

I medicinali equivalenti

L Cordella, N Realdon, F Schievenin e la Redazione di Dialogo sui Farmaci



I medicinali equivalenti

L Cordella, N Realdon, F Schievenin e la Redazione di Dialogo sui Farmaci

Premessa	2
-----------------------	----------

Il mercato dei medicinali equivalenti in Italia e in Europa	3
--------------------------------------------------------------------------	----------

La qualità dei farmaci equivalenti.....	4
La bioequivalenza	4
Controlli di qualità.....	5
Materie prime.....	5
Prodotti finiti.....	6
Controlli post marketing	7

La lista di trasparenza.....	7
L'utilizzo degli equivalenti	7

Limiti all'utilizzo dei medicinali equivalenti.....	8
La sostituibilità	8
Il Decreto extrasconti	9
Le indicazioni terapeutiche	10
Alcune strategie limitanti l'uso dei generici	11
Come incentivare l'impiego dei medicinali generici	11
La strategia americana : l'Orange Book	12

I medicinali biosimilari.....	12
--------------------------------------	-----------

Bibliografia	14
---------------------------	-----------

I medicinali equivalenti

Premessa

I medicinali generici (o equivalenti) sono stati introdotti in Italia con la Legge Finanziaria del 1996¹; in seguito, la Legge 425/1996 ha ampliato e rielaborato il concetto di 'generico' pervenendo alla definizione: "medicinale a base di uno o più principi attivi, prodotti industrialmente, non protetti da brevetto o dal certificato protettivo complementare identificati dalla denominazione comune internazionale (DCI) del principio attivo o, in mancanza di questa, dalla denominazione scientifica del medicinale, seguita dal nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, che siano bioequivalenti rispetto a una specialità medicinale già autorizzata con la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche"².

La rimborsabilità dei medicinali equivalenti da parte del SSN sulla base di un **prezzo di riferimento** (come prezzo massimo di rimborso) è stata sancita dalla Legge Finanziaria del 2001 nella quale viene definito che "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 a concorrenza del prezzo medio ponderato dei medicinali aventi prezzo non superiore a quello massimo attribuibile al generico secondo la legislazione vigente"³.

Successivamente, la Legge 405/2001 ha ridefinito il prezzo di riferimento sottolineando che "i medicinali non coperti da brevetto [...] 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"⁴.

Tale legge è stata poi modificata dalla Legge 178/2002 che ha esteso a tutti i farmaci non coperti da brevetto, sia di marca che non, il prezzo di riferimento a quello più basso⁵. Da allora l'**AIFA pubblica mensilmente la lista di trasparenza**

box 1

Glossario

Medicinale originatore: medicinale al quale si fa riferimento per lo sviluppo di un medicinale generico; in linea di principio (ma non necessariamente), quello che per primo ha ottenuto il brevetto. È caratterizzato da un nome di fantasia appartenente quindi ai medicinali anche definiti come *branded*.

Medicinale generico: medicinale identificato dalla denominazione comune internazionale (DCI) del principio attivo seguita dal nome del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) bioequivalente a un medicinale già autorizzato con la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche. Sono anche definiti puri o *unbranded*.

Medicinale equivalente: è un medicinale non più coperto da brevetto o da certificato protettivo supplementare (SPC) (*off-patent*), indipendentemente dal fatto che sia originatore, copia autorizzata *ante* 1996 o generico. Tra questi si trovano sia medicinali *branded* che *unbranded*.

Equivalenza farmaceutica: due prodotti medicinali sono farmaceuticamente equivalenti se contengono la stessa quantità dello stesso principio attivo nel medesimo dosaggio. Due equivalenti farmaceutici non sono necessariamente equivalenti dal punto di vista terapeutico.

Equivalenza terapeutica: un prodotto medicinale è terapeuticamente equivalente ad un altro se contiene lo stesso principio attivo e **mostra la stessa efficacia e sicurezza d'impiego** di quel prodotto, la cui efficacia e sicurezza sono già state dimostrate.

Biodisponibilità: con tale termine si intende l'entità e la velocità con le quali il principio attivo è rilasciato da una forma farmaceutica ed è reso disponibile nella circolazione sistemica.

Bioequivalenza: è l'equivalenza della biodisponibilità del principio attivo da due formulazioni.

aggiornata dei medicinali inseriti nell'elenco dei farmaci equivalenti con i relativi prezzi di riferimento.

Il Decreto Legislativo n. 219/06 stabilisce la definizione più recente di medicinale equivalente: "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. I vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati la stessa sostanza attiva se non presentano, in base alle informazioni supplementari fornite dal richiedente, differenze significative, né delle proprietà relative alla sicurezza, né di quelle relative all'efficacia"⁶.

Infine, la Legge 122/2010 ha stabilito che a partire dal 2011, il prezzo massimo di rimborso (prezzo di riferimento) per confezione (a parità di principio attivo, dosaggio, forma farmaceutica, modalità di rilascio e unità posologiche) verrà ristabilito dall'AIFA in seguito ad una ricognizione dei prezzi vigenti nei Paesi dell'Unione Europea allo scopo di realizzare un risparmio di spesa non inferiore a 600 milioni di € annui che restano nelle disponibilità regionali.

La dispensazione, da parte dei farmacisti, di medicinali aventi le medesime caratteristiche e prezzo di vendita al pubblico più alto di quello di rimborso è possibile previa corresponsione da parte dell'assistito della differenza tra il prezzo di vendita e quello di rimborso⁷.

Sulla base di questa definizione i medicinali equivalenti sono rappresentati sia da farmaci che hanno perso il brevetto, caratterizzati da un nome di fantasia (*branded*), che da farmaci generici puri identificati dalla denominazione comune internazionale (DCI) del principio attivo seguita dal nome del titolare dell'AIC (*unbranded*) (**box 1**).

I medicinali generici sono farmaci sicuri e efficaci, disponibili ad un prezzo dal 20 all'80% inferiore rispetto a quello dei farmaci originatori. Con l'introduzione del prezzo di riferimento, le aziende produttrici dei farmaci originatori sono state indotte a diminuirne il prezzo, generando complessivamente risparmi che possono essere investiti sui farmaci innovativi e contribuendo alla sostenibilità dei Sistemi Sanitari⁸.

Il mercato dei medicinali equivalenti in Italia e in Europa

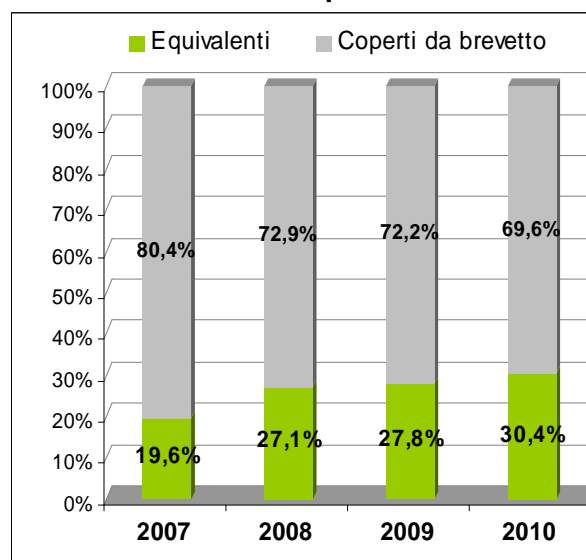
Il mercato dei medicinali equivalenti non ha lo stesso grado di sviluppo nei vari Paesi europei e ciò è dovuto alle diverse politiche adottate.

Per incentivare l'impiego dei medicinali equivalenti sono necessarie misure che incidano sull'offerta (prezzo, rimborsabilità) e sulla domanda (incentivi diretti o indiretti a prescrittori, farmacisti e pazienti), tra loro coerenti e in forte sinergia⁹.

In Italia la percentuale di utilizzo dei medicinali equivalenti rispetto al totale della spesa farmaceutica è inferiore rispetto ad altri Paesi caratterizzati da un mercato degli equivalenti più "maturo", come ad esempio gli USA dove questi farmaci stanno per raggiungere l'80% in volumi e il 20% della spesa generata¹⁰.

Negli ultimi anni l'utilizzo dei generici in Italia è in progressivo aumento: nel 2009 hanno rappresentato circa il 28% della spesa ed il 47% dei volumi DDD^a (**grafico 1**).

grafico 1
L'utilizzo dei farmaci equivalenti in Italia



^a **DDD** (Defined Daily Dose – Dose Definita Giornaliera): dose di mantenimento per giorno di terapia, in soggetti adulti, relativamente all'indicazione terapeutica principale della sostanza (si tratta di una unità standard e non della dose raccomandata per il singolo paziente)¹³.

La distribuzione tra *branded* e *unbranded* all'interno dei farmaci *off-patent* è però fortemente spostata verso i *branded* che nel 2010 hanno rappresentato il 72% (**grafico 2**)¹¹⁻¹³.

Il **grafico 3** mostra l'andamento dei consumi in termini di DDD/1.000 abitanti/die e di spesa degli inibitori di pompa (PPI) dal 2006 al 2010. Tale classe terapeutica, nella quale ad oggi tre principi attivi sono disponibili come generici (lansoprazolo, omeprazolo e pantoprazolo), ha mostrato un incremento delle DDD/1.000 abitanti/die del 72,19% ed una riduzione del 14,27% per quanto riguarda la spesa, resa possibile dai farmaci a brevetto scaduto¹¹⁻¹³.

grafico 2
Distribuzione branded/unbranded

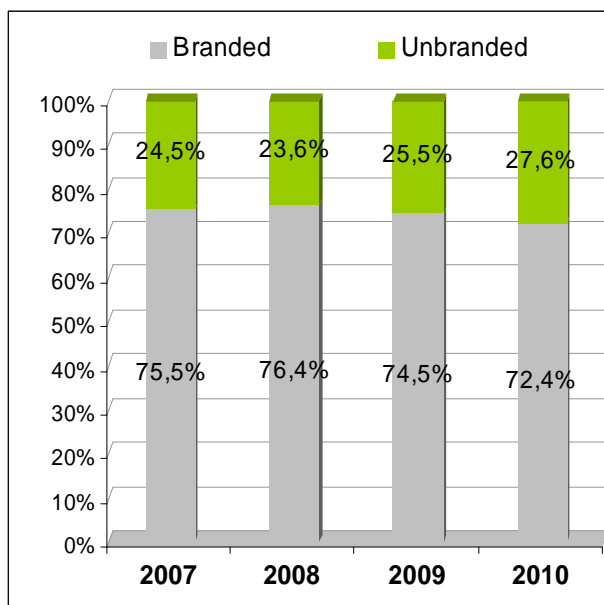
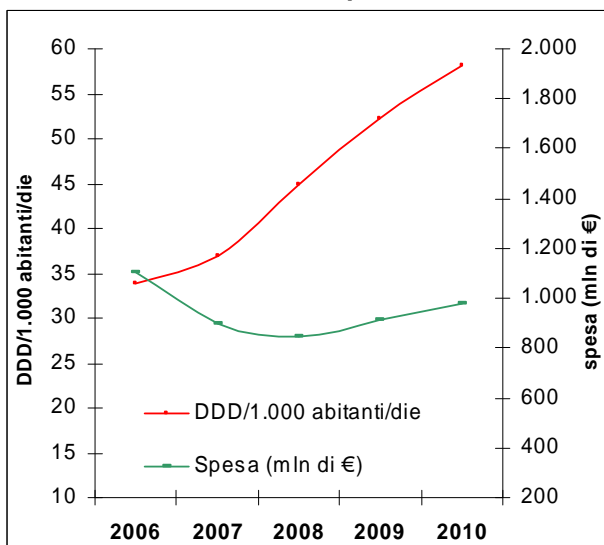


grafico 3
DDD/1.000 abitanti/die e spesa dei PPI



La qualità dei farmaci equivalenti

La bioequivalenza

La bioequivalenza fra generico (*Test*) e originatore (*Riferimento*) viene valutata attraverso **studi di bioequivalenza** che hanno l'obiettivo di dimostrare che le differenze di biodisponibilità, osservabili sperimentalmente tra due prodotti essenzialmente simili, non siano maggiori o minori di un intervallo prestabilito ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica.

Gli studi di bioequivalenza sono studi clinici randomizzati e controllati (RCT), generalmente cross-over in dose singola. Con tale disegno sperimentale i soggetti, che rappresentano un campione casuale della popolazione di interesse, ricevono le due formulazioni in periodi successivi. Il farmaco viene somministrato ad un minimo di 12 volontari sani di età compresa tra i 18 e i 55 anni; nel caso in cui i rischi per i volontari sani siano elevati, gli studi vengono condotti sui pazienti.

Si effettuano prelievi ematici successivi per determinare i parametri farmacocinetici:

- **C_{max}** (concentrazione plasmatica massima);
- **T_{max}** (tempo al quale si raggiunge la C_{max});
- **AUC** (area sotto la curva che rappresenta l'andamento della concentrazione plasmatica nel tempo, proporzionale alla quantità di farmaco assorbita). Si stabilisce che gli intervalli di confidenza del 90% (IC 90%) dei quozienti della media delle AUC e delle C_{max} del riferimento e del generico rientrino nel limite prefissato del +/-20%, che equivale ad un limite da 0,8 a 1,25 in scala logaritmica. L'intervallo 0,80 – 1,25 esprime la variabilità della risposta farmacocinetica che è caratteristica intrinseca del farmaco, normalmente simile tra Test e Riferimento¹⁴.

Due farmaci con biodisponibilità simile generano due curve concentrazione/tempo simili a quelle della **figura 1a**.

Il valore del quoziente di C_{max} e AUC in questo caso è prossimo a 1 e l'intervallo di confidenza è stretto perché c'è poca variabilità nelle misure, infatti è compreso tra i limiti 0,8 - 1,25 (**figura 1b**).

La **figura 2** riporta invece due esempi di non accettabilità dello studio di bioequivalenza¹⁵.

figura 1a

Bioequivalenza: curve concentrazione/tempo¹⁵

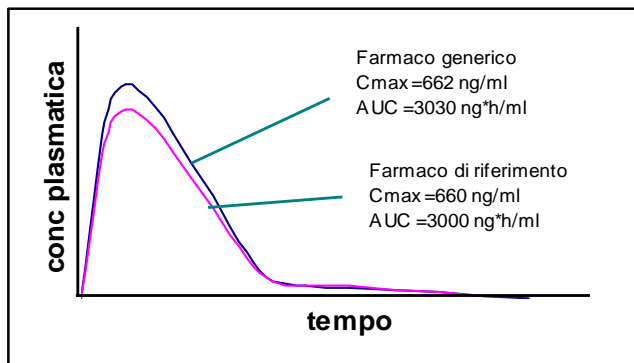


figura 1b

Bioequivalenza dimostrata

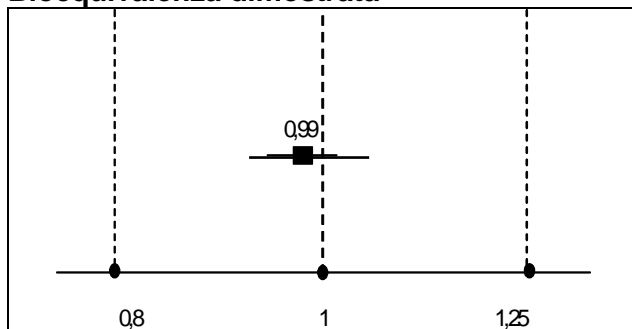
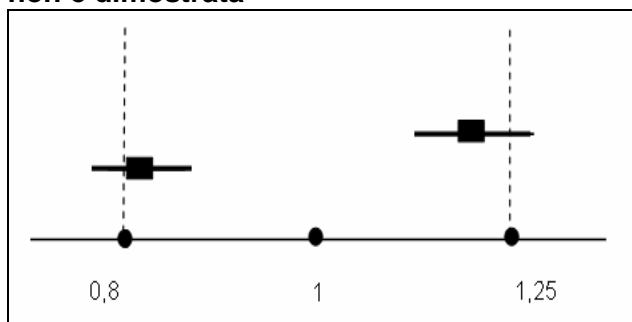


figura 2

Due esempi di farmaci la cui bioequivalenza non è dimostrata¹⁵



Per alcuni farmaci con indice terapeutico ristretto (come digossina, litio, fenitoina, teofillina, warfarin, levotiroxina, ciclosporina, amiodarone) esiste il rischio di una differenza clinicamente rilevante di efficacia e sicurezza anche quando gli intervalli di confidenza dei rapporti dei parametri farmacocinetici sono compresi tra 0,80 e 1,25. Per questi farmaci l'intervallo di confidenza da rispettare per definire la bioequivalenza è più

ristretto (0,90-1,11). Per altri medicinali invece (come propafenone e verapamil), caratterizzati da una variabilità intra-individuale superiore al 30% in termini di parametri farmacocinetici, l'intervallo considerato è più allargato (0,75-1,33 o anche 0,70-1,43)^{14,16,17}.

Il richiedente dell'AIC di un medicinale generico può non presentare studi di biodisponibilità se è in grado di provare che il medicinale generico soddisfa i criteri definiti nelle appropriate linee guida (**tabella 1**)¹⁶.

In definitiva, l'esenzione dall'obbligo degli studi di bioequivalenza in vivo è possibile se l'equivalenza del comportamento in vivo può essere giustificata da soddisfacenti dati in vitro. Il Sistema di Classificazione Biofarmaceutico (BCS) consente di stabilire la bioequivalenza di composti altamente solubili e permeabili classificandoli in base alla loro solubilità e permeabilità, senza la necessità di studi in vivo. Sono esentate dagli studi di bioequivalenza:

- i principi attivi molto solubili, il cui assorbimento nell'uomo è noto, e con range terapeutico non critico;
- le forme farmaceutiche solide a rilascio immediato che sono equivalenti farmaceutici, indicate per la somministrazione orale e con azione sistemica¹⁶;

Controlli di qualità

La qualità dei medicinali equivalenti viene assicurata attraverso una serie di controlli che si estende dalla **fase pre-marketing** (ispezioni ai siti di produzione, verifica della documentazione a sostegno della domanda di AIC, ispezioni di buona pratica clinica presso i centri di sperimentazione clinica) alla **fase post-marketing** (farmacovigilanza, programma annuale di controllo condotto dall'AIFA e dal ISS)¹⁸.

Materie prime

Nel 2003 l'AIFA ha istituito l'**Unità Ispezioni Materie Prime** con lo scopo di controllare le aziende produttrici di principi attivi. Da un punto di vista ispettivo i controlli effettuati sulle materie prime per produzioni coperte da brevetto e a brevetto scaduto sono gli stessi.

Gli aspetti valutati in sede ispettiva sono: il rispetto delle specifiche approvate in sede di AIC; l'assenza di fonti di contaminazione; l'effettuazione degli idonei controlli analitici sui materiali di partenza; la valutazione delle modalità di esecuzione delle operazioni di produzione, l'idoneità di locali e attrezzature; il sistema di assicurazione della qualità messo in atto dall'azienda.

Il ruolo degli ispettori AIFA è quello di evidenziare carenze strutturali/impiantistiche, documentali e di qualità, al fine di tutelare la salute pubblica. Le aziende sono quindi chiamate ad ottemperare alla risoluzione delle "non conformità" evidenziate, sanandole.

Secondo dati AIFA del 2008, in Italia le aziende, , che producono materie prime sono 142. I maggiori produttori di materie prime sono la Cina (30%; crescita annua 20%), l'Italia (19%; crescita annua 2%), l'India (13%; crescita annua 18%) e la Spagna (7,4%). Vista l'alta percentuale di principi attivi prodotti da Paesi emergenti che vengono importati sul territorio italiano, l'AIFA ha iniziato ad ispezionare anche tali produttori¹⁹.

Prodotti finiti

La verifica ispettiva sul prodotto finito consiste nella valutazione sul luogo della conformità ai principi delle Norme di Buona Fabbricazione (Good Manufacturing Practice – GMP) vigenti nell'Unione Europea che costituiscono quella parte della assicurazione della qualità che assicura che i prodotti siano fabbricati e controllati in modo da soddisfare gli standard di qualità appropriati all'uso cui sono destinati, risultino conformi alle prescrizioni dell'autorizzazione alla commercializzazione e non espongano i pazienti a rischi derivanti da prodotti di qualità, sicurezza ed efficacia inadeguate. Il sistema di qualità deve essere in grado di assicurare la riproducibilità del prodotto e del processo, non solo nella routine ma anche in situazioni di emergenza. Una criticità del processo ispettivo è rappresentata dalla crescente complessità dei processi di produzione che richiede diverse tipologie di verifica ispettiva e una continua formazione degli ispettori. Le tipologie di ispezione sono 3: **ispezione generale** che riguarda tutti gli aspetti della GMP (viene effettuata prima dell'autorizzazione dell'officina di produzione e periodicamente come conferma dell'autorizzazione); **re-ispezioni** volte a

controllare le azioni correttive richieste durante un'ispezione precedente; **ispezioni mirate** a un prodotto o relative a un processo²⁰.

tabella 1^{14,16}

Quando è necessario uno studio di bioequivalenza?

SI
<ul style="list-style-type: none"> • Differenti sali/esteri/eteri/isomeri/associazioni di isomeri/complessi o derivati di una sostanza attiva
<ul style="list-style-type: none"> • Combinazioni fisse
<ul style="list-style-type: none"> • Formulazioni a rilascio modificato
NO
<ul style="list-style-type: none"> • Formulazioni orali a rilascio immediato di farmaci ad azione sistemica (cpr/cps/os sosp) <p>Eccetto sostanze poco solubili, sostanze con intervallo terapeutico critico, formulazioni sublinguali, buccali, orodispersibili o a rilascio modificato</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Formulazioni non orali e non parenterali a rilascio immediato di farmaci ad azione sistemica (es. formulazioni rettali) <p>Per soluzioni contenenti la stessa concentrazione di principio attivo del medicinale di riferimento e la stessa composizione quali-quantitativa in termini di eccipienti</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Soluzioni orali <p>Per soluzioni acquose, contenenti la stessa concentrazione di principio attivo del medicinale di riferimento ed eccipienti che non influenzano il transito GI, l'assorbimento, la solubilità, o la stabilità in vivo del principio attivo</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Soluzioni parenterali <p>Per soluzioni acquose da somministrare ev contenenti lo stesso principio attivo del medicinale di riferimento e con eccipienti, pH ed osmolarità uguali o paragonabili; per soluzioni da somministrare im o sc contenenti lo stesso principio attivo, lo stesso solvente e gli stessi eccipienti(del medicinale di riferimento)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Gas da inalazione
<ul style="list-style-type: none"> • Prodotti ad azione locale applicati localmente

Controlli post marketing

I controlli post-marketing sui medicinali generici vengono effettuati, come per tutti gli altri medicinali, sia a seguito di segnalazioni di potenziali difetti sia attraverso un **Programma annuale di Controllo** che viene effettuato dall'ISS²¹.

Nel 2004 sono stati controllati 15 prodotti medicinali generici. Negli anni successivi il numero di prodotti controllati è aumentato: 52 nel 2006 e 69 nel 2007. In aggiunta agli interventi adottati a livello nazionale, che possono consistere per esempio nel richiamo del lotto oggetto della segnalazione accompagnato da una ispezione da parte dell'AIFA, vengono messe in atto le **misure del Sistema di Allerta Rapido europeo** che prevede azioni differenti in relazione alla gravità del difetto.

I difetti sono suddivisi in tre classi dai più pericolosi (classe I) a quelli che non comportano un rischio significativo (classe III)²¹.

'lista di trasparenza'⁶.

Nell'ambito dei medicinali equivalenti inclusi in tale lista, il SSN è tenuto a rimborsare un importo pari al prezzo più basso tra quello dei medicinali disponibili in commercio⁵, questo prezzo è conosciuto come prezzo di riferimento (PR), mentre è **a carico dell'assistito l'eventuale differenza tra tale prezzo e quelli superiori**⁴.

La lista di trasparenza contenente i medicinali equivalenti in commercio con i relativi prezzi di riferimento (PR) organizzati per principio attivo, dose e numero di unità posologiche, viene aggiornata mensilmente dall'AIFA ed è disponibile nel sito internet dell'Agenzia²².

Un'analisi della lista di trasparenza aggiornata all'ottobre 2010 compiuta da *Dialogo sui Farmaci* ne ha valutato le caratteristiche in termini di allineamento dei prezzi dei vari farmaci rispetto al prezzo di riferimento (PR). Pallelamente sono stati anche considerati i consumi dei farmaci contenuti in tale lista. Si osserva che, su 4.052 farmaci totali, 3.024 (74,6%) avevano un prezzo analogo al relativo PR; solo 33 (0,8%) avevano un prezzo inferiore mentre i 995 farmaci rimanenti (24,6%) avevano un prezzo superiore.

Per questo ultimo gruppo di medicinali, nella maggioranza dei casi, il sovrapprezzo è inferiore a € 3, ma per alcuni è quasi di € 50 (**tabella 2 e 3**)²³.

La Lista di trasparenza

Quando per un farmaco perde il brevetto, possono esserne autorizzati medicinali equivalenti.

Se si tratta di un medicinale rimborsato dal SSN, l'AIFA, dopo negoziazione del prezzo con le aziende produttrici, include sia l'originatore che gli equivalenti corrispondenti in una lista chiamata

L'utilizzo degli equivalenti

Valutando attraverso la banca dati SFERA la prescrizione e la spesa del 2010 a livello nazionale dei medicinali della lista di trasparenza si osserva che i prodotti più costosi (995 medicinali della lista

tabella 2

Composizione della lista di trasparenza²³

Δ prezzo rispetto al PR	N. (%)	Volumi (%)	Spesa (%)
Totale	4.052 (100%)	612.768.210 (100%)	€ 4.583.719.719 (100%)
Prezzo = PR	3.024 (74,6%)	221.922.473 (36%)	€ 1.331.148.010 (29%)
Prezzo > PR	995 (24,6%)	390.821.363 (64%)	€ 3.252.352.493 (71%)
Prezzo < PR	33 (0,8%)	24.374 (0%)	€ 219.217 (0%)

tabella 3

Medicinali con prezzo superiore al prezzo di riferimento: volumi e spesa²³

Range	N. (%)	Volumi (%)	Spesa (%)
€ 0,01-3	807 (81,11%)	357.504.434 (58%)	€ 2.740.293.953,81 (60%)
€ 3,01-6	107 (10,75%)	24.938.625 (4%)	€ 346.619.295,26 (8%)
€ 6,01 a 10	41 (4,12%)	3.455.581 (1%)	€ 60.173.795,18 (1%)
> € 10	40 (4,02%)	4.922.723 (1%)	€ 105.265.448,32 (2%)
Totale	995 (100%)	390.821.363 (64%)	€ 3.252.352.492,57 (71%)

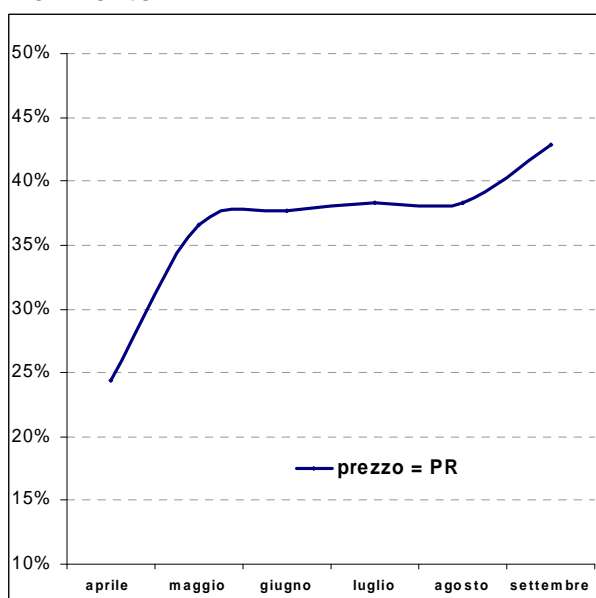
di trasparenza), hanno determinato il 71% della spesa, mentre il 75% dei medicinali con prezzo allineato a quello di riferimento solo il 29%.

In altri termini, **i farmaci più prescritti sono quelli che hanno un prezzo superiore a quello di riferimento** che spesso sono l'originatore e i suoi co-marketing. Ne consegue un aggravio economico per il paziente che deve farsi carico della differenza.

Successivamente, ad aprile 2011, il prezzo di riferimento dei medicinali della lista di trasparenza è stato ulteriormente ridotto. Tuttavia i vari produttori di farmaci (*branded* e *unbranded*) non hanno allineato i prezzi di vendita al pubblico delle relative specialità ai nuovi prezzi di riferimento. Ciò ha determinato un innalzamento della percentuale di specialità al di sopra del prezzo di riferimento che, a settembre 2011 rappresentava ancora il 57% dei medicinali della lista di trasparenza con conseguente aggravio per il paziente che doveva pagare la differenza.

La **figura 4** rappresenta l'evoluzione delle percentuali di medicinali della lista di trasparenza allineati al prezzo di riferimento da aprile a settembre 2011.

figura 4
Percentuale di specialità della lista di trasparenza allineate al prezzo di riferimento



Nel sito di Dialogo sui Farmaci è disponibile la lista di trasparenza con il calcolo della differenza di prezzo a carico del paziente quando il prezzo di vendita al pubblico è superiore a quello di riferimento:

<http://www.dialogosulfarmaci.it/pages/view/la-lista-di-trasparenza>

Limiti all'utilizzo dei medicinali equivalenti

La sostituibilità

La Legge 149/2005, oltre a definire il termine "equivalente", contiene le indicazioni ad oggi in vigore in merito alla sostituibilità, definendo che il farmacista al quale venga presentata una ricetta medica che contenga la prescrizione di un medicinale equivalente è obbligato ad informare il paziente dell'eventuale presenza in commercio di medicinali aventi uguale composizione in principi attivi, nonché forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio e dosaggio unitario uguali. Qualora sulla ricetta non risulti apposta dal medico l'indicazione della non sostituibilità del medicinale prescritto, il farmacista, su richiesta del cliente, è tenuto a fornire un medicinale avente prezzo più basso di quello del medicinale prescritto²⁴.

La possibilità da parte del farmacista di sostituire un medicinale equivalente con un altro è una pratica che può agevolare l'utilizzo dei medicinali generici. Tuttavia, il farmacista non ha un incentivo economico per la dispensazione di tali medicinali, se non gli sconti offerti dalle ditte produttrici di generici. La conseguenza di ciò è rappresentata dal fatto che il paziente in trattamento cronico riceve generici di ditte produttrici diverse nel corso del trattamento. Tale pratica può recare sconcerto e confusione nel paziente (soprattutto se anziano) portando ad errori nell'assunzione della terapia e/o mettendo a rischio la continuità del trattamento.

Inoltre, quando si considerano trattamenti già in corso in pazienti cronici e ben stabilizzati, sarebbe consigliabile non modificare il trattamento.

Ciò è particolarmente importante per farmaci con ristretto indice terapeutico così come per alcune formulazioni particolari, quali polveri per dosatori di aerosol e formulazioni a rilascio prolungato²⁵.

Inoltre, questo è uno dei motivi più spesso addotti dai medici per non promuovere la prescrizione dei medicinali generici, per non autorizzarne la sostituzione, oppure per giustificare, il ripetuto rifiuto della prescrizione per DCI²⁶.



Il Decreto Extrasconti

Il Decreto Legge 39/2009 detto anche “Decreto extrasconti” aveva tra gli obiettivi quello di limitare la pratica degli sconti da parte dei produttori di generici alle farmacie, limitando di conseguenza la variabilità nella dispensazione di medicinali equivalenti di ditte produttrici diverse²⁷.

Una recente analisi di confronto dei dati di prescrizione della Regione Veneto pre e post Decreto ne ha valutato l'impatto. Dall'analisi effettuata emerge che tale Provvedimento non ha avuto gli esiti sperati in quanto, per i 5 principi attivi indice considerati (omeprazolo, lansoprazolo, ramipril, simvastatina e alendronato) non è stata osservata una sostanziale variazione dopo il Decreto, nella percentuale dei pazienti che hanno assunto uno, due, tre, quattro o più specialità medicinali diverse²⁸. Allo scopo di valutare quanto incida il fenomeno del cambiamento di marchio nelle terapie croniche, è stata avviata una indagine esplorativa su una coorte di pazienti dell'ULSS 20 di Verona, in trattamento cronico con uno o più di 10 farmaci di largo impiego. L'indagine aveva lo scopo di rilevare l'incidenza della sostituzione di farmaci equivalenti e in secondo luogo, la variabilità della dispensazione nelle farmacie di prodotti diversi a base di uno stesso principio attivo e dose.

Nella coorte di pazienti cronici, si osserva che la frequenza di cambiamento di specialità raggiunge il 30% su quelli in trattamento con un solo principio attivo per raggiungere circa il 76% in quelli che assumono 4 o più principi attivi. Cioè la probabilità di subire un cambiamento nella confezione è maggiore quanto maggior è il numero di farmaci assunti. Per quanto riguarda le farmacie, si osserva una forte variabilità per quanto riguarda il numero di marchi dispensati per ciascuno dei 10 principi attivi e dosi analizzati. Ciò potrebbe essere correlato ai volumi di dispensazione. Perciò è stato definito l'indicatore “indice di cambiamento” che rappresenta il numero di confezioni dispensate di uno stesso marchio.

La **tabella 5** rappresenta questo valore per ciascuno dei farmaci analizzati. Maggiore è il valore dell'indice di cambiamento, minore è la probabilità di sostituzione.

tabella 5

Indice di cambiamento di prodotti nelle farmacie Veronesi (banca dati CINECA)

Principi attivi	Media di marchi diversi dispensati dalla farmacia	Indice di cambiamento (N° confezioni dispensate/N° marchi diversi)
Furosemide	3	584 (44-1.264)
Losartan	4	50 (6-147)
Enalapril+HCTZ	5	145 (17-450)
Amlodipina	6	156 (27-383)
Metformina	6	88 (13-285)
Ramipril	6	280 (39 -616)
Alendronico	7	115 (8-115)
Atenololo	7	40 (7-89)
Lansoprazolo	10	167 (35-400)
Simvastatina	11	87 (11-194)

La variabilità fra farmacie è molto rilevante, così ad esempio, per atenololo 100 mg, la media di cambiamento di marchio avviene ogni 40 confezioni dispensate, con un range che va dalle 7 confezioni alle 89 confezioni. Ciò significa che la farmacia ha un ruolo rilevante nell'assicurare o meno la continuità di un trattamento cronico con lo stesso marchio.

Le indicazioni terapeutiche

Le indicazioni terapeutiche approvate risultano un elemento differenziatore tra medicinali generici e originatori e tra generico e generico.

E' noto come spesso le aziende titolari dell'AIC dei medicinali originatori sfruttino tale difformità come argomento per dissuadere il medico dalla prescrizione del medicinale generico.

Per clopidogrel, ad esempio, si osserva che la maggioranza degli equivalenti in commercio non presentano l'indicazione relativa alla “Sindrome coronarica acuta” che è una delle indicazioni previste dal Piano Terapeutico AIFA²³.

Tale situazione si verifica per le seguenti motivazioni: la procedura di Mutuo Riconoscimento, praticata per l'attribuzione dell'AIC ai succitati “generici”, prevede che un farmaco destinato al Mutuo Riconoscimento riceva dapprima l'autorizzazione di un Paese della

Comunità Europea (*Reference Member State*) e successivamente tale autorizzazione venga riconosciuta dagli altri Paesi (*Concerned Member State*) ai quali viene presentata (non necessariamente a tutti i Paesi della Comunità Europea).

Nel caso di farmaci “essenzialmente simili” (vedi le Linee guida EMEA CPMP/EWP/QWP/1401/98), come appunto i generici, la ditta produttrice è tenuta a presentare solo uno studio di bioequivalenza rispetto all’originatore.

Le indicazioni terapeutiche proposte per il generico dipenderanno, e saranno identiche, al medicinale originatore commercializzato nel *Reference Member State*, ovvero nel Paese da cui parte la procedura di Mutuo Riconoscimento.

In tale Paese il prodotto di marca potrebbe non avere tutte le indicazioni che un medicinale contenete lo stesso principio attivo ha in Italia, se l’autorizzazione del prodotto italiano è solo “nazionale”. Quando la procedura del generico giunge in Italia è possibile quindi che le indicazioni proposte siano difformi, in genere più limitate, rispetto al corrispondente farmaco di marca “nazionale” presente in Italia.

L’elemento chiave è il comma 1 dell’art. 7 della Legge 405/2001, come modificato, relativo al “prezzo” di rimborso dei farmaci di eguale composizione “senza fare nessun riferimento alle indicazioni terapeutiche ed ad altri punti di differenza nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto tra l’originatore ed il generico”.

Per questo motivo entrano in lista di trasparenza medicinali aventi uguale composizione in principi attivi (intesi come frazione attiva del medicinale indipendentemente dalla sua salificazione o esterificazione o altro come bene specificato dal punto 5b dell’art. 10 del Codice Comunitario 219/06), forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali.

Queste considerazioni sono ben chiarite nella recente Nota formulata dall’AIFA (prot. STD4/191.P del 16.02.2011)³⁰, in risposta ad un quesito della Regione Emilia Romagna sulla difformità di indicazione dei diversi medicinali contenenti clopidogrel.

La suddetta Nota riporta infatti che: “Le differenze di indicazioni di Plavix® e suoi generici sono il semplice risultato del fatto che molti dei generici di Plavix® provengono da procedure europee di MRP/DC; essi hanno avuto come riferimento il Plavix® registrato da uno Stato membro diverso dall’Italia e possono essere autorizzati con

tabella 6²³

Confronto delle indicazioni terapeutiche

Plavix® (clopidogrel)	
N° equivalenti in commercio: 13	
ORIGINATORE	EQUIVALENTI
Prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in pazienti affetti da infarto miocardico, ictus ischemico o arteriopatia obliterante periferica comprovata	Tutti gli equivalenti presentano la stessa indicazione dell’originatore
Prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in associazione con ASA in pazienti affetti da sindrome coronarica acuta con o senza innalzamento del tratto ST	Indicazione mancante (12 equivalenti)
Triatec® (ramipril)	
N° equivalenti in commercio: 17	
DELL’ORIGINATORE	EQUIVALENTI
Trattamento dell’ipertensione	Specificato “lieve o moderata” (9 equivalenti)
Prevenzione cardiovascolare	Indicazione mancante (11 equivalenti)
Trattamento delle patologie renali	Indicazione mancante (13 equivalenti)
Trattamento dell’insufficienza cardiaca sintomatica	Indicazione mancante (10 equivalenti)
Prevenzione secondaria dopo infarto miocardico acuto	Indicazione mancante (8 equivalenti)

indicazioni formulate in maniera diversa da quello del prodotto italiano. Il Plavix® e i suoi generici non sono un’eccezione in quanto la differenza delle indicazioni terapeutiche è piuttosto la norma nelle procedure europee diverse dalla centralizzata. In questo contesto è possibile assicurare tutti che **la prescrizione di un medicinale al posto di un altro non costituisce una prescrizione off-label** perché la sostituibilità di un originatore (esempio Plavix®) con un suo generico si basa sulla documentazione di bioequivalenza e non sull’esecuzione di studi preclinici e clinici.”

E ancora: “Il Piano terapeutico AIFA è riferito, come deve essere e come ribadito più volte, al principio attivo e non alle specialità medicinali”.

Riferimenti normativi

1. Il [Decreto Legge 347/2001](#), (modificato dal DL n. 138/2002 art. 7 e successivamente dalla Legge 326/03 di conversione del DL 269/03) all' art. 7 comma 1 recita: "I medicinali, 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 prodotto disponibile nel normale ciclo distributivo regionale, sulla base di apposite direttive definite dalla regione. Pertanto, **fra i requisiti del legislatore non è contemplata l'indicazione terapeutica.**

Inoltre, come riportato nel Position Paper redatto dal *Co-ordinator Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures*³¹, la differenza di indicazioni fra il prodotto generico ed il prodotto di riferimento nazionale non può essere considerata di per sé, una ragione appropriata per non concedere l'autorizzazione alla commercializzazione del generico.

2. Un recente [parere della Regione Veneto](#), chiarisce ulteriormente questo punto:

"la Commissione Terapeutica Regionale raccomanda che, il farmaco generico e il prodotto di marca, a parità di composizione in principi attivi, nonché forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali **siano considerati interscambiabili.**

Tale raccomandazione si estende a tutti i generici, inclusi i farmaci in fascia H, ancorché non inseriti nelle liste di trasparenza"³².

Alcune strategie limitanti l'uso dei generici

Un'indagine dell'Unione Europea sulla concorrenza nel settore farmaceutico avviata nel 2008 ha dimostrato come le aziende produttrici di medicinali originatori utilizzino una varietà di strategie per ampliare la vita commerciale dei loro prodotti e come tali pratiche ritardino la commercializzazione dei medicinali generici.

Alcune strategie comunemente adottate sono: depositare numerosi brevetti per lo stesso

medicinale; effettuare interventi o azioni legali che, interferendo in procedimenti di tipo amministrativo relativi ai medicinali generici, possono ritardare l'accesso al mercato di tali prodotti; porre in dubbio la qualità dei medicinali generici nell'ambito della loro strategia di commercializzazione, anche dopo che il medicinale generico era stato autorizzato dalle autorità competenti ed era disponibile sul mercato³³.

Come incentivare l'impiego dei medicinali generici

Per incentivare l'impiego dei medicinali equivalenti sono necessarie **misure che incidano sull'offerta** (prezzo, rimborsabilità) **e sulla domanda** (incentivi diretti o indiretti a prescrittori, farmacisti e pazienti), tra loro coerenti in forte sinergia.

E' stato dimostrato come i Paesi europei caratterizzati da un mercato maturo dei medicinali equivalenti (come Germania, Inghilterra, Paesi Bassi, Danimarca e Svezia) abbiano alla base una politica a lungo termine di sostegno del mercato di tali medicinali caratterizzata anche dall'implementazione di incentivi⁹.

- La possibilità, da parte del farmacista di **sostituire un medicinale equivalente con un altro** è una pratica autorizzata in vari Paesi europei e può facilitare l'uso dei medicinali generici.

L'aspetto negativo di tale pratica è rappresentato dal fatto che può creare confusione nel paziente (soprattutto se anziano) ed inoltre, nel caso di trattamenti cronici già in corso, e soprattutto per farmaci con ristretto indice terapeutico e formulazioni particolari, può comportare alterazioni dei valori plasmatici del farmaco con possibili variazioni nell'efficacia e nella sicurezza²⁵.

- Anche la **prescrizione per DCI** (o INN - *International Non Proprietary Name*) è uno degli strumenti a disposizione per incentivare l'uso dei medicinali generici. Un vantaggio di tale modalità di prescrizione è quello di consentire al medico di non preoccuparsi più di nomi, confezioni e aspetti burocratici o tecnici come la concedibilità, e avere a disposizione più tempo per prendersi cura del paziente²⁶.

La DCI è stata creata nel 1953 dall'OMS con lo scopo di servire come linguaggio comune per identificare i farmaci con una nomenclatura internazionale e univoca³⁴ utile nella prescrizione e

distribuzione dei farmaci e per la comunicazione e gli scambi di informazioni fra operatori sanitari, ricercatori, autorità regolatorie e pazienti.

L'uso del principio attivo nella prescrizione e nella dispensazione dei farmaci è una realtà consolidata in alcuni Paesi europei mentre in altri, come l'Italia, è iniziata da poco tempo.

In Italia è finora limitato alla prescrizione di farmaci non più coperti da brevetto e alla dispensazione di medicinali di classe C in base alla cosiddetta "lista di trasparenza", ossia l'elenco che riporta per ogni medicinale a carico del cittadino i corrispondenti medicinali equivalenti a minor prezzo²⁶.

Queste leggi non includono i farmaci coperti da brevetto, **anche se nessuna disposizione in Italia vieta di prescrivere qualsiasi medicinale per DCI.**

- Sarebbe inoltre opportuno **un intervento in merito alla lista di trasparenza AIFA.** Per migliorare l'accesso ai medicinali equivalenti senza ulteriori costi per i pazienti, si possono formulare alcune proposte:

- escludere dalla lista di trasparenza i medicinali con prezzo superiore a quello di riferimento;
- migliorare l'informazione al medico rendendolo più consapevole delle proprie scelte prescrittive;
- provvedere a raccomandazioni frequenti ai farmacisti di informare adeguatamente il paziente dell'esistenza di alternative a minor prezzo.

I prodotti farmaceutici per i quali è stata dimostrata la bioequivalenza vengono segnalati con il codice A, seguito da una seconda lettera:

- **la sigla AB** indica quei prodotti per i quali la ditta ha presentato una specifica documentazione di bioequivalenza (con studi in vitro e in vivo) al momento dell'approvazione. È la sigla più frequentemente ritrovata nella pubblicazione;
- **la sigla AA** indica quei prodotti per i quali si ritiene non ci possano essere problemi di bioequivalenza e per i quali sono accettati studi in vitro;
- **la sigla AN** indica i prodotti per aerosol con dispositivo di erogazione per i quali è stata accertata l'uniformità di dose erogata;
- **la sigla AO** indica la bioequivalenza tra preparazioni iniettabili a base oleosa che presentano lo stesso veicolo;
- **la sigla AP** indica gli iniettabili, per i quali è stata garantita la bioequivalenza considerando concentrazione, conservanti, modalità di costituzione della soluzione, volume;
- **la sigla AT** indicano prodotti per uso topico per i quali la bioequivalenza è soddisfatta da studi in vivo.

Un prodotto marcato con codice B viene ritenuto non essere un equivalente terapeutico, per inadeguate prove di evidenza sulla bioequivalenza stessa. È pertanto possibile, tramite consultazione cartacea o on-line, una valutazione sulla possibilità di sostituzione di un prodotto con un altro, fugando qualsiasi dubbio sull'appropriatezza di tale scelta³⁵.

La strategia americana: l'Orange Book

Per supportare la sostituibilità dei prodotti farmaceutici, che nasce dall'esigenza di una politica di riduzione dei costi, e per garantire medici e pazienti sull'efficacia, la sicurezza e l'equivalenza terapeutica tra prodotti diversi, l'FDA dal 1979 pubblica annualmente l'**Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluation**, noto come Orange Book.

Tale lista riporta tutti i prodotti autorizzati dall'Agenzia Regolatoria americana, affiancati dalla valutazione sull'equivalenza terapeutica tra i diversi prodotti, identificata con un codice.

I medicinali biosimilari

I medicinali biosimilari sono **prodotti medicinali di origine biotecnologica simili ad altri medicinali biologici innovativi**, il cui brevetto è scaduto, prodotti da una ditta diversa, su nuove linee cellulari, nuovi processi e nuovi metodi analitici³⁶.

La complessità del processo produttivo di un biosimilare fa sì che tali molecole non siano perfettamente identiche al medicinale di riferimento, ma possano differire in numerosi aspetti (struttura primaria e/o di ordine più elevato, glicosilazione, carica, dimensioni).

L'AIC dei biosimilari deve quindi seguire procedure molto diverse da quelle necessarie per l'introduzione sul mercato dei generici.

tabella 7³⁷

Linee guida sui farmaci biosimilari"

Linee guida sulla qualità
Processi di produzione, metodi analitici per valutare la comparabilità, la scelta del prodotto di riferimento e le procedure di caratterizzazione fisico-chimica e biologica del biosimilare
Linee guida sulle caratteristiche cliniche e non cliniche
Modalità per valutare la possibile immunogenicità del medicinale biosimilare e per predisporre un adeguato piano di farmacovigilanza
Linee guida sull'immunogenicità
Linee guida specifiche
Linee guida per eritropoietine ricombinanti
Linee guida per l'ormone della crescita
Linee guida per i G-CSF (granulocyte colony stimulation factors)
Linee guida per le insuline ricombinanti
Linee guida per gli interferoni- ricombinanti
Linee guida per le EBPM

tabella 8³⁶

Differenze fra generici e biosimilari

Differenze in	Generici	Biosimilari
Sviluppo	0,5-3 anni	6-9 anni
Studi clinici	studi di bioequivalenza (fino a un anno)	2-3 anni
Costi	0,5-3 milioni di \$	20-50 milioni di \$

I produttori devono dimostrare sia la somiglianza del farmaco con l'originatore (comparabilità), sia la ripetibilità del processo produttivo (similarità).

In Europa, i biosimilari vengono autorizzati mediante procedura centralizzata.

Il documento di riferimento per l'ottenimento dell'AIC è rappresentato dalle **"Linee guida sui farmaci biosimilari"** pubblicate dall'EMA nel 2005 (**tabella 7**).

Tali linee guida prevedono l'obbligo di condurre studi comparativi preclinici e clinici di confronto tra il biosimilare e l'originatore detti *comparability exercise*.

L'obiettivo è dimostrare che l'efficacia e la sicurezza del farmaco biosimilare sono confrontabili con quelle del farmaco di riferimento³⁷.

Ad oggi in Europa sono stati approvati **13 biosimilari**, basati su 4 prodotti di riferimento. Tra questi, il primo a ricevere l'AIC, nel 2006, è stato Omnitrope®, un biosimilare dell'ormone della crescita.

Sono inoltre disponibili:

- due biosimilari dell'eritropoietina ricombinante umana con 5 nomi commerciali differenti (Binocrit®, Epoetin alfa Hexal®, Abseamed®, Retacrit®, Silapo®); Silapo® ed Epoetin alfa Hexal® non sono in commercio in Italia;
- tre biosimilari di filgrastim, con 6 nomi commerciali differenti (Ratiograstim®, Filgrastim Ratiopharm®, Biograstim®, Tevagrastim®, Zarzio®, Filgrastim Hexal®, Nivestim®); Filgrastim Ratiopharm®, Biograstim® e Filgrastim Hexal® non sono in commercio in Italia³⁷.

I costi in ricerca e sviluppo dei farmaci biosimilari sono molto più alti rispetto a quelli dei farmaci generici classici, fatto che può limitare il calo del prezzo di lancio di questi farmaci rispetto ai biotecnologici di riferimento (**tabella 8**)³⁶.

Bibliografia

1. Legge n. 549/1995 in G.U. n. 302 del 29.12.1995. Misure di razionalizzazione della finanza pubblica. In <http://normativo.inail.it/bdninternet/docs/I54995.htm> (accesso del 07.10.2011)
2. Legge n. 425/1996 in G.U. n. 208 del 05.09.1996. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, recante disposizioni urgenti per il risanamento della finanza pubblica. In <http://www.parlamento.it/parlam/leggi/96425I02.htm> (accesso del 07.10.2011).
3. Legge n. 388/2000 in G.U. n. 302 del 29.12.2000. Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2001). <http://gazzette.comune.jesi.an.it/2000/302/finanziaria/index.html> (accesso del 07.10.2011).
4. Legge n. 405/2001 in G.U. n. 268 del 17.11.2001. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, recante interventi urgenti in materia di spesa sanitaria. In <http://www.camera.it/parlam/leggi/01405I.htm> (accesso del 07.10.2011).
5. Legge n. 178/2002 in G.U. n. 187 del 10.08.2002. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 8 luglio 2002, n. 138, recante interventi urgenti in materia tributaria, di privatizzazioni, di contenimento della spesa farmaceutica e per il sostegno dell'economia anche nelle aree svantaggiate. In <http://www.parlamento.it/parlam/leggi/02178I.htm> (accesso del 07.10.2011).
6. Decreto Legislativo 219/2006 in G.U. n. 142 del 21.06.2006. Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE. In <http://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/06219dI.htm> (accesso del 07.10.2011).
7. Legge n. 122/2010 in G.U. n. 176 del 30.07.2010. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 31 maggio 2010, n. 78, recante misure urgenti in materia di stabilizzazione finanziaria e di competitività economica. In http://www.urp.it/allegati/Legge_2010_122.pdf (accesso del 07.10.2011).
8. Simoens S, De Coster S. Sustaining generic medicines markets in Europe. Research Centre for Pharmaceutical Care and Pharmacoeconomics. Aprile 2006. In http://www.egagenerics.com/doc/simoens-report_2006-04.pdf (accesso del 07.10.2011).
9. Simoens S. Creating sustainable European health-care systems through the increased use of generic medicines: a policy analysis. Journal of Generic Medicines 2010; 7: 131-7.
10. Assogenerici. I farmaci generici equivalenti in Italia. In www.assogenerici.org/newsite/default.asp?modulo=mercato&page=3 (accesso del 07.10.2011).
11. AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2007. In www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/osservatorio-sull%E2%80%99impiego-dei-medicinali-osmed (accesso del 07.10.2011).
12. AIFA L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2008. In www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/osservatorio-sull%E2%80%99impiego-dei-medicinali-osmed (accesso del 07.10.2011).
13. AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2009. In www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/osservatorio-sull%E2%80%99impiego-dei-medicinali-osmed (accesso del 07.10.2011).
14. EMA. Guideline on the investigation of bioequivalence, 20 gennaio 2010. In www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf (accesso del 29.03.2011).
15. La bioequivalenza dei farmaci senza brevetto. La necessità di fare chiarezza. Dialogo sui Farmaci 2007; 4: 172-5. In <http://www.dialogosuifarmaci.it/rivista/pdf/4e8d7f6b23f6ce.pdf> (accesso del 06.10.2011).
16. Tajana A. Bioequivalenza: la nuova linea guida dell'EMA. 49° Simposio AFI 2009. www.afiscientifica.it/all/TAJANA.pdf (accesso del 29.03.2011).
17. Alcune criticità nella valutazione della bioequivalenza. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2008; 3: 123-7. In

http://www.farmacovigilanza.asl3.liguria.it/pdf/aifa/bif_3_2008.pdf (accesso del 07.10.2011).

18. I requisiti di qualità, efficacia, sicurezza dei farmaci equivalenti. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2008; 3: 101-2. In http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/definitivobif3_2008.pdf (accesso del 07.10.2011).

19. Le ispezioni delle officine di produzione delle materie prime. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2008; 3: 106-7. In http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/definitivobif3_2008.pdf (accesso del 07.10.2011).

20. Le ispezioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco sui prodotti finiti. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2008; 3: 108. In http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/definitivobif3_2008.pdf (accesso del 07.10.2011).

21. I controlli di qualità post-marketing. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2008; 3: 109. In http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/definitivobif3_2008.pdf (accesso del 07.10.2011).

22. Liste di trasparenza e rimborsabilità. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/liste-di-trasparenza-e-rimborsabilita> (accesso del 07.10.2011).

23. Anomali nella lista di trasparenza AIFA. Dialogo sui Farmaci 2011; 1: 10-13. In <http://www.dialogosuifarmaci.it/rivista/pdf/4d6cdd49946bd.pdf> (accesso del 07.10.2011).

24. Legge n. 149/2005 in G.U. n. 175 del 29.07.2005. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 27 maggio 2005, n. 87, recante disposizioni urgenti per il prezzo dei farmaci non rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale. In <http://www.camera.it/parlam/leggi/05149l.htm> (accesso del 07.10.2011).

25. Farmaci generici: dubbi o pregiudizi? Un sondaggio di Dialogo sui Farmaci. Dialogo sui Farmaci 2007; 2: 75-7. In http://www.dialogosuifarmaci.it/rivista/pdf/CO-200703-2_1089.pdf (accesso del 07.10.2011).

26. Bollettini ISDB Italiani.. Prescrivere per principio attivo. Luci ed ombre di un linguaggio comune. Dialogo sui Farmaci 2006; 3: 120. In http://www.dialogosuifarmaci.it/rivista/pdf/CO-200603-3_154.pdf (accesso del 07.10.2011).

27. Decreto Legge 39/2009 in G.U. n. 97 del 28.04.2009. Interventi urgenti in favore delle

popolazioni colpite dagli eventi sismici nella regione Abruzzo nel mese di aprile 2009 e ulteriori interventi urgenti di protezione civile. In <http://www.camera.it/parlam/leggi/decreti/09039d.htm> (accesso del 07.10.2011).

28. Schievenin F. Tesi di specializzazione in Farmacia Ospedaliera. I farmaci equivalenti nella Regione Veneto: limiti e prospettive. Università di Padova, Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera a.a. 2009/10.

29. Merli S. Il brevetto nel settore farmaceutico. I Quaderni di Pharma Star www.pharmastar.it/binary_files/quaderni/Il_brevet_to_nel_settore_Farmaceutico_08752.pdf (accesso del 07.10.2011).

30. Nota AIFA sul Plavix. Prot. STD4/191.P del 16.02.2011. in <http://www.uvef.it/extfiles/10429/attachment/FILE1312811854559-38.pdf> (accesso del 07.10.2011).

31. CMDh. Position paper on processing of generic applications when the generic has more indications or fewer indications than the reference product in the CMS. Doc. Ref.: CMDh/087/2006/Rev1, November 2009.

32. Commissione PTOR. Invio parere sui farmaci generici. <http://www.uvef.it/extfiles/10429/attachment/FILE1312811854559-38.pdf> (accesso del 11.10.2011)

33. Comunicazione della commissione. Sintesi della relazione relativa all'indagine sul settore farmaceutico.

http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/communication_it.pdf (accesso del 07.10.2011).

34. La DCI: un language commun, intelligibile et international. Rev Prescr 2000; 209: 607-8 et Rev Prescr 2002, 22 (234 suppl): 892-3.

35. FDA. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/queyai.cfm (accesso del 07.10.2011).

36. I biosimilari. Il processo di sviluppo, la tracciabilità e il posizionamento terapeutico. Dialogo sui Farmaci 2009; 3: 120-3. In <http://www.dialogosuifarmaci.it/rivista/pdf/4a5611244b15b.pdf> (accesso del 07.10.2011).

37. Autorizzazione alla commercializzazione di un farmaco biosimilare: legislazione e mercato dei biosimilari. Biosimilari 2010; 2: 5-12.