

Audizione informale disegni di legge nn. 499 e 540 (farmaci veterinari)
Senato della Repubblica - Commissione Igiene e Sanità
martedì 14 marzo 2017

IL FARMACO VETERINARIO – UTILIZZO OFF-LABEL E GENERICI

M. Fornasier – SIVAL

LA PRESCRIZIONE DEL FARMACO VETERINARIO

Il veterinario è tenuto per legge a prescrivere il farmaco registrato per quella determinata specie animale. Quale è la ragione di tale obbligo? È facile immaginarlo: l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un farmaco viene concessa a fronte della presentazione di dati che ne dimostrano l'efficacia e la sicurezza per quella specie e per quella indicazione terapeutica. Il titolare dell'AIC garantisce non solo la qualità del prodotto, l'efficacia e la sicurezza, ma si impegna a monitorare gli effetti nel periodo successivo alla immissione in commercio (farmacovigilanza), ad assicurarne la tracciabilità ed assicurare il ritiro dal mercato in caso di segnalazione di difetti. Si tratta di garanzie a tutela del paziente che danno al veterinario la certezza di utilizzare il prodotto migliore per la sua necessità clinica.

CHE FARE QUANDO IL FARMACO VETERINARIO NON È DISPONIBILE

Nel caso non sia disponibile un farmaco registrato appositamente per una determinata specie e per una determinata patologia, è possibile utilizzare un altro farmaco. Tale utilizzo non è previsto nella AIC del farmaco che viene scelto come alternativa, e il suo utilizzo viene effettuato secondo modalità differenti da quelle indicate nel foglietto illustrativo (uso off-label).

Le opzioni possibili sono:

1. Farmaci veterinari autorizzati in Italia per la stessa specie ma per un'altra patologia
2. Farmaci veterinari autorizzati in Italia per la stessa patologia ma per un'altra specie
3. Farmaci umani autorizzati in Italia per la stessa patologia
4. Farmaci veterinari autorizzati per quella specie e quella patologia in un altro paese UE
5. Farmaco galenici preparati dal farmacista su ricetta del veterinario.

La normativa attuale prevede l'ipotesi 3 e 4 solo non vi sono farmaci compresi nelle prime due ipotesi. La proposta di legge 499 e 540 intende eliminare questo vincolo ponendole prime 4 opzioni sullo stesso piano.

QUAL'È LA SCELTA GIUSTA?

Per il Veterinario, utilizzare un farmaco off-label significa assumersi la responsabilità di somministrare un farmaco senza il supporto delle informazioni di chi ha sviluppato e prodotto il farmaco in questione (il titolare di AIC). Significa ricorrere a informazioni provenienti da fonti diverse (letteratura scientifica, esperienza clinica etc.) non sempre complete e di facile reperimento, effettuando una analisi del rischio e determinando il rapporto danno-beneficio per il paziente. In altri termini si tratta di un uso “sperimentale” del farmaco, informando il proprietario e condividendo la decisione.

Ogni soluzione adottata in mancanza del farmaco di prima scelta presenta pro e contro. L'utilizzo di un farmaco registrato in un altro Paese della UE per quella specie e per quella patologia, sarebbe la scelta più logica in un'ottica di mercato unico europeo. Esistono tuttavia ancora numerosi ostacoli alla ricettazione e distribuzione su scala europea dei farmaci, non ultima la barriera linguistica dei foglietti illustrativi e delle confezioni.

L'utilizzo di un farmaco già registrato in Italia per quella specie ma per una diversa patologia, ha un vantaggio sostanziale: se è già registrato per quella specie, i dati di tollerabilità e di farmacocinetica cinetica sono noti. Il rischio è limitato alla valutazione di efficacia e dipende da quanto sono differenti la patologia oggetto di registrazione e quella per cui si vuole effettuare il trattamento.

L'utilizzo di un farmaco registrato per la stessa patologia in una specie diversa (sia uomo o animale) pone il problema della valutazione del rischio sia per gli aspetti di efficacia che di tollerabilità. L'estrapolazione di dati da specie diverse deve essere fatta caso per caso: le similitudini e le differenze dipendono dall'interazione fra le caratteristiche intrinseche (fisico-chimiche e biologiche) del farmaco e le caratteristiche anatomiche e fisiologiche della specie interessata.

L'UTILIZZO OFF LABEL È UNA CIRCOSTANZA ECCEZIONALE

Il rischio connesso all'utilizzo di un farmaco off-label ha indotto il legislatore ad autorizzare questa pratica a circostanze eccezionali e al solo fine di evitare evidenti stati di sofferenza dell'animale.

Le circostanze eccezionali possono tuttavia diventare la norma se il mercato del farmaco veterinario non copre adeguatamente le esigenze cliniche. Il prontuario farmaceutico veterinario 2016 riporta circa 650 sostanze medicinali e circa 200 vaccini distribuiti tra le varie specie animali, considerate sufficienti per la maggior parte delle necessità cliniche. La distribuzione del farmaco veterinario è in genere piuttosto capillare attraverso le farmacie e i distributori e grossisti veterinari. È però vero che in alcuni settori (le cosiddette specie minori) o per alcune patologie il farmaco veterinario non è disponibile. Le ragioni sono essenzialmente economiche: nessuna impresa può investire senza la garanzia del ritorno di dell'investimento necessario per la registrazione, produzione, distribuzione e vigilanza post vendita del farmaco.

IL PREZZO DEL FARMACO VETERINARIO

A differenza del farmaco per uso umano, il prezzo del farmaco per uso veterinario è liberamente fissato dalle aziende e quindi determinato dal rapporto fra domanda e offerta. Come per qualsiasi altro prodotto, anche nel caso del farmaco veterinario gli elementi che concorrono alla formazione del prezzo sono le spese di produzione, distribuzione, gli ammortamenti per ricerca e sviluppo, commercializzazione, informazione scientifica, e farmacovigilanza oltre al margine del produttore e della filiera distributiva.

Il contenimento dei prezzi è possibile solo attraverso una regolazione del mercato che da un lato stimoli la concorrenza fra le aziende ma dall'altro continui a offrire opportunità di business per quelle aziende che riescono ad essere più competitive.

La riduzione dei costi passa inevitabilmente dall'accesso a mercati più ampi che consentano di ammortizzare meglio gli investimenti e una riduzione dei costi della catena di distribuzione. Il crescente interesse per il commercio dei farmaci on-line è un esempio significativo della tendenza del mercato, che se da un lato va incontro alle esigenze del consumatore, dall'altro crea non poche preoccupazioni sugli aspetti della qualità, della tracciabilità e della prevenzione della contraffazione dei farmaci.

IL FARMACO VETERINARIO COSTA PIU' DEL FARMACO UMANO?

Non sono molti i casi in cui è possibile un confronto diretto. Escludendo i farmaci per gli animali da allevamento e limitandosi a quelli per gli animali da compagnia, escludendo i farmaci specie-specifici (vaccini) o quelli indicati per patologie di interesse veterinario (ormonali, antielmintici, antipulci, etc.), il confronto è prevalentemente circoscritto agli antibiotici e agli antiinfiammatori e qualche farmaco cardiovascolare, respiratorio e CNS. Dovendo limitare il confronto ai prodotti "equivalenti" per principio attivo, dosaggio e forma farmaceutica, il numero di farmaci su cui si possono fare delle valutazioni comparative è si riduce ulteriormente. Si tratta quasi sempre di farmaci che in campo umano sono diventati dei generici mentre in veterinaria sono ancora in commercio come specialità farmaceutiche. Le differenze di costo arrivano a essere significative se non eclatanti in alcuni casi e viene spontaneo chiedersi se queste differenze siano davvero giustificate. Nel caso del confronto fra specialità veterinaria e farmaco generico umano è necessario ricordare che la marginalità dei costi di distribuzione del generico umano sono imposti per legge (33%) mentre nel farmaco veterinario il margine è decisamente più alto. Non ultima l'imposizione fiscale (aliquota IVA) è più che doppia nel farmaco veterinario rispetto al farmaco umano (22% vs 10%).

ESISTE IL FARMACO GENERICO VETERINARIO?

Il farmaco generico veterinario esiste già e, similmente a quello umano, è definito come *"un prodotto farmaceutico veterinario che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanza attiva e la stessa forma farmaceutica e che appropriati studi di biodisponibilità hanno dimostrato la bioequivalenza con il farmaco veterinario di riferimento."*

La registrazione di prodotti generici è regolata dalle disposizioni dell'art. 13 della direttiva 2001/82/EC (2-3). L'EMA ha pubblicato nel 2011 le linee guida per l'esecuzione degli studi di bioequivalenza per i farmaci veterinari (4) in cui si chiarisce che devono essere effettuati nella stessa specie animale. L'estrapolazione dei dati da una specie ad un'altra deve essere giustificata basandosi su dati scientifici per dimostrare la similitudine anatomica e fisiologica (pH e volume gastrico, tempo di transito intestinale, etc.). È attivo un gruppo di coordinamento europeo dei produttori di farmaci generici (5) che interagisce attivamente con le autorità regolatorie nella revisione del regolamento europeo del farmaco veterinario. In Italia come in Europa e negli USA, lo sviluppo del mercato dei generici è molto lento e il n. di prodotti piuttosto limitato. L'ostacolo principale alla diffusione del farmaco generico veterinario è la frammentazione del mercato nelle diverse specie e le dimensioni ridotte dei singoli mercati nazionali in termini di fatturato complessivo, oltre alla difficoltà di penetrazione del mercato rispetto a industrie farmaceutiche molto consolidate dal punto di vista industriale e commerciale. I costi e i tempi di registrazione sono simili a quelli delle specialità veterinarie.

COME INCENTIVARE LA RICERCA DI NUOVI FARMACI PIU' EFFICACI E CONTROLLARE LA SPESA?

Tutte le considerazioni fin qui esposte portano a una prima conclusione: per avere farmaci sempre migliori per i nostri animali a un prezzo ragionevole è necessario un intervento sui diversi aspetti della normativa che regola i prodotti farmaceutici veterinari. A questo proposito l'Unione Europea sta elaborando una proposta (1) attualmente in fase di discussione tra Parlamento e Consiglio Europeo, che prevede di:

- semplificare la procedura di registrazione e di mutuo riconoscimento attraverso la procedura di registrazione centralizzata (unico dossier, unica revisione)
- garantire un congruo periodo di esclusività per i farmaci innovativi e per le specie minori
- stimolare l'armonizzazione della sperimentazione clinica e la documentazione del prodotto (SPC Summary of Pharmaceutical Characteristics)
- semplificare gli adempimenti burocratici legati alla farmaco-vigilanza
- semplificare le disposizioni di etichettatura, introducendo indicazioni multilingua, pittogrammi e abbreviazioni.

La proposta di regolamento intende facilitare la procedura di registrazione dei farmaci veterinari generici, consentendo al proponente di non presentare dati di efficacia e sicurezza se questi sono già disponibili per il farmaco di riferimento richiedente. La proposta di regolamento ribadisce l'eccezionalità dell'utilizzo off-label così come previsto dalla norma attualmente in vigore.

CONCLUSIONE

Se l'obiettivo è rendere più "sostenibili" i costi per mantenere in salute gli animali da compagnia, non dobbiamo dimenticare che il costo del farmaco è solo uno degli aspetti da tenere in considerazione. Il costo dei farmaci può essere contenuto creando i presupposti per un meccanismo virtuoso che premia le aziende che investono nei generici in veterinaria senza penalizzare chi investe per creare farmaci innovativi.

L'uso off label dei farmaci è una pratica che deve essere riservata a situazioni eccezionali e non può essere giustificata da ragioni di contenimento di spesa. Incoraggiarne l'utilizzo significa creare una distorsione del mercato a favore del generico umano, disincentivando gli investimenti nel farmaco veterinario e indebolendo il sistema di controllo della filiera.

RIFERIMENTI

1) Proposal for a REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on veterinary medicinal products COM(2014) 558

2) Medicinal products for veterinary use: https://ec.europa.eu/health/veterinary-use/rev_frame_index_en

3) EudraLex - Volume 6 - Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for veterinary use: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-6_en

4) Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) 11 April 2011EMA/CVMP/016/00-Rev.2

5) European Group for Generic Veterinary Products (GGVP) <http://www.eggvp.org/>