STUDIO DI BIOEQUIVALENZA.....	16
IL COSTO DEI MEDICINALI EQUIVALENTI .....	19

Redatto dall'Agencia Italiana del Farmaco - Dicembre 2015 –

A cura dell'Ufficio Informazione Medico Scientifica (IMS):

Direttore: Cinzia Berghella

Claudia Bernardini

Linda Pierattini

Fiorangela Mannino

Adriano Di Muzio

Tiziana Ercolani

## **PREFAZIONE**

Il medicinale equivalente (noto comunemente come generico) viene spesso (a torto) percepito dai medici e dai farmacisti, ancor prima che dai pazienti, come un mero strumento finalizzato al “risparmio” non solo in termini economici ma anche di qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale.

Inspiegabilmente le campagne informative degli organi Istituzionali hanno promosso un effetto contrario negli operatori sanitari, generando più dubbi e sospetti di quanto abbiano contribuito a costruire una cultura consapevole del “medicinale”.

Si è pertanto pensato di fornire ulteriori elementi di conoscenza che permettessero di comprendere le complesse verifiche sottese a qualsiasi Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC) a prescindere che si tratti di un medicinale di marca o di un medicinale equivalente.

L’adozione del “*Generic medicinal product*” rappresenta in tutti i Paesi del mondo uno strumento in grado di garantire la presenza sul mercato di validi strumenti terapeutici e, contestualmente, la possibilità di liberare risorse economiche da investire nell’ingresso dei nuovi medicinali salvavita (biologici, biotecnologici, terapie avanzate), destinati ad eradicare patologie ad oggi incurabili.

Il medicinale equivalente va pertanto visto in un’ottica di garanzia, dato che la verifica della sua sicurezza ed efficacia si arricchisce della grande quantità di dati aggiuntivi ottenuti dall’uso consolidato del medicinale di riferimento (*brand*) nel corso degli anni, consentendo quindi di valutare il profilo rischio/beneficio in modo più definito e delineato di quanto sia possibile per qualsiasi nuovo medicinale.

**Il Direttore Generale**

***Luca Pani***

## **PERCHE' UNA GUIDA DEDICATA AI "MEDICINALI EQUIVALENTI"**

La presente Guida nasce dall'esigenza, da parte degli uffici dell'AIFA, di fornire una serie di chiarimenti a medici, farmacisti e pazienti in merito ai medicinali equivalenti sulla base dei quesiti ricorrenti che vengono inviati al nostro Servizio Farmaci-line. E' nostro interesse far comprendere le complesse procedure alla base di qualsiasi autorizzazione di medicinali in commercio, sia che si tratti di medicinali innovativi dotati di un brand ma anche di semplici equivalenti. Molti dei dubbi riscontrati a carico di questa categoria di medicinali scaturiscono dalla scarsa conoscenza delle tutele di norma poste in essere per garantire la qualità, la sicurezza e l'efficacia di questi medicinali.

Ci auguriamo che a conclusione della lettura di questo testo i timori vengano fugati e i dubbi chiariti. Chi volesse approfondire questo argomento, può contattare il Servizio **Farmaci-line** al **Numero Verde 800-571661**, mandare una e-mail al seguente indirizzo [farmaciline@aifa.gov.it](mailto:farmaciline@aifa.gov.it), oppure inviare un **fax** allo **06.5978.4807**.

## QUANDO NASCONO I GENERICI (EQUIVALENTI)?

La legge 28 dicembre 1995, n. 549, ha introdotto nell'ordinamento italiano la "nozione di medicinale generico", apportando una modifica al regime di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali, prevedendo di fatto la possibilità di immettere sul mercato medicinali generici (successivamente denominati medicinali equivalenti), vale a dire medicinali copia di altri medicinali il cui brevetto sia scaduto (questi ultimi propriamente detti "medicinali di riferimento").

In base al disposto dell'art. 3, comma 130, come sostituito dall'art. 1, comma 3, del d.l. 20 giugno 1996, n. 323, convertito nella legge 8 agosto 1996, n. 425, il Ministro della Sanità (ora AIFA) può autorizzare l'immissione in commercio, quali generici, di tutti i medicinali prodotti industrialmente, a base di uno o più principi attivi, non protetti da brevetto o dal certificato protettivo complementare, e identificati dalla denominazione comune internazionale (DCI) del principio attivo o, in mancanza, dalla denominazione scientifica del medicinale, seguita dal nome del titolare dell'autorizzazione, che siano bioequivalenti rispetto al medicinale di riferimento già autorizzato con la medesima composizione quali-quantitativa in principi attivi, la medesima forma farmaceutica e le medesime indicazioni terapeutiche.

La procedura prevede che la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell' AIFA esprima un parere sulla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e che l'AIFA, in caso di parere favorevole della CTS, emani successivamente uno specifico provvedimento di AIC. Nel caso di offerta, da parte del produttore, di un medicinale generico con un prezzo di vendita inferiore di almeno il 20% di un corrispondente medicinale di riferimento con uguale dosaggio e via di somministrazione, classificato nelle classi A e H, il medicinale generico verrà posto nelle medesima classe di rimborsabilità del medicinale di riferimento..

## CHE COS'È UN MEDICINALE EQUIVALENTE?

Per medicinale equivalente si intende un medicinale che, oltre a contenere nella propria formulazione, la stessa quantità di principio attivo, ha anche una bioequivalenza, dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità, con un altro medicinale di *riferimento* (meglio noto come medicinale “di marca”, “griffato” o “brand”) con brevetto scaduto.

Un medicinale equivalente (generico) è pertanto una copia di un medicinale autorizzato per il quale si sia concluso il periodo di “*data protection*” previsto dalla Normativa, vale a dire il periodo di tempo, che dura in genere 10 anni, in cui il Titolare dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio del medicinale di riferimento (di marca o *brand*) può far valere il diritto di proprietà intellettuale sui dati di sicurezza e di efficacia del medicinale, al fine di rientrare nei costi sostenuti per gli studi di Ricerca e Sviluppo, necessari per la messa a punto del medicinale innovativo.

*Esempio di medicinale di riferimento e di medicinali equivalenti*

### MEDICINALI IN COMMERCIO contenenti come principio attivo: **omeprazolo** (tratto dalla Lista di Trasparenza aggiornata al 16 novembre 2015)

MEDICINALE DI RIFERIMENTO (BRAND)	MEDICINALE EQUIVALENTE A	MEDICINALE EQUIVALENTE B
<b>OMEPRAZEN®</b> (Malesci S.p.A.) Omeprazolo = 10 milligrammi 14 Compresse <b>Prezzo 3,54 euro (Rimborso 3,09)</b>	<b>OMEPRAZOLO TEVA</b> (TEVA Italia Srl) Omeprazolo = 10 milligrammi 14 Compresse <b>Prezzo 3,22 euro (Rimborso 3,09)</b>	<b>OMEPRAZOLO ANGENERICO</b> (Angenerico S.p.A.) Omeprazolo = 10 milligrammi 14 Compresse <b>Prezzo 3,09 euro (Rimborso 3,09)</b>

Se si prende in considerazione la definizione di medicinale equivalente (generico) si può verificare come le condizioni riportate siano rispettate; nello specifico i medicinali hanno tutti:

1. la stessa composizione qualitativa (stesso principio attivo) : omeprazolo
2. la stessa quantità di sostanza attiva (10 mg);
3. la stessa forma farmaceutica (compresse).

Anche il numero di unità posologiche è il medesimo (14 compresse) per tutte le confezioni.

Inoltre i due medicinali equivalenti A e B sono stati autorizzati a fronte della dimostrata bioequivalenza con il medicinale di riferimento.

Le uniche differenze rilevabili sono : il nome del medicinale e il prezzo.

Il medicinale di riferimento (brand) ha un nome di fantasia (nell'es. Omeprazen), cioè un marchio registrato che lo rende immediatamente riconoscibile, mentre i medicinali equivalenti sono identificati dalla Denominazione Comune Internazionale (DCI) del principio attivo (omeprazolo), seguita dal nome del titolare dell'AIC (nell'esempio Teva o Angenerici).

I tre medicinali differiscono anche per il prezzo, solo il medicinale equivalente B sarà dispensato senza alcuna spesa a carico del paziente, ma per questo si rimanda al paragrafo "Il costo dei medicinali equivalenti".

#### ***TUTTI I GENERICI SONO RICONOSCIBILI DALLA DENOMINAZIONE (DCI + NOME TITOLARE AIC)?***

L'opzione DCI + Nome del titolare AIC, come riportato 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.

#### ***COME FA UN PAZIENTE A RICONOSCERE UN MEDICINALE EQUIVALENTE?***

Qualunque sia l'opzione scelta per la denominazione del medicinale equivalente, sono tutti identificati dalla dicitura "***Medicinale Equivalente***" stampata sulla confezione esterna (scatola).

#### ***QUAL È LA DEFINIZIONE NORMATIVA DI "MEDICINALE GENERICO"?***

Storicamente i medicinali generici vengono definiti per la prima volta in Italia nella Legge di conversione 425 del 8 agosto 1996, testo coordinato del Decreto legge 20.6.1996 n.323 - GU n.191 del 16.8.1996, come "*Medicinali a base di uno o più principi attivi, prodotti industrialmente, non protetti da brevetto o Certificato Protettivo Complementare (CPC), identificati dalla Denominazione Comune Internazionale (DCI) del principio attivo, seguita dal nome del titolare della AIC. Inoltre, sono distinti in*

*generici branded [o specialità analoghe] e generici unbranded [principio attivo + nome produttore]".*

Solo nel 2001, il medicinale generico fa il suo ingresso nel *framework* regolatorio europeo con la Direttiva 2001/83/CE del Parlamento e del Consiglio, recepita in Italia dal Decreto Legislativo 219 del 2006 che all'articolo 10 comma 5 lettera b definisce come medicinale generico: *"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"*.

### **COME VIENE AUTORIZZATO UN MEDICINALE EQUIVALENTE?**

Una azienda che desidera ottenere una autorizzazione all'immissione in commercio di un equivalente (generico) può decidere: 1) di generare e far affidamento su propri dati regolatori per dimostrare la sicurezza e l'efficacia di un medicinale, oppure 2) di "accedere" ai dati di sicurezza ed efficacia presentati all'Autorità Regolatoria in occasione della registrazione del medicinale di marca. Nel caso in cui l'azienda decida di avvalersi dei dati ottenuti per il medicinale di marca, come nel secondo caso, dovrà dimostrare che il suo prodotto generico è medicalmente equivalente al prodotto innovatore, presentando uno studio di "bioequivalenza" in cui siano dimostrati i risultati di equivalente "biodisponibilità" tra i due medicinali.

### **I DATI DI SICUREZZA E/O DI EFFICACIA SONO QUINDI INFERIORI RISPETTO A QUELLI DISPONIBILI PER IL MEDICINALE DI MARCA?**

**NO**, perché nel primo caso gli studi di sicurezza ed efficacia vengono presentati *ex novo* dall'azienda, mentre nel secondo il dossier di registrazione viene strutturato avvalendosi dei dati di sicurezza ed efficacia già valutati dall'autorità competente in occasione della registrazione del medicinale di riferimento.

Nel secondo caso i dati sono arricchiti anche di tutte le informazioni di effetti avversi, interazioni con altri medicinali o mancata efficacia, raccolti nel periodo di "data protection" (circa 10 anni) del medicinale di riferimento, grazie alle segnalazioni di farmacovigilanza valutati da AIFA e dall'Agenzia

Europea dei Medicinali (EMA).

I medicinali equivalenti sono pertanto, a tutti gli effetti, uno strumento di maggior maneggevolezza terapeutica per il medico, essendo state acquisite numerose informazioni in merito alla efficacia e alla sicurezza del principio attivo che consentono una più fine definizione del profilo rischio/beneficio.

Un medicinale equivalente deve inoltre dimostrare (oltre alla bioequivalenza con il medicinale di riferimento) il prerequisito della “qualità” per poter essere autorizzato.

## **MEDICINALE GENERICO O EQUIVALENTE: QUAL È LA DIFFERENZA?**

I medicinali generici e quelli equivalenti sono esattamente la stessa cosa.

Il termine “medicinale generico” è la traduzione italiana della definizione “*generic medicinal product*” riportata della Direttiva 2001/83, ma a differenza della dicitura inglese che rimanda esattamente alla definizione normativa ivi riportata, la traduzione letterale italiana di “generico” risultava fuorviante. Si è constatato che il “generico” veniva frequentemente percepito dall’opinione pubblica come un rimedio non dotato di sufficiente specificità per una certa indicazione e, talvolta, come un prodotto di qualità inferiore rispetto ai medicinali di marca.

Per sottolineare che i medicinali “generici” sono “equivalenti” a tutti gli effetti al medicinale di riferimento, con la Legge 149 del 26 luglio 2005 viene di fatto sostituita la denominazione di “medicinale generico” con quella di “medicinali equivalente”.

### **QUALI SONO I REQUISITI DI UN MEDICINALE EQUIVALENTE?**

Di seguito sono elencati i requisiti necessari e indispensabili affinché un medicinale equivalente ottenga l’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC).

- Deve esistere un medicinale originatore di riferimento già approvato, sulla base di un dossier completo, da un’autorità regolatoria dell’UE. L’equivalente non può essere immesso in commercio finché non siano trascorsi 10 anni dall’autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento.
- Il titolare deve dimostrare che il medicinale è bioequivalente al medicinale di riferimento.

- Il titolare deve documentare dettagliatamente la chimica, il processo di produzione e le misure adottate relativamente al controllo di qualità, seguendo le indicazioni della normativa e delle linee-guida europee per i principi attivi di uso consolidato.
- Il titolare deve assicurare che le materie prime ed il prodotto finito soddisfino le specifiche della Farmacopea Europea.
- Il titolare deve dimostrare che il medicinale equivalente abbia un profilo di impurezze confrontabile a quello del medicinale di riferimento e che quindi non siano necessari nuovi studi di sicurezza.
- Il titolare deve dimostrare che il medicinale mantenga le caratteristiche di stabilità per il periodo di validità indicato in etichetta. Deve inoltre dimostrare che il contenitore ed il sistema di chiusura non interagiscano con il medicinale. I titolari di medicinali sterili devono presentare dati di sterilità che dimostrino l'integrità microbiologica dei prodotti.
- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Foglietto Illustrativo del medicinale equivalente devono essere armonizzati a quelli del medicinale di riferimento.

## **QUALITÀ, SICUREZZA ED EFFICACIA DEI MEDICINALI EQUIVALENTI**

La qualità, la sicurezza e l'efficacia sono i tre prerequisiti che qualsiasi medicinale deve possedere per ottenere una Autorizzazione all'Immissione in Commercio, a prescindere che si tratti di un medicinale innovativo, un medicinale di marca o un medicinale equivalente.

Ogni azienda farmaceutica è tenuta a presentare un dossier di registrazione che si compone di tre sezioni specificatamente dedicate alla qualità, sicurezza ed efficacia, che vengono valutate, in base al tipo di procedura, dagli Uffici e dagli Esperti della Commissione Tecnico Scientifica Nazionale (CTS) o dal Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali. Solo a seguito della verifica di conformità alla norma dei tre requisiti, può essere concessa l'AIC.

Qualsiasi medicinale entri oggi in commercio in Europa segue questo iter valutativo.

## ***La qualità dei medicinali equivalenti***

La qualità dei medicinali equivalenti viene verificata adottando gli stessi criteri di valutazione utilizzati per il medicinale di riferimento. Tale verifica viene condotta su due piani distinti: da una parte attraverso l'ispezione alle officine di produzione dei principi attivi e del medicinale finito per valutarne la conformità alle Good Manufacturing Practices<sup>1</sup>, dall'altra mediante l'attento controllo della documentazione presentata nel dossier di registrazione.

Le Good Manufacturing Practices (GMP) o Norme di Buona Fabbricazione (NBF), sono un insieme di procedure messe in atto dal fabbricante a partire dall'approvvigionamento delle materie prime fino al rilascio sul mercato di ciascun lotto del medicinale.

Le GMP prevedono controlli:

- sulle materie prime impiegate nella produzione, quali la concentrazione, la purezza e la 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 il lotto viene respinto e non può essere commercializzato se durante i controlli analitici obbligatori, che precedono la distribuzione del medicinale sul mercato, si riscontra un contenuto di principio attivo inferiore al 95% o superiore al 105% rispetto a quello stabilito. Quanto sopra è applicabile a tutti i medicinali, indipendentemente che si tratti di medicinali equivalenti o medicinali di marca;

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

I controlli relativi alla qualità, effettuati attraverso le attività di ispezione presso i siti di produzione di medicinali e di materie prime, devono rispondere a standard definiti a livello europeo. Le ispezioni sono condotte dall' Ufficio Ispezioni GMP dell' 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).

---

<sup>1</sup> *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. Norme di Buona Fabbricazione (in lingua inglese Good Manufacturing Practice, GMP)*

Molti dei medicinali equivalenti in commercio in Italia sono stati autorizzati attraverso procedure di Mutuo Riconoscimento o Decentrate e quindi sottoposti alla valutazione e ai controlli di esperti di più agenzie regolatorie europee.

La qualità è quindi uno dei requisiti più importanti da valutare per un medicinale, essendo questa strettamente correlata anche ai requisiti di sicurezza (es. il profilo di impurezze, solventi residui o la sterilità per i medicinali iniettabili) e di efficacia (es. polimorfismo, diametro delle particelle, surdosaggi, contenuto del principio attivo).

I medicinali equivalenti non hanno necessariamente la medesima composizione in eccipienti, e spesso non sono formulati con lo stesso processo e la medesima tecnologia. Tuttavia, è necessario che l'azienda ne dimostri l'“equivalenza”.

***CHE COSA SONO GLI ECCIPIENTI E COME MAI POSSONO ESSERE DIVERSI NELLA FORMULAZIONE DEI MEDICINALI EQUIVALENTI?***

La normativa prevede che un medicinale equivalente possa contenere eccipienti diversi da quelli del medicinale “di marca”.

Gli eccipienti sono sostanze inerti e non hanno proprietà terapeutiche, la loro funzione è quella di rendere somministrabile un principio attivo, la componente del medicinale che svolge azione terapeutica.

Due medicinali bioequivalenti possono presentare differenze per la loro composizione in eccipienti con possibili ripercussioni in determinate categorie di pazienti. Ad esempio, la presenza di glucosio può avere ripercussioni in pazienti diabetici, la presenza di amido di grano in soggetti affetti da celiachia, la presenza di aspartame in pazienti affetti da fenilchetonuria. Questi aspetti vengono gestiti attraverso una corretta informazione sul Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e sul Foglio illustrativo seguendo quanto previsto dalla linea guida europea in relazione al paragrafo “Avvertenze speciali”: *Informazioni importanti su alcuni eccipienti del medicinale X*. Tale indispensabile informazione consente sia al medico che al paziente di fare ricorso all'impiego del medicinale equivalente con consapevolezza e tranquillità.

## ***La sicurezza dei medicinali 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 nella formulazione di un medicinale.

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

Questi test, detti anche prove pre-cliniche, 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 la sicurezza dei principi attivi (uno o più di uno) che lo compongono. Gli esperti dell'AIFA hanno il compito di valutare di volta in volta 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).

### ***QUALI SONO I CONTROLLI CHE L'AIFA ESEGUE SUI MEDICINALI EQUIVALENTI DOPO CHE QUESTI SONO ENTRATI IN COMMERCIO?***

Gli equivalenti sono sottoposti agli stessi controlli post marketing a cui sono sottoposti tutti i medicinali in commercio in Italia. Infatti, sia i medicinali equivalenti che quelli di marca sono monitorati anche dopo l'immissione sul mercato, sia a livello nazionale che a livello europeo, e vengono sottoposti a programmi di farmacovigilanza post-marketing pianificati ed attuati dalle Autorità Regolatorie.

I controlli di qualità post-marketing vengono effettuati sia a seguito di segnalazioni di potenziali difetti sia tramite il Programma di Controllo Annuale. Nello specifico, si tratta di eseguire controlli analitici, presso i laboratori dell'Istituto Superiore di Sanità, su medicinali prelevati dai NAS a campione tra quelli venduti in farmacia, al fine di verificare la conformità dei parametri di qualità

farmaceutica riportati nel dossier di registrazione (depositato in AIFA).

Il Programma di Controllo Annuale viene definito dall' AIFA, sentito il parere della Commissione Tecnico Scientifica, sulla base di criteri farmacologici, di qualità (precedenti segnalazioni di difetti del prodotto o riferibili all'officina di produzione), di sicurezza e di efficacia.

Le prove pre-cliniche, come è noto, comportano inevitabilmente il sacrificio di numerosi animali, proprio per questo la normativa farmaceutica comunitaria, ma anche quella della maggior parte dei Paesi del mondo, ha ritenuto non etica la ripetizione delle prove pre-cliniche già effettuate su una stessa sostanza ai fini registrativi, se già nota da anni. L'articolo 10 del DLgs 219/2006 dispone infatti che l'azienda farmaceutica non sia tenuta a fornire i risultati delle prove pre-cliniche se può dimostrare che il medicinale è un equivalente di un medicinale di riferimento autorizzato (o che è stato autorizzato da almeno otto anni in Italia o nella Comunità europea).

Nel caso dei medicinali equivalenti non si tratta infatti di un principio attivo nuovo ma di una sostanza ben conosciuta il cui uso clinico è risultato consolidato da numerosi anni di commercializzazione.

Per questo motivo, e solo alle condizioni sopra indicate, la parte relativa alla sicurezza di un medicinale equivalente non contiene una documentazione originale, bensì un rapporto bibliografico in cui confluiscono, nel corso degli anni, anche i dati ottenuti dalle attività di Farmacovigilanza. La valutazione consiste pertanto nell'analisi puntuale dei risultati degli studi pubblicati sui dati originali e acquisiti nel tempo per il medicinale di riferimento.

Va quindi considerato che un medicinale equivalente risulta più sicuro al suo ingresso in commercio perché può usufruire dei dati acquisiti durante i numerosi anni di commercializzazione (in genere più di dieci) del medicinale di riferimento. Per questo motivo, l'impiego clinico di un equivalente non è quasi mai associato all'insorgenza di reazioni avverse sconosciute, ma tende a riprodurre lo stesso profilo di sicurezza del medicinale originale, già noto e riportato dettagliatamente nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo.

In ogni caso, anche per i medicinali equivalenti il monitoraggio del rapporto beneficio/rischio viene fatto regolarmente con il rilevamento, tramite le segnalazioni raccolte dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza, di reazioni avverse o di mancata efficacia associate ai medicinali.

## ***L'efficacia dei medicinali equivalenti***

A differenza dei medicinali innovativi per cui sono richiesti studi clinici sul paziente per dimostrarne l'efficacia, il decreto legislativo 219/2006 prevede una procedura semplificata per la registrazione di un medicinale equivalente.

L'articolo 10 dispone infatti che il richiedente (azienda farmaceutica) non sia tenuto a fornire i risultati delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che il medicinale è un equivalente di un medicinale di riferimento che è autorizzato o che è stato autorizzato da almeno otto anni in Italia o nella Comunità Europea. A differenza della documentazione sulla sicurezza (sostituita da una relazione sulla letteratura scientifica pubblicata per il medicinale di riferimento), per quanto riguarda l'efficacia, la documentazione è costituita da uno studio di bioequivalenza.

### **IL CONCETTO DI BIOEQUIVALENZA (BE)**

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

La bioequivalenza tra due medicinali è, in sintesi, la dimostrazione dell'equivalenza terapeutica tra due formulazioni, essenzialmente simili, contenenti lo stesso principio attivo.

Due medicinali 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.

In pratica, il concetto di medicinale equivalente si basa sull'assunto che, in uno stesso soggetto, la variabilità dell'andamento temporale della concentrazione plasmatica di sostanza attiva non superi un certo intervallo di variabilità ritenuta compatibile con l'equivalenza terapeutica; questo comporta una equivalente concentrazione di sostanza attiva nel sito di azione e, pertanto, un effetto terapeutico equivalente.

Per poter autorizzare un medicinale equivalente si deve pertanto dimostrare un'adeguata qualità del medicinale e la sua bioequivalenza rispetto al medicinale originatore.

## UN ESEMPIO DI STUDIO DI BIOEQUIVALENZA

Come già detto, in base a quanto riportato dalle linee guida dell'EMA, due prodotti sono considerati bioequivalenti quando i loro profili concentrazione/tempo ottenuti in seguito alla stessa dose di medicinale assunto, sono così simili da non comportare differenze significative in termini di sicurezza e di efficacia.

Quando si assume un medicinale per via orale, ad esempio una compressa o una capsula, questa una volta deglutita va incontro a processi di disgregazione e dissoluzione a livello gastrico per poi essere assorbita a livello gastro-intestinale ed andare spesso incontro ad una serie di trasformazioni (metabolismo) prima di distribuirsi nel torrente ematico e raggiungere il sito dove eserciterà la sua azione terapeutica a livello di uno specifico recettore. Questo processo avviene in un arco di tempo che va da pochi minuti a numerose ore, in funzione di una serie complessa di fattori come le caratteristiche chimico fisiche del principio attivo, la sua dimensione particellare, la forma farmaceutica, la modalità di rilascio del principio attivo dalla formulazione (immediato o ritardato) ed altri ancora.

Se prendiamo un medicinale noto (di marca), di cui conosciamo la solubilità del principio attivo, il tempo di assorbimento, i livelli di concentrazione ematica che raggiunge nel tempo, il tempo necessario perché venga eliminato al 50% e poi totalmente, abbiamo una serie di parametri che possiamo utilizzare per fare un confronto delle caratteristiche con un altro medicinale a base dello stesso principio attivo, 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, vale a dire se sono bioequivalenti.

Uno studio di bioequivalenza consiste nel somministrare ad un numero statisticamente adeguato 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 (il nostro equivalente). I due medicinali sono somministrati al soggetto arruolato in due momenti intervallati tra loro da almeno una settimana (periodo di *wash-out*).

### **CHI VERIFICA L’AFFIDABILITA’ DEGLI STUDI DI BIOEQUIVALENZA?**

La qualità, e quindi l’affidabilità, degli studi di bioequivalenza è, naturalmente, oggetto di particolare attenzione da parte delle autorità regolatorie dei vari paesi.

In questo contesto, l’Ufficio Valutazione e Autorizzazione dell’AIFA segue un metodo valutativo che prevede una prima fase istruttoria in cui il valutatore, oltre a verificare la conformità dello studio alle linee guida di riferimento, controlla che i dati siano plausibili e che la documentazione non presenti incongruenze o risultati “strani”. Nella valutazione complessiva, inoltre, tiene conto delle caratteristiche biofarmaceutiche del medicinale oggetto dello studio e del suo indice terapeutico. Al termine di questa prima fase, nel caso ci siano dubbi sulla qualità dello studio di bioequivalenza, il valutatore coinvolge gli ispettori dell’Ufficio Attività Ispettive GCP e di Farmacovigilanza dell’ AIFA, che possono fornire un ulteriore contributo avendo criteri diversi e complementari rispetto a quelli del valutatore stesso. Il team verifica se lo studio o il Centro sono stati già ispezionati da altre autorità europee, se può essere richiesta ulteriore documentazione oltre a quella standard ed infine valuta se un’ispezione può effettivamente risolvere i dubbi. Se ritenuto utile e necessario, quindi, si procede all’ispezione.

Il numero minimo previsto di volontari per uno studio di bioequivalenza è di 12, sebbene per meri motivi statistici i risultati dello studio sono più affidabili con un numero di soggetti pari ad almeno 24; in alcuni casi, quando viene rilevata una grande variabilità tra i soggetti in studio, il numero può essere anche superiore a 40.

I volontari arruolati devono in genere avere un’età compresa tra i 18 e i 55 anni. Inoltre, lo studio deve essere condotto in doppio cieco, vale a dire né i volontari arruolati né l’operatore sanitario addetto alla somministrazione sanno quale dei due medicinali viene somministrato, il medicinale di riferimento o l’equivalente.

Subito prima della somministrazione viene prelevato un campione di sangue per confermare l’assenza di qualsiasi traccia di medicinale. Dopo la somministrazione, a intervalli di tempo prefissati, ogni volontario è sottoposto a prelievi di sangue seriali, sui quali verrà ricercato e quantificata la molecola del principio attivo, per un periodo minimo di 24 ore. Il medicinale viene misurato mediante strumenti molto sofisticati e precisi chiamati cromatografi.

Tale procedura viene esattamente ripetuta anche quando viene somministrato il secondo medicinale.

Una volta ottenute le serie di provette di sangue prelevate dai volontari, si procede alla determinazione:

***È VERO CHE L'EQUIVALENTE PUO' CONTENERE IL 20% DI PRINCIPIO ATTIVO IN MENO RISPETTO AL MEDICINALE DI MARCA?***

NO. Come già spiegato nel paragrafo riguardante la qualità, tutti i medicinali (anche gli equivalenti) possono essere autorizzati solo ed esclusivamente se il contenuto di principio attivo è compreso nell' intervallo 95%-105% del quantitativo nominale indicato in etichetta.

Il requisito di non superare una 'tolleranza' del 20%, di cui spesso si parla, non si riferisce né al contenuto in principio attivo del medicinale, né alla concentrazione nel plasma del principio attivo (biodisponibilità), bensì fa riferimento ad un concetto statistico-matematico, quello dell'intervallo di confidenza della stima di bioequivalenza.

La bioequivalenza viene stimata mettendo a confronto i parametri che caratterizzano la biodisponibilità (la concentrazione plasmatica massima del medicinale [Cmax]; il tempo al quale tale concentrazione viene raggiunta dopo la somministrazione del medicinale [Tmax]; l'area sotto la curva [AUC], che rappresenta l'andamento della concentrazione plasmatica nel tempo) e verificando che la media del rapporto tra tali parametri e le dispersioni attorno ad essa rientrano con una probabilità del 90% nel range di accettabilità (intervallo di confidenza) del +/- 20 %. Quindi, due medicinali sono considerati equivalenti quando dal confronto statistico risulta che la media del rapporto tra AUC e le dispersioni attorno ad essa rientrano, con una probabilità del 90%, in un intervallo di accettabilità (ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica) i cui limiti sono 0,80 – 1,25 (o nel range  $\pm 20\%$  se si fa riferimento alla differenza tra parametri normalizzata per il parametro della formula standard).

Occorre sottolineare che i procedimenti statistici utilizzati sono comuni a tutte le agenzie regolatorie internazionali e che tale intervallo non è né arbitrario né fissato da una legge italiana, ma è stato stabilito convenzionalmente a livello internazionale e ritenuto congruo, tenendo conto delle oscillazioni della biodisponibilità che possono presentarsi sia in uno stesso soggetto sottoposto alla somministrazione del medesimo medicinale in momenti diversi sia in soggetti diversi.

- della concentrazione massima del medicinale nel sangue ( $C_{max}$ );
- del tempo impiegato dal medicinale 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 medicinale raggiunti nel sangue ad ogni intervallo di prelievo. Dalla curva ottenuta viene calcolato un terzo parametro chiamato *Area sotto la Curva concentrazione/tempo* (AUC), che rappresenta la biodisponibilità del medicinale.

L'accertamento della bioequivalenza si effettua confrontando  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  ed AUC del medicinale test (il nostro equivalente) 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 introdurre errori sistematici nei risultati dello studio.

## IL COSTO DEI MEDICINALI EQUIVALENTI

I medicinali equivalenti hanno un prezzo inferiore di almeno il 20% rispetto ai medicinali di riferimento, come diretta conseguenza della scadenza del brevetto del principio attivo del medicinale innovativo.

Con il venir meno della protezione brevettuale decadono i diritti di proprietà intellettuale che un'azienda detiene sul proprio principio attivo; si tratta, di fatto, di una tutela concessa all'Azienda per consentirle di rientrare nei costi degli investimenti fatti in ricerca e sviluppo.

### **PERCHÉ UN GENERICO COSTA DI MENO?**

Le Aziende che producono medicinali equivalenti possono praticare prezzi molto più competitivi rispetto a quelle titolari del prodotto di marca, perché:

- non devono investire risorse nella ricerca sulla molecola (il principio attivo è noto);
- non devono condurre studi preclinici (vedi "La sicurezza dei medicinali equivalenti");
- non devono condurre studi clinici per dimostrare l'efficacia e la sicurezza del medicinale nell'uomo ( "L'efficacia dei medicinali equivalenti").

Scaduto il brevetto, chiunque sia in possesso dei mezzi tecnologici e delle strutture idonee, può riprodurre, fabbricare e vendere, previa autorizzazione dell'AIFA e avendone dimostrata l'essenziale similarità, un medicinale per il quale l'efficacia e la sicurezza sono ormai ben note e consolidate.

L'immissione in commercio di un medicinale equivalente costituisce anche un notevole vantaggio per il SSN, dal momento che le quote di denaro pubblico risparmiate per il rimborso dei medicinali generici possono essere rese disponibili per investire sui nuovi medicinali innovativi, che rappresentano oggi le nuove frontiere per curare patologie rare o croniche di cui al momento non sono disponibili strumenti terapeutici risolutivi.

### ***COSA SONO LE LISTE DI TRASPARENZA?***

La Lista di Trasparenza, ossia l'elenco dei medicinali equivalenti disponibili nel circuito distributivo del territorio italiano, è nata in seguito all'entrata in vigore dell'art. 7 del DL 18 settembre 2001, n. 347 che stabilisce la rimborsabilità da parte del SSN dei medicinali non coperti da brevetto. Questi medicinali sono stati inseriti in una lista compilata secondo criteri stabiliti dall'allora Commissione Unica del Medicinale (CUF), vale a dire:

- **medicinali (prodotti innovatori e loro "licenze") autorizzati da oltre 10 anni e non più coperte da brevetto;**
- **medicinali generici.**

Da allora, quando i medicinali equivalenti entrano in commercio, vengono contestualmente inseriti nella **Lista di Trasparenza AIFA** (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/liste-di-trasparenza-e-rimborsabilit%C3%A0>) pubblicata ed aggiornata mensilmente.

L'elenco contiene quei medicinali che hanno, rispetto al medicinale di riferimento, uguale composizione in principi attivi, forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali.

Per ogni categoria omogenea di medicinali presente nelle liste di trasparenza viene stabilito un prezzo massimo di riferimento, che rappresenta anche il limite di rimborso, per quella categoria di medicinali, da parte del SSN. Il significato della Lista di Trasparenza, oggi, è quello di far conoscere al pubblico non solo quali siano i medicinali equivalenti in commercio a base di ogni singolo principio

attivo ma, soprattutto, di informare in merito a quale sia il **prezzo di riferimento** stabilito, importante da conoscere perché corrispondente alla quota massima rimborsata dal SSN.

Storicamente la prima lista di trasparenza è stata emessa nel 2001, di seguito il link con la relativa GU [http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario;jsessionid=mUilC2CAQjqPgZm8osH83A .ntc-as3-guri2a?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2001-06-07&atto.codiceRedazionale=001A5774&elenco30giorni=false](http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario;jsessionid=mUilC2CAQjqPgZm8osH83A .ntc-as3-guri2a?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2001-06-07&atto.codiceRedazionale=001A5774&elenco30giorni=false)

Va comunque tenuto presente che, negli anni, i criteri di inclusione in Lista di Trasparenza sono via via cambiati in seguito ad una stratificazione delle norme che si sono succedute nel tempo.

Nel caso in cui il medico prescriva un medicinale brand, il SSN copre la spesa fino al prezzo massimo di riferimento definito e lascia la rimanente quota alla compartecipazione del paziente.

Se riprendiamo l'esempio già visto, troveremo pertanto che:

**MEDICINALI IN COMMERCIO contenenti come principio attivo: omeprazolo  
(tratto dalla Lista di Trasparenza aggiornata al 16 novembre 2015)**

MEDICINALE DI RIFERIMENTO (BRAND)	MEDICINALE EQUIVALENTE A	MEDICINALE EQUIVALENTE B
<b>OMEPRAZEN®</b> (Malesci S.p.A.) Omeprazolo = 10 milligrammi 14 Compresse <b>Prezzo 3,54 euro (Rimborso 3,09)</b>	<b>OMEPRAZOLO TEVA</b> (TEVA Italia Srl) Omeprazolo = 10 milligrammi 14 Compresse <b>Prezzo 3,22 euro (Rimborso 3,09)</b>	<b>OMEPRAZOLO ANGENERICO</b> (Angenerico S.p.A.) Omeprazolo = 10 milligrammi 14 Compresse <b>Prezzo 3,09 euro (Rimborso 3,09)</b>

La quota massima rimborsata dal SSN per l'acquisto di un medicinale costituito da 14 compresse da 10 mg a base di omeprazolo è di 3,09 euro, pertanto se il paziente chiede di avere il medicinale di marca (Omeprazen) deve pagare la differenza di 0,54 centesimi. Se opta per il medicinale equivalente A deve pagare 0,13 centesimi, mentre se chiede di avere il medicinale equivalente B non deve corrispondere alcuna somma.

**LA DIFFERENZA TRA IL PREZZO PIU' BASSO (DI RIFERIMENTO) E IL PREZZO DEL MEDICINALE PRESCRITTO DEVE ESSERE PAGATA DA TUTTI I CITTADINI?**

**Sì**, in base al comma 4 dell' art. 7 della Legge n. 405/2001, ad eccezione dei pensionati di guerra titolari di pensioni vitalizie.

**È POSSIBILE CHE CI SIANO DEROGHE NELLA GESTIONE LOCALE DEI MEDICINALI EQUIVALENTI RISPETTO A QUANTO PREVISTO DALLE INDICAZIONI NAZIONALI E SOPRA RIPORTATE?**

**Sì**, come recita l'articolo 7 della Legge n. 405/2001:

*“i medicinali non coperti da brevetto aventi uguale composizione in principi attivi, nonché forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali, sono rimborsati al farmacista dal Servizio Sanitario Nazionale fino alla concorrenza del prezzo più basso del corrispondente medicinale generico disponibile nel normale ciclo distributivo regionale, sulla base di apposite direttive definite dalla regione.”*

In sostanza, mentre la lista di trasparenza predisposta dall'AIFA ha significato indicativo, di orientamento a livello nazionale, sono poi le regioni e le province autonome, mediante apposite direttive, a definire la presenza o meno di determinati medicinali nel ciclo distributivo locale, compilando ciascuna una propria lista di trasparenza.