

## Farmaci Equivalenti

---

### DOCUMENTO DEDICATO ALLA MEMORIA DI MARCELLO TONINI

#### **Premessa**

---

Un medicinale generico o equivalente contiene la stessa quantità di principio attivo e presenta la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento, rispetto al quale deve essere documentata la bioequivalenza per mezzo di studi appropriati, presentati all'autorità regolatoria ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

I farmaci equivalenti rappresentano una valida alternativa, a prezzo inferiore, sia per il cittadino quando paga il farmaco di tasca propria sia per il Servizio Sanitario Nazionale, che riesce a contenere la spesa farmaceutica pubblica attraverso il sistema di rimborso del prezzo più basso.

Tuttavia, quando si affronta il tema dei medicinali equivalenti, troppo spesso si sottolinea solamente il risparmio che si può realizzare e che permette di avere a disposizione più risorse per quei medicinali indispensabili e ad alto costo per i quali non esistono alternative. In questa sede, preme piuttosto affrontare correttamente la problematica che riguarda la definizione di bioequivalenza ed il concetto di sostituibilità.

#### **Aspetti regolatori e registrativi**

---

##### *Definizione (farmaci equivalenti vs farmaci "copia")*

In Italia, la regolamentazione dell'immissione in commercio dei medicinali equivalenti (nel senso di equivalenti terapeutici) è relativamente recente, essendo entrata a regime solo nell'ultimo decennio. Va pertanto chiarito che due medicinali che contengono la stessa quantità di principio attivo ed hanno la stessa forma farmaceutica sono per definizione equivalenti farmaceutici ma non sono necessariamente bioequivalenti né equivalenti dal punto di vista terapeutico, poiché i diversi eccipienti possono modificare la disponibilità del farmaco ad esercitare l'azione terapeutica desiderata.

Gli equivalenti farmaceutici che non sono stati autorizzati secondo le procedure oggi vigenti e per i quali non sono disponibili prove di bioequivalenza mancano pertanto dei requisiti per l'inclusione nelle liste di sostituibilità.

Il produttore di un medicinale equivalente (che è un equivalente terapeutico del medicinale *originale di marca* ed entra pertanto nelle liste di sostituibilità) per ottenerne l'autorizzazione all'immissione in commercio, è dispensato, salvo casi particolari, dal presentare studi di efficacia e sicurezza in quanto la molecola è già nota. Deve invece produrre dati che dimostrino la qualità e (nel caso che la formulazione in domanda preveda un processo di assorbimento dal sito di somministrazione) la bioequivalenza con il medicinale di riferimento o di *marca*. È bene ricordare che proprio su questi due aspetti si focalizza l'attenzione delle autorità regolatorie, in quanto non vi è alcuna ragione scientifica per ipotizzare diversa efficacia o sicurezza se il farmaco viene prodotto in modo tale da garantirne la qualità ed il suo profilo farmacocinetico (curva delle concentrazioni plasmatiche nel tempo) è perfettamente sovrapponibile a quello del prodotto di *marca*.

Si deve sottolineare che in base alla normativa attuale provare la bioequivalenza significa dimostrare l'equivalenza terapeutica e che il metodo più efficiente per garantirla è accertare che la *performance* della forma farmaceutica risponde a certi requisiti. Di regola, si ricorre allo studio farmacocinetico di bioequivalenza perché (salvo rare eccezioni che sono ben note agli esperti) per piccole popolazioni campionarie esso è più attendibile di uno studio comparativo di

efficacia: infatti, il quesito scientifico non riguarda l'efficacia della molecola (già ben nota), ma la *performance* farmaceutica della specifica formulazione del farmaco equivalente.

Proprio perché nel farmaco equivalente il principio attivo è lo stesso, ma differiscono gli eccipienti, il quesito scientifico riguarda soprattutto gli aspetti farmaceutici e farmacocinetici: i parametri farmacocinetici che vengono studiati sono in particolare l'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche (AUC), la concentrazione di picco (C<sub>max</sub>). I due parametri devono essere sovrapponibili per il prodotto equivalente e di *marca*, con un margine di tolleranza del 20%. Due formulazioni sono definite bioequivalenti se si può determinare che la differenza tra le loro biodisponibilità rientri in un intervallo predefinito come "intervallo accettabile" di bioequivalenza, fissato nell'intervallo 0,80-1,25 convenzionalmente ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica. Il livello di confidenza è generalmente fissato al 90%; se i limiti di confidenza cadono al di fuori dall'intervallo prestabilito il prodotto non viene considerato bioequivalente. In alcuni casi, viene considerato anche il tempo (T<sub>max</sub>) in cui viene raggiunta C<sub>max</sub>.

Da notare che nel periodo 1984-2007 l'autorità regolatoria statunitense, *Food and Drug Administration* (FDA) (che tra l'altro segue procedure esattamente sovrapponibili a quelle dell'autorità regolatoria europea EMA) ha approvato l'immissione in commercio di 11.843 generici dei quali, in termini di bioequivalenza, solo il 2.4% differiva di una percentuale superiore al 10% rispetto alla molecola originale [1].

#### *Linee Guida EMA*

Le linee guida EMA ed FDA, che stabiliscono le regole per la conduzione e la valutazione degli studi di bioequivalenza (BE), sono uno strumento di lavoro importante sia per chi è impegnato nello sviluppo di farmaci generici finalizzato alla loro commercializzazione (Aziende, Sperimentatori), sia per chi ha il compito di valutare i dossier regolativi ai fini dell'autorizzazione alla immissione in commercio (EMA ma, ancora per il momento, soprattutto le diverse Agenzie nazionali). Tuttavia, desideriamo sottolineare che l'importanza delle linee guida, in un discorso generale sui farmaci equivalenti, trascende ampiamente gli interessi specifici dei suddetti operatori, poiché la loro corretta applicazione ed interpretazione rappresenta un fattore di garanzia per l'anello finale della catena, ossia i pazienti, perché essi abbiano a disposizione farmaci di buona qualità, comunque non inferiore ai prodotti di *marca*. Negli ultimi 10-12 anni, ossia il periodo che coincide con l'introduzione dei farmaci equivalenti in Italia, le linee guida di riferimento in Europa sono state essenzialmente due [2,3]; per tutto questo tempo, non è mai stata pubblicata una linea guida specifica per regolare la conduzione dello studio analitico, ossia della valutazione delle concentrazioni di farmaco nei liquidi biologici; tant'è che si è fatto riferimento ad una linea guida FDA sull'argomento [4].

Queste linee guida *hanno certamente costituito un importante punto di riferimento per definire i parametri secondo i quali valutare la bioequivalenza con rigore scientifico. Tuttavia, pur svolgendo un importante ruolo di regolamentazione del sistema, hanno evidenziato -nel corso della loro applicazione- diversi limiti e problemi, legati essenzialmente ai numerosi punti ambigui o mal definiti, oggetto di possibili differenze di interpretazione. Si sono avute ricadute negative sia in termini di errori di impostazione degli studi di BE da parte degli sperimentatori, sia di discrepanze nella valutazione di uno stesso studio da parte delle diverse Agenzie nazionali. Già nel 2006 l'EMA, prendendo atto delle problematiche sopra dette, aveva pubblicato un documento-ponte, nell'attesa dell'elaborazione di una linea guida più completa [5]; quest'ultimo documento forniva chiarimenti su aspetti importanti relativi agli studi di BE, quali ad esempio l'allargamento dei limiti di accettabilità per i valori di C<sub>max</sub>, l'esclusione dall'analisi dei soggetti *outlier*, la valutazione di metaboliti attivi, la definizione di *highly variable drug product* (HVDP), l'interferenza del cibo nell'assorbimento, etc. Nei due anni successivi, si sono ancora avute numerose procedure di arbitrato (essenzialmente dei litigi fra le Agenzie di paesi membri della UE) a livello dell'EMA per divergenze di interpretazione su studi di BE: 22 procedure nel 2007 ed ancora 12 nel 2008, forse ad indicare il fatto che l'introduzione di nuove regole richiede tempi abbastanza lunghi perché se ne misurino effetti positivi.*

Nel corso del 2010, è entrata in vigore la prima revisione della linea guida EMA sulla

conduzione degli studi di BE [6], nonché la prima linea guida europea sulla conduzione degli studi analitici. Queste nuove regole hanno la potenzialità di migliorare in maniera significativa l'intero sistema di conduzione degli studi di BE e della loro successiva valutazione. I primi bilanci sull'applicazione di questa nuova versione si potranno fare nel 2011.

Restano a nostro avviso lacune su alcuni aspetti molto importanti, su cui la nuova linea guida deliberatamente non fornisce indicazioni. Una prima lacuna riguarda il problema della sostituibilità, dove la linea guida recita testualmente: "...*this guideline does not cover aspects related to generic substitution as this is subject to national regulation*". È pertanto competenza delle Agenzie Nazionali affrontare il problema della sostituibilità ed in questo settore vi sono certamente atteggiamenti difformi nei vari stati membri dell'Unione. Riteniamo che, se l'Agenzia Europea si fosse 'sbilanciata' maggiormente nel dare indicazioni, molti operatori - inclusi in primo luogo i medici prescrittori - ne avrebbero tratto vantaggio. Una seconda lacuna riguarda la mancata definizione dei singoli farmaci e/o delle classi di farmaci a ristretto indice terapeutico (vedi oltre).

#### *Scheda tecnica: indicazioni diverse per farmaci originali (di marca) e farmaci equivalenti*

Infine, è necessario ricordare che, una volta verificata la BE del farmaco equivalente rispetto all'*originale di marca (originator)*, è importante che la scheda tecnica riporti nella sezione 4.1. le medesime indicazioni terapeutiche (e così anche in foglietto illustrativo), per evitare ambiguità, equivoci o usi errati dei medicinali. Tuttavia, va rilevato che può verificarsi, specialmente quando il farmaco di *marca* è stato originariamente autorizzato in paesi esteri che le indicazioni concesse al farmaco equivalente nella procedura autorizzativa europea siano conformi a quelle del prodotto estero ma non coincidano con quelle registrate originariamente in Italia. Si rende pertanto necessario un processo di armonizzazione delle indicazioni terapeutiche.

#### *Proposte operative*

- Per i farmaci equivalenti autorizzati secondo l'attuale normativa, inserimento in scheda tecnica (sezione 5.2 o 5.1 a seconda del tipo di studio utilizzato, farmacocinetico o farmacodinamico) di dati relativi alla BE (ad es: medicinale di riferimento utilizzato e dati ottenuti, ivi compreso intervallo di confidenza 90% per AUC e Cmax)
- Identificazione di eventuali equivalenti farmaceutici, autorizzati secondo normativa precedente, che non hanno dati a supporto della BE e verifica dei requisiti per la loro inclusione nelle liste di sostituibilità.
- Armonizzazione degli stampati (scheda tecnica e foglietto illustrativo) specialmente per quanto attiene alle indicazioni terapeutiche

#### ***Focalizzazione del problema dei Narrow Therapeutic Index Drugs***

---

#### *Classi di medicinali da considerare con "narrow therapeutic index" ed intervalli di accettabilità*

Una lacuna già citata della Linea Guida EMA riguarda la mancata definizione dei singoli farmaci e/o delle classi di farmaci a ristretto indice terapeutico [*"It is not possible to define a set of criteria to categorize drugs as narrow therapeutic index drugs (NTID) and it must be decided case by case if an active substance is an NTID*]. Per questi farmaci, piccole variazioni di biodisponibilità tra il medicinale originale di marca ed il generico possono comportare sensibili variazioni di efficacia e sicurezza.

Se da un lato è comprensibile che la linea guida non scenda nel dettaglio delle singole molecole o classi di farmaci, tuttavia non si può ignorare che la mancanza di indicazioni specifiche ha portato le aziende ad impostare e condurre studi di BE in modo non corretto che, alla verifica in fase di registrazione, hanno causato non poche discussioni e conseguenti ritardi autorizzativi.

Le discussioni tenute in vari ambiti europei hanno portato ad alcuni pareri su diverse molecole

per le quali il restringimento del margine di variabilità è specificamente indicato da pronunciamenti di gruppi di lavoro dell'EMA: ci riferiamo in particolare al caso di alcuni immunosoppressori come la ciclosporina, il tacrolimus ed il micofenolato mofetile. Pertanto, come proposta operativa, riteniamo opportuno un allineamento alle prese di posizione che ci sono già state sull'argomento da parte di alcune agenzie regolatorie come quelle danese, che, ai fini della sostituibilità, ritiene necessario un margine ristretto (90-111% per AUC e Cmax) per le seguenti categorie di farmaci: immunosoppressori, antiepilettici (escluse le benzodiazepine), antiaritmici, antidepressivi triciclici ed inoltre aminofillina/teofillina e warfarin. Quanto alle altre agenzie, sia quella canadese sia l'FDA affrontano la problematica dei NTID, ma al momento non è possibile stilare un elenco condiviso di NTID con i relativi intervalli di accettabilità.

### ***Farmaci equivalenti in Farmacia ed in Ospedale: il problema della sostituibilità***

---

Il problema della sostituibilità farmaco *originale di marca*-farmaco equivalente e farmaco equivalente-farmaco equivalente è legato strettamente ai problemi che stanno alla base della BE. Gli studi di BE non utilizzano parametri clinici di efficacia, bensì si limitano a confrontare la biodisponibilità farmacologica sistemica di due prodotti. Come detto, i test di BE sono basati sul confronto statistico di parametri farmacocinetici che caratterizzano la biodisponibilità dei due prodotti: generalmente vengono usati i parametri AUC e Cmax .

Anche se la procedura di determinazione della BE è molto rigorosa rimangono problemi di difficile soluzione.

L'intervallo di BE è uno standard stabilito convenzionalmente attribuendo maggior rilievo alla variabilità del comportamento in vivo della formulazione piuttosto che la variabilità della risposta terapeutica nella popolazione dei pazienti. Un intervallo di BE così ampio, non differenziato per categoria terapeutica e per classe farmacologica, tende a trascurare le altre variabili farmacologiche e cliniche che possono incidere significativamente sull'equivalenza terapeutica di due prodotti. In pratica per alcuni prodotti l'intervallo potrebbe essere troppo largo per altri troppo stretto.

I test di BE, come vengono attualmente effettuati, consentono di stimare una "BE media di popolazione", e non una "BE individuale". Due formulazioni possono essere considerate "bioequivalenti per una popolazione" se, oltre al valore medio dei parametri di biodisponibilità, anche le loro distribuzioni attorno alle medie sono sufficientemente simili. I parametri farmacocinetici di due formulazioni possono avere un valore medio sufficientemente simile, ma una varianza significativamente differente. In tal caso, le due formulazioni anche se bioequivalenti dal punto di vista statistico, non sono equivalenti per la popolazione perché le distribuzioni delle loro biodisponibilità sono significativamente differenti. Dimostrare la BE di popolazione assume una significativa importanza per assicurare il medico che può attendersi un risultato terapeutico mediamente equivalente nella popolazione dei suoi pazienti, se inizia un nuovo trattamento con un farmaco equivalente piuttosto che con il prodotto di *marca*. La BE di popolazione, tuttavia, non fornisce alcuna informazione circa la probabilità che la risposta del singolo paziente a due formulazioni sia equivalente. Per poter fare questa previsione occorre stimare la BE individuale, ossia la BE entro soggetto, e valutare in quale percentuale i singoli soggetti rispondono in modo equivalente al prodotto generico ed al prodotto innovatore. La biodisponibilità individuale si configura, dunque, come il criterio fondamentale per poter applicare la norma della sostituibilità tra formulazioni nel corso di un trattamento in atto, senza pregiudicare il profilo terapeutico e di sicurezza ottenuti con la prima formulazione.

Un altro problema che può pregiudicare la sostituibilità, soprattutto tra farmaco equivalente e farmaco equivalente dello stesso prodotto di *marca* è il fenomeno del cosiddetto "bio-creep". Infatti, i test di BE sono fatti tra il singolo prodotto equivalente ed il prodotto *di marca*. Questa situazione non garantisce che due o più equivalenti dello stesso *originator* siano tra loro bioequivalenti. Per esempio, supponendo che un generico abbia una biodisponibilità (AUC)+15% ed un secondo generico una biodisponibilità -13%, entrambi sono bioequivalenti rispetto allo standard che imitano, ma non sono tra loro bioequivalenti essendo la differenza

tra loro superiore al 20%.

Da quanto discusso, è chiaro che il concetto di BE non gode della proprietà transitiva: non è possibile concludere, senza una verifica diretta, che due prodotti, ciascuno bioequivalente con lo stesso standard di riferimento, siano bioequivalenti tra di loro. Purtroppo, il confronto diretto non è possibile in quanto i medicinali equivalenti sono confrontati unicamente con il medicinale *originale di marca* e così l'interscambiabilità fra equivalenti è solo supposta.

Questo problema è stato già affrontato negli Stati Uniti, dove un *Orange Book* periodicamente aggiornato, riporta tutte le bioequivalenze studiate, indicando per ogni farmaco equivalente la sua sostituibilità con altri prodotti. L'*Orange Book* è stato concepito per promuovere l'ingresso e l'uso dei farmaci generici nel mercato, e allo stesso tempo tutelare gli interessi dei titolari di farmaci di *marca* e dei pazienti.

L'*Orange Book* fornisce un elenco pubblico e dettagliato di farmaci equivalenti approvati dalla FDA per l'uso e la vendita negli Stati Uniti. Il nome deriva dal colore della copertina della prima pubblicazione e viene mantenuto tuttora, anche se negli ultimi anni è disponibile solo on-line. L'*Orange Book* mette a disposizione una notevole quantità di informazioni sui farmaci elencati, tra cui il principio attivo, gli eccipienti, i parametri di biodisponibilità e bio-equivalenza, informazioni sulla equivalenza terapeutica e il nome della ditta proprietaria. L'elenco è aggiornato mensilmente.

### *Sostituibilità in farmacia*

La sostituibilità dei farmaci a brevetto scaduto da parte del farmacista che opera nelle farmacie aperte al pubblico ha creato una serie di equivoci. Primo fra tutti ci si è chiesto di chi fosse la responsabilità legale di eventuali danni procurati da un farmaco sostituito dal farmacista. E ancora, si è pensato che nel caso di ricetta su cui il medico ha prescritto un farmaco di classe A non più coperto da brevetto, senza aver espressamente indicato sulla ricetta la dicitura "non sostituibile", il farmacista fosse obbligato a consegnare all'assistito il farmaco equivalente che ha il prezzo più basso o il cui prezzo sia inferiore o almeno uguale al prezzo di riferimento fissato.

Prima di fare qualsiasi commento è opportuno riportare le leggi che regolano la materia della sostituibilità.

- Legge 405/2001

Legge n.405 del 16.11.2001 di conversione del Decreto Legge n. 347, pubblicata in Gazzetta Ufficiale in data 17.11.2001.

- Comma 1

*"A decorrere al 1° dicembre 2001 i medicinali non coperti da brevetto aventi uguale composizione in principi attivi, nonché, forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali, sono rimborsati al farmacista dal Servizio Sanitario Nazionale fino alla concorrenza del prezzo più basso del corrispondente farmaco generico disponibile nel normale ciclo distributivo regionale, sulla base di apposite direttive definite dalla Regione".*

- Comma 2

*"Il medico nel prescrivere i farmaci di cui al comma 1, aventi un prezzo superiore al minimo, può apporre sulla ricetta adeguata indicazione secondo la quale il farmacista, all'atto della presentazione da parte dell'assistito della ricetta, non può sostituire il farmaco prescritto con un medicinale uguale avente un prezzo più basso di quello originariamente prescritto dal medico stesso".*

- Comma 3

*"Il farmacista, in assenza dell'indicazione di cui al comma 2, dopo aver informato l'assistito, consegna allo stesso il farmaco avente il prezzo più basso, disponibile nel normale ciclo distributivo regionale, in riferimento a quanto previsto nelle direttive regionali di cui al comma 1".*

- Comma 4: *"Qualora il medico apponga sulla ricetta l'indicazione di cui al comma 2, con cui ritiene il farmaco prescritto insostituibile ovvero l'assistito non accetti la sostituzione proposta dal farmacista, ai sensi del comma 3, la differenza fra il prezzo*

*più basso ed il prezzo del farmaco prescritto è a carico dell'assistito con l'eccezione dei pensionati di guerra titolari di pensioni vitalizie".*

- Legge 178/2002

La legge di conversione n.178 del 8.8.2002 (pubblicata in G.U. il 10 agosto dello stesso anno) modifica poi il comma 1 art. 7 della legge dell'anno precedente (la n. 405), estendendo a tutti i farmaci (siano essi generici o di marca) il riferimento al prezzo più basso.

Il punto in questione è contenuto nell'art. 9, Capo IV.

- Comma 5

Il comma 1 dell'articolo 7 del Decreto Legge 18 settembre 2001, n. 347, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 novembre 2001, n. 405, è sostituito dal seguente: "*I medicinali, aventi uguale composizione in principi attivi, nonché, forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali, sono rimborsati al farmacista dal Servizio sanitario nazionale fino alla concorrenza del prezzo più basso del corrispondente prodotto disponibile nel normale ciclo distributivo regionale, sulla base di apposite direttive definite dalla regione; tale disposizione non si applica ai medicinali coperti da brevetto sul principio attivo.*"

### Commento

La legge 405/2001 e la legge 178/2002 sono estremamente chiare e non si prestano ad alcun equivoco. I punti salienti sono due.

1. la spesa sanitaria a carico dello Stato non viene influenzata sia che il medico prescriva un farmaco *di marca* a brevetto scaduto sia che prescriva il farmaco equivalente corrispondente. Le due leggi, infatti, stabilendo di fatto una quota fissa rimborsata dal SSN (corrispondente al prezzo più basso del farmaco in questione) non legano la spesa pubblica al tipo di farmaco prescritto. Il costo maggiore è a carico del paziente, qualora questo decida di scegliere il farmaco *di marca* eventualmente prescritto del medico curante.
2. Il ruolo del farmacista è molto chiaro. Il farmacista non ha alcuna "discrezionalità", è sempre il cittadino che sceglie di ricevere l'eventuale equivalente a minor prezzo. Il farmacista deve solo renderne nota l'esistenza, per poi rimettersi alla decisione del paziente. Sono sempre le liste di trasparenza (aggiornate e riviste con scadenza ben inferiore all'annuale) a definire i criteri di sostituibilità.

La legge, di fatto, mette nelle mani del paziente la discrezionalità della sostituibilità, tranne quando il medico scrive sulla ricetta la dicitura "non sostituibile". Questo ultimo punto merita alcune considerazioni. Il farmacista dovrebbe (a nostro parere!) proporre la sostituzione solo quando il medico scrive sulla ricetta il nome scientifico di una molecola, ma quando il medico prescrive il nome di un farmaco ben preciso dovrebbe essere dispensato solo quello. Ad es. se il medico scrive "Amlodipina", il farmacista sentito il parere del paziente consegna quello a minor prezzo. Ma se il medico prescrive Norvasc o Amlodipina Ratiopharm o Amlodipina Teva o Amlodipina Doc ecc. il farmacista dovrebbe consegnare ciò che è stato prescritto perché questo è manifestato in modo chiaro dal medico curante.

### Proposte operative

- Il medico curante all'atto della prescrizione deve informare il paziente delle ragioni che lo inducono a prescrivere un farmaco più costoso (perché il costo maggiore è carico del paziente e non dello Stato)
- Se campagne di sensibilizzazione ci devono essere, queste dovrebbero essere rivolte a promuovere l'uso dei farmaci a brevetto scaduto sia *di marca* sia equivalenti perché il risparmio per il SSN deriva dall'uso dei farmaci a brevetto scaduto che per una specifica

- patologia abbiano una efficacia terapeutica e una tollerabilità sovrapponibile a farmaci ancora protetti da brevetto.
- Preparazione di *Orange Books*

### *Sostituibilità in ospedale*

Il problema della sostituibilità in ospedale praticamente non esiste. I farmaci vengono acquistati prevalentemente attraverso gare di appalto. Ed è molto difficile che per uno stesso principio attivo si acquistino sia il prodotto di *marca* che il corrispondente farmaco equivalente. Tuttavia possono sorgere problemi quando un farmaco equivalente presenti caratteristiche di formulazione diverse rispetto al farmaco di *marca*. Nel caso di preparazioni iniettabili, soprattutto nell'impiego endovena, le diversità nella formulazione possono essere associate ad un diverso grado di solubilità nelle soluzioni per infusione ed alla possibilità di precipitazione; ciò comporta dei seri rischi per i pazienti, sia in termini di safety che di mancata risposta terapeutica. Esempi di questo tipo si sono verificati in passato, per prodotti *originator* riformulati dall'Azienda produttrice appunto allo scopo di migliorarne le caratteristiche di solubilità, laddove i farmaci equivalenti erano stati precedentemente sviluppati avendo come riferimento la vecchia formulazione della stessa molecola.

### *Proposte operative*

- Chiedere alle aziende produttrici di farmaci equivalenti di fornire ai medici ed ai farmacisti ospedalieri indicazioni sulla eventuale differenza di eccipienti che possono influenzare la solubilità delle preparazioni iniettabili, di fornire indicazioni sulla compatibilità con le normali soluzioni impiegate per diluire i farmaci ed eventualmente di fornire adeguate istruzioni per l'uso.

## ***Controlli post-marketing***

---

### *Premessa*

Per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un prodotto medicinale equivalente da parte dell'Autorità Regolatoria nazionale, l'azienda farmaceutica produttrice deve presentare un dossier contenente dati che certifichino la qualità e la BE del medicinale equivalente con il prodotto medicinale di *marca* di riferimento. Successivamente alla concessione dell'AIC, durante il periodo di effettiva commercializzazione e utilizzazione clinica del medicinale equivalente (fase post-marketing), la qualità farmaceutica e, di conseguenza, il profilo farmacologico di BE e di equivalenza terapeutica del prodotto equivalente dovrebbero mantenersi costanti nel tempo e aderenti alle informazioni contenute nel dossier tecnico-scientifico depositato presso l'Autorità Regolatoria. Tuttavia, alcuni dati presenti nella letteratura medico-scientifica internazionale, alcune esperienze condotte in Italia e le segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci presenti nel database dell'AIFA (compresi i casi di inefficacia terapeutica) concorrono a sostenere l'ipotesi che nei mercati farmaceutici di vari Paesi (compresa l'Italia) accanto a farmaci equivalenti di buona qualità siano presenti anche farmaci equivalenti di scarsa qualità. Alcuni esempi, illustrati qui di seguito, sostengono le considerazioni suddette.

### *Osservazioni cliniche*

Uno studio retrospettivo su 975 pazienti, nei quali il trattamento con warfarina sodica (farmaco di marca) era stato sostituito con warfarina clatrato (farmaco equivalente), ha evidenziato casi nei quali era stato necessario somministrare dosi più elevate del prodotto equivalente per mantenere i valori *target* di INR precedentemente raggiunti con il prodotto di marca [7]. Uno studio retrospettivo ha valutato un gruppo di 50 pazienti epilettici, in trattamento con

farmaci anti-epilettici di marca e ben controllati dalla terapia farmacologica, i quali avevano manifestato eventi avversi (*breakthrough seizures* o aumento di frequenza delle crisi epilettiche) in seguito alla sostituzione del farmaco di marca con un corrispettivo prodotto equivalente (fenitoina, n=15; acido valproico, n=14; carbamazepina, n=7; gabentina, n=8; zonisamide, n=8). In 21 di questi pazienti fu riscontrato un abbassamento delle concentrazioni plasmatiche di farmaco all'epoca dell'insorgenza dell'evento avverso durante trattamento con farmaco equivalente [8].

Uno studio retrospettivo, condotto su 671 pazienti epilettici, ha evidenziato che in 187 pazienti il farmaco antiepilettico di marca era stato sostituito con un farmaco equivalente, e che in 51 di questi pazienti (27%) era stato necessario ritornare al trattamento con il farmaco di marca. In particolare, l'uso di lamotrigina generica era risultato associato a un aumento del numero di visite specialistiche di controllo e di ricoveri ospedalieri [9].

Uno studio ha esaminato l'incidenza di infezioni batteriche post-operatorie in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per impianto di bypass aorto-coronarico dopo profilassi antibiotica con cefuroxima di marca o generica. Lo studio ha evidenziato una incidenza significativa più elevata di infezioni post-operatorie dopo trattamento con cefuroxima generica [10].

#### *Studi di farmacologia clinica (equivalenza farmacocinetica o farmacodinamica)*

Uno studio post-marketing ha posto a confronto una formulazione generica di omeprazolo con il prodotto di marca (formulazioni orali gastroprotette). Lo studio si componeva di una parte in vitro (test di dissoluzione) e una parte in vivo (test di BE farmacocinetica su volontari sani). Il test in vitro ha dimostrato che, dopo esposizione a pH 3-4, la formulazione generica ha permesso il recupero di meno del 10% di principio attivo, mentre con la formulazione di marca il recupero è stato superiore al 90%. Il test di BE ha confermato questa marcata differenza, dal momento che l'AUC e la Cmax della formulazione generica sono risultate significativamente inferiori ai rispettivi parametri della formulazione di marca, sia dopo somministrazione di una dose singola che dopo somministrazione ripetuta per 5 giorni [11].

Uno studio di equivalenza farmacodinamica è stato condotto su volontari sani per confrontare gli effetti inibitori sulla secrezione gastrica acida di tre formulazioni generiche di omeprazolo 10 mg con la formulazione di marca di questo inibitore di pompa protonica (studio prospettico, randomizzato, in aperto, cross-over). Dopo 7 giorni di trattamento, la capacità acido-soppressiva di due delle tre formulazioni generiche esaminate è risultata significativamente inferiore a quella della formulazione di marca [12].

Uno studio post-marketing di equivalenza farmacocinetica ha posto a confronto una formulazione generica di citalopram 40 mg con la corrispondente formulazione di marca, e una formulazione generica di venlafaxina 75 mg a cessione prolungata con la corrispondente formulazione di marca. Lo studio ha confermato la BE per citalopram generico, ma non per venlafaxina generica [13].

Uno studio clinico post-marketing di equivalenza farmacocinetica, condotto su volontari sani presso il Centro di Farmacologia Clinica per la Sperimentazione dei Farmaci dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, ha posto a confronto due formulazioni generiche di amoxicillina con la rispettiva formulazione di marca. Lo studio ha inoltre valutato la BE tra le due formulazioni generiche di amoxicillina. La sperimentazione è stata condotta nel rispetto dei criteri standard stabiliti dalle linee guida internazionali sulla determinazione della BE. I risultati hanno evidenziato che una delle due formulazioni generiche di amoxicillina esaminate non è bioequivalente al prodotto di marca. Inoltre, non è stata riscontrata BE tra le due formulazioni generiche di amoxicillina [14].

#### *Studi in vitro*

Uno studio post-marketing ha valutato i profili di disintegrazione/dissoluzione in vitro di 13 formulazioni generiche di alendronato (compresse da 70 mg) in confronto alla formulazione di marca. I risultati hanno evidenziato che: 9 formulazioni generiche si disintegravano da 2 a 10 volte più velocemente rispetto alla formulazione di marca; 3 formulazioni generiche si disintegravano 5 volte più lentamente rispetto alla formulazione di marca; solo una



formulazione generica mostrava un profilo di disintegrazione equivalente a quello della formulazione di marca [15].

Uno studio ha confrontato 35 formulazioni generiche di carvedilolo (comprese da 6,25 – 12,5 – 5 – 25 mg), prodotte da 20 aziende farmaceutiche e commercializzate in 19 Paesi, con le rispettive formulazioni di marca. Lo studio ha evidenziato: 3 formulazioni generiche contenenti quantità di principio attivo non conformi allo standard; 1 formulazione generica contenente impurità in eccesso di 0,3%; 11 formulazioni generiche di durezza non conformi allo standard; 9 formulazioni generiche con profili di dissoluzione in vitro non equivalenti a quelli delle formulazioni di marca: gli autori hanno concluso che le formulazioni generiche di carvedilolo non conformi agli standard di qualità potrebbero essere responsabili di fallimenti terapeutici e/o di effetti avversi [16].

Uno studio post-marketing ha confrontato i profili di dissoluzione in vitro di 8 formulazioni generiche di enalapril maleato con la rispettiva formulazione di marca. I profili di dissoluzione dei prodotti equivalenti sono risultati significativamente differenti rispetto a quello del prodotto di marca, soprattutto a causa di fenomeni di degradazione del principio attivo [17].

Uno studio post-marketing, condotto presso la Sezione di Farmacologia del Dipartimento di Medicina Legale, Scienze Forensi e Farmaco-Tossicologiche dell'Università di Pavia, ha posto a confronto i profili di dissoluzione in vitro di 4 formulazioni generiche di acido 5-aminosalicilico con la rispettiva formulazione di *marca*. Il prodotto di marca è stato formulato in modo da liberare il principio attivo in maniera ottimale nel lume intestinale di pazienti affetti da malattia infiammatoria cronica dopo assunzione per via orale. Il test in vitro ha dimostrato una dissoluzione completa del prodotto di *marca* in tampone a pH 7,2. Le quattro formulazioni generiche hanno permesso di ottenere i risultati seguenti: il prodotto A ha mostrato un profilo di dissoluzione simile a quello del prodotto di *marca*; i prodotti C e D si sono dissolti in misura non superiore al 65% e 40% rispetto al prodotto di *marca*; il prodotto B si è dissolto solo in presenza di tampone a pH 1,0.

#### Segnalazioni spontanee all'AIFA

La tabella seguente elenca casi di trattamenti farmacologici inefficaci (assenza di risposta terapeutica) segnalati all'AIFA

<b>Principio attivo</b>	<b>Numero totale di segnalazioni per inefficacia</b>	<b>Numero di segnalazioni per prodotto di marca</b>	<b>Numero di segnalazioni per prodotto equivalente (%)</b>
Midazolam cloridrato	14	0	14 (100%)
Gabapentin	12	1	11 (92%)
Lansoprazolo	8	0	8 (100%)
Risperidone	7	1	7 (86%)
Lamotrigina	7	0	7 (100%)
Clozapina	7	0	7 (100%)
Caspofungina diacetato	7	0	7 (100%)
Propofol	5	1	4 (80%)
Carbamazepina	5	0	5 (100%)
Verapamile cloridrato	3	0	• (100%)

Esiste anche una letteratura scientifica che documenta un'equivalenza clinica tra farmaci generici e di marca. Ad esempio uno studio recente sulla frequenza di ricoveri ospedalieri per

malattie cardiovascolari in 49.673 pazienti in trattamento con metoprololo generico o *di marca* non ha messo in evidenza alcuna differenza nella incidenza di eventi cardiovascolari seri tra i due gruppi [18]. Una recente revisione sistematica di 47 studi clinici (38 dei quali randomizzati e controllati) associata alla meta-analisi di 30 di questi studi ha confrontato farmaci equivalenti e farmaci di *marca* comunemente utilizzati nella terapia di pazienti con patologie cardiovascolari (beta-bloccanti, diuretici, calcio antagonisti, antiaggreganti piastrinici, ACE-inibitori, statine, alfa1-bloccanti, warfarin, antiaritmici). L'analisi ha concluso che non ci sono differenze nella loro efficacia clinica. Infatti, essa ha evidenziato che i farmaci generici e i rispettivi farmaci di *marca* producevano effetti simili su tutti gli esiti clinici, compresi i segni vitali, i valori degli esami di laboratorio e gli eventi avversi. Lo studio ha documentato un'equivalenza clinica nel 100% per i  $\beta$ -bloccanti, nel 91% dei diuretici, nel 71% dei calcioantagonisti, nel 100% degli antiaggreganti, nel 100% delle statine, nel 100% degli ACE-inibitori e nel 100% degli  $\beta$ -bloccanti. Per i farmaci con basso indice terapeutico (*narrow therapeutic index*), l'equivalenza clinica era riscontrata nel 100% degli antiaritmici della classe 1 e nel 100% del warfarin [19]. Questi risultati sono probabilmente riconducibili ai controlli che fanno sì che negli USA solo il 2,4 % dei farmaci generici approvati per l'immissione in commercio dalla FDA negli anni 1984-2007 differisca di più del 10% rispetto al farmaco di *marca* intermini di BE [1].

### *Proposte operative*

Le considerazioni introduttive e gli esempi illustrati sostengono con forza l'opportunità di porre in atto procedure di controllo post-marketing volte a verificare periodicamente la sussistenza dei requisiti di idoneità degli impianti di produzione dei farmaci equivalenti e la qualità dei prodotti medicinali equivalenti presenti nel mercato farmaceutico. In breve, le procedure di controllo post-marketing sulla qualità dei medicinali equivalenti che dovrebbero essere adottate dall'Autorità Regulatoria in Italia possono essere riassunte come segue:

- Intensificazione, per frequenza e grado di approfondimento, delle ispezioni da parte dell'AIFA presso i siti di produzione sia nazionali che stranieri.
- Verifiche da parte di esperti qualificati sulla provenienza (tracciabilità) e qualità delle materie utilizzate per la produzione dei medicinali equivalenti.
- Analisi di tecnica farmaceutica (es. composizione, durezza, dissoluzione *in vitro*) da parte di esperti qualificati su lotti di prodotti medicinali equivalenti reperiti presso i siti di distribuzione (farmacie ospedaliere e territoriali).
- Studi di farmacologia clinica (equivalenza farmacocinetica e/o farmacodinamica), condotti da Centri di sperimentazione clinica accreditati, su lotti di prodotti medicinali equivalenti reperiti presso i siti di distribuzione (farmacie ospedaliere e territoriali).
- Potenziamento dei programmi di farmacovigilanza sui farmaci equivalenti, mirati a stimolare non solo le segnalazioni spontanee di eventuali eventi avversi, ma anche di casi di inefficacia terapeutica (fallimento terapeutico).
- Attuazione di programmi di aggiornamento ECM sui farmaci equivalenti rivolti agli operatori sanitari (informazione indipendente).

### **Conclusioni**

---

Per concludere, è nostra convinzione, supportata dalla conoscenza del meccanismo autorizzativo, che la riduzione dei prezzi dei farmaci a brevetto scaduto libera risorse dopo aver restituito la giusta ricompensa a chi ha investito in ricerca.

Per quanto sia comprensibile registrare scetticismi e talora qualche diffidenza, tale economia non produce solo risparmio, ma anche rende possibile l'acquisto di medicinali innovativi, senza rinunciare a terapie ormai consolidate.

Ricordiamo infine che screditare indistintamente tutti i medicinali equivalenti indicandoli come "sottoprodotto dotato di scarsa attività" per la presenza di alcuni medicinali "copia", autorizzati secondo la precedente normativa e che sono semplici "equivalenti farmaceutici ma non

necessariamente equivalenti terapeutici”, è talora frutto di interessi commerciali.

## Riferimenti

---

1. Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, Yang Y, Yu LX, Woodcock J. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother* 2009; 43:1583-97
2. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98. January 2002
3. Note For Guidance On Modified Release Oral And Transdermal Dosage Forms: Section II Pharmacokinetic And Clinical Evaluation CPMP/EWP/280/96, London, 28 July 1999
4. Guidance for Industry. Bioanalytical method validation” Maggio 2001 [http://www.fda.gov/downloads/\[...\]/Guidances/ucm070107.pdf](http://www.fda.gov/downloads/[...]/Guidances/ucm070107.pdf) (accesso verificato in data 18/9/2010)
5. “Question & Answers On The Bioavailability And Bioequivalence Guideline”, London, 27 July 2006 (EMA/CHMP/EWP/40326/2006)
6. Guideline on the investigation of bioequivalence: revision 1: [http://www.ema.europa.eu/\[...\]/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/[...]/2010/01/WC500070039.pdf) (accesso verificato in data 18/9/2010)
7. Halkin H, Shapiro J, Kurnik D. et al. Increased warfarin doses and decreased international normalized ratio response after nationwide generic switching. *Clin Pharmacol Ther* 74, 215-221, 2003
8. Berg MJ, Gross RA, Tomaszewski KJ, et al. Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. *Neurology* 71, 525-530, 2008
9. LeLorier J, Duh MS, Paradis PE, et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology* 70, 2179-2186, 2008
10. Mastoraki E, Michalopoulos A, Kriaras I, et al. Incidence of postoperative infections in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery receiving antimicrobial prophylaxis with original and generic cefuroxime. *J Infection* 56, 35-39, 2008
11. Elkoshi Z, Behr D, Mirimsky A, et al. Multiple-dose studies can be a more sensitive assessment for bioequivalence than single-dose studies: the case with omeprazole. *Clin Drug Invest* 22, 585-592, 2002
12. Shimatani T, Inoue M, Kuroiwa T, et al. Acid-suppressive effects of generic omeprazole: comparison of three brands of generic omeprazole with original omeprazole. *Dig Liver Dis* 38, 554-559, 2006
13. Chenu F, Batten LA, Zernig G, et al., Comparison of pharmacokinetic profiles of brand-name and generic formulations of citalopram and venlafaxine: a crossover study. *J Clin Psychiatry* 70, 958-966, 2009
14. Del Tacca M, Pasqualetti G, Di Paolo A, et al. Lack of pharmacokinetic bioequivalence between generic and branded amoxicillin formulations: a post-marketing clinical study on healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 68, 34-42, 2009
15. Epstein S, Cryer B, Ragi S, et al. Disintegration/dissolution profiles of copies of Fosamax (alendronate). *Curr Med Res Opin* 19, 781-789, 2003
16. Smith JC, Tarocco G, Merazzi F, Salzmann U. Are generic formulations of carvedilol of inferior pharmaceutical quality compared with the branded formulation? *Curr Med Res Opin* 22, 709, 2006
17. Lima DM, Dias Dos Santos L, Lima EM. Stability and in vitro release profile of enalapril maleate from different commercially available tablets: possible therapeutic implications. *J Pharmaceutical Biomed Analysis* 47, 934-937, 2008
18. Ahrens W, Hagemer C, Mühlbauer B, et al. Hospitalization rates of generic metoprolol compared with the original beta-blocker in an epidemiological database study. *Pharmacoepidem Drug Saf* 16, 1298-307, 2007

19. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 300, 2514-26, 2008

**Lavoro preparato con il contributo del Gruppo di Studio SIF sui Medicinali Equivalenti  
e del  
Consiglio Direttivo della Società Italiana di Farmacologia (SIF)**

Gruppo di Studio SIF sui medicinali equivalenti

*Alessandro Mugelli (Coordinatore)*  
*Liberato Berrino*  
*Corrado Blandizzi*  
*Fabrizio De Ponti*  
*Pierluigi Navarra*  
*Francesco Scaglione*  
*Marcello Tonini*

Si ringraziano inoltre tutti gli altri colleghi della SIF che hanno contribuito fattivamente alla stesura del documento.