

Farmaci attuali anche senza il brevetto

Franco Bernini

Università di Parma

L'evoluzione della farmacoterapia non è determinata soltanto dai progressi della ricerca scientifica e della medicina, ma anche dall'effettiva applicazione delle terapie di sicura efficacia clinica ad un sempre più ampio numero di soggetti e pazienti per i quali esistono precise indicazioni. Il numero di tali soggetti può coinvolgere un'ampia fascia di popolazione con importanti implicazioni di tipo assistenziale ed economico. Un esempio per tutti ci viene fornito dagli interventi di prevenzione delle malattie cardiovascolari per le quali è ormai evidente che il controllo farmacologico dei fattori di rischio principali, come le dislipidemie o l'ipertensione, permette di ridurre di quasi la metà il numero di eventi. Da qui nasce l'esigenza di avere farmaci efficaci, ma ad un costo che ne consenta la più ampia diffusione.

Un'industria farmaceutica che intende sviluppare una propria ricerca con lo scopo di trovare un farmaco innovativo deve affrontare un lungo iter complesso e costoso che a volte può non portare al risultato sperato. Quando tutto va bene, l'industria produttrice ha il diritto di proteggere il proprio prodotto con un brevetto e vendere in esclusiva il farmaco. Durante il periodo di protezione brevettuale il prezzo del medicinale è tale da garantire, oltre ad un certo profitto, la copertura delle spese sostenute per lo sviluppo del farmaco stesso. Tale periodo è comunque limitato.

La scadenza dei brevetti di farmaci che hanno segnato il progresso della farmacologia e hanno contribuito ad allungare l'aspettativa di vita permettendo di curare o prevenire numerose patologie non è quindi legata al progresso scientifico e all'avvento di nuovi farmaci che rendono obsoleti quelli vecchi, ma ad una precisa normativa che da un lato intende permettere lo sviluppo della ricerca farmaceutica e dall'altro contenere la spesa assistenziale quando un farmaco che funziona deve continuare ad essere usato, spesso su larga scala, ma i cui costi di sviluppo sono stati già coperti. Si potrebbe affermare che la limitazione del periodo di copertura brevettuale è maggiormente necessaria proprio per quei farmaci che non invecchiano.

Gli esempi di specialità medicinali il cui brevetto è scaduto o sta per scadere, ma che mantengono inalterato il loro ruolo di farmaci di prima scelta per il trattamento o per la prevenzione primaria e secondaria di specifiche patologie sono numerosi. Per alcuni di questi farmaci sono disponibili recentissimi importanti studi clinici sulla loro efficacia. Nel campo cardiovascolare ad esempio uno studio condotto su circa 11500 pazienti ipertesi pubblicato alla

fine dello scorso anno sul *New England Journal of Medicine* ha dimostrato che il calcio antagonista amlodipina in associazione con l'ACE-inibitore benazepril è risultato più efficace dell'associazione idroclorotiazide e benazepril in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari. Nel gennaio di quest'anno Lancet riporta i risultati di uno studio comparativo basato su una metanalisi di 117 studi condotti tra il 1971 e il 2007 per un totale di quasi 26000 pazienti, sull'utilizzo di diverse terapie antidepressive concludendo che la sertralina rappresenta la miglior scelta per la terapia iniziale della depressione maggiore in termini di efficacia, tollerabilità e costo. Ma l'elenco dei farmaci senza più copertura brevettuale che rivestono un ruolo di prima scelta è sicuramente lungo. Basti pensare agli inibitori di pompa come l'omeprazolo o agli ACE-inibitori come il ramipril che nello studio Ontarget pubblicato lo scorso anno si è dimostrato efficace come il più recente antagonista del recettore dell'angiotensina, telmisartan in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali.

Certo, in medicina un farmaco può non essere più attuale, ma questo succede solo quando viene superato da un reale progresso scientifico. Un farmaco che funziona è sempre di moda.

La scadenza di un brevetto non segna quindi la fine di un farmaco o della sua utilità, ma al contrario la possibilità di somministrarlo a condizioni economiche più vantaggiose e quindi ad una più ampia fascia di popolazione.

Un segnale chiaro dell'attualità di "vecchie" molecole è l'avvento del farmaco generico o come si definisce in Italia, equivalente. Se i vecchi farmaci non fossero più utili o attuali non servirebbe il generico, ma nuove e costose molecole della stessa classe.

I farmaci generici o equivalenti sono imitazioni di farmaci originali privi di protezione brevettuale che quindi possono essere prodotti da qualsiasi impresa. Il farmaco equivalente è in definitiva la "copia" di una specialità medicinale registrata e deve possederne tutte le caratteristiche fondamentali: principio attivo, dose, forma farmaceutica, via di somministrazione e indicazioni terapeutiche. Se queste caratteristiche sono effettivamente presenti il farmaco equivalente viene considerato sicuro ed efficace sulla base delle dimostrazioni fornite dall'azienda che deteneva il brevetto. La procedura per ottenere l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) è abbreviata e richiede solo le prove per dimostrare la bioequivalenza col farmaco che si intende duplicare.

Per essere equivalente un farmaco deve essere quindi la copia

bioequivalente di una specialità medicinale regolarmente in commercio. Bioequivalenza significa che il farmaco generico e il farmaco originale una volta assunti dal nostro organismo devono avere lo stesso comportamento qualitativo e quantitativo. Le prove necessarie per la dimostrazione della bioequivalenza si basano sui test di farmacocinetica in grado di determinarne la biodisponibilità attraverso la valutazione della concentrazione massima del farmaco nel sangue, il tempo necessario per raggiungere tale concentrazione massima e l'area sottesa alla curva concentrazione tempo. Questi test, eseguiti sull'uomo, sono effettuati nel rispetto di regole precise, le Norme di Buona Pratica di Laboratorio e i risultati devono essere compresi in un intervallo di confidenza del 90%. Un farmaco generico è quindi un farmaco equivalente all'originale, non identico. La legge ammette una differenza di biodisponibilità del 20% in più o in meno rispetto al farmaco originatore. Questo significa che cambiando da un generico ad un altro la differenza può arrivare ad essere anche del 50%. In alcuni casi queste differenze possono non essere trascurabili. Pensiamo a soggetti in trattamento cronico con antiaritmici, immunosoppressori o antiepilettici che hanno già raggiunto con il farmaco originale un soddisfacente controllo delle loro patologie. Ma alcune problematiche possono sorgere anche con farmaci di impiego acuto come gli antinfiammatori o antidolorifici che se meno efficaci possono indurre ad assumere ulteriore farmaco o con gli antibiotici che potrebbero non raggiungere la MIC o la MIB facilitando l'insorgenza di antibiotico-resistenza. Conseguenze cliniche potrebbero anche derivare dai diversi eccipienti per intolleranze individuali di tipo allergico o parallergico. Altri vantaggi possono scaturire da fattori non farmaceutici ad esempio influenza sul paziente dell'aspetto esteriore del farmaco (colore, forma) o aspetti legati alle strategie aziendali come la riduzione delle risorse dedicate all'informazione del medico o allo sviluppo post-marketing.

L'unico vantaggio di un farmaco equivalente rispetto alla specialità originale consiste nella differenza nel prezzo di vendita. Per legge un medicinale generico al momento della sua immissione in commercio deve avere un prezzo inferiore di almeno il 20% rispetto al prezzo della specialità di riferimento. Tale vantaggio economico del farmaco equivalente può essere un fattore molto importante che comporta notevoli risparmi ai cittadini e al Servizio Sanitario Nazionale permettendo un allargamento della prescrivibilità in esenzione ed inoltre si possono liberare risorse anche per l'acquisto di farmaci innovativi di solito molto più costosi o per promuovere nuove ricerche scientifiche. Tuttavia, è chiaro che se il costo del farmaco originale si riduce in modo significativo anche i vantaggi del farmaco generico si riducono di conseguenza e il suo rapporto costo beneficio può non essere più vantaggioso.

Bibliografia di riferimento

Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. *Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis*. Lancet 2009;373:746-58.

Genazzani AA, Pattarino F. *Difficulties in the production of identical drug products from a pharmaceutical technology viewpoint*. Drugs R D 2008;9:65-72.

Heaney DC, Sander JW. *Antiepileptic drugs: generic vs. branded treatments*. Lancet Neurol 2007;6:465-8.

Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. *Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients*. N Engl J Med 2008;359:2417-28.

Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al.; ONTARGET investigators. *Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial*. Lancet 2008;372:547-53.