



Approvato nella seduta della CTRF del 03-04-2014

SOSTITUIBILITÀ DEI MEDICINALI EQUIVALENTI

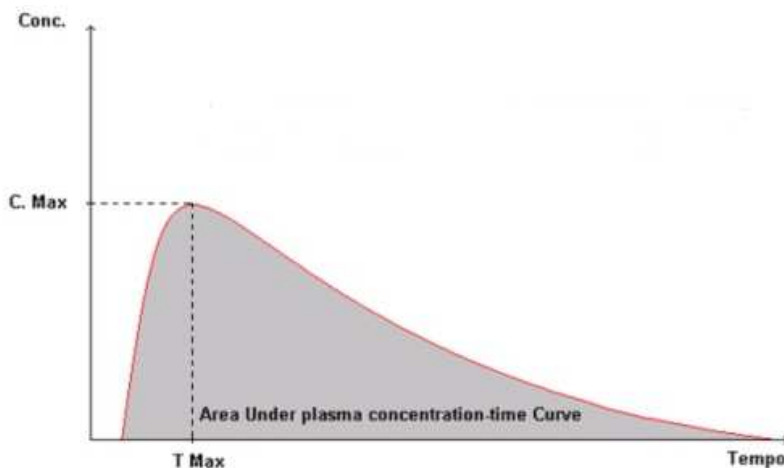
Bioequivalenza

Secondo il Decreto Legislativo n.219/2006, un medicinale equivalente è definito come “**medicinale che ha la stessa composizione quali-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**”¹.

Il medicinale equivalente, quindi, deve essere per legge bioequivalente alla specialità medicinale registrata. **Due prodotti si definiscono bioequivalenti se sono equivalenti farmaceutici (stessa quantità di principio attivo, stessa forma farmaceutica, standard di qualità identici o comparabili, seppur con possibile presenza di eccipienti differenti) e se le loro biodisponibilità dopo somministrazione nella stessa dose molare sono simili al punto che è improbabile che producano differenze rilevanti in termini di efficacia e di sicurezza**².

La **bioequivalenza** di un medicinale equivalente con il medicinale di riferimento o *branded* viene dimostrata attraverso studi di confronto di parametri farmacocinetici che caratterizzano la biodisponibilità: la massima concentrazione plasmatica del principio attivo (**C_{max}**), il tempo necessario al raggiungimento della stessa (**T_{max}**) e l'area sottesa alla curva C_{max}/tempo (**AUC**) (**Figura 1**). Con **biodisponibilità** si indica la quantità di principio attivo resa disponibile nel circolo sistemico e il tempo impiegato a raggiungere la concentrazione massima dopo la somministrazione del farmaco.

Figura 1: parametri farmacocinetici di bioequivalenza



Due formulazioni sono considerate bioequivalenti se i parametri farmacocinetici sono sovrapponibili con un margine di tolleranza del $\pm 20\%$ ovvero se la media dei rapporti tra AUC e C_{max} rientra nell'intervallo di confidenza 0,80-1,25. Il valore $\pm 20\%$, accettato a livello internazionale, è stato scelto perché i fenomeni biologici sono variabili: due unità posologiche dello stesso farmaco, somministrate a due differenti soggetti o in momenti diversi, generano curve di biodisponibilità differenti entro un range del $\pm 20\%$. **Pertanto, quando si parla di differenza del $\pm 20\%$ tra medicinale *branded* ed equivalente, non ci si riferisce alla quantità di principio attivo contenuta nella singola unità posologica** (ad esempio all'interno di una compressa), che deve essere la stessa per

Sezione Attuazione Programmazione Sanitaria

Settore Farmaceutico

Rio Novo, Dorsoduro 3493 – 30123 Venezia

e-mail: servizio.farmaceutico@regione.veneto.it

tel. 041. 2793412/1408 - fax 041. 2793468

PEC: protocollo.generale@pec.regione.veneto.it



Approvato nella seduta della CTRF del 03-04-2014

legge, **ma alla biodisponibilità delle due formulazioni**. Per i farmaci a ristretto indice terapeutico (ad esempio immunosoppressori, antiepilettici, antiaritmici), per i quali piccole variazioni di biodisponibilità possono indurre sensibili variazioni di efficacia e sicurezza, l'intervallo di confidenza per definire la bioequivalenza è più ristretto $(0,90-1,11)^3$.

Sostituibilità dei prodotti

I dati di sicurezza e di efficacia del farmaco equivalente sono mutuati dal medicinale di riferimento, una volta dimostrate la biodisponibilità e la bioequivalenza tra i due prodotti.

Il medicinale equivalente può essere quindi prescritto in alternativa al *branded* in assoluta sicurezza. La sostituzione dovrebbe, comunque, avvenire nel rispetto della continuità terapeutica, soprattutto in alcune tipologie di pazienti quali gli anziani, i pazienti fragili e/o in politerapia cronica o in caso di prescrizione di medicinali a ristretto indice terapeutico⁴. In questi casi è importante garantire al paziente la continuità terapeutica con il medicinale già in uso, equivalente o *branded*, riportando in ricetta la dicitura "non sostituibile", così da evitare la sostituibilità da parte del farmacista. Si ricorda infatti che, ai sensi della Legge 27/2012, il farmacista, in assenza dell'indicazione della non sostituibilità del medicinale apposta sulla ricetta dal medico, dopo aver informato il paziente e fatta salva la diversa volontà di quest'ultimo, è tenuto a dispensare il medicinale prescritto, se questo ha il prezzo più basso fra i medicinali equivalenti disponibili (*branded* o con denominazione generica), mentre se il prezzo del medicinale prescritto è superiore a quello di altri equivalenti, il farmacista è tenuto a dispensare il medicinale equivalente avente il prezzo più basso fra tutti gli equivalenti disponibili^{5,6}.

Si ricorda, infine, che la Legge 221/2012 dispone che il medico che cura un paziente per la prima volta, per una patologia cronica, ovvero per un nuovo episodio di patologia non cronica, per il cui trattamento sono disponibili più medicinali equivalenti, indichi nella ricetta SSN la denominazione del principio attivo contenuto nel farmaco. Il medico può, inoltre, indicare la denominazione di uno specifico medicinale a base dello stesso principio attivo accompagnato dalla denominazione di quest'ultimo. L'indicazione dello specifico medicinale è vincolante per il farmacista solo nel caso in cui nella ricetta sia inserita la clausola di non sostituibilità, obbligatoriamente accompagnata da una sintetica motivazione o quando il medicinale indicato abbia un prezzo pari a quello di rimborso, fatta salva la diversa volontà del paziente^{7,8}.

Differenze di costo

I medicinali equivalenti vengono immessi in commercio con una riduzione di prezzo del 40-45% rispetto al medicinale di riferimento. Tale risparmio non è legato al processo produttivo del farmaco, che deve rispettare gli stessi standard di qualità degli analoghi *branded*, bensì ai ridotti costi di sperimentazione pre-registrativa.

La scadenza brevettuale e la commercializzazione di medicinali equivalenti a prezzo ridotto hanno permesso negli anni al SSN di liberare risorse da riallocare per garantire l'accesso ai medicinali innovativi a più alto costo. Pertanto, **la prescrizione di farmaci equivalenti deve rappresentare non solo una scelta di tipo economico, ma soprattutto di tipo etico, nell'interesse della sostenibilità del SSN.**

Sezione Attuazione Programmazione Sanitaria

Settore Farmaceutico

Rio Novo, Dorsoduro 3493 – 30123 Venezia

tel. 041. 2793412/1408 - fax 041. 2793468

e-mail: servizio.farmaceutico@regione.veneto.it

PEC: protocollo.generale@pec.regione.veneto.it



Approvato nella seduta della CTRF del 03-04-2014

Utilizzo di medicinali equivalenti nella Regione Veneto

Nell'anno 2013 nella Regione Veneto il consumo di medicinali equivalenti (*branded* o con denominazione generica) ha rappresentato il 67,6% delle confezioni erogate in regime di assistenza farmaceutica territoriale convenzionata rispetto al 64,8% del 2012 (tabella 1).

La spesa netta per tali medicinali è aumentata del 4,2% e rappresenta il 41,6% della spesa netta convenzionata totale rispetto al 38,2% del 2012, con un massimo nell'Azienda ULSS di Legnago e un minimo nell'Azienda ULSS di Treviso (tabella 1).

Tra i primi 15 principi attivi a brevetto scaduto a maggiore impatto di spesa nella Regione Veneto, 4 sono inibitori di pompa protonica (lansoprazolo, pantoprazolo, esomeprazolo ed omeprazolo compaiono rispettivamente al primo, secondo, quarto e quindicesimo posto nella lista) e rappresentano circa il 7% della spesa netta convenzionata totale (tabella 2).

Tabella 1: prescrizione farmaceutica territoriale convenzionata di medicinali equivalenti nelle Aziende ULSS del Veneto

Azienda ULSS	spesa netta		% sul totale della spesa	confezioni		% sul totale confezioni
	anno 2013	var% vs 2012	anno 2013	anno 2013	var% vs 2012	anno 2013
Az ULSS 1	6.993.569	3,3	39,2	1.441.836	4,8	66,8
Az ULSS 2	4.758.888	5,7	42,7	1.056.434	5,7	70,0
Az ULSS 3	9.131.161	4,7	42,7	1.932.460	6,1	68,1
Az ULSS 4	9.132.493	5,7	44,5	2.002.161	5,6	69,2
Az ULSS 5	8.878.196	5,2	40,9	1.899.786	6,2	67,2
Az ULSS 6	15.405.113	4,3	40,1	3.393.664	5,6	65,8
Az ULSS 7	10.620.729	4,5	40,1	2.223.799	4,5	66,8
Az ULSS 8	11.580.121	4,2	38,2	2.434.818	5,3	66,7
Az ULSS 9	18.616.076	3,9	37,7	4.101.388	5,8	65,5
Az ULSS 10	11.728.248	4,7	39,1	2.561.028	6,0	65,9
Az ULSS 12	16.527.636	3,3	41,1	3.647.480	4,6	67,2
Az ULSS 13	13.930.117	5,0	40,8	3.066.632	6,0	67,3
Az ULSS 14	4.083.630	2,2	43,9	911.939	3,9	69,2
Az ULSS 15	12.456.694	2,8	43,0	2.708.568	4,7	68,3
Az ULSS 16	25.250.487	3,0	40,8	5.348.507	4,9	66,2
Az ULSS 17	10.214.029	1,9	42,5	2.196.732	3,2	67,6
Az ULSS 18	10.332.696	2,7	42,0	2.285.507	4,3	67,8
Az ULSS 19	4.563.935	4,2	45,7	980.681	4,5	70,0
Az ULSS 20	26.202.026	5,4	45,1	5.740.140	5,3	69,7
Az ULSS 21	8.723.500	4,2	46,5	1.915.268	4,5	70,6
Az ULSS 22	14.367.587	6,6	44,0	3.228.093	6,4	69,9
REGIONE	253.496.932	4,2	41,6	55.076.921	5,2	67,6

Sezione Attuazione Programmazione Sanitaria

Settore Farmaceutico

Rio Novo, Dorsoduro 3493 – 30123 Venezia
e-mail: servizio.farmaceutico@regione.veneto.it

tel. 041. 2793412/1408 - fax 041. 2793468
PEC: protocollo.generale@pec.regione.veneto.it



Approvato nella seduta della CTRF del 03-04-2014

Tabella 2: primi 15 principi attivi a brevetto scaduto a maggiore impatto di spesa nella Regione Veneto - anno 2013

ATC	principio attivo	spesa netta	% sulla spesa netta tot convenzionata
A02BC03	LANSOPRAZOLO	16.668.843	2,7%
A02BC02	PANTOPRAZOLO	11.638.390	1,9%
C10AA05	ATORVASTATINA	9.504.856	1,6%
A02BC05	ESOMEPRAZOLO	8.052.147	1,3%
C09AA05	RAMIPRIL	7.665.569	1,3%
C10AA01	SIMVASTATINA	7.215.118	1,2%
C09DA04	IRBESARTAN E DIURETICI	7.072.401	1,2%
J01CR02	AMOXICILLINA ED INIBITORI ENZIMATICI	6.877.866	1,1%
A07EC02	MESALAZINA	5.644.582	0,9%
S01ED51	TIMOLOLO, ASSOCIAZIONI	5.377.486	0,9%
C02CA04	DOXAZOSIN	5.206.202	0,9%
C09CA07	TELMISARTAN	5.170.229	0,8%
C08CA01	AMLODIPINA	5.064.881	0,8%
A11CC05	COLECALCIFEROLO	4.734.023	0,8%
A02BC01	OMEPRAZOLO	4.651.697	0,8%

Bibliografia

1. Decreto Legislativo n.219 del 24.04.2006
2. EMA - Guideline on the investigation of bioequivalence
3. BIF XV n.3 2008
4. Rev Prescrive 2013; 33 (361): 854-61.
5. Legge n. 27 del 24.03.2012 di conversione del D.L. 24.01.2012 n.1
6. Nota Regione Veneto prot. n.180645 del 17.04.2012
7. Legge n. 221 del 17.12.2012 di conversione del D.L. 18.10.2012 n.179
8. Nota Regione Veneto prot. n.61068 del 07.02.2013

Sezione Attuazione Programmazione Sanitaria
Settore Farmaceutico

Rio Novo, Dorsoduro 3493 – 30123 Venezia tel. 041. 2793412/1408 - fax 041. 2793468
e-mail: servizio.farmaceutico@regione.veneto.it PEC: protocollo.generale@pec.regione.veneto.it