|  |  |
| --- | --- |
| nuovo-7**ORDINE DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI**  **DELLA PROVINCIA DI MASSA E CARRARA**  ────────  Piazza G. Matteotti, 4 Palazzo Vacchelli – 54033 **CARRARA**  Cod. Fisc. 87001490455  **telefono:** 0585/70373 – **fax:** 0585/70845  **e-mail:** [**info@ordinedeimedicims.org**](mailto:info@ordinedeimedicims.org) **web:** [**http://www.ordinedeimedicims.org**](http://www.ordinedeimedicims.org) |  |
|  |  |
|  |  |

**La prescrizione per principio attivo**

Il provvedimento del governo che impone la prescrizione per principio attivo ha provocato aspre discussioni e prese di posizione basate su argomentazioni spesso non condivisibili se non errate.

***Premessa numero 1:***

**L’aumento della quota di mercato dei generici/equivalenti derivante dalla prescrizione per principio attivo, implicherà una riduzione progressiva del loro prezzo e un risparmio per il sistema pubblico.**

La scadenza delle protezioni brevettuali permette la competizione fra medicinale originale (*branded*), generico/equivalente e fra generici in base al prezzo. Se il volume delle vendite di generico/equivalente aumenterà, i produttori potranno ribassare il prezzo, con riduzione della spesa farmaceutica a carico del SSN, che rimborserà a prezzi progressivamente più bassi fino al risparmio massimo possibile. Nel medio-lungo periodo si prevede un effetto consistente sulla spesa.

***Premessa numero 2:***

**La crescente scarsità di molecole realmente innovative rappresenta una formidabile occasione per preferire la prescrizione di molecole non più coperte da brevetto ma ancora dotate del migliore profilo di beneficio/rischi.**

L’introduzione in commercio di molecole in grado di offrire maggiori benefici in termini di riduzione della morbilità e della mortalità per tutte le cause e/o una tollerabilità migliore rispetto alle opzioni disponibili è molto basso (circa il 10% negli ultimi 10 anni), mentre è cresciuto il numero di prodotti con caratteristiche similari (“*me-too drugs*”) rispetto a quelli già esistenti. Per questo motivo, molti principi attivi conservano, anche dopo la scadenza della copertura brevettuale, un’efficacia terapeutica superiore e un più affidabile profilo di tollerabilità rispetto alla maggior parte delle nuove entità terapeutiche. Il trattamento del diabete, dell’ipertensione, dello scompenso cardiaco, delle iperlipidemie, delle artropatie degenerative, delle patologie da reflusso acido e di molte malattie infettive si avvale della disponibilità di generici/equivalenti a buon mercato che restano i farmaci più efficaci per queste indicazioni.

***Premessa numero 3:***

**I farmaci generici/equivalenti presentano *minime* *differenze* rispetto agli originatori *branded* che li rendono sostanzialmente equivalenti dal punto di vista terapeutico e quindi preferibili per il minor costo.**

Dato che non esistono metodi statistici per dimostrare l’uguaglianza di due prodotti, gli studi di bioequivalenza stimano le *differenze minime ammissibili* fra la formulazione da testare e l’originale. I due preparati sono definiti bioequivalenti quando la differenza tra le loro biodisponibilità rientra in un intervallo predefinito come "intervallo accettabile", convenzionalmente ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica. I dati delle agenzie regolatorie indicano che la maggior parte dei generici presenta uno scostamento dei parametri della biodisponibilità rispetto all’originale che oscilla fra il 6 e l’8%, ampiamente all’interno dei limiti di accettabilità previsti dalle Autorità Regolatorie (80 – 125%). Questa differenza, influenzata principalmente dalla variabilità biologica fra i soggetti che assumono il farmaco, è ininfluente sull’efficacia terapeutica e accettabile anche per i farmaci a ristretto margine terapeutico. Anche supponendo che un generico abbia una biodisponibilità (AUC) pari a +15% ed un secondo generico una biodisponibilità del –15%; entrambi sarebbero bioequivalenti rispetto allo standard che imitano, ma il passaggio dall’uno all’altro potrebbe apparire, a prima vista, come incompatibile con la sostanziale equivalenza terapeutica. La probabilità che un farmaco generico si trovi al limite superiore dell’intervallo di confidenza della biodisponibilità (125% dell’originatore) e un altro a quello inferiore (80% dell’originatore), ossia che si verifichi una differenza del 40% fra i due preparati, è minore dello 0.0025 cioè è pari a 1 caso ogni 400 raffronti. Tradotto in pratica, significa che, **se un paziente passasse ogni mese da un generico ad un altro dello stesso principio attivo, questa eventualità si verificherebbe una volta ogni 33 anni di trattamento continuato**!

***Premessa numero 4:***

**Per i farmaci generici sono applicate le stesse norme di buona fabbricazione previste per gli originatori, pertanto la loro qualità non è in discussione e non c’è nessun valido motivo per preferire gli originali o per passare alla prescrizione di me-too.**

L’industria farmaceutica difende i suoi prodotti fuori brevetto sostenendone la superiorità qualitativa rispetto ai generici/equivalenti per non perdere quote di mercato, ma la differenza di prezzo grava sul cittadino che paga di tasca propria. Come ribadito dall’AIFA, un medicinale generico/equivalente presenta gli stessi requisiti di qualità dell’originatore poichè è sottoposto a tutte le procedure previste dalle Norme di Buona Fabbricazione che devono essere applicate dall’approvvigionamento di materie prime fino al rilascio del singolo lotto prodotto. L’industria farmaceutica cerca, inoltre, di accreditare i *me-too* come “realmente” innovativi attraverso intensive attività di promozione per favorire lo spostamento delle prescrizioni verso queste molecole alla scadenza del brevetto degli originatori. L’analisi della spesa farmaceutica indica una certa propensione del medico a seguire gli orientamenti proposti dalla promozione industriale e segnala la sua sostanziale avversione per i generici e gli equivalenti. La sostituzione della prescrizione di un farmaco in scadenza di brevetto con un *me-too*, senza motivi fondati, comporta un aumento di spesa senza variazioni apprezzabili sui livelli di salute conseguibili nelle popolazioni. Va pertanto evitata.

***Premessa numero 5:***

**I farmaci generici contengono la stessa quantità in peso di principio attivodell’originatore ma gli eccipienti possono essere differenti; è necessario tener conto di questa peculiarità prima di effettuare la prescrizione, in relazione alle caratteristiche del singolo paziente.**

Gli eccipienti veicolano il principio attivo e conferiscono forma, consistenza, conservabilità e stabilità alla forma farmaceutica. Gli eccipienti influenzano la biodisponibilità e possono essere fonte di effetti indesiderati. I medicinali generici ***contengono la stessa quantità in peso di principio attivo*** dell’originatore, ***qualunque sia l’industria che lo ha prodotto***, mentre gli eccipienti e la tecnica di produzione possono essere differenti. Anche se le reazioni avverse agli eccipienti sono rare, il medico prescrittore, in relazione all’anamnesi farmacologica, a specifiche peculiarità cliniche, culturali e religiose del singolo paziente, deve tener conto di questi elementi per dettare una prescrizione appropriata.

***Premessa numero 6:***

**La questione della sostituibilità, per gli aspetti concernenti biodisponibilità ed efficacia terapeutica, non rappresenterebbe un problema per la salute pubblica.**

Sono stati segnalati molti casi di pazienti che non hanno avuto un controllo soddisfacente della loro patologia dopo che era stato cambiato il farmaco originatore con un generico, il medico ci fa molta attenzione, ma di solito non segnala lo stesso fenomeno se sta somministrando farmaco coperti da brevetto.

***Premessa numero 7:***

**Le differenze nell’aspetto esteriore dei prodotti e nel nome in occasione di passaggio da un prodotto all’altro, favorisce gli errori nell’assunzione corretta dei farmaci, specie negli anziani, con il rischio di sovradosaggio, di dosaggio insufficiente o di mancata assunzione.** Questi errori possono contribuire alla segnalazione fallace di mancato effetto terapeutico o di tossicità dei generici e **costituiscono un problema reale per la salute pubblica!**

***Premessa numero 8:***

**Ai soggetti con anamnesi positiva per reazioni allergiche a singoli eccipienti non deve essere somministrato alcun medicinale che li contenga, sia esso generico o originatore. Alcuni eccipienti devono essere evitati in coloro che presentano specifiche situazioni cliniche o per rispettare insindacabili motivazioni religiose o culturali.**

Fra gli eccipienti che possono causare reazioni allergiche sono da ricordare i parabeni, la tartrazina (E102), il metilidrossibenzoato (E218), il propilidrossibenzoato (E216), l’olio di arachidi non raffinato. Il lattosio può causare disturbi gastrointestinali nei soggetti intolleranti, il glutine nella celiachia, mentre l'aspartame, una fonte dell'aminoacido fenilalanina, rappresenta un problema per le persone affette da fenilchetonuria. L’alcool, usato come eccipiente, è controindicato nei pazienti in trattamento avversativo con disulfiram o con altri farmaci che possono scatenare fenomeni antabuse-simili (es metronidazolo). Il polipropilenglicole può causare eventi avversi se non viene eliminato in modo adeguato, come ad es., in caso di insufficienza renale e può interagire con disulfiram e metronidazolo. Prodotti contenenti saccarosio devono essere somministrati con attenzione ai pazienti diabetici. Inoltre **farmaci contenenti alcool (o gelatina di derivazione animale) possono essere rifiutati per motivi religiosi o culturali da alcuni pazienti.**

***Considerazione numero 1:***

**A parità di efficacia è preferibile proporre il prodotto medicinale che costa meno, in assenza di fondate controindicazioni. Questo principio non si applica solo in riferimento al sistema sanitario pubblico, ma anche in relazione al singolo paziente. E’ più corretto prescrivere al cittadino che paghi per intero il prezzo del medicinale o che corrisponda la differenza rispetto alla quota rimborsata dal sistema pubblico, a parità di efficacia, la soluzione più economica.**

***Considerazione numero 2:***

**L’attenzione da parte del medico prescrittore alla biodisponibilità e alla composizione degli eccipienti è molto recente ed è in parte indotta dalla ricerca non tanto di quanto rende essenzialmente simili generici/equivalenti e originatori, ma di quanto li fa “apparire” o “percepire” come differenti.**

Il medico è riluttante ad accettare che i suoi pazienti passino da un originale ad un generico/equivalente corrispondente, mentre di solito nulla eccepisce quando il passaggio avviene da un farmaco *branded* di una classe ad un altro della stessa classe, sebbene non sia disponibile quasi mai una dimostrazione comparativa ‘testa a testa’ della loro equivalenza terapeutica e non prenda visione degli eccipienti in esso contenuti. Questo risveglio di interesse riguardo aspetti in precedenza trascurati contribuisce ad una prescrizione più matura, ma non può essere usato strumentalmente.

***Proposta numero 1:***

**il medico, se valuta che la migliore soluzione terapeutica sia rappresentata da un farmaco non più coperto da brevetto, esegue la prescrizione del principio attivo integrandola di indicazioni derivate dalle caratteristiche del singolo caso.**

L’esclusione di un determinato eccipiente in un preciso paziente può essere motivata principalmente da:

1. reazione allergica a specifici eccipienti nell’anamnesi farmacologica, o a seguito di esposizione alle stesse sostanze presenti, ad esempio, negli alimenti o nei cosmetici;
2. presenza di patologia nei quali è controindicato o sconsigliato;
3. potenziali interazione farmacologiche;
4. motivi religiosi e/o culturali.

Essendo tassativa la prescrizione di formulazioni prive degli eccipienti selezionati in base ai criteri precedenti, il medico, previa acquisizione del consenso, disporrà le modalità per la trasmissione dell’informazione allertante ad altre figure mediche e non mediche che potrebbero prendersi cura della persona, darà tutte le istruzioni comportamentali necessarie all’individuo, e selezionerà, un prodotto medicinale idoneo.

***Proposta numero 2:***

Il medico dovrebbe disporre di agili **tavole sinottiche anche in formato elettronico pubblicate dalle Autorità regolatorie,**  o, in subordine, **da esse validate**, per facilitare il reperimento dei dati necessari a garantire l’appropriata prescrizione e la sicurezza del cittadino. Le tavole dovrebbero dare indicazioni su:

1. intercambiabilità fra generici/equivalenti;
2. indicazione degli eccipienti presenti nella formulazione, con particolare riferimento a quelli più allergizzanti o a rischio nei pazienti affetti da patologie note.

***Proposta pratica 1:***

La prescrizione potrà essere precisata indicando principio attivo e, di seguito, il prodotto che soddisfa le caratteristiche richieste, che il medico individuerà anche grazie alla disponibilità di informazioni derivabili dalle fonti definite nella proposta numero 2, precisando sinteticamente i motivi che hanno dettato quella scelta, anche in forma abbreviata. (es. A: allergia; C: celiachia; L: pazienti intolleranti al lattosio; F: pazienti affetti da fenilchetonuria; D: diabetici; R: motivi religiosi; C: motivi culturali).

In alternativa, il medico prescriverà il principio attivo, preciserà sinteticamente e in via abbreviata gli eccipienti da evitare e i motivi, e il farmacista, pienamente abilitato in questo dalle sue competenze professionali, provvederà a reperire il medicinale avente le caratteristiche precisate nella prescrizione.

***Conclusione e proposta pratica 2:***

L’impiego dei farmaci generici solleva molti problemi, solo alcuni dei quali sono reali, altri sono solo percepiti come tali, per il sospetto che non sia garantita la bioequivalenza e la sostituibilità, per le possibili differenze di alcuni eccipienti e per la possibile confusione che si può generare, specie negli anziani, di fronte a differenze nei nomi e nell’aspetto esteriore dei prodotti.

La rilevanza pratica delle differenze farmacocinetiche o riguardanti altri aspetti qualitative è incerta. Il servizio sanitario pubblico dovrebbe impiegare parte dei risparmi previsti nella progettazione ed attuazione di studi di farmacoepidemiologia, di studi di *outcome* comparativi e di metanalisi per monitorare l’impatto dei farmaci generici sulle popolazioni reali in termini di efficacia e di sicurezza, al fine di migliorare le conoscenze oggettive e le conseguenti ricadute pratiche sulle attività terapeutiche prescrittive. E’ necessario, infatti, uscire dal vicolo cieco dei casi aneddotici e dalle opinioni e disporre di più elementi di giudizio *evidence-based* per accedere ad una fase più matura che consenta di scegliere con maggiore consapevolezza, grazie alla più approfondita conoscenza scientifica, se sia preferibile, di volta in volta, prescrivere il generico o l’originatore.

**Dott. Carlo Manfredi**

Presidente Omceo

Massa Carrara