

Audizione Commissione Senato
Roma, 14 marzo 2017

Il Farmaco Veterinario: l'utilizzo off-label e i generici

M. Fornasier
Medico Veterinario - SIVAL

Disegno di legge n. 540 e 499: che cosa deve fare il veterinario?

“Ove *non esistano* molecole attive registrate e autorizzate in medicina veterinaria, *con eccipienti e con vie di somministrazione ritenute idonee dal medico veterinario* responsabile per la cura di una patologia di una specie animale non destinata alla produzione di alimenti per l’uomo, il medico veterinario responsabile può, in via eccezionale, sotto la sua diretta responsabilità e al fine di evitare all’animale evidenti stati di sofferenza, trattare l’animale interessato...

Se esistono molecole autorizzate, *sono idonee* per definizione

Se non esistono molecole autorizzate (per quella specie e per quella patologia), gli aspetti legati alla via di somministrazione e agli eccipienti costituiscono un criterio di scelta del farmaco alternativo – *non una giustificazione alla deroga.*

Quando il farmaco autorizzato non c'è: l'uso off-label

Le opzioni **attualmente** 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 scelta del farmaco: pro e contro

E' logico preferire il farmaco veterinario sviluppato *per la stessa specie*, meglio se per quella indicazione (ad es. farmaci approvati in un altro paese UE) o per indicazioni simili.



In subordine, è preferibile utilizzare farmaci autorizzati *per specie simili* (es. *roditori*) per la stessa patologia.



L'utilizzo di farmaci approvati in *specie molto diverse* (ad es. *uomo*) costituisce un fattore di rischio ancora maggiore

In ogni caso deve essere fatta una valutazione caso per caso dei dati scientifici comparativi disponibili in merito all'utilizzo del principio attivo nella specie considerata.

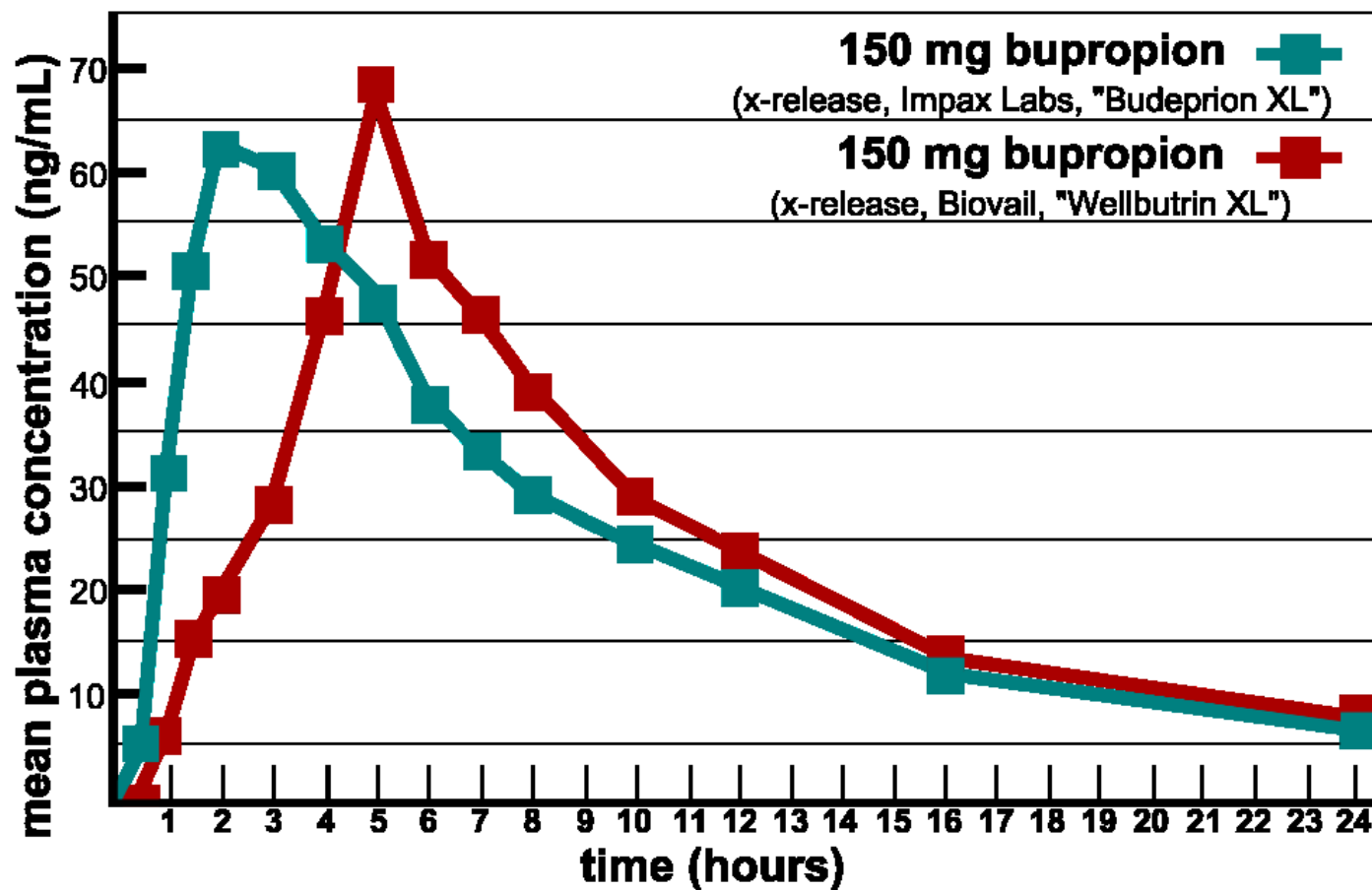
Il farmaco "equivalente"

Il medicinale equivalente deve:

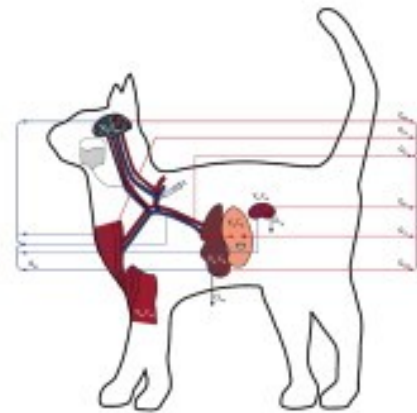
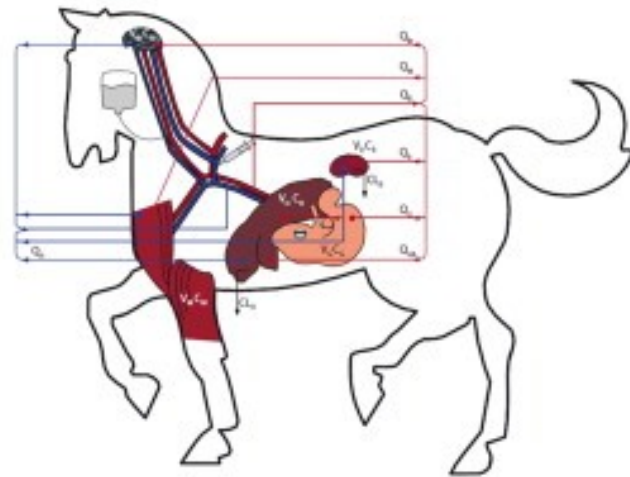
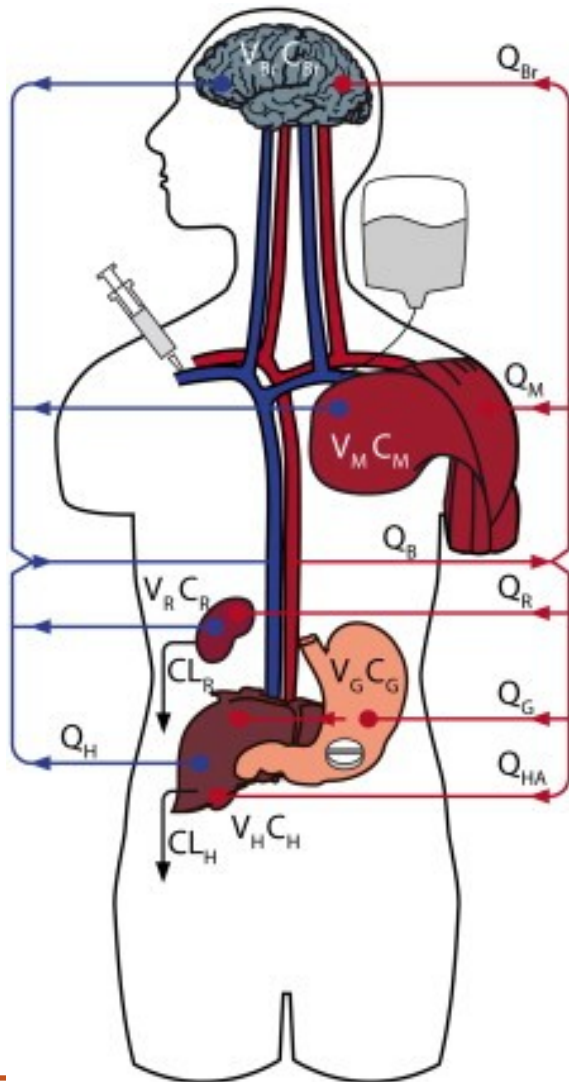
- AVERE LO STESSO PRINCIPIO ATTIVO, ossia la sostanza responsabile del suo effetto farmacologico (terapeutico);
- IL PRINCIPIO ATTIVO NON DEVE ESSERE PROTETTO DA BREVETTO;
- AVERE LA STESSA FORMA FARMACEUTICA E VIA DI SOMMINISTRAZIONE (per es. compresse, capsule, soluzione iniettabile etc.);
- AVERE LO STESSO DOSAGGIO UNITARIO (per es. mg o mg/ml);
- ESSERE BIOEQUIVALENTE AL MEDICINALE DI RIFERIMENTO;
- AVERE UN COSTO DI ALMENO IL 20% INFERIORE RISPETTO AL CORRISPONDENTE MEDICINALE DI RIFERIMENTO.

due farmaci si dicono **bioequivalenti** se hanno la stessa biodisponibilità ovvero la quantità di farmaco assorbito dopo somministrazione "non endovenosa" sia simile.

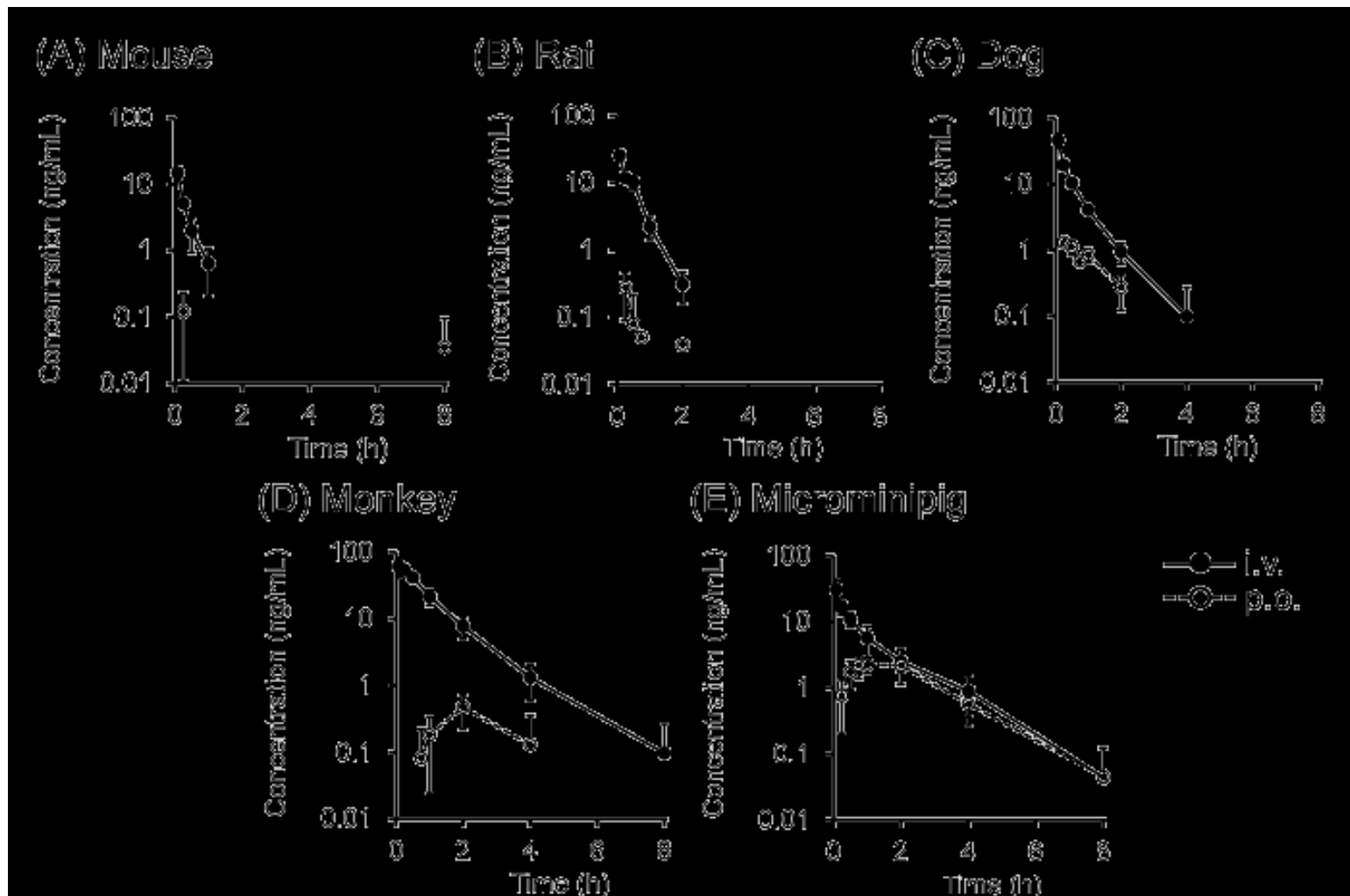
Bioequivalenza: un esempio pratico



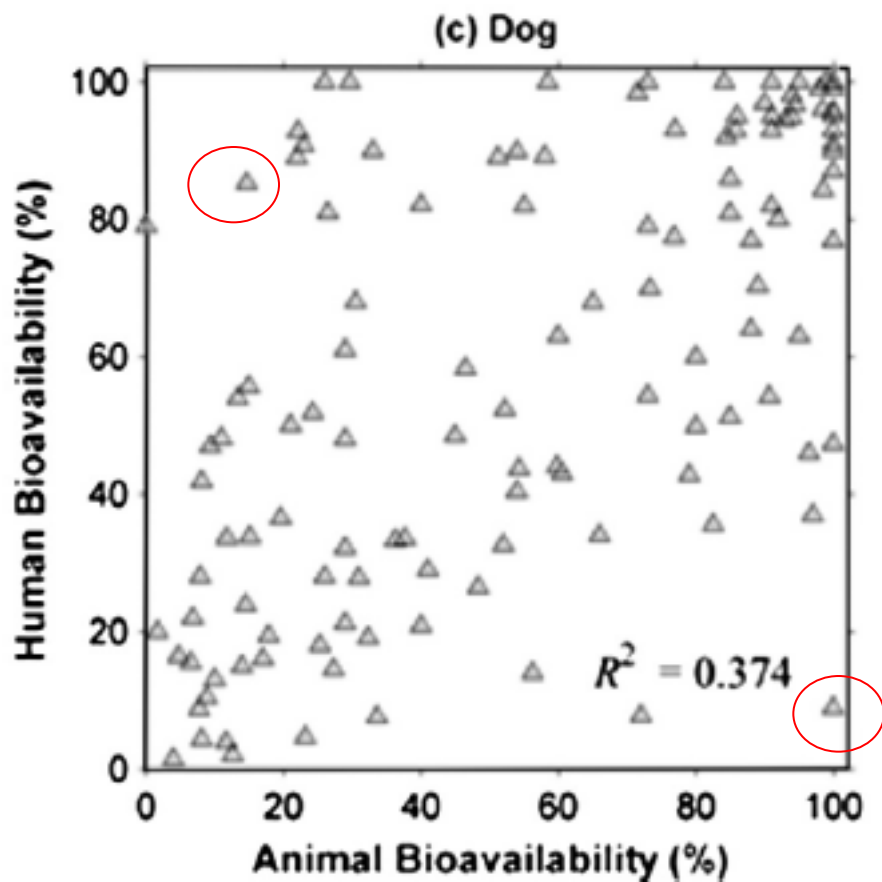
Che succede in specie diverse?



Esempio: farmacocinetica di Midazolam

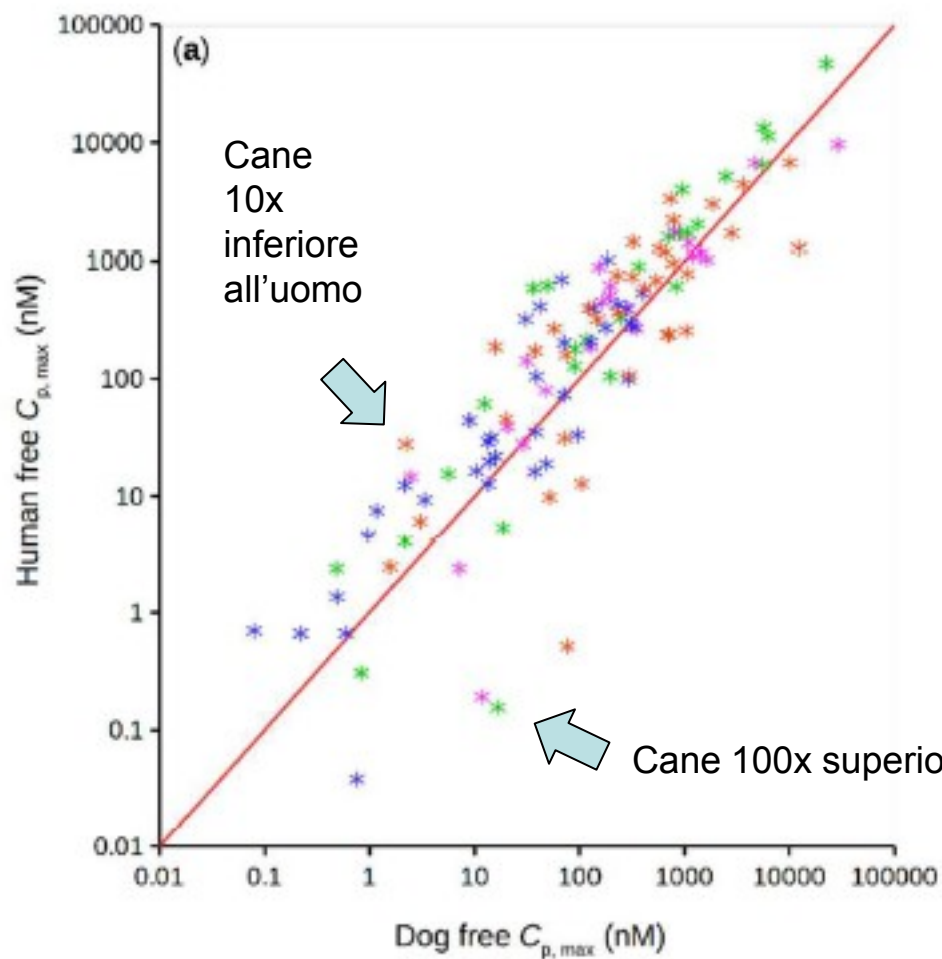


Assorbimento del farmaco per via orale: uomo vs cane



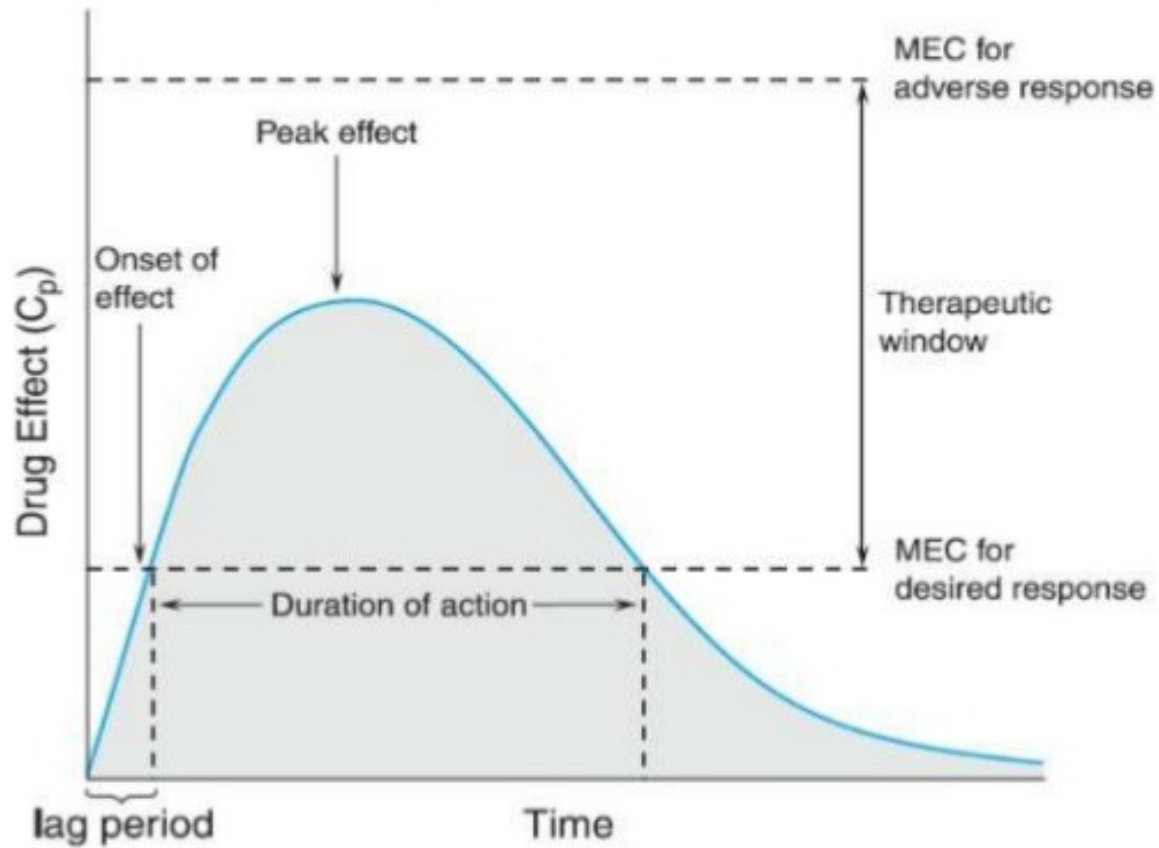
Correlazione fra uomo e cane in 125 farmaci – dati pubblicati 1970-2012

Concentrazione plasmatica dopo somministrazione orale: uomo vs cane

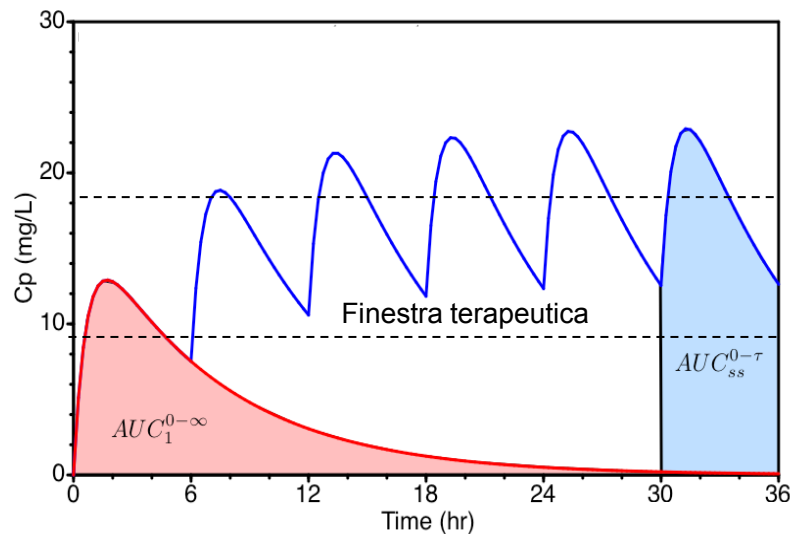


Correlazione fra uomo e cane in 118 farmaci – dati pubblicati 2005-2014

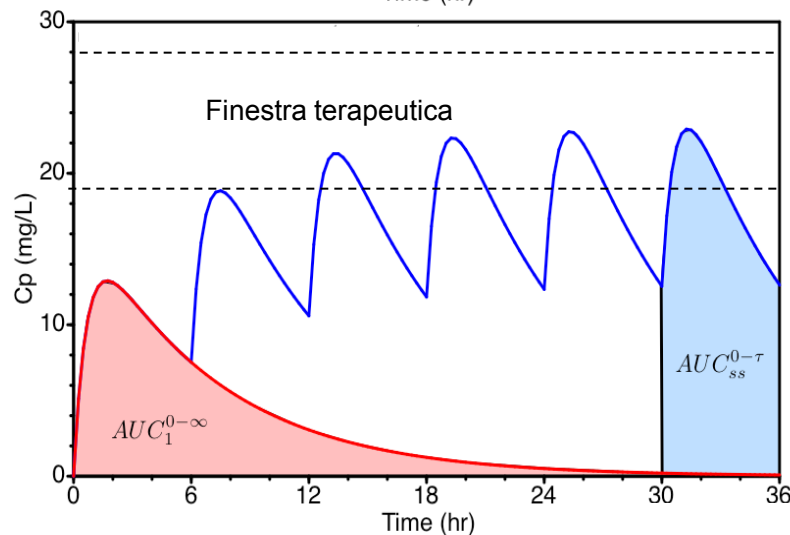
Il profilo cinetico determina il successo della terapia



Le sue alterazioni determinano la tossicità o l'inefficacia

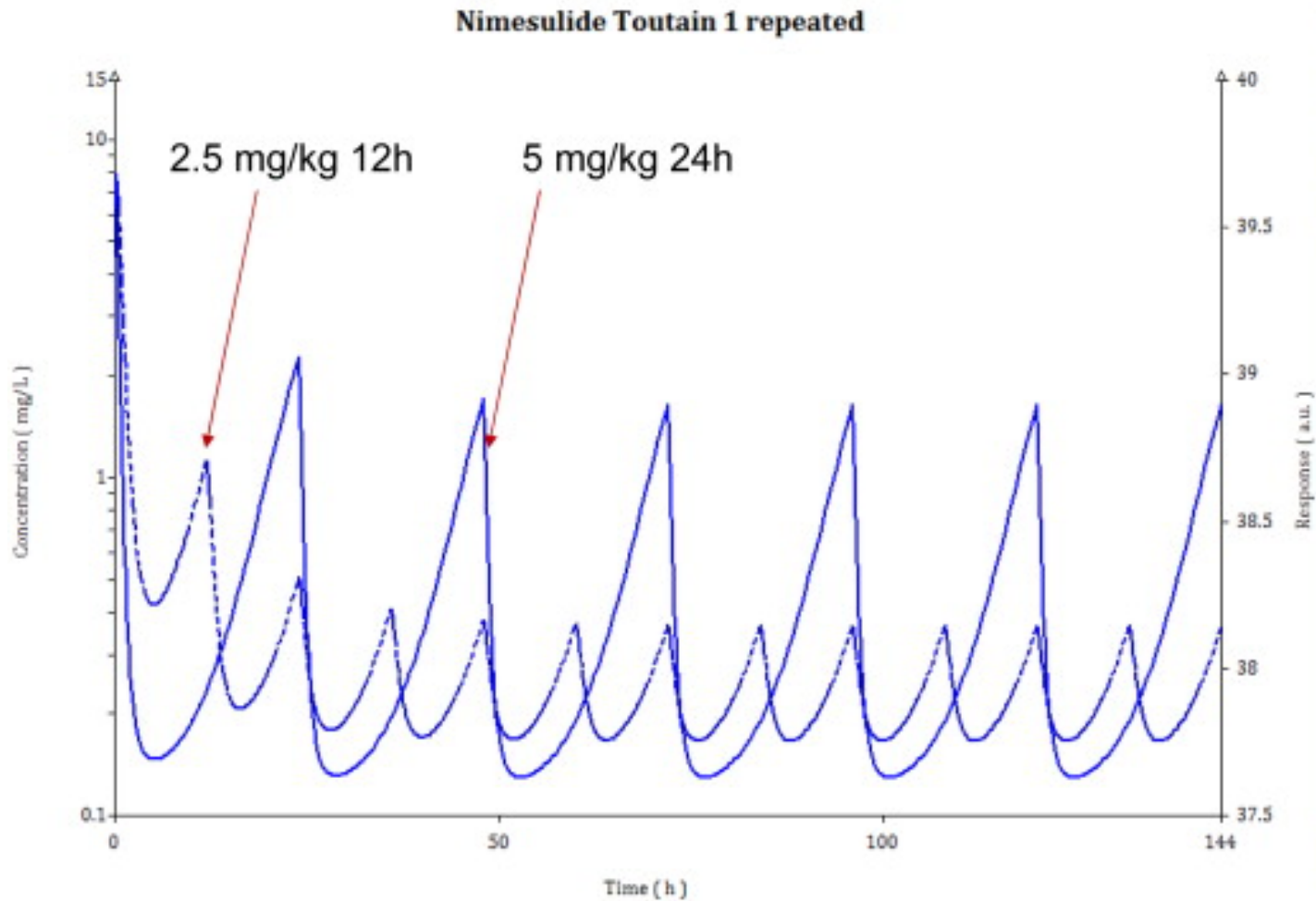


← Superata la soglia di tossicità si manifestano gli effetti collaterali

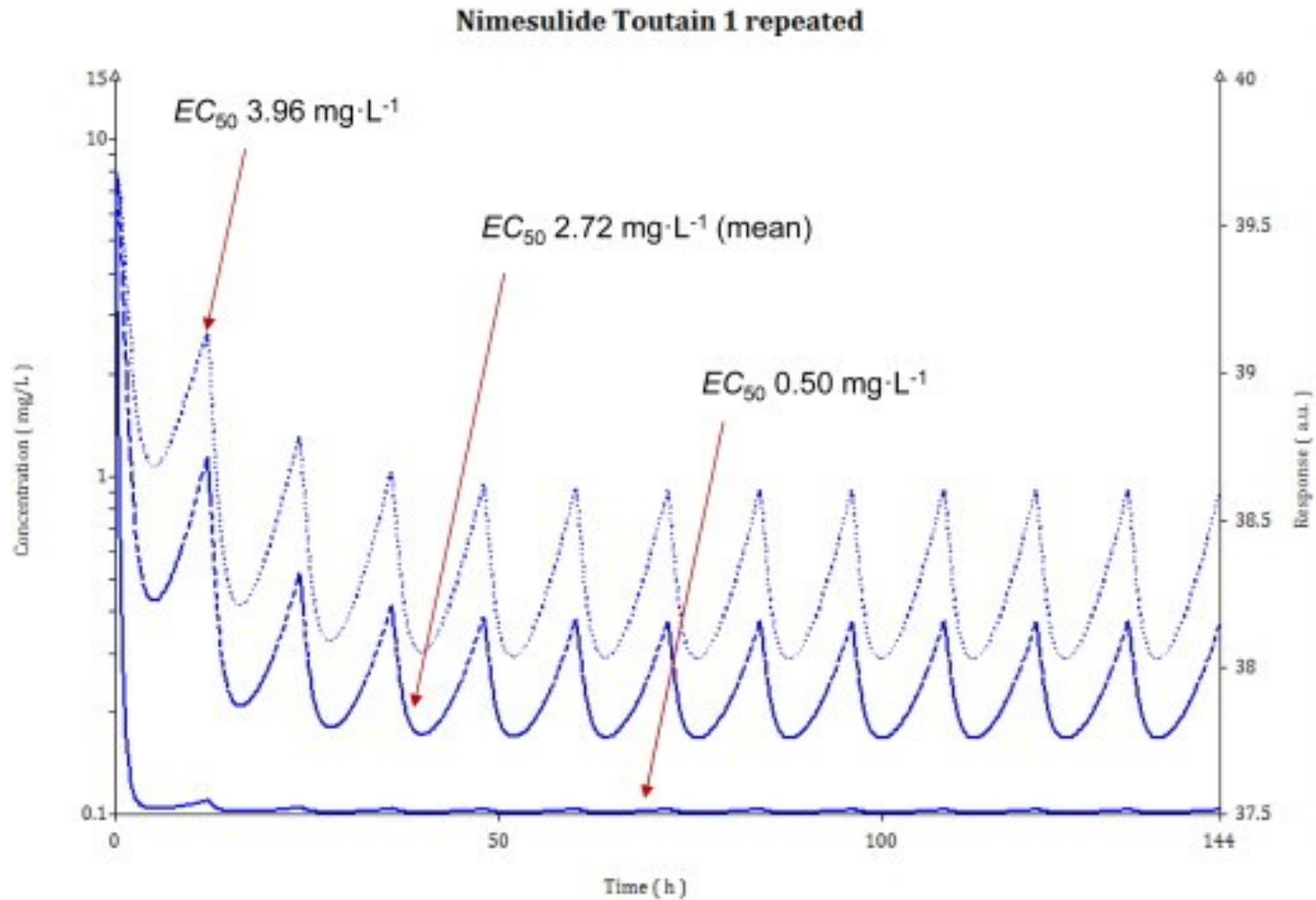


← Se non si raggiunge la soglia di efficacia il farmaco è inattivo del tutto o in parte

Simulazione dell'effetto antipiretico nel cane in base alla cinetica del farmaco



Simulazione dell'effetto antipiretico nel cane in base alla potenza del farmaco



L'utilizzo off label deve avere un carattere di eccezionalità

L'utilizzo off-label rappresenta un **rischio aggiuntivo** rispetto all'uso del farmaco registrato.

Il rischio riguarda sia la salute del paziente che il profilo di **responsabilità professionale** del veterinario.

L'utilizzo off-label presuppone il **consenso informato** del proprietario e si configura come un utilizzo "sperimentale" del farmaco.

Le informazioni necessarie per una corretta valutazione del rischio (potenza, efficacia, profilo cinetico in funzione della formulazione, soglie di tossicità) **non sono sempre** facilmente e rapidamente **disponibili**.

La valutazione del rapporto costo beneficio non può considerare il **prezzo** del prodotto farmaceutico come il driver principale per la decisione.

Prevenire l'uso off label è possibile solo attraverso misure di **incentivazione alla registrazione** di farmaci specifici per le diverse specie veterinarie.

Quale soluzione per ridurre il prezzo del farmaco veterinario?

Anche in veterinaria esistono i **farmaci generici**. La registrazione di tali prodotti è regolata dalle disposizioni dell'art. 13 della direttiva 2001/82/EC.

L'EMA ha pubblicato nel 2011 le linee guida per l'esecuzione degli studi di bioequivalenza per i farmaci veterinari, in cui si chiarisce che devono essere effettuati **nella stessa specie** animale. L'estrapolazione dei dati da una specie ad un'altra deve giustificata basandosi su dati scientifici per dimostrare la similitudine anatomica e fisiologica (pH e volume gastrico, tempo di transito intestinale, etc.)

Il mercato dei farmaci veterinari generici stenta a svilupparsi sia in Europa che negli USA. Anche in **Italia** i farmaci generici sono pochi, in gran parte limitati al settore degli animali da allevamento o sono soluzioni elettrolitiche o nutrizionali parenterali.

Lo sviluppo del mercato dei prodotti generici in veterinaria **e' limitato** dalle dimensioni ridotte del mercato stesso e dalle prospettive di fatturato ridotto, dai costi e dai tempi di registrazione dei prodotti e dalla posizione dominante delle grandi farmaceutiche veterinarie.

Cosa propone la UE per regolare lo sviluppo del mercato del farmaco veterinario ?

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 **farmacovigilanza**

semplificare le disposizioni di **etichettatura**, introducendo indicazioni multilingua, pittogrammi e abbreviazioni

semplificare gli adempimenti per la presentazione delle domande di autorizzazione dei farmaci **generici**

Conclusioni

Il **farmaco migliore** per un'animale e' quello testato e sviluppato su quella specie e per la patologia riportata nelle indicazioni del titolare dell'AIC.

Se i farmaci specifici **sono disponibili** ma solo per altre specie o per altre indicazioni e' necessario creare le condizioni perche' questi vengano registrati per la specie di interesse.

L'**utilizzo off-label** è una misura eccezionale, che aumenta i rischi della scelta terapeutica ed e' giustificato solo in condizioni particolari.

La **riduzione dei costi** passa attraverso l'allargamento del mercato del farmaco veterinario, il controllo dei costi della catena di distribuzione e la semplificazione degli adempimenti burocratici per la registrazione e le attività regolatorie post marketing.

Qualsiasi soluzione per la riduzione dei costi deve essere attentamente valutata per evitare che abbia un **impatto negativo** sulla qualità, efficacia e sicurezza dei farmaci e sui sistemi di monitoraggio e controllo
