

## **3<sup>^</sup> Conferenza**


# **Farmaci a brevetto scaduto: i problemi irrisolti e le soluzioni proposte**

## **Farmaci a brevetto scaduto: il processo legislativo e le conseguenze cliniche**

***Milano 5 Aprile 2013***

**Roberto Stella**


---



Il decreto legge 158/2012, convertito con legge 8 novembre 2012, n. 189, si muove nel solco tracciato da numerosi provvedimenti legislativi degli ultimi anni fra cui, in particolare, il decreto legge n. 95 dello scorso agosto (convertito con legge 135/2012), tutti indirizzati univocamente alla revisione della spesa pubblica con specifica attenzione alla razionalizzazione di quella sanitaria e assistenziale.

---





Nel caso un paziente sia curato per la prima volta per una patologia cronica o per il primo episodio di una patologia non cronica ed esistano sul mercato più medicinali equivalenti, il medico ha l'obbligo di indicare nella prescrizione il nome del principio attivo, accompagnandolo eventualmente dalla denominazione commerciale di uno specifico medicinale.


L'indicazione di uno specifico prodotto è vincolante per il farmacista solo in presenza di una clausola di non sostituibilità accompagnata da una sintetica motivazione clinica; in assenza di tale indicazione il farmacista è autorizzato a dispensare il medicinale equivalente a minor prezzo

---

Il Sistema sanitario nazionale rimborsa al farmacista il minor prezzo tra i generici dello stesso gruppo presenti in commercio, l'eventuale differenza con il prezzo di un medicinale più costoso deve essere corrisposta dall'assistito








Negli altri casi, ovvero in caso di proseguimento di una terapia già in atto, il medico può indicare in prescrizione la sola denominazione commerciale.

In questo caso il farmacista, ottenuto il consenso dell'assistito, è legittimato a dispensare il medicinale con il prezzo minore (sostituzione verticale), scegliendo tra i medicinali ricompresi nelle liste di trasparenza.

Se il medico individua la necessità che il paziente riceva uno specifico prodotto può apporre sulla ricetta l'indicazione di non sostituibilità, senza obbligo di motivazione.

In quest'ultimo caso, o se l'assistito rifiuta la sostituzione proposta dal farmacista, dovrà essere dispensato il medicinale prescritto e l'eventuale importo di differenza sarà a carico dell'assistito.

---



Differente è il discorso della cosiddetta sostituzione orizzontale, ovvero la dispensazione di un altro medicinale equivalente avente pari prezzo rispetto a quello prescritto dal medico.

E' stato sancito per il farmacista il vincolo di rispettare l'indicazione del medico qualora il medicinale prescritto abbia un prezzo pari a quello di rimborso, fatto salvo il caso in cui sia il cliente stesso a richiedere la dispensazione di un generico diverso da quello indicato sulla prescrizione

---



La possibilità per il farmacista di dispensare il prodotto equivalente avente il prezzo più basso è estesa anche ai farmaci non rimborsabili in regime SSN,

*ovvero ai medicinali di fascia C;*

in questo caso il farmacista è tenuto, sulla base della propria competenza professionale, ad informare il paziente dell'eventuale presenza in commercio di un medicinale avente

***uguale composizione in principi attivi,  
nonché forma farmaceutica,  
via di somministrazione,  
modalità di rilascio  
e dosaggio uguali***

---

Qualora il medico ritenga di dover prescrivere uno specifico farmaco commercialmente individuato, deve apporre la clausola di non sostituibilità, formula con cui egli impone la propria scelta terapeutica, ma che, in ogni caso, deve essere debitamente motivata.

Rappresentano valida motivazione tanto i motivi legati, ad esempio, ad intolleranza ad un eccipiente contenuto nel medicinale, quanto la prescrizione di farmaci che possono essere facilmente confusi tra loro per somiglianza grafica e/o fonetica del nome o per l'aspetto simile delle confezioni (da qui l'acronimo LASA, ovvero *look alike, sound alike*).

In questo caso il farmacista è obbligatoriamente tenuto a dare il prodotto specifico indicato in ricetta.

Al dovere del farmacista di consegnare il medicinale con prezzo più basso fa eccezione anche l'esplicita richiesta del paziente, con accollo del relativo sovrapprezzo.

---



**Quali possano essere i risvolti di una tale regolamentazione è difficile dirlo, in quanto tutto dipende dall'efficacia dell'interazione tra medici e farmacisti**

**Attualmente si rischia di aumentare notevolmente il possibile contenzioso e di aggiungere qualche problema anche ai medici.**



**Infatti, la modifica normativa non toglie nulla alla responsabilità del medico, in caso di prescrizione di un farmaco.**

**L'obbligo di indicare la sola denominazione comune internazionale aumenta tuttavia la possibilità di disguidi, e quindi di contenziosi.**

---

**Questo asserisce la...**



...l' esperienza clinica evidenzia che in misura maggiore a quella prevista il cittadino viene invitato, con le motivazioni più varie, a ritirare farmaci presenti in farmacia anche se non corrispondenti a quelli prescritti

Di fatto il paziente in tempi diversi si trova a dover gestire scatole e compresse di forma e colore molto diverse in molti casi.

---



# Il problema della sostituibilità tra farmaci

- In Italia la sostituzione dal branded all'equivalente, o tra equivalenti, in assenza dell'indicazione "non sostituibile", può essere effettuata dal farmacista.
  - Tale pratica, per i rischi che può comportare, è stata fortemente criticata da diverse associazioni scientifiche \*
- La sostituzione è incentivata ed effettuata per ragioni economiche, ma non ci sono dati farmacoeconomici che dimostrino che è sempre economicamente conveniente praticare la sostituzione (switching) branded-generico .\*\*

\* American Medical Association. Report 2 of the Council on Scientific Affairs (A-04). Impact of drug formularies and therapeutic interchange on health outcomes. 2004. Available at <http://www.ama-assn.org/ama/no-index/about-ama/13675.shtml>.

American College of Cardiology. Position statement. Therapeutic substitution. 1988. Available at <http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/position/72569.pdf>

\*\* Johnston A, Stafylas P and Stergiou GS. Effectiveness, safety and cost of drug substitution in hypertension Br J Clin Pharmacol. 2010 September; 70(3): 320-334.

---

- Le analisi costo-efficacia relative alle procedure di switching infatti, tengono conto esclusivamente del prezzo dei farmaci e non delle altre variabili che contribuiscono a generare i costi complessivi della terapia (in particolare tollerabilità ed aderenza)
- La domanda principale da porsi è: con lo switching efficacia e sicurezza sono garantiti?

## Lo switching





## Swichting e aderenza alla terapia

- Un'analisi dettagliata della situazione attuale \* ha messo in evidenza alcune situazioni dubbie che devono ispirare cautela nella sostituzione di farmaci nei soggetti già in trattamento, soprattutto se ben controllati. \*
- Uno studio \*\* ha dimostrato che nei pazienti anziani, quando si passa a un sistema in cui si rimborsano solo i generici si è avuta:
  - una riduzione dell'uso di farmaci
  - molti più pazienti hanno interrotto la terapia (15 vs. 8%)
  - molti più pazienti hanno utilizzato dosi inferiori alle prescritte (15 vs.9%)
  - non hanno neppure iniziato la terapia consigliata (10 vs.5%).

\*Johnston A, Stafylas P and Stergiou GS. Effectiveness, safety and cost of drug substitution in hypertension Br J Clin Pharmacol. 2010 September; 70(3): 320–334.

\*\*Chien-Wen Tseng, Brook RH, Keeler E, et al . Effect of Generic-only Drug Benefits on Seniors' Medication Use and Financial Burden *Am J Manag Care.* 2006;12:525-532

---

## Effetto “nocebo” dello switching?

- Lo switching può influire sull’aderenza con diversi meccanismi:
  - Confusione  
(diverso aspetto di confezione e compresse)
  - Atteggiamento negativo dei pazienti nei riguardi dei generici
  - Rifiuto del passaggio anche a costo di aggravio economico per paziente \*
- Nei pazienti che avevano effettuato lo switching da branded a generico:
  - il 40% affermava che il trattamento era meno efficace
  - il 30% che aveva accusato più reazioni avverse
  - 47% si dichiarava scontento della sostituzione \*\*



\* Ganther JA, Kreling DH. Consumer perceptions of risk and required cost savings for generic prescription drugs. J Am Pharm Assoc 2000; 40: 378–83.

\*\* Kjoenniksen I, Lindbaek M, Granas A. Patients’ attitudes towards and experiences of generic drug substitution in Norway. Pharm World Sci 2006; 28: 284–9.



# Il paziente e lo switching

- *E' stato suggerito che l'effetto nocebo indotto dalle preoccupazioni dei pazienti porti a esiti negativi.*
- Tuttavia:
  - alcune ricerche riferiscono un incremento di reazioni avverse o di esperienze negative, dopo lo switching. \*
  - uno studio riporta che la sostituzione *per se* non riduce l'aderenza. \*\*
  - parecchi altri studi evidenziano una riduzione di aderenza e persistenza dopo lo switching. \*\*\*

\* Harris Interactive. Consumers' views on therapeutic substitution. September 2008. Available at [http://www.nclnet.org/health/therapeutic\\_substitution.pdf](http://www.nclnet.org/health/therapeutic_substitution.pdf) (last).

\* Cote BR, Petersen EA. Am J Manag Care 2008, 14 (11 Suppl.): SP23-8.

\* Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. JAMA 2002; 287: 622-7.

\*\* Dowell JS, Snadden D, Dunbar JA. BMJ 1995; 310: 505-8.

\*\*\* Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Ann Pharmacother 2006; 40: 15-20.

\*\*\* Momani A, Odedina F, Rosenbluth S, Madhavan. J Manag Care Pharm 2000; 6: 122-8.

\*\*\* Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. CMAJ 1999; 160: 41-6.

\*\*\* Thayer S, Dastani H. J Manag Care Pharm 2009; 15: 179.

\*\*\* Wilson J, Axelsen K, Tang S. Am J Manag Care 2005; 11: SP27-

# Swichting all'interno di classe farmaceutica

Uno studio\* ha osservato che il passaggio dall'atorvastatina branded alla simvastatina generica ha comportato un significativo aumento di eventi e di morti cardiovascolari :

- mortalità o eventi CV maggiori ( $p < 0.03$ )
- eventi cardiovascolari maggiori ( $p < 0.008$ )
- ictus ( $p < 0.009$ )



\*Phillips B, Roberts C, Rudolph AE, Morant S, Aziz F, O' Regan CP. Switching statins: the impact on patient outcomes. Br J Cardiol 2007; 14: 280-5.

---



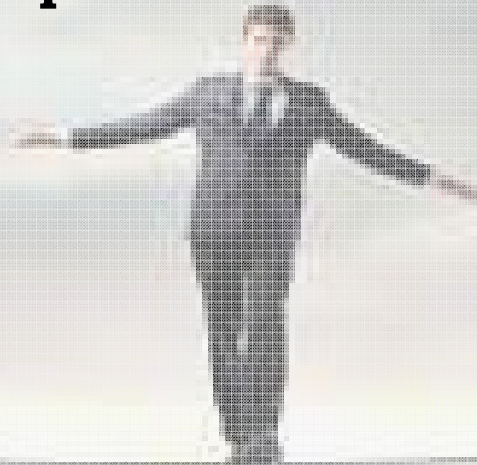
Un certo numero di studi farmacologici e clinici suggeriscono che la sostituzione con un generico può essere associata al rischio di fallimento terapeutico o di aumento dell'incidenza di effetti indesiderati, specie per alcune classi di farmaci e certe sottopopolazioni di pazienti.

Sono stati segnalati problemi di bioequivalenza con i farmaci cardiovascolari (digossina, propranololo, antiaritmici, verapamil), i farmaci psicotropi (clorpromazina, amitriptilina, tiridazina), gli anticonvulsivanti, i contraccettivi orali, gli inibitori di pompa protonica, e gli anticoagulanti orali.





**Una variazione di biodisponibilità con i farmaci a stretto indice terapeutico è ancora più pericolosa.**



**Le categorie di popolazione a rischio in seguito alla sostituzione sono i soggetti anziani, i politrattati, i soggetti con disturbi mentali, malattie gastrointestinali, insufficienza renale o epatica .**



## **Spending review: indagine SNAMID Novembre 2012**



### **Domande**

1. Da quanti anni eserciti la professione?
  2. Quanti assistiti hai in carico?
  3. Hai riscontrato in passato reazioni avverse a farmaci nei tuoi pazienti?
  4. Dopo la pubblicazione del decreto sulla "Spending Review" del 16 agosto 2012 ci sono stati tuoi pazienti che hanno avuto problemi con l'assunzione di farmaci?
  5. Hai avuto casi di problemi attribuibili ad assunzione di farmaci con scatola simile (look alike)?
  6. Hai avuto casi di doppia assunzione dello stesso farmaco (per es. brand+generico) ?
  7. Hai avuto casi di mancata aderenza terapeutica per incertezza del paziente su cosa assumere?
-

## **Risposte**



- Oltre la metà dei medici di medicina generale ( 55%) ha rilevato problemi relativi all'applicazione della Legge.
  - Presenza, nel 63% dei MMG che hanno risposto all'intervista telematica, di problematiche legate al fenomeno "Look alike"
  - Il 55% dei MMG ha verificato la doppia assunzione della sostanza attiva (equivalente brand + generico)
  - Il 77% dei MMG che hanno partecipato alla review ha segnalato una mancata aderenza terapeutica legata alla modifica del preparato farmaceutico fornitogli in farmacia rispetto a quello assunto in precedenza, per incertezza su cosa assumere.
-



## **Cosa fare per prevenire situazioni cliniche dannose per i pazienti?**

attuare regole rigorose di risk management, rivolte principalmente a soggetti anziani, pluritrattati e/o fragili dal punto di vista culturale o /o socio/economico che rappresentano la maggior fonte delle prescrizioni farmaceutiche.

creare una documentazione adeguata mediante la scheda di segnalazione delle reazioni avverse ( comprendenti anche la mancata efficacia) disponibile sul sito AIFA, da inviare alla propria ASL che le renderà disponibili sulla Rete Nazionale della Farmacovigilanza

---



- sollecitare un cambiamento radicale nell'impostazione del tema “ uso dei farmaci a brevetto scaduto” così come sviluppato in Italia, trasformandolo da tema economico a tema di salute



- mettere a disposizione della Comunità da parte delle Autorità un riferimento documentale preciso per la maggior efficacia nel passaggio tra brand e generico e da generico a generico
-





grazie

