

I FARMACI GENERICI IN OFTALMOLOGIA COSA SONO? COSA SUCCEDDE AD UN PAZIENTE IN TRATTAMENTO CON UN GENERICO? RAPPRESENTANO UN SICURO RISPARMIO? COSA SUCCEDDE A CHI LI PRESCRIVE? COSA CAMBIA IN OFTALMOLOGIA.

R. DE NATALE

Centro Glaucoma di Monselice, ULSS 17 Monselice (Padova)

Da circa due anni, in seguito alla scadenza brevettuale di alcuni preparati antiglaucoma, hanno fatto la loro comparsa in Italia una serie di colliri generici antiglaucoma. Se i preparati generici sono ormai una realtà nel trattamento di molte malattie sistemiche possiamo senza dubbio affermare che essi rappresentano una novità in campo oftalmico. Proprio questa novità mi ha motivato a chiarire alcuni punti sull'argomento "generici" che non sono a conoscenza di tutta la comunità oftalmica e che meritano di essere approfonditi.

COSA SONO I GENERICI

In Italia si è cercato di infondere un po' di fiducia in questi preparati sin dalla loro denominazione, i generici sono stati infatti etichettati come "equivalenti" per convincere l'utilizzatore che non dovrebbe esistere alcuna differenza rispetto al brand originale (originator). In realtà per registrare un farmaco generico è sufficiente che esso possieda alcune caratteristiche, non tutte, del proprio originator. E' necessario ricordare al

lettore una caratteristica fondamentale di tutti i farmaci, necessario per comprendere le differenze tra brand e generico, essa è la biodisponibilità. Con tale termine si indica la concentrazione ematica che il farmaco raggiunge dalla sua introduzione nella corrente ematica durante tutto il tempo necessario perché esso sparisca dal circolo. La curva disegnata dal diagramma concentrazione/tempo racchiude una cosiddetta area detta: Area sotto la Curva (AUC). Il parametro AUC viene preso in considerazione per confrontare un brand con un suo generico.

La legge consente ad un generico di possedere una biodisponibilità, espressa in AUC, pari a $\pm 20\%$ del suo brand. Sempre la biodisponibilità viene adottata per confrontare la bioequivalenza e l'equivalenza terapeutica tra un brand ed il suo generico. Appare chiaro pertanto che noi non misuriamo l'efficacia terapeutica di due preparati, brand e suo generico, ma semplicemente presumiamo quale sarà l'efficacia terapeutica di un generico in base alla sua biodisponibilità. Per registrare un generico

ad uso sistemico è quindi sufficiente eseguire degli studi che confrontino la biodisponibilità, non l'equivalenza terapeutica, di un generico rispetto al suo brand.

Tutto quanto abbiamo appena detto si applica ai generici ad uso sistemico. Per i farmaci ad uso topico: vedi colliri, soluzioni, pomate unguenti, non è possibile misurare la biodisponibilità. La legge viene pertanto incontro a chi vuole registrare un generico ad uso topico consentendogli di autocertificare che il proprio generico possiede i requisiti di legge ($AUC \pm 20\%$) senza condurre alcuno studio registrativo.

Se già lo scarto previsto per legge sulla biodisponibilità poteva dare adito a qualche perplessità sull'equivalenza terapeutica tra brand e suo generico questo ulteriore lassità legislativa consente di avanzare qualche dubbio in più su questi preparati. Come se tutto ciò non bastasse chi produce un generico ad uso topico può variare gli eccipienti a suo piacimento nel pieno rispetto della normativa corrente. Questi sono gli "equivalenti".

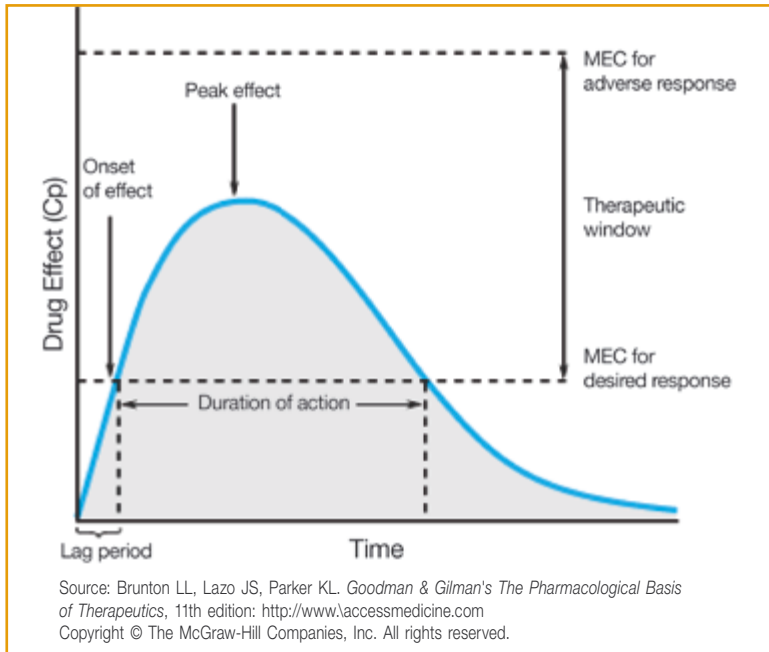


fig. 1 La biodisponibilità di un farmaco rappresenta la sua concentrazione ematica nel tempo.

I generici sono preparati che possono variare rispetto ai brand originator sia per efficacia che per effetti collaterali. Per la loro registrazione, in oculistica, non è richiesto alcuno studio. Il produttore stesso autocertifica tutte le caratteristiche del preparato da immettere in commercio.

COSA SUCCEDDE AD UN PAZIENTE IN TRATTAMENTO CON UN GENERICO

Poniamo il caso che un paziente stia assumendo un generico della casa farmaceutica X, avente una AUC+15% rispetto al brand precedentemente utilizzato, perfettamente a norma. Quando il paziente, terminata la confezione in suo possesso, si reca in farmacia riceve stavolta un generico della casa farmaceutica Y

avente una AUC pari a -15% rispetto al brand, anch'esso perfettamente a norma. E' evidente che il trattamento con generici espone il paziente alla possibilità di sbalzi del 30% di efficacia terapeutica se soltanto non mantiene sempre lo stesso prodotto in uso. Negli ultimi 15 anni abbiamo imparato da importanti trial clinici quanto fosse fondamentale ridurre la PIO, in che percentuale, a seconda dello stadio della malattia, addirittura è stato indicato in che percentuale 1 mm di Hg in più o in meno potesse aumentare la possibilità di un peggioramento della malattia. Ma adesso con l'avvento dei generici rischiamo di perdere tutti i riferimenti maturati finora. Un'osservazione di carattere psicologico da non trascurare riguarda il possibile confusione verso la quale potrà andare incontro un paziente glaucomatoso, spesso anziano

e sicuramente abitudinario nella sua routine di assunzione dei propri farmaci, nel vedere cambiare frequentemente la confezione del collirio da assumere quotidianamente.

Un paziente in cura con un generico può essere esposto ad un trattamento di efficacia diversa rispetto al brand originale e, poiché ogni generico è diverso dall'altro sia per equivalenza terapeutica che per effetti collaterali, non è possibile allo stato attuale prevederne le conseguenze negative e/o positive.

I GENERICI RAPPRESENTANO UN REALE RISPARMIO NEI COSTI DELLA MALATTIA GLAUCOMATOSA?

Esiste una forte spinta all'uso dei generici da parte di tutti gli enti pubblici

ed istituzionali poiché vi è la convinzione che essi rappresentino un sicuro risparmio. In realtà il rapporto costo/beneficio di qualunque trattamento medico richiederebbe una valutazione di più ampio respiro quali studi di costo/utilità e non di semplice costo/efficacia. Diversi studi hanno sottolineato che la spesa farmaceutica è soltanto una voce di spesa ma che, insieme ad essa, vanno considerati anche altri costi che riguardano: la diagnostica, il trattamento chirurgico, il follow up e soprattutto i costi sociali di una malattia che sforna sempre più invalidi affetti da deficit visivi estremamente gravi e penalizzanti. Non esistono a tutt'oggi dati certi sull'effettivo risparmio finale ottenuto dall'uso dei generici in oculistica. Esiste il concreto rischio di spendere meno nell'immediato ma di pagare un conto finale ben più salato se dovessimo scoprire, anni più avanti, che tali preparati hanno aumentato i casi di cecità da glaucoma.

COSA SUCCEDDE A CHI PRESCRIVE UN FARMACO GENERICO

Due sono i pericoli concreti ai quali va incontro uno specialista che prescriba un generico: innanzitutto il medico che prescrive un farmaco, di cui esiste in commercio uno o più generici, perde completamente il

controllo della prescrizione. Infatti sarà il farmacista a decidere quale generico consegnare al paziente nel momento in cui il paziente si presenta in farmacia e, poiché esistono più generici di uno stesso principio attivo, il paziente si ritroverà ad usare generici tra loro diversi quando di volta in volta dovrà rifornirsi del medicinale esaurito. Il secondo e ben più grave pericolo è rappresentato dalla possibilità che un paziente, in trattamento con un generico all'insaputa del proprio oculista, possa riportare un grave danno alla salute con deterioramento delle sue capacità visive. Se tutto ciò avviene non sarà possibile attribuire alcuna responsabilità né all'azienda farmaceutica produttrice del generico, né al farmacista che ha scelto quale generico consegnare al paziente. Unico responsabile del peggioramento della funzione visiva del paziente rimane lo specialista di fiducia. Esistono in tal senso dei precedenti negli stati uniti che potrebbero rappresentare giurisprudenza anche nel nostro paese.

Non esistono dati farmaco economici sul rapporto costo/utilità di un trattamento antiglaucoma a base di farmaci generici con derivati delle prostaglandine. Se un paziente glaucomatoso, in trattamento con generici, peggiora, la responsabilità rimane dello specialista che lo ha in cura.

COSA CAMBIA IN OFTALMOLOGIA

Fino ad oggi i farmaci utilizzati in oculistica sono stati prodotti da aziende farmaceutiche oftalmiche. Rappresentano il risultato di ricerche, studi di registrazione e di approfondite verifiche di efficacia terapeutica. La comparsa di generici ad uso topico rivoluziona anche il mercato dei farmaci antiglaucoma. Per una semplice "legge di mercato" saranno sempre più presenti in farmacia i generici di grandi aziende specializzate nella produzione di farmaci a basso costo. I giganti del generico possono infatti esercitare un potere contrattuale ben più importante rispetto ad aziende oftalmiche che, anche se di antica tradizione e qualità, non possono competere sul piano strettamente commerciale. Questo determinerà un lento passaggio del mercato nelle mani di aziende che non conducono ricerca per lo sviluppo di nuove molecole e non operano investimenti nel settore.

Dal momento in cui il mercato dei farmaci antiglaucoma passerà sotto il controllo delle aziende produttrici di generici si avrà un impoverimento generale della ricerca in oftalmologia con imprevedibili ritardi nel lancio di nuove molecole.

Questi pochi spunti di riflessione che ritengo utile sottoporre all'attenzione di Noi oftalmologi dovrebbero, a mio avviso, essere oggetto di attenta valutazione.

BIBLIOGRAFIA

1. www.EMA.europa.eu *Guidelines on the investigation of bioequivalence*, London 2008
2. <http://betest.Kfda.go.Kr/world/docu/india.pdf> *Guidelines for bioavailability and bioequivalence studies*
3. www.galenotech.org *Biofarmaceutica, 3 farmacodinamica, bioequivalenza dei generici*
4. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*, 11 edition: <http://www.accessmedicine.com>
5. Narayanasawamy A et al. *A randomized, cross over, open label, pilot study to evaluate the efficacy and safety of Xalatan® in comparison with generic Latanoprost in subjects with primary open angle glaucoma or ocular hypertension*. Indian J. Ophthalmol. 2007, 55:127-131
6. Chauhan BC et al. *Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma*. Br J Ophthalmol 92:569-573, 2008
7. Bowling E et al. *Generics: Friend or Foe? As new generic ophthalmic agents are introduced, optometrists must be aware of their therapeutic efficacy and safety characteristics before initiating treatment*. Journal of Optometry 3.7.2011
8. Lindstrom RL. *Lindstrom's Commentary Generic substitutions may be more costly in the long run*. 2011 Ocular Surgery News
9. De Natale R, Dorigo MT, Draghi E. *The use of prostaglandins has modified the cost of glaucoma treatment? A retrospective analysis in a population of 2228 glaucoma patients*. IGS Symposium Barcelona 2003
10. The Wall Street Journal online - 23/06/2011, The New York Times online - 23/06/2011, The Wall Street Journal online - 24/06/2011 Corte Suprema Usa difende avvertenze d'uso dei generici.