

La prescrizione e l'uso dei farmaci "equivalenti"

Mario Eandi¹

Abstract

Three case reports, where an "equivalent" drugs is prescribed, are described: a patient treated with lansoprazole, a man with acute myocardial infarction and a young man with epilepsy. These reports are emblematic of the doubts and problems that doctors have to afford in the choice of a generic drug instead of a branded drug. The Author examines not only clinical, legislative and economical aspects of prescription of generic drugs in the Italian context, but also common questions that patients may ask when a generic drug is prescribed.

Keywords: generic drugs, therapeutic efficacy, drugs prescription

Prescription and use of "equivalent" drugs. CMI 2007; 1(2): 69-87

¹ Dipartimento di Farmacologia clinica, Università di Torino

INTRODUZIONE

Vengono descritti tre casi clinici emblematici che serviranno come pretesto per analizzare criticamente i principali aspetti tecnico-scientifici e normativi del mercato italiano dei farmaci "equivalenti", più comunemente detti "generici", e soprattutto quale debba essere l'approccio corretto del medico nel prescriberli e nell'utilizzarli [1].

I casi clinici sono immaginari e vengono descritti in modo sintetico evidenziando quasi esclusivamente gli aspetti della storia clinica rilevanti ai fini della prescrizione e dell'uso dei prodotti generici.

CASO CLINICO 1 Una donna ansiosa con reflusso esofageo

Donna di 55 anni, sposata con 2 figli, impiegata, sedentaria e in sovrappeso, lamenta da tempo bruciori di stomaco, frequenti rigurgiti acidi dopo i pasti, soprattutto se abbondanti, e talvolta sensazione di diffi-

coltà a deglutire cibi solidi come il risotto. Inoltre saltuariamente soffre di faringodinia e di tosse notturna. Il medico curante pone il sospetto diagnostico di esofagite da reflusso e richiede una visita gastroenterologica con eventuale endoscopia.

Eseguita una esofagogastroduodenoscopia (EGDS), viene diagnosticata una esofagite da reflusso di grado 2 (moderato) e viene indicato un trattamento con inibitore di pompa, nello specifico Lansox (lansoprazolo) 30 mg/die [2-6].

Il medico curante inizia il trattamento consigliato dallo specialista e fornisce alla paziente le indicazioni per una corretta alimentazione e per ridurre il comportamento sedentario. Dopo circa 2 mesi, essendo nettamente migliorata la sintomatologia, decide di ridurre la dose di Lansox da 30 a 15 mg/die con la previsione di attuare un trattamento prolungato.

La paziente si dimostra molto disponibile a seguire tutte le indicazioni del medico, si presenta regolarmente ai controlli periodici, riesce a modificare la sua alimentazione, eliminando cibi e bevande che possono favori-

Corresponding author
Prof. Mario Eandi
mario.eandi@unito.it

re il reflusso, riesce persino a modificare in qualche misura il suo stile di vita sedentario, obbligandosi a camminare ogni giorno per almeno 15 minuti.

I fastidiosi bruciori di stomaco e i rigurgiti sono praticamente scomparsi, la signora non ha più notato difficoltà a deglutire i suoi gustosi risotti, e per lungo tempo non ha più avuto mal di gola e tosse notturna.

Nell'ottobre 2006 si presenta in ambulatorio dal suo medico curante e riferisce, con un notevole stato d'ansia, che le sono ricomparsi i bruciori di stomaco e i rigurgiti e che durante la notte precedente aveva avuto un accesso di tosse notturna.

Il medico inizia a svolgere una piccola indagine per capire cosa potesse essere successo: le chiede se avesse cambiato abitudini alimentari, se si fosse lasciata andare a consumare cioccolato o caffè, se ogni giorno avesse assunto la sua dose di Lansox. A questo punto la paziente riferisce che, dopo l'ultima prescrizione risalente al mese precedente, il farmacista non le aveva consegnato Lansox ma un prodotto diverso denominato Lansoprazolo XXX, dicendole che era equivalente a quello prescritto pur essendo meno costoso per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) e che questo era il tipo di prodotto che d'ora in poi le poteva consegnare senza farle pagare una certa differenza di prezzo rispetto a Lansox. La donna in un primo tempo si era fidata del farmacista e aveva accettato lo scambio, ma poi, una volta a casa, confrontandosi anche con il marito, aveva incominciato ad avere qualche dubbio, le erano venute alcune paure che il nuovo prodotto non facesse lo stesso effetto, si era anche pentita di non aver sborsato qualche euro di tasca sua per avere Lansox cui si era affezionata. «A ben pensarci» riferisce la paziente al suo medico «qualche sera non ho preso la medicina».

Il medico le chiede se per caso ha con sé la medicina e la paziente prontamente tira fuori dalla borsa una confezione praticamente intatta di Lansoprazolo XXX (mancava solo una compressa).

«Le avevo prescritto due confezioni di Lansox per coprire la cura di un mese, ma, a quanto vedo, lei in poco meno di un mese ne ha consumata una sola» osserva il medico con tono interrogativo. A quel punto la paziente deve ammettere che in effetti talvolta non si era ricordata di prenderlo e altre volte, pur ricordandosi, aveva finito per non assumere questo lansoprazolo generico nel quale aveva poco fiducia. Ora, però, che

aveva ripreso ad avere bruciori di stomaco, rigurgito dopo i pasti e anche accessi di tosse notturna, si era spaventata, ricordandosi anche di quanto le aveva detto il medico sui rischi di degenerazione dell'esofagite in tumore dell'esofago.

A questo punto il medico curante si rende conto che è opportuno fare qualche accertamento diagnostico per escludere una eventuale evoluzione dell'esofagite (una nuova EGDS, una pHmetria esofagea per 24 ore o una manometria esofagea) e soprattutto che è necessario ripristinare un elevato livello di compliance della paziente nei confronti della terapia antireflusso, rassicurandola sui dubbi che le creano ansia nei confronti dei farmaci generici.

Per prima cosa il medico si scusa con la sua paziente per non averla avvertita, durante il precedente controllo, che erano stati immessi in commercio prodotti generici di lansoprazolo, equivalenti a quelli con marchio Lansox, e che, in base alle attuali normative vigenti in Italia, il SSN avrebbe rimborsato solo il prezzo del generico, mentre l'eventuale differenza di prezzo sarebbe stata a carico del paziente. Il farmacista si era comportato in modo corretto secondo legge, aveva avvertito la cliente che non poteva consegnare gratuitamente il prodotto prescritto perché ora esisteva un analogo prodotto generico equivalente e che la consegna di Lansox poteva essere fatta solo se la paziente accettava di pagare la differenza tra prezzo della specialità di marca e prezzo di riferimento del generico. Il farmacista aveva anche rassicurato la cliente che i due prodotti erano equivalenti sia come efficacia sia come tollerabilità e che l'uso di Lansoprazolo XXX consentiva di ottenere un sensibile risparmio sulla spesa farmaceutica a carico del SSN.

In realtà il medico avrebbe potuto precisare in ricetta che non intendeva accettare il principio di sostituibilità tra Lansox che aveva prescritto e lansoprazolo generico che il farmacista era tenuto a consegnare in assenza di una frase tipo "non sostituibile" accompagnata da una seconda firma. D'altra parte lansoprazolo generico era stato immesso in commercio da poco e sulla ricetta del Lansox il medico si era già dovuto preoccupare di apporre la sigla "nota 48".

Dopo aver esposto alla paziente tutte queste regole previste per la dispensazione e la rimborsabilità dei farmaci equivalenti, il medico la rassicura fornendole alcune spiegazioni tecniche elementari circa questa

categoria di prodotti farmaceutici e nello specifico circa lansoprazolo generico.

Queste le informazioni che fornisce:

«Il brevetto che proteggeva il farmaco lansoprazolo è scaduto in Italia nel 2006; in altri Paesi il brevetto era già scaduto da qualche anno. Il titolare del brevetto, in questo caso la ditta farmaceutica che produce il farmaco di marca Lansox, terminato il periodo di protezione brevettuale stabilito per legge, non può più rivendicare l'esclusività dello sfruttamento dell'invenzione e altre aziende farmaceutiche possono produrre e commercializzare prodotti a base dello stesso principio attivo (in questo caso lansoprazolo) dopo aver ottenuto l'autorizzazione dalle competenti autorità regolatorie (in Europa è l'EMEA e per l'Italia è l'AIFA).

Pertanto, a partire dal 24 febbraio 2006, data della scadenza del brevetto e del certificato protettivo complementare di lansoprazolo, diverse altre ditte farmaceutiche concorrenti, specializzate in prodotti generici, hanno iniziato a commercializzare in Italia prodotti considerati equivalenti al Lansox o agli altri due identici prodotti distribuiti in *co-marketing* sotto i marchi Zoton e Limpidex.

I prodotti equivalenti, detti anche generici, sono praticamente riproduzioni o copie del prodotto originatore, sono costituiti dalla medesima composizione quali-quantitativa in principi attivi e da una equivalente forma farmaceutica, hanno superato il test di bioequivalenza realizzato per verificare sperimentalmente che possano produrre risultati terapeutici equivalenti quando somministrati ai pazienti, e pertanto possono rivendicare le stesse indicazioni terapeutiche del prodotto originatore [1].

Nel suo caso, Lansoprazolo XXX è stato ritenuto equivalente a Lansox e pertanto inserito nelle liste di trasparenza predisposte dall'AIFA per indicare la sostituibilità del prodotto di marca con il generico. Lansoprazolo XXX che il farmacista le ha consegnato in sostituzione di Lansox da me prescritto, contiene lo stesso principio attivo (lansoprazolo) e la stessa quantità di 15 o 30 mg per capsula. Deve sapere che entrambi i prodotti, originatore e generico, devono essere conformi alle normative di Farmacopea che prevedono che, nei controlli entro lotto e tra lotti diversi, siano stabiliti dei valori soglia dai quali il peso reale misurato della quantità di farmaco non si possa discostare.

La materia prima lansoprazolo può essere acquistata sui mercati internazionali da

diversi produttori i quali, per commercializzarla, devono aver prodotto e depositato un *Drug Master File*, un documento tecnico che descrive i processi produttivi di sintesi o estrazione e di purificazione, le caratteristiche chimico-fisiche e chimiche del principio attivo, i residui e le impurezze. Il grado di purezza della materia prima non deve essere inferiore ai valori stabiliti dalle Farmacopee per ciascun tipo di sostanza. La presenza del *Drug Master File*, oltre a essere obbligatoria, è anche soprattutto garanzia che la materia prima corrisponda ai requisiti di qualità prescritti e ai livelli di tossicità stabiliti dagli studi di tossicologia effettuati sul farmaco dalla ditta che lo ha sviluppato.

Lansoprazolo XXX, come tutti gli altri prodotti equivalenti a base di lansoprazolo, è preparato in forma di capsule rigide gastroresistenti che possono essere considerate analoghe alle capsule rigide di Lansox. È importate che lansoprazolo per via orale venga assunto in capsule gastroresistenti da deglutire senza romperle in bocca. Infatti, lansoprazolo è una molecola che viene degradata dall'acido cloridrico dello stomaco e perciò deve essere protetto dal succo gastrico, deve poter superare indenne lo stomaco e raggiungere l'intestino tenue dove viene assorbito. Le capsule rigide gastroresistenti hanno appunto questa funzione: resistono, cioè non si sciolgono, a contatto dell'acidità dello stomaco e proteggono la molecola dall'essere inattivata prima che venga assorbita. Lansox e gli identici prodotti Zoton e Limpidex sono disponibili anche in una diversa formulazione orale, le compresse orodispersibili, che non le ho mai prescritto perché costano un poco di più e svolgono la stessa funzione delle capsule rigide. Si tratta di compresse costituite da tanti piccoli granuli rivestite da una membrana gastroresistente: le compresse devono essere sciolte in bocca o in un bicchiere prima di essere deglutite, e questa caratteristica può facilitarne l'assunzione da parte dei pazienti che hanno difficoltà a deglutire capsule intere; ma lei non ha questo problema.

Le compresse orodispersibili sono nella stessa lista di trasparenza accanto alle capsule rigide; quindi viene loro riconosciuta la sostituibilità con i prodotti equivalenti, sebbene non abbiano esattamente la stessa forma farmaceutica. Ma questo criterio di considerare equivalenti forme orali a rilascio pronto, indipendentemente dal fatto che siano capsule compresse o granulati, oggi è comunemente accettato perché non

si ritiene possa modificare sensibilmente il risultato terapeutico.

Per quanto riguarda lansoprazolo, la sua efficacia terapeutica dipende principalmente dalla quantità di farmaco che riesce a raggiungere per via ematica le cellule della mucosa gastrica deputate a secernere acido cloridrico. Questo farmaco agisce inibendo irreversibilmente una proteina di membrana (pompa protonica) che trasporta i protoni (H^+) dalla cellula parietale alla cavità gastrica. Lansoprazolo, via via che arriva a contatto con queste cellule, contrae un legame covalente con le proteine che funzionano da pompa protonica, inattivandole irreversibilmente. Pertanto l'inibizione della secrezione acida che ne consegue permane a lungo, anche dopo l'eliminazione del farmaco dall'organismo, finché le cellule non provvedono a sintetizzare altre proteine pompa [2].

Questo meccanismo spiega perché l'effetto del lansoprazolo e degli altri analoghi inibitori di pompa protonica (PPI) duri a lungo, molto più del tempo di permanenza del farmaco nell'organismo, ovvero perché sia sufficiente una sola dose al giorno per controllare l'ipersecrezione acida per tutte le 24 ore della giornata, quando tutto il farmaco viene eliminato dall'organismo in meno di 10 ore.

Deve sapere che, pur usando sempre la stessa dose dello stesso preparato, la quantità di lansoprazolo che raggiunge le cellule dello stomaco, e soprattutto la velocità secondo cui ciò avviene, può variare molto da una somministrazione all'altra, anche nello stesso paziente. Ciò è dovuto a diversi fattori che possono incidere sulla velocità di assorbimento e di metabolismo del farmaco, come il tempo di svuotamento dello stomaco, l'ora di assunzione del farmaco o mille altre variabili che non possono essere poste sotto controllo.

Questo tipo di variabilità è abbastanza elevata per lansoprazolo, ma ciò ha una scarsa rilevanza pratica perché il risultato terapeutico finale è principalmente correlato al grado di inibizione della secrezione acida a sua volta dipendente dalla percentuale di pompe protoniche messe fuori uso dal farmaco. In altri termini, il meccanismo di inibizione irreversibile, tipico dei farmaci PPI, mentre produce un effetto antiacido stabile e prolungato, funziona anche da ammortizzatore delle variabilità dovute ad assorbimento e biodisponibilità del principio attivo.

Questo fatto è importante da considerare anche in relazione alle eventuali differenze

esistenti tra le formulazioni dei prodotti equivalenti e quelle dei prodotti di marca. I prodotti generici non sono infatti identici, ma solo equivalenti a quelli di marca, con i quali possono essere scambiati. Ciò significa che, in una popolazione di pazienti, la biodisponibilità di un prodotto generico, ossia la quantità di farmaco che raggiunge il bersaglio e la velocità con cui ciò avviene dopo somministrazione di una dose di generico, può essere mediamente superiore o inferiore a non più del 20% rispetto alla biodisponibilità del prodotto di marca preso come confronto. Questo range di variabilità della biodisponibilità tra due prodotti, in base al quale viene stabilita la loro bioequivalenza, può sembrare troppo ampio, ma secondo gli esperti internazionali è ritenuto adeguato per garantire che vi sia mediamente anche una equivalente efficacia terapeutica e una equivalente sicurezza nell'impiego clinico.

Vorrei che avesse ben capito. Quando in un gruppo di pazienti si usa Lansoprazolo XXX invece di Lansox, dobbiamo attenderci che vi sia mediamente un risultato terapeutico equivalente, anche se la quantità di farmaco che raggiunge la mucosa dello stomaco dopo l'assorbimento del prodotto generico può essere inferiore o superiore anche fino al 20% rispetto a quanto si può verificare con Lansox. In altri termini, queste differenze tra le formulazioni sono ritenute ininfluenti sul risultato terapeutico come si può verificare mediamente su una popolazione di pazienti. Ciò non esclude che singoli pazienti possano registrare qualche differenza nella risposta terapeutica ai due farmaci, quando il prodotto di marca che viene usato abitualmente sia sostituito con un generico. Questo tipo di equivalenza individuale non è garantita dai normali test di bioequivalenza che vengono eseguiti sui generici. Tuttavia, spesso alla base della differente risposta terapeutica vi sono fattori che nulla hanno a vedere con le differenze di formulazione tra due prodotti.

Nel caso specifico di lansoprazolo, poi, è molto improbabile che differenze di comportamento delle formulazioni entro il range consentito dalla bioequivalenza possa modificare il risultato terapeutico nel singolo paziente, risultato che dipende, come le ho spiegato, dalla quantità di pompe protoniche inibite. Per garantire il risultato terapeutico è molto più importante la dose assunta giornalmente e la continuità della cura, soprattutto nel caso della sua malattia, l'esofagite,

Confezione	Denominazione	Ditta	Prezzo al pubblico 9/2/07 (€)	Prezzo riferimento al SSN 15/6/07 (€)	Differenza a carico del paziente (€)
Lansoprazolo					
14 cpr orodispersibili 15 mg	Lansox	Takeda	7,04	4,61	2,43
14 cpr orodispersibili 15 mg	Limpidex	Sigma-Tau	7,04	4,61	2,43
14 cpr orodispersibili 15 mg	Zoton	Wyeth Lederle	7,03	4,61	2,42
14 cps rigide 15 mg	Lansox	Takeda	6,14	4,61	1,53
14 cps rigide 15 mg	Limpidex	Sigma-Tau	6,14	4,61	1,53
14 cps rigide 15 mg	Zoton	Wyeth Lederle	6,14	4,61	1,53
14 cps rigide gastroresistenti 15 mg	Lansoprazolo Doc	Doc Generici	-	4,61	-
14 cps rigide gastroresistenti 15 mg	Lansoprazolo EG	EG	-	4,61	-
14 cps rigide gastroresistenti 15 mg	Lansoprazolo Hexal	Hexal	-	4,61	-
14 cps rigide gastroresistenti 15 mg	Lansoprazolo Merck	Merck Generics	-	4,61	-
14 cps rigide gastroresistenti 15 mg	Lansoprazolo Pliva	Pliva Pharma	-	4,61	-
14 cps rigide gastroresistenti 15 mg	Lansoprazolo Ratiopharm	Ratiopharm	-	4,61	-
14 cps rigide gastroresistenti 15 mg	Lansoprazolo Sandoz	Sandoz	-	4,61	-
14 cps rigide gastroresistenti 15 mg	Lansoprazolo Teva	Teva Pharma	-	4,61	-
14 cpr orodispersibili 30 mg	Lansox	Takeda	12,04	8,54	3,50
14 cpr orodispersibili 30 mg	Limpidex	Sigma-Tau	12,04	8,54	3,50
14 cpr orodispersibili 30 mg	Zoton	Wyeth Lederle	12,03	8,54	3,49
14 cps rigide 30 mg	Lansox	Takeda	11,13	8,54	2,59
14 cps rigide 30 mg	Limpidex	Sigma-Tau	11,13	8,54	2,59
14 cps rigide 30 mg	Zoton	Wyeth Lederle	11,13	8,54	2,59
14 cps rigide gastroresistenti 30 mg	Lansoprazolo Doc	Doc Generici	-	8,54	-
14 cps rigide gastroresistenti 30 mg	Lansoprazolo EG	EG	-	8,54	-
14 cps rigide gastroresistenti 30 mg	Lansoprazolo Hexal	Hexal	-	8,54	-
14 cps rigide gastroresistenti 30 mg	Lansoprazolo Merck	Merck Generics	-	8,54	-
14 cps rigide gastroresistenti 30 mg	Lansoprazolo Pliva	Pliva Pharma	-	8,54	-
14 cps rigide gastroresistenti 30 mg	Lansoprazolo Ratiopharm	Ratiopharm	-	8,54	-
14 cps rigide gastroresistenti 30 mg	Lansoprazolo Sandoz	Sandoz	-	8,54	-
14 cps rigide gastroresistenti 30 mg	Lansoprazolo Teva	Teva Pharma	-	8,54	-

che dipende in gran parte dal reflusso di succo acido dallo stomaco.

La devo assicurare: può prendere tranquillamente Lansoprazolo XXX, perché funziona come Lansox. Piuttosto non deve mai smettere di prenderlo ogni mattina, come le avevo prescritto.

Mi chiede perché, se sono equivalenti, non possa continuare a prendere Lansox. Le rispondo in modo semplice e spero convincente: perché risparmia lei e fa risparmiare il SSN italiano e quindi tutti noi cittadini che contribuamo a finanziare il SSN.

Per convincerla le faccio vedere la Tabella dove sono elencati tutti i prodotti a base di lansoprazolo, sia quelli di marca che quelli

generici (Tabella I). Come vede, i prodotti equivalenti non usano normalmente nomi di fantasia, ma sono identificati dalla Denominazione Comune Internazionale (DCI) del principio attivo (es. lansoprazolo) o, in mancanza di questa, dalla denominazione scientifica del medicinale, seguita dal nome del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) (es. Doc, EG, Teva, ecc.).

In Italia, a partire dal 2001, il prezzo dei generici è considerato prezzo di riferimento per il rimborso da parte del SSN e il farmacista, a fronte di una ricetta che prescrive un prodotto di marca, qualora esista un generico, ha l'obbligo di avvisare il cliente e deve

Tabella I

Prodotti di marca e generici a base di lansoprazolo, prezzo al pubblico, prezzo di riferimento rimborsato dal SSN ed eventuale differenza a carico del paziente. Alcune Regioni hanno stabilito di non far pagare la differenza al paziente

Confezione	Denominazione	Ditta	Prezzo al SSN 9/2/07 (€)	Prezzo riferimento di classe* 15/6/07 (€)	Differenza (€)
Omeprazolo					
14 cps 10 mg RM	Antra	AstraZeneca	11,15	4,61	6,54
14 cps 10 mg RM	Losec	AstraZeneca AB	11,15	4,61	6,54
14 cps 10 mg RM	Mepral	Bracco	11,15	4,61	6,54
14 cps 10 mg RM	Omeprazen	Malesci	11,15	4,61	6,54
14 cps 20 mg RM	Antra	AstraZeneca	23,59	8,54	15,05
14 cps 20 mg RM	Losec	AstraZeneca AB	23,59	8,54	15,05
14 cps 20 mg RM	Mepral	Bracco	23,59	8,54	15,05
14 cps 20 mg RM	Omeprazen	Malesci	23,59	8,54	15,05
Esomeprazolo					
14 cpr gastroresistenti 20 mg	Axagon	Simesa	18,20	4,61	13,59
14 cpr gastroresistenti 20 mg	Esopral	Bracco	18,20	4,61	13,59
14 cpr gastroresistenti 20 mg	Lucen	Malesci	18,20	4,61	13,59
14 cpr gastroresistenti 20 mg	Nexium	AstraZeneca	18,20	4,61	13,59
14 cpr gastroresistenti 40 mg	Axagon	Simesa	23,60	8,54	15,06
14 cpr gastroresistenti 40 mg	Esopral	Bracco	23,60	8,54	15,06
14 cpr gastroresistenti 40 mg	Lucen	Malesci	23,60	8,54	15,06
14 cpr gastroresistenti 40 mg	Nexium	AstraZeneca	23,60	8,54	15,06
Pantoprazolo					
14 cpr gastroresistenti 20 mg	Pantecta	Abbott	10,41	4,61	5,80
14 cpr gastroresistenti 20 mg	Pantopan	Almirall	10,41	4,61	5,80
14 cpr gastroresistenti 20 mg	Pantorc	Altana Pharma	10,41	4,61	5,80
14 cpr gastroresistenti 20 mg	Peptazol	Recordati	10,41	4,61	5,80
14 cpr gastroresistenti 40 mg	Pantecta	Abbott	21,08	8,54	12,54
14 cpr gastroresistenti 40 mg	Pantopan	Almirall	21,08	8,54	12,54
14 cpr gastroresistenti 40 mg	Pantorc	Altana Pharma	21,08	8,54	12,54
14 cpr gastroresistenti 40 mg	Peptazol	Recordati	21,08	8,54	12,54
Rabeprazolo					
14 cpr gastroresistenti 10 mg	Pariet	Janssen Cilag	9,90	4,61	5,29
14 cpr gastroresistenti 20 mg	Pariet	Janssen Cilag	18,20	8,54	9,66

Tabella II
Inibitori di pompa protonica (PPI) disponibili in Italia come prodotti di marca, esclusi quelli a base di lansoprazolo (aprile 2007)

* Il SSN rimborserà il prezzo di riferimento di lansoprazolo, assunto come valore per l'intera classe dei PPI, fatta eccezione per i pazienti che risultino documentatamente intolleranti o *non-responders* a lansoprazolo

procedere alla dispensazione del generico in sostituzione del prodotto di marca, se il paziente non accetta di pagare l'eventuale differenza e se il medico non ha specificato che non intende accettare la sostituzione della sua prescrizione con un equivalente generico.

Se lei insiste nel volere continuare con Lansox, io posso scriverlo in ricetta, ma lei dovrà pagare al farmacista una piccola differenza per ogni confezione. Non è una grande cifra, ma non vedo alcun motivo per cui non possa curarsi adeguatamente con Lansoprazolo XXX.

Ora piuttosto le aumento la dose giornaliera e le prescrivo Lansoprazolo XXX cps

30 mg. Mi prometta però di prenderne una capsula ogni mattina per un mese, poi la voglio ricontrollare. Fra un mese, se avrà ancora avuto disturbi, bruciori e tosse notturna, le prescriverò nuovamente Lansox, ma vedrà che non ce ne sarà bisogno».

CASO CLINICO 2
Un paziente con pregresso IMA in trattamento con clopidogrel e simvastatina

Attore di 62 anni, obeso (BMI = 31) e sedentario, con familiarità per cardiopatia coronarica (padre deceduto per infarto all'età

di 48 anni), iperteso (PA = 150/90 mmHg), presenta un quadro dislipidemico caratterizzato da colesterolo totale = 280 mg/dl, c-LDL = 165 mg/dl e c-HDL = 32 mg/dl.

Mediante le carte del Progetto Cuore viene stimato il suo rischio cardiovascolare a 10 anni che risulta essere > 20% (www.cuore.iss.it/). Pertanto il paziente, adeguatamente informato che, oltre alla necessità di modificare dieta e stile di vita, vi sono le indicazioni per una profilassi primaria con statine, viene avviato al trattamento con Sinvacor (simvastatina) e, dopo 6 mesi di trattamento a dosi individualizzate, raggiunge il target previsto dalle linee guida ATPIII con una dose di mantenimento di 20 mg/die [7-20].

Il paziente diminuisce di peso, ma rimane ancora in sovrappeso (BMI = 28), modifica parzialmente le abitudini alimentari e riesce a mantenere i livelli di colesterolo entro i target programmati.

Dopo circa due anni di terapia, nel gennaio 2007 viene colto da crisi anginosa, ricoverato d'urgenza, sottoposto a cateterismo cardiaco con impianto di due stent coronarici medicati. Viene posto in terapia antiaggregante con Plavix (clopidogrel) e Cardioaspirina (ASA). I controlli del quadro lipidico fatti in quell'occasione confermano una sostanziale stabilità e il cardiologo decide di continuare la terapia con Sinvacor 20 mg/die [21,22]. Il decorso è regolare e senza complicazioni e il paziente può riprendere rapidamente la sua attività.

All'inizio di aprile 2007 effettua una visita di controllo che evidenzia un andamento clinico regolare e il mantenimento dei parametri lipidici entro i valori target. Pertanto il cardiologo consiglia di continuare la terapia con Plavix, Cardioaspirina e Sinvacor alle dosi di mantenimento.

Il paziente si presenta quindi al suo medico curante per farsi prescrivere le medicine e questi, nel predisporre l'attuazione del piano terapeutico consigliato dal cardiologo, si pone il problema della prescrizione della statina.

Infatti, dal 1 aprile 2007 la copertura brevettuale di simvastatina è scaduta anche in Italia e diversi prodotti generici sono stati resi disponibili nella rete distributiva. Pertanto, in Italia a partire dal 1 aprile 2007 i prodotti a base di simvastatina sono dispensati dal farmacista e rimborsati dal SSN secondo le regole stabilite per i farmaci generici; in particolare, il prezzo di simvastatina generica, inferiore di circa il 40% rispetto al prodotto di marca, diventa il prezzo di ri-

ferimento per la rimborsabilità e l'eventuale decisione di non accettare la sostituzione di Sinvacor con una simvastatina generica potrebbe richiedere il pagamento della differenza di prezzo da parte del paziente. In realtà, il prezzo di Sinvacor è stato prontamente allineato a quello del generico e il rischio per il paziente di pagare la differenza di prezzo in questo caso è subito svanito.

Lo specialista cardiologo non si era posto il problema specifico dell'ingresso sul mercato delle simvastatine generiche, ma semplicemente aveva concluso che il paziente dovesse continuare la terapia precedente. Il medico curante, avendo presente le specifiche responsabilità nei confronti del SSN ed essendo stato tempestivamente informato della immissione in commercio di prodotti generici di simvastatina, si è invece posto alcuni problemi aggiuntivi:

1. devo informare il paziente che dal 1 aprile 2007 anche in Italia sono commercializzati alcuni prodotti equivalenti di simvastatina: pertanto il farmacista dovrà proporre al paziente la sostituzione di Sinvacor con una Simvastatina XXX generica. Poiché vi sono diverse simvastatine generiche in commercio e altre ancora ne verranno immesse, potrà accadere che il farmacista di volta in volta sostituirà la prescrizione di Sinvacor con un diverso generico. Questa probabilità aumenterà notevolmente se il paziente si rifornirà da farmacisti diversi e in diverse Regioni dell'Italia. Questa evenienza non è improbabile poiché il paziente è un attore che per lavoro passa lunghi periodi in diverse città sparse per l'Italia, dove recita con la sua compagnia teatrale;
2. devo rassicurare il paziente che la sostituzione di Sinvacor prescritto con uno dei prodotti equivalenti di simvastatina oggi disponibili non avrà alcuna conseguenza negativa per la sua salute. Infatti, tutti i prodotti generici di simvastatina sono stati testati verso il prodotto di riferimento Sinvacor e sono risultati bioequivalenti. Pertanto si deve ritenere che mediamente la popolazione dei pazienti affetti da ipercolesterolemia debba attendersi un risultato equivalente in termini sia di efficacia che di tollerabilità. D'altra parte la quantità di simvastatina presente in ogni compressa è esattamente uguale nei prodotti di marca e in quelli equivalenti, salvo la tolleranza consentita secondo Farmacopea da lotto a lotto. Le eventuali diffe-

Denominazione	Ditta	Prezzo al SSN 9/2/07 (€)	Prezzo riferimento SSN 15/6/07 (€)	Risparmio per il SSN e pazienti (€)
Confezione: 10 cpr 20 mg rivestite con film				
Liponorm	Istituto Gentili	12,63	5,48	7,15
Medipo	Mediolanum Farmaceutici	12,63	5,48	7,15
Sinvacor	Merck Sharp & Dohme	12,63	5,48	7,15
Sivastin	Sigma-Tau	12,63	5,48	7,15
Zocor	Neopharmed	12,63	5,48	7,15
Simvastatina Doc	Doc Generici	5,48	5,48	-
Simvastatina EG	EG	5,48	5,48	-
Simvastatina Merck	Merck Generics	5,48	5,48	-
Simvastatina Ranbaxy	Ranbaxy	5,48	5,48	-
Simvastatina Teva	Teva Pharma	5,48	5,48	-
Confezione: 10 cpr 40 mg rivestite con film				
Liponorm	Istituto Gentili	18,07	7,83	10,24
Medipo	Mediolanum Farmaceutici	18,07	7,83	10,24
Sinvacor	Merck Sharp & Dohme	18,07	7,83	10,24
Sivastin	Sigma-Tau	18,07	7,83	10,24
Zocor	Neopharmed	18,07	7,83	10,24
Simvastatina Doc	Doc Generici	7,83	7,83	-
Simvastatina EG	EG	7,83	7,83	-
Simvastatina Merck	Merck Generics	7,83	7,83	-
Simvastatina Ranbaxy	Ranbaxy	7,83	7,83	-
Simvastatina Teva	Teva Pharma	7,83	7,83	-
Confezione: 28 cpr 20 mg rivestite con film				
Liponorm	Istituto Gentili	32,55	14,14	18,41
Medipo	Mediolanum Farmaceutici	32,55	14,14	18,41
Sinvacor	Merck Sharp & Dohme	32,55	14,14	18,41
Sivastin	Sigma-Tau	32,55	14,14	18,41
Zocor	Neopharmed	32,55	14,14	18,41
Simvastatina Doc	Doc Generici	14,14	14,14	-
Simvastatina EG	EG	14,14	14,14	-
Simvastatina Merck	Merck Generics	14,14	14,14	-
Simvastatina Ranbaxy	Ranbaxy	14,14	14,14	-
Simvastatina Teva	Teva Pharma	14,14	14,14	-
Confezione: 28 cpr 40 mg rivestite con film				
Liponorm	Istituto Gentili	46,03	19,97	26,06
Medipo	Mediolanum Farmaceutici	46,03	19,97	26,06
Sinvacor	Merck Sharp & Dohme	46,03	19,97	26,06
Sivastin	Sigma-Tau	46,03	19,97	26,06
Zocor	Neopharmed	46,03	19,97	26,06
Simvastatina Doc	Doc Generici	19,97	19,97	-
Simvastatina EG	EG	19,97	19,97	-
Simvastatina Merck	Merck Generics	19,97	19,97	-
Simvastatina Ranbaxy	Ranbaxy	19,97	19,97	-
Simvastatina Teva	Teva Pharma	19,97	19,97	-

Tabella III

Prodotti di marca ed equivalenti generici a base di simvastatina, disponibili in Italia dal 1 aprile 2007, loro prezzo di riferimento per il rimborso da parte del SSN, prezzo dei prodotti di marca prima dell'ingresso dei generici e risparmio per confezione a beneficio del SSN e di eventuali pazienti che usano simvastatina fuori dai criteri della nota AIFA n. 13

renze tra formulazioni del generico e di Sinvacor, sebbene possano determinare differenze sensibili nella biodisponibilità del principio attivo, non devono tuttavia preoccupare perché possono influire sul risultato terapeutico molto meno di altre variabili che condizionano i livelli di colesterolo e la prevenzione del rischio cardiovascolare, come il tipo di alimentazione e lo stile di vita. Simvastatina riduce i livelli di colesterolo inibendo selettivamente un enzima chiave per la sintesi endogena di colesterolo. L'effetto terapeutico e soprattutto la riduzione del rischio cardiovascolare sono correlati in modo complesso con questa inibizione enzimatica [7-11]. La riduzione del colesterolo e la riduzione del rischio cardiovascolare dipendono soprattutto dalla dose giornaliera di simvastatina, che va individualizzata, e dalla continuità della somministrazione: dimenticarsi di prendere la dose giornaliera o fare solo cicli di alcune settimane riduce moltissimo la possibilità di controllare adeguatamente i livelli di colesterolo (ottenere cioè il target previsto dalle attuali linee guida) e di ridurre il rischio cardiovascolare; perciò rappresenta un inaccettabile spreco di risorse sanitarie;

- devo accertarmi che il paziente abbia compreso bene e che sia convinto che la sostituzione non avrà conseguenze negative. Per tranquillizzare ulteriormente il paziente gli confermo ancora che, nel caso le argomentazioni tecniche non l'abbiano convinto e continui ad avere fiducia solo nel farmaco di marca che

prende da oltre due anni, potrò indicare in ricetta che non accetto la sostituzione di Sinvacor con un generico. D'altra parte, il prezzo di Sinvacor è stato immediatamente allineato a quello dei generici, con un abbattimento del 45% sul prezzo originario, a tutto vantaggio del SSN e di quei pazienti che devono pagare il farmaco di tasca propria perché non rientrano nei parametri della nota 13;

- devo esser pronto a giustificare l'obbligo della sostituzione, in assenza di una mia precisa disposizione contraria, dal momento che il prezzo di Sinvacor è stato allineato a quello del generico e quindi non c'è nessun vantaggio per il SSN nel rimborsare l'uno o l'altro. In realtà, rifletto, se non vi fossero i generici, il prezzo di Sinvacor sarebbe rimasto invariato e il SSN non avrebbe avuto l'opportunità di risparmiare il 45%. In Italia, l'impatto dei generici è soprattutto dovuto al fatto che i prodotti di marca "genericati" sono costretti ad abbattere i loro prezzi per conservare alte quote di mercato. Questo però riduce il mercato dei veri generici che non riescono a fronteggiare facilmente la concorrenza dei prodotti di marca. Incentivare l'uso dei generici, dove possibile, significa aiutare questo settore industriale a sopravvivere e a resistere ai molteplici attacchi della concorrenza dei prodotti "genericati"; significa, quindi, rendere possibile significativi risparmi sulla spesa farmaceutica pubblica e privata e con tali risparmi finanziare i farmaci innovativi;

Principio attivo	Dose/die (mg)	Riduzione % c-LDL	Costo giornaliero al SSN (€)	
			Pre-generico: 1,16	Post-generico: 0,65
Simvastatina*	20	38,3	Pre-generico: 1,16	Post-generico: 0,65
	40	43,3	Pre-generico: 1,64	Post-generico: 0,92
Lovastatina*	20	29	0,80	
	40	37	1,60 ⁺⁺	
Fluvastatina	40	27	0,86	
	80	33	1,06	
Pravastatina*	20	26,1	1,19	
	40	32,3	2,31	
Atorvastatina*	10	39,8	0,98	
	20	42,5	1,54	
	40	48,5	1,54	
Rosuvastatina [#]	5	38	0,88	
	10	44,8	1,01	

Tabella IV

Range di riduzione del livello di c-LDL e relativo costo giornaliero di terapia con le diverse statine disponibili in Italia (aprile 2007)

* Molecole utilizzabili fino a un dosaggio di 80 mg/die; per ogni raddoppio della dose è stimato una ulteriore diminuzione del livello c-LDL del 6%

[#] Molecola utilizzabile fino al dosaggio di 40 mg/die; per ogni raddoppio della dose è stimato una ulteriore diminuzione del livello c-LDL del 6%

⁺⁺ Prezzo riferito a due compresse/die da 20 mg

5. a proposito di farmaci innovativi nel campo delle dislipidemie, non posso evitare di prendere in considerazione proposte alternative a simvastatina e di verificare se sia logico nel caso specifico di questo paziente [21,22]. Infatti, simvastatina è stata la prima statina introdotta in terapia in Italia, ormai molti anni or sono. In seguito sono state introdotte altre statine, alcune più potenti, che hanno conquistato alte quote di mercato. Infine, da poco più di due anni è stato introdotto exetimibe, un farmaco che inibisce selettivamente l'assorbimento intestinale di colesterolo, in associazione fissa con simvastatina. Vi sono motivi plausibili per cui dovrei modificare la terapia del mio paziente e sostituire simvastatina con una diversa statina oppure con l'associazione exetimibe/simvastatina? Un rapido esame mi convince che non vi sono motivi. Infatti, non c'è indicazione a passare ad altra statina perché il mio paziente è a target con 20 mg di simvastatina, ha sempre tollerato bene questa molecola senza manifestare alcuna reazione avversa e non c'è indicazione per passare all'associazione con l'exetimibe, anche perché riesce a controllare adeguatamente l'apporto di colesterolo esogeno mediante la dieta. Altre statine o l'associazione con exetimibe comporterebbero un costo aggiuntivo ingiustificato.

Il paziente è una persona intelligente, sensibile e recettiva, e dopo un lungo colloquio con il suo medico curante si dimostra convinto che simvastatina generica va benissimo nel suo caso e che dovunque si troverà in Italia o all'estero non avrà problemi dalla sostituzione di Sinvacor con una simvastatina equivalente.

CASO CLINICO 3

Un paziente con epilessia parziale (nuovo trattamento con gabapentin)

Giovane di 22 anni, sesso maschile, soffre dall'età di 13 anni di epilessia parziale caratterizzata da crisi di intensa emicrania dx, accompagnata da brevi periodi di vertigine (20-30 sec) e quindi da percezione di lampi di luce e persistenza dell'immagine (circa 1 minuto), cecità (circa 2-3 minuti) nonché cefalea persistente per un giorno. Prima dell'inizio del trattamento antiepilettico tale sintomatologia si presentava

mediamente ogni 10-15 giorni ed era stata curata con farmaci antiemcranici. Dopo due anni dall'esordio delle manifestazioni di emicrania compare una prima tipica crisi tonico-clonica durata circa 30-40 secondi, caratterizzata da deviazione del capo verso sinistra, irrigidimento e scosse agli arti superiore e inferiore sinistri, pallore, sudorazione profusa, bava alla bocca e respiro stertoroso, seguiti da vertigine, cefalea, vomito e disturbi del visus.

Il paziente viene ricoverato in neurologia, dove, in base alle indagini cliniche e strumentali, viene posta diagnosi di epilessia parziale. Il paziente viene quindi avviato a una terapia con Tegretol (carbamazepina) e Gardenale (fenobarbital) che, dopo ripetuti aggiustamenti, viene fissata alle dosi di mantenimento rispettivamente di 1.400 mg/die e di 150 mg/die.

Dopo l'inizio della terapia sono state registrate altre tre crisi epilettiche e rari episodi di emicrania con disturbi visivi e vertigini. Il paziente, che da circa due anni non presentava manifestazioni cliniche riferibili all'epilessia parziale, viene colto improvvisamente da una nuova crisi emicranica intensa e improvvisa, perdita del visus e alcune scosse agli arti di sinistra.

Ricoverato per un controllo neurologico, verificato che i livelli ematici di carbamazepina e di fenobarbital erano nel range terapeutico, il neurologo decide di integrare la terapia farmacologica con l'aggiunta di Neurontin, una specialità medicinale a base di gabapentin [23-37]. Questa decisione avviene pochi mesi dopo l'introduzione in commercio del primo prodotto generico di gabapentin. Il neurologo è stato informato dalla farmacia del suo ospedale che per motivi economici la Commissione del Pronuario Terapeutico Ospedaliero (PTO) aveva deciso di inserire Gabapentin Teva in sostituzione di Neurontin, ma questa decisione l'aveva lasciato perplesso e dubbioso perché aveva alcuni pregiudizi sui farmaci generici e nello specifico temeva che l'uso di gabapentin generico potesse generare risultati terapeutici non altrettanto buoni come quelli che aveva potuto apprezzare con Neurontin nei suoi pazienti affetti da epilessia parziale.

Per cercare di comprendere il motivo della scelta della Commissione del PTO il neurologo chiede un colloquio con il direttore della farmacia ospedaliera. Al termine del colloquio, durante il quale sono stati esaminati tutti gli aspetti critici riferibili

Denominazione	Ditta	Prezzo al SSN 9/5/07 (€)	Prezzo riferimento per il SSN 15/6/07 (€)	Risparmio per il SSN (€)
Confezione: 50 cps rigide 100 mg				
Neurontin	Pfizer	12,01	6,60	5,41
Gabapentin ABC	ABC Farmaceutici	6,60	6,60	-
Gabapentin Allen	Allen	6,60	6,60	-
Gabapentin Doc	Doc Generici	6,60	6,60	-
Gabapentin EG	EG	6,60	6,60	-
Gabapentin Fidia	Fidia Farmaceutici	6,60	6,60	-
Gabapentin Hexal	Hexal	6,60	6,60	-
Gabapentin Merck	Merck Generics	6,60	6,60	-
Gabapentin Pliva	Pliva Pharma	6,60	6,60	-
Gabapentin Ratiopharm	Ratiopharm	6,60	6,60	-
Gabapentin Sandoz	Sandoz	6,60	6,60	-
Gabapentin Teva	Teva Pharma	6,60	6,60	-
Gabapentin Winthrop	Winthrop Pharmaceuticals	6,60	6,60	-
Gabapentin Molteni	Molteni e C.	6,60	6,60	-
Confezione: 50 cps rigide 300 mg				
Neurontin	Pfizer	37,98	20,88	17,10
Gabapentin ABC	ABC Farmaceutici	20,88	20,88	-
Gabapentin Allen	Allen	20,88	20,88	-
Gabapentin Doc	Doc Generici	20,88	20,88	-
Gabapentin EG	EG	20,88	20,88	-
Gabapentin Fidia	Fidia Farmaceutici	20,88	20,88	-
Gabapentin Hexal	Hexal	20,88	20,88	-
Gabapentin Merck	Merck Generics	20,88	20,88	-
Gabapentin Pliva	Pliva Pharma	20,88	20,88	-
Gabapentin Ratiopharm	Ratiopharm	20,88	20,88	-
Gabapentin Sandoz	Sandoz	20,88	20,88	-
Gabapentin Teva	Teva Pharma	20,88	20,88	-
Gabapentin Winthrop	Winthrop Pharmaceuticals	20,88	20,88	-
Gabapentin Molteni	Molteni e C.	20,88	20,88	-
Confezione: 30 cps rigide 400 mg				
Neurontin	Pfizer	25,14	13,82	11,32
Gabapentin ABC	ABC Farmaceutici	13,82	13,82	-
Gabapentin Allen	Allen	13,82	13,82	-
Gabapentin Doc	Doc Generici	13,82	13,82	-
Gabapentin EG	EG	13,82	13,82	-
Gabapentin Fidia	Fidia Farmaceutici	13,82	13,82	-
Gabapentin Hexal	Hexal	13,82	13,82	-
Gabapentin Merck	Merck Generics	13,82	13,82	-
Gabapentin Pliva	Pliva Pharma	13,82	13,82	-
Gabapentin Ratiopharm	Ratiopharm	13,82	13,82	-
Gabapentin Sandoz	Sandoz	13,82	13,82	-
Gabapentin Teva	Teva Pharma	13,82	13,82	-
Gabapentin Winthrop	Winthrop Pharmaceuticals	13,82	13,82	-
Gabapentin Molteni	Molteni e C.	13,82	13,82	-

Tabella V

Prodotti generici a base di gabapentin disponibili in Italia, loro prezzo di riferimento e risparmio rispetto al prodotto di marca a vantaggio del SSN

all'introduzione di gabapentin generico, il neurologo si dimostra pienamente soddisfatto e non ha più alcuna riserva a utilizzare Gabapentin Teva nel caso di questo paziente difficile. Egli infatti ha compreso che:

1. il prodotto generico Gabapentin Teva è una fedele riproduzione del prodotto di marca Neurontin, sia per dosaggi disponibili sia per caratteristiche delle formulazioni orali;
2. gabapentin generico è stato giudicato equivalente a Neurontin in base a uno studio di bioequivalenza media, dal quale si può dedurre che l'efficacia clinica e la tollerabilità dei due prodotti non dovrebbe essere praticamente differente come risultato medio in una popolazione di pazienti;
3. il test di bioequivalenza media non garantisce che i due prodotti, Neurontin e generico, inducano un risultato terapeutico equivalente nello stesso paziente. Questo fatto è motivo di preoccupazione quando si tratta di farmaci che appartengono ad alcune categorie terapeutiche, come gli antiepilettici o gli antiaritmici, e la loro zona di maneggevolezza è stretta. In letteratura vi sono segnalazioni di questo tipo [40-45]. È ragionevole porsi il problema se, in corso di trattamento antiepilettico, la sostituzione di Neurontin con un equivalente prodotto generico possa comportare qualche problema pratico al paziente, come una variazione sensibile dei livelli plasmatici, la necessità di aggiustare le dosi e anche il rischio di crisi epilettiche;
4. il problema, tuttavia, non si pone quando il prodotto generico viene usato fin dall'inizio. Nel caso in esame, Gabapentin Teva verrebbe usato non in sostituzione di Neurontin ma in aggiunta ad altri due antiepilettici, Tegretol e Gardenale, che sono risultati non più sufficienti a prevenire le crisi epilettiche. La dose di gabapentin deve comunque essere ottimizzata per questo paziente, indipendentemente dall'usare il Neurontin o il Gabapentin Teva;
5. prescrivere Gabapentin Teva consente di far risparmiare al SSN una somma significativa, corrispondente al 45% del prezzo di Neurontin.

Recentemente è stato introdotto sul mercato pregabalin con il marchio Lyrica e il neurologo, sollecitato dalla visita dell'informatore scientifico della ditta produttrice, è

tentato di sostituire gabapentin con pregabalin nei suoi pazienti affetti da epilessia parziale e anche nei pazienti affetti da dolore neuropatico [46-57]. La Commissione del PTO ha inserito pregabalin nella lista dei farmaci disponibili, ma il neurologo desidera approfondire l'argomento e ricerca informazioni autorevoli e indipendenti, prima di assumere qualsiasi decisione. Inoltre ha preso coscienza del fatto che il SSN, mentre rimborsa sempre sia gabapentin che pregabalin quando prescritti come antiepilettici, ne limita invece il rimborso ai casi di nevralgia post-herpetica e di neuropatia diabetica, quando prescritti come analgesici, secondo quanto prescritto dalla nota AIFA n. 4.

DISCUSSIONE

La normativa sui cosiddetti farmaci "generici", oggi indicati anche col termine di "equivalenti", è stata introdotta in Italia da pochi anni. Il primo riferimento normativo esplicito risale, infatti, alla Legge Finanziaria del '96 (n. 549 del 28/12/1995) e alla successiva Legge n. 425 del 8 agosto 1996, con le quali venivano definite le caratteristiche tecniche di questa categoria di prodotti farmaceutici, venivano indicati i criteri di formazione del loro prezzo con la prescrizione di uno sconto minimo del 20% rispetto al prodotto di marca, e veniva introdotto timidamente il criterio della sostituibilità da parte del farmacista.

La Legge Finanziaria '98 (n. 449 del 27/12/1997) riconfermava la riduzione di almeno il 20% rispetto al prezzo della corrispondente specialità medicinale, come condizione per ottenere la rimborsabilità del generico, e inoltre imponeva una progressiva riduzione del prezzo (20% in 4 anni) per le specialità medicinali a base di principi attivi per i quali sia scaduta la tutela brevettuale, autorizzate anteriormente alla data di entrata in vigore della Legge.

Il mercato dei generici, tuttavia, si è sviluppato progressivamente solo a partire dal 2001, in seguito all'introduzione delle norme previste dalla Legge Finanziaria 2001 (n. 388 del 23/12/2000) e dalla successiva Legge 405 del 16 novembre 2001 che stabilivano che, quando vi fosse un generico, il SSN avrebbe dovuto rimborsare solo il prezzo di riferimento del farmaco più basso tra quelli dei generici disponibili, e obbligava il farmacista a sostituire il prodotto di marca prescritto con un prodotto generico

salvo nei casi di dichiarata insostituibilità sulla ricetta medica e/o di disponibilità del paziente a pagare la differenza di prezzo con il prodotto di marca.

Nei primi 9 mesi del 2006 il mercato dei farmaci fuori brevetto, ossia della somma degli equivalenti e dei prodotti di marca "genericati", ha raggiunto la quota del 25% circa in termini di DDD e del 13,1% in termini di spesa farmaceutica, con un incremento dell'8,5% rispetto al 2005 (Rapporto OsMed gennaio-settembre 2006). Questo risultato è dovuto prevalentemente allo scadere del brevetto di importanti molecole, i cui prodotti di marca hanno per lo più allineato il prezzo a quello dei generici per mantenere le alte quote di mercato che detenevano. Questa dinamica dei prezzi al ribasso, tuttavia, limita lo sviluppo del settore industriale dei genericisti puri e finisce per favorire la grande industria farmaceutica.

In ogni caso, l'introduzione dei generici ha comportato un grande beneficio economico per il SSN e anche per il paziente, nei casi in cui deve pagarsi il farmaco. Infatti, la scelta del generico realizza su vasta scala il criterio farmacoeconomico previsto dalla tecnica "minimizzazione dei costi" e consente di realizzare significativi risparmi a parità di risultati: con i risparmi conseguiti in questi anni il SSN ha potuto finanziare, almeno in parte, l'introduzione di farmaci innovativi [1].

L'introduzione dei generici, tuttavia, non è stata senza conseguenze sulla professione medica a causa, soprattutto, della sfiducia diffusa tra i pazienti, e spesso anche tra gli operatori sanitari, nei confronti di questa categoria di prodotti farmaceutici e della mancanza di una adeguata informazione e formazione tecnica su questo argomento.

In questo lavoro abbiamo esemplificato alcuni dei problemi che un medico di Medicina Generale o un medico specialista può trovarsi a dover affrontare quando prescrive un farmaco del quale esistono prodotti equivalenti in commercio.

Abbiamo scelto tre casi clinici emblematici sia per la storia del paziente sia per le caratteristiche del farmaco da usare. La disponibilità del generico pone al medico problemi nuovi di natura deontologica, etica e sociale: egli, nel prendersi cura del paziente, è sollecitato a privilegiare, quando possibile, la prescrizione e l'uso dei farmaci generici; ma decidere di usare un generico comporta di valutarne i rapporti rischio-beneficio e costo-beneficio e di soddisfare contempo-

aneamente il criterio di beneficiabilità per il paziente e quello di equità sociale verso tutti gli altri pazienti che appartengono alla stessa comunità. La descrizione dei tre casi clinici è servita per illustrare come un medico dovrebbe affrontare il problema dei farmaci generici e soprattutto cosa dovrebbe sapere e cosa dovrebbe fare.

La prescrizione consapevole e tecnicamente corretta di un generico richiede che il medico abbia completa conoscenza non solo delle norme vigenti ma anche di alcune problematiche tecnico-scientifiche nel campo della biofarmaceutica e della farmacologia clinica.

1. Secondo le norme vigenti ogni medico, compresi gli ospedalieri e gli specialisti, è tenuto a prescrivere il generico in tutti i casi in cui questa scelta non comporti un minor beneficio o un maggior rischio per il proprio paziente. Attualmente non sono previste sanzioni per il medico che non rispetti questa norma, ma ripetutamente sono state avanzate proposte per rendere obbligatoria la scelta del prodotto generico, sottraendo al medico la sua specifica facoltà di prescrivere liberamente i farmaci. Oggi il medico ha ancora la facoltà di impedire che il farmacista sostituisca la prescrizione di un prodotto di marca con un generico, ma deve esprimere questa volontà scrivendo sulla ricetta "insostituibile" con la controfirma.
2. Il medico, nel prescrivere un generico, può indicare non solo il nome del farmaco (esempio lansoprazolo cpr 30 mg) ma anche il nome della ditta (es. Teva) che detiene l'AIC. Se il medico, nella sua prescrizione, omette di specificare il titolare dell'AIC, il farmacista può dispensare qualsiasi altro generico corrispondente per composizione a quanto prescritto dal medico o richiesto dal paziente. Indicare il nome della ditta è importante per la continuità terapeutica con lo stesso prodotto generico. Purtroppo, il sistema distributivo italiano (grossisti e farmacie) e i relativi interessi economici non sempre riescono a garantire la continuità terapeutica con lo stesso generico. Infatti, spesso alcuni generici di specifiche ditte risultano transitoriamente o territorialmente non disponibili nella catena distributiva e il farmacista dispensa il prodotto che ha nello scaffale o quello che ha acquistato con il maggior sconto.

3. I prodotti generici vengono autorizzati dall'agenzia nazionale (AIFA) o europea (EMA) con procedure abbreviate. Infatti per i prodotti generici non sono richieste ulteriori ricerche di tossicologia e di farmacologia preclinica, essendo il prodotto costituito da un principio attivo già definito sotto il profilo farmaco-tossicologico dal detentore del brevetto. Il dossier registrativo di un generico contiene invece la documentazione completa inerente lo sviluppo galenico e in particolare le caratteristiche delle materie prime utilizzate come principi attivi e come eccipienti con i relativi *Drug Master Files*, il processo di produzione, le prove di stabilità e di riproducibilità tra lotti, nonché i test di dissoluzione in vitro per le forme solide orali. Per quanto riguarda la documentazione clinica, nessuna prova è richiesta se il prodotto è per uso endovenoso o è sotto forma di una soluzione per uso orale. Praticamente in tutti gli altri casi, salvo alcune eccezioni che non possiamo discutere in questa sede, ogni prodotto generico viene sottoposto a un test di bioequivalenza che ha lo scopo di dimostrare che il prodotto generico induce una esposizione sistemica (AUC , C_{max} e t_{max}) mediamente non inferiore o non superiore del 20% rispetto alla esposizione indotta dal prodotto originatore [1,58]. Si noti che questa differenza in più o in meno del 20% non riguarda la dose di principio attivo presente in ogni unità farmaceutica, ma riguarda i parametri con i quali si valuta la biodisponibilità o esposizione sistemica del prodotto in funzione della via di somministrazione. Nel caso di alcune tipologie di prodotto (es. patch transcutaneo, compresse *colon-delivery* per uso topico, colliri, ecc.) può essere necessario ricorrere a confronti clinici diretti, non potendo il test di bioequivalenza fornire l'informazione necessaria per definire l'equivalenza terapeutica tra generico e suo originatore. Lo sviluppo complessivo di un dossier registrativo di un prodotto generico richiede tempi e risorse economiche decisamente inferiori rispetto allo sviluppo di un nuovo farmaco. Per questo motivo il prodotto generico può e deve avere un prezzo inferiore al prodotto originatore. D'altra parte il prodotto di marca, quando finisce la protezione brevettuale, ha abbondantemente ammortizzato i costi per lo sviluppo e realizzato notevoli utili; pertanto la ditta può allineare il prezzo a quello dei generici, neutralizzando in gran parte la concorrenza.
4. Le materie prime utilizzate nella formulazione dei generici sono reperibili sul mercato internazionale presso diversi produttori a prezzi sensibilmente differenti, possono avere caratteristiche chimico-fisiche diverse (polimorfismo, granulometria, solubilità) e differenti profili quali-quantitativi dei residui e delle impurezze, ma tutte devono corrispondere a un *Drug Master File* depositato e tutte devono rispettare i requisiti minimi previsti dalla Farmacopea Ufficiale.
5. La Farmacopea stabilisce dei limiti stringenti relativi alla variabilità della quantità di principio attivo misurato, sia rispetto al valore nominale dichiarato, sia da lotto a lotto.
6. Il test di bioequivalenza, e in genere tutto lo sviluppo di un generico, viene effettuato in confronto con il prodotto originatore che deteneva il brevetto. Nessun confronto diretto è richiesto tra i differenti generici di uno stesso originatore, sicché non vi è alcuna garanzia che due o più generici di uno stesso prodotto di marca siano tra loro equivalenti [1]. Nonostante ciò la sostituzione tra generici avviene regolarmente, aumentando notevolmente la confusione e il disagio tra i pazienti.
7. Il test di bioequivalenza media, in base al quale si valuta in modo surrogato l'equivalenza terapeutica del generico e del prodotto originatore, così come i test di equivalenza terapeutica diretta, per la loro intrinseca struttura tecnica, non possono garantire che il prodotto generico produca effetti terapeutici equivalenti in ogni singolo paziente. Per raggiungere questo tipo di conoscenza occorrerebbe realizzare test di bioequivalenza individuale, più indaginosi e costosi, non richiesti dalle attuali normative internazionali [59,60]. Questo limite del test di bioequivalenza non ha né può avere alcuna rilevanza pratica quando il generico viene utilizzato come terapia a se stante di breve durata e anche quando viene usato fin dall'inizio in terapie croniche. Al contrario può avere qualche impatto negativo quando il generico venga introdotto come sostituzione di un equiva-

lente prodotto di marca o di un analogo generico, specialmente nel caso in cui il principio attivo presenti una ristretta zona di maneggevolezza e l'uso riguardi indicazioni terapeutiche problematiche come l'insufficienza cardiaca, l'epilessia, le aritmie, le psicosi, ecc. Diverse segnalazioni sono state pubblicate in letteratura. Per un esame sintetico si consiglia di leggere le rassegne di Dighe [61], Murphy [62] e Meredith [63].

8. La conoscenza approfondita delle caratteristiche farmacocinetiche, farmacodinamiche e cliniche del farmaco che si intende utilizzare è indispensabile per comprendere gli eventuali problemi correlabili alla variabilità biofarmaceutica introdotta dai prodotti generici. Analogamente la conoscenza del profilo di efficacia e di tollerabilità del farmaco è indispensabile per comprendere come scegliere e gestire il prodotto generico in funzione delle caratteristiche fisiopatologiche (età, sesso, patologie, fattori di rischio, ecc.) dei singoli pazienti.

Nella flow-chart conclusiva è stato riassunto il tema del "cosa fare quando prescrivo un farmaco" nell'ipotesi che di questo farmaco esista un prodotto generico:

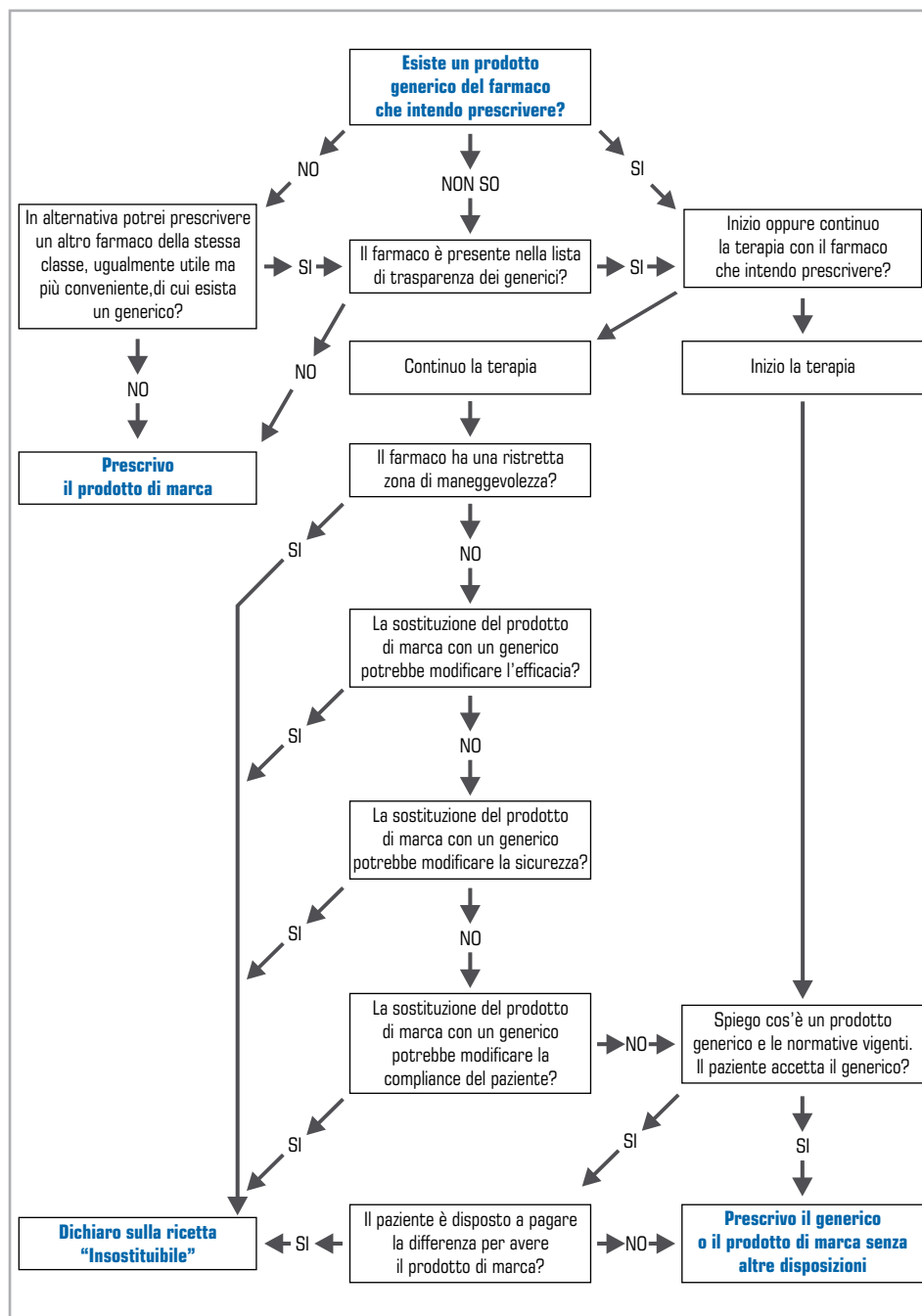
1. ci si deve chiedere se esiste un generico e, se non lo si sa, lo si può verificare sulle liste di trasparenza aggiornate periodicamente dall'AIFA e disponibili in Internet al sito www.agenziafarmaco.it;
2. nel caso si intenda prescrivere un farmaco ancora coperto da brevetto ma appartenente a una classe farmacologica composta da altre molecole con un analogo profilo rischio-beneficio, come gli inibitori di pompa protonica (PPI) o le statine, può essere opportuno e conveniente verificare se tra questi vi siano molecole fuori brevetto e se vi siano generici disponibili. Nel caso dei PPI e delle statine questa condizione si verifica, perché rispettivamente lansoprazolo e simvastatina sono disponibili anche come prodotti generici. Pertanto, in molti casi il medico potrebbe optare per la prescrizione di lansoprazolo o di simvastatina al posto di uno dei farmaci di marca, ancora protetti dal brevetto e più costosi, elencati

rispettivamente nelle Tabelle II e IV. È preciso dovere del medico far risparmiare il SSN e il paziente, ove possibile;

3. bisogna considerare se la prescrizione riguarda l'inizio di una nuova terapia oppure è la continuazione di una terapia già in atto. Nel primo caso il prodotto generico non presenta problemi differenti dal prodotto di marca: infatti, anche nel caso si tratti di un farmaco difficile da utilizzare, le strategie da seguire, ad esempio nell'individualizzare la posologia, sono identiche e il farmaco generico offre le stesse garanzie di qualità di un farmaco di marca;
4. nel caso la prescrizione riguardi la continuazione di una terapia bisogna considerare se l'eventuale sostituzione del prodotto di marca con il generico possa causare problemi nella gestione della salute del paziente, modificando anche solo temporaneamente il livello di efficacia o di tollerabilità o riducendo la compliance del paziente;
5. nel caso in cui non vi siano controindicazioni all'uso di un generico, si deve informare il paziente che gli si prescrive un generico ovvero che, pur prescrivendogli un prodotto di marca, il farmacista potrà sostituirlo con un generico, a meno che non sia disponibile a pagare l'eventuale differenza di prezzo. Nel contesto è necessario spiegare in modo semplice che cosa sia un prodotto generico e rassicurare il paziente del fatto che non potrà avere alcuna conseguenza negativa dall'uso di un generico;
6. ci si deve accertare che il paziente abbia ben compreso, sia convinto e abbia fiducia nel farmaco generico, non dimostri alcun segno di ansia, non riduca la compliance e dia il suo consenso alla prescrizione del generico.

Solo al termine di questo percorso il medico ha tutti gli elementi essenziali e indispensabili per attuare una scelta razionale e ponderata tra il prescrivere un generico, un prodotto di marca senza alcuna indicazione oppure un prodotto di marca con l'indicazione "insostituibile".

FLOW-CHART PER LA PRESCRIZIONE DI UN FARMACO GENERICO



BIBLIOGRAFIA

1. Eandi M, Della Pepa C. I farmaci "generici" in Italia: opportunità di ricerca e sviluppo di prodotti di qualità a prezzi competitivi. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2003; 4: 65-76
2. Langtry HD, Wilde MI. Lansoprazole: an update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of acid-related disorders. *Drugs* 1997; 54: 473-500
3. Freston JW, Rose PA, Heller CA, Haber M, Jennings D. Safety profile of lansoprazole: the US clinical trial experience. *Drug Safety* 1999; 20: 195-205
4. Matheson AJ, Jarvis B. Lansoprazole: an update of its place in the management of acid-related disorders. *Drugs* 2001; 61: 1801-33

5. Freston JW, Jackson RL, Huang B, Ballard ED. Lansoprazole for maintenance of remission of erosive oesophagitis. *Drugs* 2002; 62: 1173-84
6. Croom KF, Scott LJ. Lansoprazole: in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease in children and adolescents. *Drugs* 2005; 65: 2129-35
7. Mauro VF, MacDonald JL. Simvastatin: a review of its pharmacology and clinical use. *DICP Ann Pharmacother* 1991; 25: 257-64
8. Mauro VF. Clinical pharmacokinetics and practical applications of simvastatin. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24: 195-202
9. Plosker GL, McTavish D. Simvastatin: a reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in hypercholesterolaemia. *Drugs* 1995; 50: 334-63
10. Lennernäs H, Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors: similarities and differences. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 403-25
11. Schectman G, Hiatt J. Dose-response characteristics of cholesterol-lowering drug therapies: implications for treatment. *Ann Intern Med* 1996; 125: 990-1000
12. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9
13. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20.536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757-67
14. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, Olson AG, Cook TJ, Musliner TA et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1998; 81: 333-5
15. Pyörälä K, Ballantyne CM, Gumbiner B, Lee MW, Shah A, Davies MJ et al. Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome: subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 2004; 27: 1735-40
16. Briel M, Studer M, Glass TR, Bucher HC. Effects of statins on stroke prevention in patients with and without coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 117: 596-606
17. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22
18. Cheung BMY, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 640-51
19. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78
20. Wei L, Ebrahim S, Bratlett C, Davey PD, Sullivan FM, MacDonald TM. Statin use in the secondary prevention of coronary heart disease in primary care: cohort study and comparison of inclusion and outcome with patients in randomised trials. *BMJ* 2005; 330: 821-4
21. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, de Lemos JA, Blazing MA, van Es GA et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2046-56
22. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437-45
23. Goa KL, Sorkin EM. Gabapentin: a review of its pharmacological properties and clinical potential in epilepsy. *Drugs* 1993; 46: 409-27
24. Stewart BH, Kugler AR, Thompson PR, Bockbrader HN. A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of the lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma. *Pharm Res* 1993; 10: 276-81
25. Ramsay RE. Clinical efficacy and safety of gabapentin. *Neurology* 1994; 44: S23-S30
26. Andrews CO, Fischer JH. Gabapentin: a new agent for the management of epilepsy. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1188-96
27. Chadwick D. Gabapentin. *Lancet* 1994; 343: 89-91
28. UK Gabapentin Study Group. Gabapentin in partial epilepsy. *Lancet* 1990; 335: 1114-7

29. Sivenius J, Ylinen A. Double-blind study of gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia* 1991; 32: 539-42
30. Sivenius J, Ylinen A, Kalviainen R, Riekkinen PJ Sr. Long-term study with gabapentin in patients with drug-resistant epileptic seizures. *Arch Neurol* 1994; 51: 1047-50
31. Ojemann LM, Wilensky AJ, Temkin NR, Chmelir T, Ricker BA, Wallace J. Long-term treatment with gabapentin for partial epilepsy. *Epilepsy Res* 1992; 13: 159-65
32. US Gabapentin Study Group. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1993; 43: 2292-8
33. US Gabapentin Study Group. The long-term safety and efficacy of gabapentin (Neurontin®) as add-on therapy in drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy Res* 1994; 18: 67-73
34. Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ, Sauermann W, Saunders M, Schmidt B. International Gabapentin Study Group. Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: a double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 1994; 35: 795-801
35. Anhut H et al. Long-term safety and efficacy of gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *J Epilepsy* 1995; 8: 44-50
36. Baulac M, Cavalcanti D, Semah F, Arzimanoglou A, Portal JJ. Gabapentin add-on therapy with adaptable dosages in 610 patients with partial epilepsy: an open, observational study. *Seizure* 1998; 7: 55-62
37. Appleton R, Fichtner K, LaMoreaux L, Alexander J, Halsall G, Murray G et al. Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures: a 12-week, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 1999; 40: 1147-54
38. Welty TE, Pickering PR, Hale BC et al. Loss of seizure control associated with generic substitution of carbamazepine. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 775-7
39. Besag FMC. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Saf* 2000; 23: 173
40. Schnur W. Potential hazards of generic antidepressants in the elderly. *Am Fam Physician* 1995; 51: 48
41. Reiffel JA. Formulation substitution and other pharmacokinetic variability: unappreciated variables affecting antiarrhythmic efficacy and safety in clinical practice. *Am J Cardiol* 2000; 85: 46D
42. Hope KA, Havrda DE. Subtherapeutic INR values associated with a switch to a generic warfarin. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 183
43. Lesser RP, Krauss G. Buy some today: can generics be safely substituted for brand-name drugs? *Neurology* 2001; 57: 571-3
44. Hendeles L, Hochhaus G, Kazerounian S. Generic and alternative brand-name pharmaceutical equivalents: select with caution. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: 323-9
45. Bell K. Prescription drugs: the problem with substitution. *Aus Fam Physician* 1994; 23: 2373
46. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1831-6
47. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1931-7
48. Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2003; 25: 81-104
49. Wiffen PJ et al. Gabapentin for acute and chronic pain. Available in the Cochrane Database of Systematic Reviews; Issue 3. Chichester: John Wiley, 2005
50. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837-42
51. Rice ASC, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001; 94: 215-24
52. Singh D, Kennedy DH. The use of gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin Ther* 2003; 25: 852-89
53. Shneker BF, McAuley JW. Pregabalin: a new neuromodulator with broad therapeutic indications. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 2029-37
54. Miller R, Frame B, Corrigan B, Burger P, Bockbrader H, Garofalo E et al. Exposure-response analysis of pregabalin add-on treatment of patients with refractory partial seizures. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 491-505

55. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA et al. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia* 2004; 45: 20-7
56. Elger CE, Brodie MJ, Anhut H, Lee CM, Barrett JA. Pregabalin add-on treatment in patients with partial seizures: a novel evaluation of flexible-dose and fixed-dose treatment in a double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2005; 46: 1926-36
57. Hamandi K, Sander JW. Pregabalin: a new antiepileptic drug for refractory epilepsy. *Seizure* 2006; 15: 73-8
58. Nation RL, Sansom LN. Bioequivalence requirements for generic products. *Pharmacol Ther* 1994; 62: 41-55
59. Anderson S, Hauck WW. Consideration of individual bioequivalence. *J Pharmacok Biopharm* 1990; 18: 259-73
60. Hauck WW, Anderson S. Individual bioequivalence: what matters to the patient. *Stat Med* 1991; 10: 959-60
61. Dighe SV. A review of the safety of generic drugs. *Transpl Proc* 1999; 31: 23S-24S
62. Murphy JE. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Arch Intern Med* 1999; 159: 429-33
63. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clin Ther* 2003; 25: 2875-90