

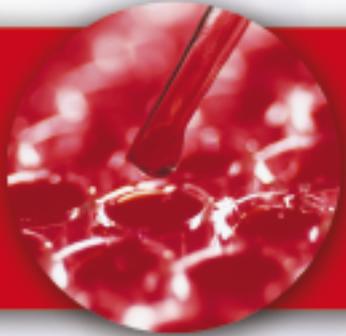


I FARMACI GENERICI TRA MITO E REALTÀ

VADEMECUM DELLA QUALITÀ DEI FARMACI GENERICI



ASSOGENERICI
ASSOCIAZIONE NAZIONALE INDUSTRIE FARMACI GENERICI



LE NORME DI BUONA FABBRICAZIONE GARANTISCONO LA QUALITÀ DEI MEDICINALI GENERICI

COME TUTTI
I PRODUTTORI
FARMACEUTICI,
I PRODUTTORI DI
FARMACI GENERICI
DEVONO GARANTIRE
IL RISPETTO DELLE
RIGOROSE NORME
DI BUONA
FABBRICAZIONE (GMP)

Come tutti i produttori farmaceutici, i produttori di farmaci generici devono garantire il rispetto delle rigorose Norme di Buona Fabbricazione (GMP).

Le GMP assicurano che tutti i medicinali - generici, OTC (senza obbligo di prescrizione medica) e originator - siano prodotti e controllati secondo i rigorosi standard di qualità in accordo con la legislazione corrente.

Le Norme di Buona Fabbricazione (GMP) richiedono che i laboratori chimico farmaceutici, le aziende produttrici, le aziende produttrici di intermedi e le aziende impegnate nel confezionamento di farmaci generici adottino misure proattive al fine di garantire la sicurezza e la purezza dei propri prodotti. Sia la produzione di farmaci generici sia la produzione dei relativi originators, seguono le stesse norme.

Le Norme di Buona Fabbricazione (GMP) hanno lo scopo di garantire ai pazienti la qualità dei prodotti farmaceutici e di eliminare la possibilità di contaminazioni. Un sistema di controllo qualità GMP di un'azienda genericista deve comprendere l'intero processo di produzione.

Al fine di ottenere una certificazione GMP, l'azienda deve dimostrare che essa stessa provvede alla corretta manutenzione degli impianti e delle attrezzature e che segue le procedure approvate per tutte le operazioni, dall'ordine e la ricezione di materie prime alla produzione, confezionamento, stoccaggio, spedizione e consegna.

Il Regolamento GMP disciplina settori come la qualifica del personale, igiene, pulizia, verifica delle apparecchiature, convalida dei processi e la gestione dei reclami. Le Norme di Buona Fabbricazione richiedono documentazione approfondita per ogni aspetto dello sviluppo, della sperimentazione, della produzione e della logistica per consentire la tracciabilità e l'eventuale richiamo di un prodotto dal mercato nel caso in cui dovessero sorgere dei problemi.

Inoltre, i produttori di farmaci generici devono assicurare che i principi attivi (API) e gli altri materiali utilizzati per i loro prodotti rispondano agli Standard Europei di Qualità. Il rispetto delle Norme di Buona Fabbricazione per i principi attivi (API) deve essere dimostrato durante la procedura per l'ottenimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio attraverso la dichiarazione di una Persona Qualificata e attraverso la dimostrazione di fatto agli ispettori in sede d'ispezione.

I produttori di principi attivi sono soggetti ad ispezioni, da parte delle Autorità degli Stati membri della Comunità Europea, indipendentemente da dove essi si trovino in tutto il mondo.

I produttori di generici, così come i produttori degli originators, devono istituire sistemi altamente efficaci al fine di garantire il rispetto delle Norme di Buona Fabbricazione (GMP).

Il rispetto delle GMP è garantito anche da regolari audit interni ed esterni e ispezioni ufficiali tenute da Autorità competenti. Senza il rispetto delle GMP, le Autorità competenti non possono autorizzare un medicinale generico per l'uso da parte del pubblico.



ASSOGENERICI

ASSOCIAZIONE NAZIONALE INDUSTRIE FARMACI GENERICI



QUALITÀ, SICUREZZA ED EFFICACIA GARANTITA DEI MEDICINALI GENERICI

**UN MEDICINALE
GENERICO DEVE
SODDISFARE GLI STESSI
RIGOROSI STANDARD
DEL MEDICINALE
ORIGINATORE
PER POTER OTTENERE
L'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO DA
PARTE DELL'AUTORITÀ
REGOLATORIA**

Nessun medicinale, originator o generico che sia, può essere commercializzato nella Comunità Europea senza aver ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio da parte di una Autorità Regolatoria Nazionale o Europea: questo garantisce al paziente la qualità del prodotto farmaceutico a cui devono conformarsi tutti i medicinali. Le Agenzie nazionali dei medicinali e l'EMA (European Medicines Agency) a Londra sono responsabili della salvaguardia della salute pubblica attraverso la valutazione della qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali resi disponibili ai pazienti sul territorio Europeo. Per i medicinali generici come per tutti gli altri medicinali garantire una qualità, sicurezza ed efficacia scientificamente controllate è di vitale importanza. Più dei due terzi delle domande di autorizzazione presentate attraverso la procedura di Mutuo riconoscimento e la procedura decentralizzata hanno per oggetto medicinali generici.

Le domande di autorizzazione di medicinali generici possono anche essere presentate attraverso la procedura centralizzata ottenendo così un'autorizzazione valida in tutti gli stati membri della Comunità Europea.

Il medicinale generico per essere autorizzato da parte dell'Autorità regolatoria deve soddisfare gli stessi rigorosi standard di qualità del medicinale originator. Per ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio, il medicinale generico deve infatti:

- contenere lo stesso principio attivo del prodotto originator di riferimento
- essere identico in termini di dosaggio, forma farmaceutica (es, tavolette/capsule, liquido, ecc) e via di somministrazione
- essere bioequivalente al prodotto originator di riferimento
- avere gli stessi requisiti di identità, dosaggio, purezza e qualità
- essere prodotto in base agli stessi elevati standard previsti dalle Norme di Buona Fabbricazione (GMP) ugualmente richiesti per tutti i prodotti medicinali

Dati richiesti per l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio Medicinale Originator vs Medicinale Generico

I medicinali generici sono approvati sulla base di propri dati. Fatta eccezione per i risultati degli studi pre-clinici e clinici, la documentazione che deve essere presentata è la stessa che deve presentare un'azienda originator per autorizzare un proprio prodotto

DATI REGISTRATIVI RICHIESTI	Originator	Generico
Dati Amministrativi relativi al titolare dell'Autorizzazione	✓	✓
Riassunto delle Caratteristiche del prodotto (RCP) Foglietto illustrativo, etichette, e confezionamento	✓	✓
Expert Summaries	✓	✓
Composizione del prodotto medicinale	✓	✓
Descrizione del processo produttivo - come da Good Manufacturing Practice (GMP)	✓	✓
Controllo delle materie prime	✓	✓
Controllo del prodotto finito	✓	✓
Test di stabilità sulla materia prima e sul prodotto finito	✓	✓
Profilo di dissoluzione in cui si confronta il medicinale generico con il medicinale di riferimento		✓
Documentazione Non-clinica	✓	
Documentazione clinica	✓	
Risultati degli studi di bioequivalenza		✓



FARMACOVIGILANZA E MEDICINALI GENERICI: ASSICURARE COSTANTEMENTE LA SICUREZZA PER IL PAZIENTE

Ogni azienda farmaceutica europea deve monitorare per legge l'uso e l'effetto di un dato medicinale e deve investigare, valutare, comprendere e prevenire qualsiasi reazione avversa o qualsiasi altro problema che potrebbe insorgere correlato con il medicinale.

Tale scienza e tutte le attività correlate ad essa costituisce la cosiddetta Farmacovigilanza.

Proprio perché il medicinale generico può essere immesso in commercio solo dopo molti anni che il suo prodotto originatore è disponibile ed è stato somministrato ai pazienti, gli effetti delle sostanze attive che contiene sono ben documentati e i suoi profili di sicurezza sono ben delineati e definiti.

In conseguenza di ciò, le reazioni avverse inattese sono estremamente rare per tali sostanze di uso consolidato.

Tuttavia è estremamente importante che l'azienda valuti su basi permanenti, che il rapporto rischio beneficio di un dato medicinale rimanga positivo durante il suo intero ciclo di vita. Pertanto monitorare l'uso e l'effetto di un medicinale è una parte essenziale delle attività di un'azienda farmaceutica.

Al fine di raggiungere l'obiettivo di mantenere elevati standard di sicurezza, la recente normativa adottata in materia di farmacovigilanza prevede chiaramente ruoli e responsabilità dell'azienda farmaceutica in tale ambito.

L'azienda infatti è obbligata a:

- **implementare** un appropriato sistema di farmacovigilanza al fine di assumersi ogni tipo di responsabilità nei confronti dei propri medicinali immessi in commercio
- dove e quando necessario, **intraprendere** appropriate azioni
- **fornire** ogni informazione utile sul rapporto rischio beneficio di un medicinale alle autorità competenti
- **incaricare** una persona responsabile per la farmacovigilanza in maniera permanente e continuativa

Le aziende titolari di medicinali generici si sono impegnate e si impegnano ad uniformarsi a tali requisiti e ad assicurare che i pazienti ricevano esclusivamente medicinali sicuri ed efficaci.

OGNI AZIENDA
FARMACEUTICA
EUROPEA DEVE
MONITORARE PER
LEGGE L'USO E
L'EFFETTO DI UN DATO
MEDICINALE COME È
PREVISTO DALLA
FARMACOVIGILANZA



LA BIOEQUIVALENZA È LA CHIAVE PER GARANTIRE AL PAZIENTE LA SICUREZZA E L'EFFICACIA DEI FARMACI GENERICI

I PRODUTTORI DI FARMACI GENERICI ESEGUONO "STUDI DI BIOEQUIVALENZA" AL FINE DI DIMOSTRARE CHE UN FARMACO GENERICO È EQUIVALENTE AL MEDICINALE DI RIFERIMENTO (ORIGINATOR).

I medicinali generici contengono principi attivi di ben nota sicurezza ed efficacia e che da almeno 10 anni sono impiegati nella pratica medica.

Due farmaci per essere considerati equivalenti devono poter dimostrare:

- equivalenza chimico-farmaceutica
- bioequivalenza

L'equivalenza chimico-farmaceutica è soddisfatta quando i due preparati contengono lo stesso principio attivo nella stessa quantità e nella stessa forma farmaceutica.

Per questa ragione, ai produttori di farmaci generici non è richiesto di ripetere test pre-clinici e studi clinici su pazienti. Invece, devono eseguire "studi di bioequivalenza" al fine di dimostrare che un farmaco generico è equivalente e quindi sostituibile con il medicinale di riferimento, definito "originator". Affinché due medicinali siano sostituibili fra loro, anche nel corso di uno stesso ciclo terapeutico, devono garantire al paziente lo stesso profilo di efficacia e sicurezza.

Gli studi di bioequivalenza hanno lo scopo di verificare sperimentalmente l'equivalenza terapeutica tra il medicinale test e il medicinale di riferimento.

La dimostrazione della bioequivalenza tra due medicinali farmaceuticamente equivalenti è condizione essenziale perché tali medicinali si comportino, in termini di efficacia e tollerabilità, allo stesso modo. Lo studio di bioequivalenza è uno studio clinico condotto in volontari sani per confrontare la biodisponibilità dei due preparati in esame. I criteri per la conduzione dello studio sono codificati da linee guida europee molto precise e rigorose. In particolare, vale la pena di ricordare alcuni criteri restrittivi che devono obbligatoriamente essere osservati per la conduzione di uno studio di bioequivalenza:

Come si misura la bioequivalenza e quindi l'equivalenza terapeutica

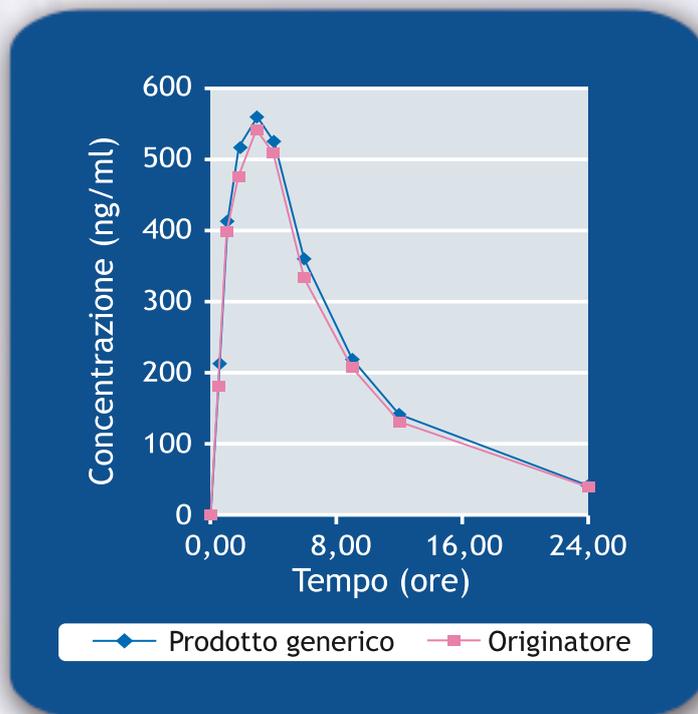
- Un dettagliato disegno sperimentale (protocollo), che sia in accordo con quanto indicato nelle linee guida;
- L'approvazione del protocollo da parte di un Comitato Etico;
- Un sufficiente numero di volontari, calcolato su basi statistiche, per assicurare che lo studio sia in grado di mostrare le differenze significative;
- Esami clinici approfonditi dei volontari prima, durante e dopo lo studio;
- La somministrazione dei due medicinali in studio secondo uno schema completamente "randomizzato" (casuale);
- Rispetto delle Norme di Buona Pratica Clinica (GCP) che rappresentano uno standard di qualità internazionale per la progettazione, registrazione e segnalazione di sperimentazioni che comportano la partecipazione di soggetti umani. Il rispetto di questo standard garantisce al pubblico che i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti coinvolti nella sperimentazione siano protetti e coerenti con la Dichiarazione di Helsinki, e che i dati della sperimentazione clinica siano credibili.
- Rispetto delle Norme di Buona Pratica di Laboratorio (GLP) che definiscono un insieme di regole e criteri per un sistema di qualità del processo organizzativo e delle condizioni in base alle quali gli studi non-clinici e per la sicurezza ambientale, vengono programmati, realizzati, controllati, registrati, segnalati e archiviati.
- Condizioni standardizzate per lo studio (es: composizione dei pasti).



COSA SIGNIFICA

Lo studio di bioequivalenza ha lo scopo di confrontare la biodisponibilità di due medicinali farmaceuticamente equivalenti. Consiste in uno studio di farmacocinetica, condotto sulla base delle linee guida europee e nel rispetto delle già citate Norme di Buona Pratica di Laboratorio e Norme di Buona Pratica Clinica.

Le linee guida europee (European Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence - CPMP/EWP/QWP/1401/98) definiscono come equivalenti due medicinali i cui limiti di confidenza (CL 90%) dei parametri farmacocinetici oggetto di valutazione (Cmax - Concentrazione massima, AUC - Area sotto la curva, Tmax - tempo per raggiungere la massima concentrazione) sono compresi all'interno di un intervallo previsto dalle stesse linee guida (0,80-1,25).

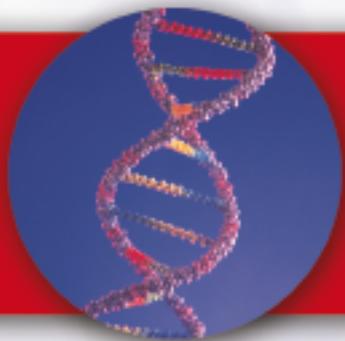


Per intervallo di confidenza al 90% si intende che se si ripetesse lo stesso esperimento per 100 volte, per 90 volte avremmo sempre lo stesso risultato.

Gli strumenti statistici impiegati e gli intervalli applicati non hanno nessuna diretta relazione con la quantità di farmaco contenuta nelle unità posologiche considerate e non sono indicative di differenze percentuali di comportamento farmacocinetico.



ASSOGENERICI
ASSOCIAZIONE NAZIONALE INDUSTRIE FARMACI GENERICI



INNOVAZIONE E SOSTENIBILITÀ DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE: UN'INDUSTRIA FARMACEUTICA COMPETITIVA

L'innovazione farmaceutica è importante per migliorare sia l'assistenza sanitaria dei cittadini sia per lo sviluppo dell'industria farmaceutica in generale. L'innovazione si traduce sotto forma di piccoli/moderati miglioramenti dei farmaci esistenti, così come in grandi scoperte scientifiche che portano a nuovi farmaci o protocolli terapeutici.

Esistono tre tipi di innovazione:

- Incremental Innovation: nuovi dosaggi e nuove formulazioni
- Stepwise Innovation: nuove molecole appartenenti ad una famiglia chimica che offrano nuove proprietà, come nuove indicazioni, effetti secondari e metabolismi...
- Breakthrough Innovation: un approccio innovativo ad una patologia, o una nuova sostanza attiva

Assogenerici incoraggia l'innovazione farmaceutica. Ma pur riconoscendo l'esistenza delle diverse tipologie di innovazione, l'industria dei farmaci generici è preoccupata per il fatto che talune modifiche nei prodotti attualmente commercializzati, che pretendano di rappresentare innovazione, di fatto non possano offrire nessun ulteriore vantaggio ai pazienti.

Il rischio è che invece, modifiche di questo tipo siano progettate per prolungare il ciclo di vita del prodotto e per evitare la concorrenza del generico, senza accrescere l'efficacia degli attuali trattamenti. Per essere considerata tale, l'innovazione deve essere in grado di dimostrare un beneficio terapeutico aggiuntivo per i pazienti rispetto alle terapie alternative. In altre parole, deve dimostrare un aumento dell' "efficacia relativa". In vista del fatto che molti farmaci sono attualmente in fase di sviluppo e lancio sul mercato, è fondamentale che solo quei prodotti che apportano un reale valore aggiunto in termini terapeutici ed in termini di costo efficacia rispetto alle terapie farmacologiche consolidate, debbano essere adeguatamente rimborsati.

Al fine di promuovere l'innovazione nel settore farmaceutico in Europa, l'Unione europea dovrebbe concentrare le proprie energie su:

- Creazione di un Istituto Europeo pari all'Istituto Sanitario Nazionale Americano teso ad incoraggiare la ricerca farmaceutica localizzata nei paesi europei;
- Creazione di maggiori collegamenti tra scienza ed imprese;
- Implementare forme di rimborso che ricompensino il valore aggiunto dell'innovazione;
- Migliorare la qualità dei brevetti assicurando la corretta applicazione delle regole in particolare in materia di inventive steps;
- Facilitare l'accesso veloce al mercato per nuovi farmaci già approvati;
- Promuovere una più forte concorrenza con il farmaco generico.

Se l'Unione europea vorrà rafforzare la propria posizione competitiva rispetto agli Stati Uniti - leader mondiale nell'innovazione farmaceutica - dovrà adottare misure che mirino ad incoraggiare sia la concorrenza che l'innovazione.

L'INNOVAZIONE
FARMACEUTICA È
IMPORTANTE SIA
PER MIGLIORARE
L'ASSISTENZA
SANITARIA DEI
CITTADINI SIA
PER LO SVILUPPO
DELL'INDUSTRIA
FARMACEUTICA
IN GENERALE



ASSOGENERICI
ASSOCIAZIONE NAZIONALE INDUSTRIE FARMACI GENERICI



FORNIRE FARMACI GENERICI ESSENZIALI PER IL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE CRONICHE

"L'INDUSTRIA DEI FARMACI GENERICI FORNISCE TRATTAMENTI EFFICACI IN TERMINI DI COSTI DI TRATTAMENTO PER MOLTE COMUNI MALATTIE CRONICHE."

L'industria italiana dei farmaci generici rende un importante contributo fornendo cure sanitarie e trattamenti costo-efficaci per molte delle più comuni malattie croniche odierne, come ad esempio cancro, diabete, depressione e patologie cardiovascolari.

Patologie croniche più diffuse attualmente trattate con farmaci generici:

Cancro - Infezioni Virali - Diabete - Depressione
Infezioni batteriche - Parkinson - Colesterolemia

Fornire a costi sostenibili i trattamenti per queste patologie, che sono particolarmente diffuse nei pazienti più anziani, diventerà sempre più difficile in quanto la popolazione europea sta invecchiando. In effetti, il rapido invecchiamento della popolazione, l'aumento della prevalenza di alcune malattie insieme all'aumento dei prezzi per i prodotti farmaceutici innovativi, stanno creando progressivamente la necessità di avere sempre più farmaci generici a costi sostenibili. Infatti, un recente studio condotto da una nota società di ricerche di mercato esprime molto chiaramente la situazione:

"CON FARMACI SEMPRE PIÙ COSTOSI CHE INCREMENTANO SEMPRE PIÙ LE SPESE SANITARIE, I FARMACI GENERICI HANNO UN RUOLO CRUCIALE NEL MERCATO EUROPEO. I FARMACI GENERICI SONO AMPIAMENTE CONSIDERATI COME IL METODO MIGLIORE PER CONSENTIRE UN ACCESSO SICURO, EFFICACE, DI ALTA QUALITÀ E A PREZZI ACCESSIBILI PER MOLTE TERAPIE, AD UNA VASTA MAGGIORANZA DEI PAZIENTI EUROPEI. HANNO INOLTRE SVOLTO UN RUOLO VITALE NELLO SVILUPPO DI MODELLI DI ASSISTENZA SANITARIA SOSTENIBILE MEDIANTE UN'INFLUENZA DIRETTA SULLA SPESA FARMACEUTICA"

(Frost & Sullivan, "Pricing and Reimbursement Issues for Generics and Biosimilars", Dec 2006)

Alcune gravi malattie legate agli stili di vita sono in rapido aumento. Il trattamento del diabete, per esempio, è previsto che aumenterà del 10% la spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale entro i prossimi sei anni, a fronte di un numero di casi che sfiora una crescita del 70%.

Il farmaco generico rappresenta una grande risorsa per il Sistema Sanitario italiano, ancora poco e male utilizzata nel nostro Paese. Nonostante gli evidenti benefici già determinati con l'introduzione dei generici, che per la prima volta nel 2007 hanno consentito di rispettare il tetto fissato per la spesa farmaceutica, questi farmaci continuano infatti a restare ai margini dell'attenzione del legislatore.

Fra le cause della mancata crescita, è evidente il fenomeno dello spostamento delle prescrizioni, ben noto a tutti gli operatori del settore. In sostanza, avviene sistematicamente che, quando un brevetto scade, la relativa molecola viene "abbandonata", le prescrizioni per quel farmaco crollano e aumentano contestualmente le prescrizioni di molecole ancora coperte da brevetto, appartenenti alla medesima classe terapeutica. E' inoltre da notare la mancanza di un chiaro indirizzo verso la prescrizione per principio attivo, all'atto delle dimissioni dall'ospedale. Prescrivere per principio attivo al momento della dimissione ospedaliera renderebbe certamente più semplice, da parte della medicina del territorio, convincere l'assistito all'uso del farmaco equivalente.

Queste carenze, e altre ancora, nel sistema del farmaco privano l'Italia di una grande opportunità per innovare il proprio Sistema Sanitario. Proprio partendo da una gestione corretta ed intelligente del farmaco si può innescare un circolo virtuoso attraverso la sinergia e l'integrazione territorio-ospedale, in cui cittadino, medico e farmacista si sentano parte integrante nella gestione delle risorse economiche necessarie per garantire in futuro l'accesso a cure molto costose, oggi non accessibili con questi livelli di spesa generale.



ASSOGENERICI

ASSOCIAZIONE NAZIONALE INDUSTRIE FARMACI GENERICI