

## Farmaci equivalenti e biosimilari. Parte 1\*

### Generic and biosimilar drugs. Part 1



A. De Micheli<sup>1</sup>

#### RIASSUNTO

L'utilizzo dei farmaci generici e biosimilari determina costi ridotti per lo stato ed i cittadini e può permettere la razionalizzazione della spesa e l'accessibilità per tutti a trattamenti costosi con garanzia di sostenibilità per il Servizio sanitario. Per la variabilità dei fenomeni naturali in biologia, in chimica ed in fisica non può esserci qualcosa perfettamente uguale (identico) a qualcos'altro, ma sempre qualcosa di "essenzialmente simile". Per i farmaci equivalenti il problema è che le differenze non siano tali da determinare risultati terapeutici differenti cioè il farmaco deve essere, per definizione, terapeuticamente equivalente al prodotto di riferimento. I limiti di questa essenziale similitudine si possono stabilire con una metodologia statistico-matematica analizzando i risultati di studi ad hoc. Più delicata è la problematica dei farmaci biosimilari, simili a farmaci biologici di sintesi tecnologica molto complessa e soggetta ad ampia variabilità, per i quali l'"essenziale similitudine" e l'equivalenza terapeutica necessitano di ulteriori valutazioni e precisazioni. Le agenzie regolatorie internazionali e nazionali hanno stabilito percorsi molto precisi per dimostrare la bioequivalenza ai fini regolativi. La conoscenza di questi processi e dei criteri di valutazione dell'equivalenza è utile al clinico per operare scelte terapeutiche motivate, sicure per il paziente e nel contempo compatibili con le esigenze della razionalizzazione e del controllo della spesa sanitaria.

L'obiettivo di questa breve rassegna è fornire informazioni e riflessioni utili per le scelte ragionate del clinico e del diabetologo in particolare.

**Parole chiave** Farmaci biosimilari, Farmaci generici, Farmaci equivalenti.

#### SUMMARY

The use of generic and biosimilar drugs limits costs for the state and may allow the rationalization of expenditure and the accessibility for all citizens to expensive treatments with warranty of sustainability for the health service.

For the variability of natural phenomena, in biology, chemistry, physics there cannot be something perfectly equal (identical) to something else, but something is always "essentially similar". For the generic drugs, the problem is that the differences are not such as to determine different therapeutic results, namely the generic drug must be, by definition, therapeutically equivalent to the reference product. The limits of this essential similarity can be established with a mathematical-statistical methodology by analyzing the results of ad hoc studies. For biosimilar medicines, similar to biological drugs whose technological synthesis is very complex and subject to wide variability, the "essential similarity" and therapeutic equivalence require further assessment and clarification. The international and national regulatory agencies have established very precise rules to demonstrate the bioequivalence of a medication that requires a marketing authorization. The knowledge of these processes and of the evaluation criteria of the equivalence is useful to the clinician for therapeutic choices safe for the patient and at the same time compatible with the control of the healthcare spending. The aim of this brief review is to provide information and reflections for the reasoned decisions of the clinician and especially of the diabetologist.

**Key words** Biosimilars, Generic drugs, Drug equivalence.

#### INTRODUZIONE

Tutti i fenomeni naturali sono soggetti a variabilità, per cui in biologia, in chimica, in fisica non può

\* La seconda parte sarà pubblicata nel fascicolo 2/2016.

<sup>1</sup> Casa di Cura Villa Serena; Residenza San Camillo - Genova.

esserci qualcosa perfettamente uguale (identico) a qualcos'altro, ma sempre qualcosa di "essenzialmente simile". La difficoltà è stabilire, nei diversi casi, quali siano i limiti di questa essenziale similitudine e ciò si può fare, generalmente, con una metodologia statistico-matematica.

Nel caso specifico del farmaco due specialità medicinali, per essere perfettamente uguali, devono essere prodotte dallo stesso impianto, avere composizione identica in principi attivi ed in eccipienti, essere state sottoposte alla stessa lavorazione tecnologica.

Pertanto il medicinale definito equivalente (o più comunemente, seppure in modo improprio, generico) non è mai perfettamente uguale al prodotto originale, ma "essenzialmente simile". Il punto centrale è che le differenze non siano tali da determinare risultati terapeutici significativamente differenti nella popolazione, cioè il farmaco equivalente deve essere, per definizione, terapeuticamente equivalente al prodotto di riferimento. Va ricordato, anche se il problema in passato non è stato sollevato, che anche per i prodotti in cosiddetto co-marketing si pone lo stesso problema. Infatti non necessariamente una molecola venduta in Italia sotto vari nomi commerciali è prodotta nello stesso stabilimento, per cui anche per tutti questi prodotti dovrebbe essere stabilita la bioequivalenza se non provengono dalla stessa linea di produzione<sup>(4)</sup>.

Più delicata è la problematica dei farmaci biosimilari, prodotti simili a farmaci biologici di sintesi tecnologica molto complessa e soggetta ad ampia variabilità, per i quali il concetto di "essenziale similitudine" ed equivalenza terapeutica necessitano di ulteriori valutazioni e precisazioni.

Obiettivo di questa breve rassegna è fornire una serie di riflessioni utili per le scelte motivate e ragionate del clinico e del diabetologo in particolare.

## GLOSSARIO GENERALE

### Farmaco equivalente o generico

Si intende per medicinale equivalente o generico un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento, nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità. Esso è utilizzato alle stesse dosi e per curare le stesse malattie del medicinale di riferimento. Può avere nome, apparenza e confezionamento diversi dall'originale. I vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati la stessa sostanza attiva se non

presentano, in base alle informazioni supplementari fornite dal richiedente, differenze significative, né delle proprietà relative alla sicurezza, né di quelle relative all'efficacia<sup>(2,3)</sup>.

La normativa prevede che un farmaco equivalente possa contenere eccipienti diversi da quelli del farmaco "di marca", l'importante è che il medicinale ottenuto sia bioequivalente rispetto all'originale.

L'utilizzo di farmaci equivalenti può permettere costi ridotti fino al 80% rispetto agli originali.

### Farmaco biologico

Un medicinale biologico è quello che contiene una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica. Alcune di queste sostanze attive possono essere già presenti nell'organismo umano ad esempio proteine come l'insulina, l'ormone della crescita e l'eritropoietina. I medicinali biologici sono molecole più grandi e più complesse rispetto ai medicinali non biologici. Soltanto gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità. Appartengono alla categoria dei farmaci biologici: ormoni ed enzimi, emoderivati e medicinali immunologici come sieri e vaccini, immunoglobuline ed allergeni, anticorpi monoclonali<sup>(4)</sup>.

In questo ambito è possibile operare una ulteriore suddivisione fra:

- farmaci biologici in senso stretto il cui principio attivo è rappresentato da una sostanza prodotta o estratta da un sistema biologico e
- farmaci biotecnologici il cui principio attivo è rappresentato da una sostanza prodotta o estratta da una sorgente biologica attraverso procedimenti di biotecnologia, quali le tecnologie di DNA ricombinante, l'espressione controllata di geni codificanti proteine biologicamente attive nei procarioti o negli eucarioti, metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali<sup>(5,6)</sup>.

### Farmaco biosimilare

Per medicinale biosimilare si intende un medicinale sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico o biotecnologico che è già stato autorizzato (il così detto "medicinale di riferimento"). Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica, tuttavia possono essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione<sup>(7)</sup>. L'utilizzo di farmaci biosimilari può permettere costi ridotti del 10-40%, a motivo della maggiore complessità della loro sintesi e necessità di studi documentativi. In Italia, per analogia con i farmaci equivalenti, la negoziazione

del prezzo ha come riferimento una riduzione obbligatoria dello stesso di almeno il 20% rispetto al farmaco originale.

### Farmaci equivalenti o generici

I farmaci equivalenti rappresentano una valida alternativa, a prezzo inferiore, ai farmaci di marca sia per il cittadino quando paga di tasca propria, sia per il Servizio Sanitario Nazionale, che riesce a contenere la spesa farmaceutica pubblica attraverso il sistema del rimborso del prezzo più basso di molecole di comprovata efficacia a brevetto ormai scaduto. La bioequivalenza deve essere dimostrata per mezzo di studi appropriati, presentati all'autorità regolatoria ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio<sup>(8)</sup>.

Spesso si sottolinea solamente il risparmio che si può realizzare e che permette di avere a disposizione più risorse per i medicinali indispensabili e ad alto costo per i quali non esistono alternative, mentre è molto importante che medici e cittadini siano informati con precisione sulle problematiche della bioequivalenza e sul concetto di sostituibilità, che sono alla base di un utilizzo efficace, corretto e sicuro dei farmaci equivalenti.

Lo sviluppo dei farmaci è caratterizzato da procedure multiple e complesse: scoperta di una molecola e studi preclinici, sintesi e purificazione, studi a breve termine su animali (fase preclinica: 3-6 anni), studi a lungo termine su animali, studi clinici di fase 1, 2 e 3 (fase clinica: 6-7 anni), revisioni regolatorie (1-2 anni), sorveglianza post marketing con studi di fase 4 (per tutta la "durata di vita" di un farmaco). In queste fasi esistono procedure diverse di sottomissione, registrazione ed approvazione da parte delle autorità regolatorie<sup>(9)</sup>. È stato calcolato che da 10000 nuove entità chimiche sintetizzate per potenzialmente trattare una malattia soltanto 1 o 2 raggiungano la messa in commercio<sup>(10)</sup>. Per l'approvazione dei farmaci generici si evitano totalmente le fasi preclinica e clinica di sintesi e studio di valutazione di efficacia e sicurezza ed è invece necessaria la sola dimostrazione della qualità e della bioequivalenza, attraverso studi ad hoc, comunque molto più rapidi e nettamente meno costosi.

### La valutazione della bioequivalenza

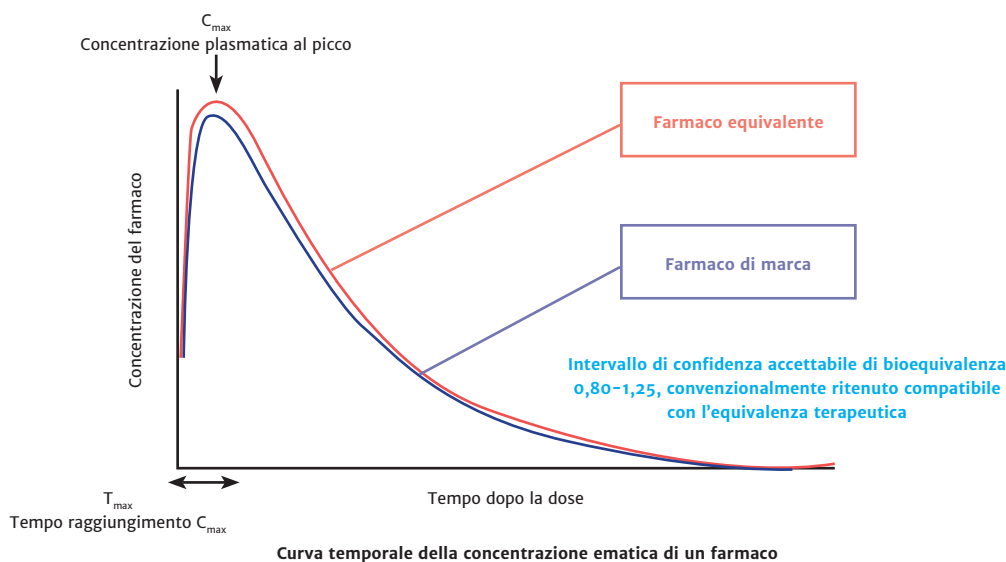
La equivalenza dei medicinali generici ai farmaci di marca viene stabilita sulla base di regolamenti della Comunità Europea<sup>(11,12)</sup>, attraverso una procedura centralizzata<sup>(13)</sup> o una procedura di mutuo riconoscimento della autorizzazione da parte dei singoli stati membri secondo regole comuni. Ciò significa che lo

stesso generico-equivalente è presente, poiché registrato sulla base dello stesso dossier di bioequivalenza, in tutti i Paesi europei. La procedura centralizzata, operativa dal 1995, è obbligatoria per i farmaci biotecnologici, per i farmaci orfani e per i prodotti che contengono sostanze attive nuove non autorizzate in Europa prima del 20 maggio 2004, volte al trattamento di AIDS, cancro, malattie neurodegenerative e diabete.

Gli studi di bioequivalenza devono essere eseguiti secondo regole ben precise: studio randomizzato, due periodi, due sequenze, dose singola, cross-over; studi a digiuno o dopo pasto (se l'assunzione è raccomandata così); studio parallelo in casi di lunga emivita del farmaco; cross over replicato per prodotti con elevata variabilità; dosi multiple per insufficiente sensibilità del metodo analitico; studi su sani (età >18 anni, BMI fra 18.5 e 30 kg/m<sup>2</sup>); studi su malati a dosi multiple per la tollerabilità; infine tutti i soggetti studiati devono essere inclusi nell'analisi<sup>(14)</sup>.

Due prodotti farmaceutici sono definiti bioequivalenti se sono farmaceuticamente equivalenti (stessa quantità della stessa sostanza, nella stessa forma di dosaggio, per la stessa via di somministrazione, rispondente a uguali o comparabili standard qualitativi) e la loro biodisponibilità (velocità e grado di disponibilità) dopo somministrazione nella stessa dose molare sono simili in tale grado che i loro effetti, sia in termini di efficacia che di sicurezza, possano essere essenzialmente gli stessi<sup>(15)</sup>. In altri termini 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, perché i diversi eccipienti possono modificare la disponibilità del farmaco ad esercitare l'azione terapeutica desiderata. La dimostrazione di uguale biodisponibilità è assolutamente indispensabile per permettere di collegare al farmaco equivalente gli studi preclinici e clinici eseguiti sul farmaco originale.

Il quesito scientifico non riguarda quindi l'efficacia della molecola (già nota), ma la performance farmaceutica della specifica formulazione del farmaco equivalente valutata nei suoi aspetti farmacocinetici: l'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche (AUC), la concentrazione di picco (Cmax) e, in alcuni casi, anche il tempo (Tmax) in cui viene raggiunta la Cmax (Figura 1). Non vi è alcuna ragione scientifica per ipotizzare diversa efficacia o sicurezza se il farmaco viene prodotto in modo tale da garantirne che la qualità ed il suo profilo farmacocinetico siano perfettamente sovrapponibili a quello del prodotto di marca.



**Figura 1** Parametri farmacocinetici di bioequivalenza fra un farmaco equivalente ed uno di marca.

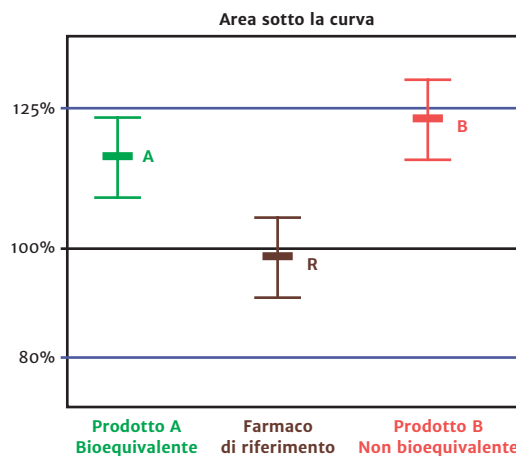
In base alla normativa attuale provare la bioequivalenza significa dimostrare l'equivalenza terapeutica e il metodo più efficiente per garantirla è accertare che la *performance* della forma farmaceutica risponda a certi requisiti. Di regola si ricorre allo studio farmacocinetico di bioequivalenza perché (salvo rare eccezioni ben note agli esperti) per piccole popolazioni campionarie esso è più attendibile di uno studio comparativo di efficacia<sup>(8)</sup>.

I parametri devono essere sovrapponibili per il prodotto equivalente e di riferimento, con un margine di tolleranza del 20%. Il valore  $\pm 20\%$  è stato scelto perché i fenomeni biologici sono variabili; infatti, due unità posologiche dello stesso (sensu strictiori) farmaco, somministrate a due differenti soggetti o in diversi momenti, danno curve di biodisponibilità differenti entro un range del  $\pm 20\%$ . 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<sup>(16)</sup> (Figura 2). 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.

Dati nordamericani indicano che in 2070 studi su farmaci generici orali approvati per l'immissione in commercio dalla FDA negli anni 1996-2007 la differenza media del Cmax del generico vs. il farmaco di marca era 4.35%, la differenza media della AUC era 3.56% e nel 98% dei casi la differenza in AUC fra generico e farmaco di marca era <10%<sup>(17)</sup>.

Occorre distinguere le cosiddette bioequivalenza di popolazione e bioequivalenza 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. La bioequivalenza di popolazione è rilevante 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 anziché



Il prodotto A è bioequivalente al farmaco di riferimento: IC 90% della AUC cade tra 80%-125% del farmaco di riferimento.

Il prodotto B non è bioequivalente al farmaco di riferimento: IC 90% della AUC cade fuori 80%-125% del farmaco di riferimento.

**Figura 2** Rappresentazione schematica dei requisiti di bioequivalenza di un farmaco. IC = intervallo di confidenza.

con il prodotto di marca. Per valutare la probabilità che la risposta del singolo paziente a due formulazioni sia equivalente occorre invece stimare la bioequivalenza individuale, ossia la bioequivalenza entro soggetto, cioè in quale percentuale i singoli soggetti rispondono in modo equivalente al prodotto generico ed al prodotto innovatore. La biodisponibilità individuale è quindi 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<sup>(8)</sup>.

### Il problema dei farmaci con indice terapeutico basso

Il problema della variabilità individuale può assumere un particolare rilievo per i farmaci con un modesto indice terapeutico<sup>1</sup>, in cui piccole variazioni di biodisponibilità possono comportare sensibili variazioni di efficacia e/o di tollerabilità.

L'intervallo di bioequivalenza è un intervallo convenzionale che attribuisce rilievo alla variabilità del comportamento in vivo della formulazione piuttosto che alla variabilità della risposta terapeutica nella popolazione dei pazienti. Un intervallo non differenziato per categoria terapeutica e per classe farmacologica, trascura le altre variabili farmacologiche e cliniche che possono incidere significativamente sull'equivalenza terapeutica di due prodotti. In altri termini per alcuni prodotti l'intervallo potrebbe essere troppo largo per altri troppo stretto, in particolare per i farmaci con basso indice terapeutico. Il problema è particolarmente rilevante per i farmaci destinati ad uso continuativo riguardo alla sostituibilità fra farmaco di marca e generico e fra generico e generico. Tuttavia, secondo i documenti dell'EMA<sup>(18)</sup> non è possibile stabilire una serie di criteri per categorizzare i farmaci a basso indice terapeutico e la scelta deve essere fatta farmaco per farmaco in base a considerazioni cliniche; soltanto ciclosporina e tacrolimo sono state definite a basso indice terapeutico dall'EMA. EMA suggerisce che per i farmaci a basso indice terapeutico l'intervallo di bioequivalenza sia ridotto a 90.00 – 111.11%.

A livello europeo non esiste consenso. Ad esempio l'autorità danese sulla salute ed i farmaci ha scelto anch'essa l'intervallo di bioequivalenza 90.00

– 111.11% per AUC e Cmax e indicato un elenco di farmaci che debbono corrispondere a questo criterio: aminofillina/teofillina, litio, antagonisti della vitamina K, antiepilettici esclusi levetiracetam e benzodiazepine, antiaritmici, anoressanti centrali e antidepressivi triciclici<sup>(19)</sup>; questi farmaci devono rispondere a questi criteri e sono sostituibili, mentre non sono sostituibili tiroxina, ciclosporina e tacrolimo<sup>(20)</sup>. L'autorità federale belga per i farmaci ed i prodotti sanitari ha stilato una lista analoga ma non identica<sup>(21)</sup> ed ha considerato questi farmaci non sostituibili, anche con intervallo di bioequivalenza ristretto. In altri paesi europei non è pubblicizzato, a parte per ciclosporina e tacrolimo, per quali farmaci la bioequivalenza sia stata accettata con intervallo ristretto. In Canada sono ritenuti farmaci a dose critica cui è richiesto l'intervallo di bioequivalenza 90-112%, per assunzione a digiuno o no: ciclosporina, digossina, flecainide, litio, fenitoina, sirolimo, tacrolimo, teofillina e warfarin<sup>(22)</sup>.

### La sostituibilità dei farmaci equivalenti

Un rilevante e discusso problema sull'utilizzo dei farmaci equivalenti è quello della sostituibilità in farmacia dei farmaci di marca con generici ed anche quella fra generici che ha creato equivoci e dubbi soprattutto sul problema di chi sia la responsabilità legale di eventuali danni procurati da un farmaco sostituito dal farmacista.

A questo proposito la Legge italiana è chiara. La legge n.405 del 16.11.2001, all'articolo 7 (Prezzo di rimborso dei farmaci di uguale composizione) recita<sup>(23)</sup>:

**<<Comma 1.** A decorrere dal 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 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.

**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.

<sup>1</sup> L'indice terapeutico è il rapporto tra la dose letale mediana osservata in studi animali (DL50) e la dose efficace mediana per produrre un determinato effetto nel 50% della popolazione (DE50). Un valore elevato è un indice di sicurezza di un farmaco.

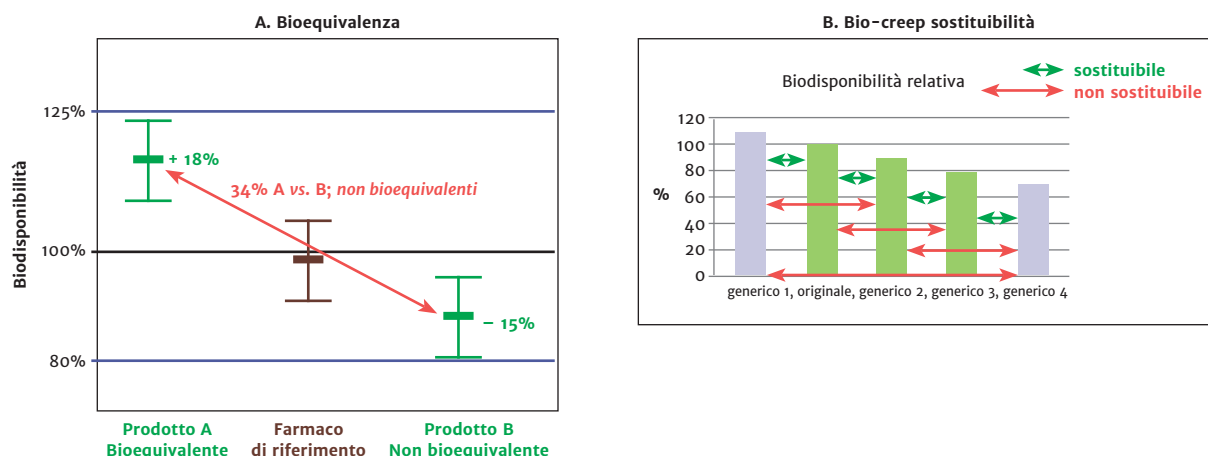
**Comma 3.** Il farmacista, in assenza dell'indicazione di cui al comma 2, dopo aver informato l'assistito, consegna allo stesso il farmaco avente il prezzo più basso, disponibile nel normale ciclo distributivo regionale, in riferimento a quanto previsto nelle direttive regionali di cui al comma 1.

**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».

È rilevante che la spesa sanitaria a carico dello Stato non venga influenzata dal fatto che il medico prescriveva un farmaco di marca a brevetto scaduto o il farmaco equivalente corrispondente, mentre è influenzata dalla scelta di una molecola coperta da brevetto della stessa classe di una molecola "genericata", per la stessa indicazione. Infatti la quota rimborsata dallo Stato per le molecole fuori brevetto è fissa e corrisponde al prezzo più basso del farmaco in questione. La differenza di costo è a carico del paziente, se acquista il farmaco di marca eventualmente prescritto del medico curante, con o senza l'indicazione "non sostituibile". Il farmacista non ha alcuna discrezionalità, è sempre il cittadino che sceglie di ricevere l'eventuale equivalente a minor prezzo. Le liste di trasparenza (aggiornate e riviste con scadenza inferiore all'annuale) definiscono i criteri di sostituibilità. La legge quindi attribuisce al paziente la discrezionalità della sostituibilità, tranne quando il medico scrive sulla ricetta la dicitura "non sostituibile"<sup>(8)</sup>.

Alla sostituibilità è strettamente legato il problema del bio-creep (creep: strisciare furtivamente), cioè della non bioequivalenza fra loro di farmaci generici diversi, singolarmente comunque equivalenti al farmaco di marca di riferimento (Figura 3). Infatti poiché i test di bioequivalenza sono fatti tra il singolo farmaco e l'originale, ciò non garantisce che due o più generici siano tra loro bioequivalenti. Per esempio, supponendo che un generico abbia una biodisponibilità (AUC) +18% rispetto all'originale ed un secondo una biodisponibilità (AUC) -16%, entrambi sono bioequivalenti rispetto allo standard imitato, ma non sono bioequivalenti tra loro, essendo la differenza superiore al 20%. L'interscambiabilità fra equivalenti diversi può essere quindi solo supposta, poiché due prodotti ciascuno bioequivalente con l'originale di riferimento non sono necessariamente equivalenti fra loro.

Dal punto di vista pratico, in termini di adesione alla terapia e di possibili errori da parte dei pazienti, possono assumere rilievo anche l'aspetto dei farmaci (forma, colore) e delle scatole che li contengono<sup>(24)</sup>. In uno studio riguardante statine e beta bloccanti nel post infarto i casi di non persistenza nella terapia sono aumentati del 34% dopo il cambiamento del colore delle pillole e del 66% dopo il cambio della forma<sup>(25)</sup>. In relazione ai problemi dei farmaci con basso indice terapeutico, della bioequivalenza e biodisponibilità individuale, delle possibili differenze fra farmaci generici diversi pur rispondenti ai criteri di bioequivalenza con il farmaco originale, delle difficoltà soggettive dei pazienti, sarebbe opportuno fosse previsto che il farmacista consegnasse quanto prescritto dal medico cioè farmaco originale con il suo nome



**Figura 3** Bioequivalenza e sostituibilità fra generici diversi. A) Il farmaco A ed il farmaco B sono equivalenti dell'originale, ma non equivalenti fra loro. B) Generico 1 e generico 2 sono sostituibili all'originale, ma non sono sostituibili fra loro. Generico 3 è sostituibile a generico 2 e generico 4, ma non all'originale. Generico 4 è sostituibile a generico 3 ma non a generico 2.

commerciale o il generico di una specifica marca (es. Metformina X) o un equivalente di qualsiasi marca solo se sulla ricetta fosse indicato il solo nome farmacologico (es. Metformina).

Una ottima soluzione è poi l'introduzione di uno strumento come l'Orange Book nord americano (ora disponibile on line) che riporta, insieme a numerosi altri dati, i parametri di biodisponibilità, bio-equivalenza, equivalenza terapeutica di ogni farmaco generico, indicando per ciascuno la sua sostituibilità con altri prodotti ed è aggiornato mensilmente. È uno strumento di trasparenza che promuove l'ingresso e l'uso sicuro dei farmaci generici nel mercato e tutela gli interessi di pazienti, medici e farmacisti. Pur rimanendo valido il concetto di sostituibilità, è importante per il medico conoscere i dati utili per scegliere il prodotto che più si avvicina a quello di riferimento<sup>(8)</sup>.

### La qualità dei farmaci ed i controlli dopo l'immissione in commercio

Per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un equivalente da parte dell'Autorità Regolatoria nazionale, l'azienda farmaceutica produttrice deve presentare un dossier contenente i dati che certifichino la qualità e la bioequivalenza. Durante il periodo di effettiva commercializzazione e utilizzazione del medicinale equivalente (fase post-marketing), la qualità farmaceutica e, di conseguenza, l'equivalenza terapeutica del prodotto dovrebbero mantenersi costanti e conformi alle informazioni riportate nel dossier depositato. Tuttavia, taluni dati della letteratura medico-scientifica internazionale, alcune esperienze italiane e le segnalazioni di reazioni avverse o inefficacia fanno ipotizzare che nei mercati farmaceutici di vari paesi siano presenti anche farmaci equivalenti di scarsa qualità accanto a farmaci di buona qualità<sup>(8)</sup>. Uno studio retrospettivo sul warfarin ha evidenziato casi in cui è stato necessario aumentare le dosi del prodotto per mantenere appropriati INR<sup>(26)</sup>. Due studi retrospettivi su pazienti epilettici hanno dimostrato aumenti delle crisi dopo sostituzione del farmaco di marca con un equivalente<sup>(27,28)</sup>. Uno studio ha osservato una minore efficacia di cefuroxima generica vs. cefuroxima di marca<sup>(29)</sup>; un altro studio su antibiotici ha evidenziato che una formulazione generica di amoxicillina non era bioequivalente al prodotto di marca e che non vi era bioequivalenza fra due formulazioni generiche diverse di amoxicillina<sup>(30)</sup>. Studi su alcune formulazioni generiche di omeprazolo ne hanno dimostrato una biodisponibilità inaccettabilmente inferiore rispetto all'originale ed una minore capacità acido soppressiva<sup>(31,32)</sup>. Uno studio su psicofarmaci ha con-

fermato la bioequivalenza per una formulazione generica di citalopram, ma non per una di venlafaxina a cessione prolungata<sup>(33)</sup>. Uno studio post-marketing ha dimostrato anomali profili di disintegrazione/dissoluzione in vitro di 12/13 formulazioni generiche di alendronato (comprese da 70 mg) in confronto alla formulazione di marca; solo una formulazione generica ha mostrato un profilo di disintegrazione equivalente<sup>(34)</sup>. Anche uno studio su 35 formulazioni generiche di carvedilolo ha dimostrato non conformità possibilmente responsabili di fallimenti terapeutici e/o di effetti avversi<sup>(35)</sup>, così come uno studio sui profili di dissoluzione di 8 formulazioni generiche di enalapril<sup>(36)</sup>. Uno studio post-marketing, ha confrontato i profili di dissoluzione in vitro di 4 formulazioni generiche di acido 5-aminosalicilico con la rispettiva formulazione di marca, riscontrano anomalie in 3 dei 4 prodotti testati<sup>(8)</sup>. Le segnalazioni spontanee all'AI-FA di casi di trattamenti farmacologici inefficaci (assenza di risposta terapeutica) non sono numerose ma comunque nettamente superiori per i prodotti equivalenti e riguardano prevalentemente psicofarmaci ed antiepilettici<sup>(8)</sup>. Mancano infine ancora dati sufficienti sulla efficacia e la sicurezza clinica di terapie antirigetto eseguite con farmaci equivalenti<sup>(37)</sup>.

Altri dati depongono invece per una equivalenza clinica reale tra farmaci generici e di marca. Ad esempio uno studio eseguito in Lombardia<sup>(38)</sup> ha valutato sui database amministrativi, le differenze nei risultati fra farmaci fuori brevetto di marca o generici. Le aree terapeutiche ed i farmaci studiati sono stati: diabete: metformina; ipertensione: amlodipina; dislipidemia: simvastatina; psichiatria: sertralina; cardiologia: propafenone; osteoporosi: alendronato. Dopo 34 mesi di osservazione, la compliance e la persistenza sono state a favore dei farmaci generici in tutte le aree terapeutiche, in modo statisticamente significativo nei gruppi metformina, amlodipina, simvastatina e sertralina; i risultati clinici (visite specialistiche, ospedalizzazioni, mortalità) non sono stati statisticamente differenti fra farmaci generici e di marca.

In uno studio retrospettivo di coorte su 280 pazienti diabetici di tipo 2 il passaggio a metformina generica di marche diverse non ha determinato peggioramento del compenso glicemico, né variazioni delle dosi prescritte. L'aderenza era migliore con il farmaco originale, ma è stata alta (0.8) anche con il passaggio ai generici<sup>(39)</sup>.

Uno studio sulla frequenza di ricoveri ospedalieri per malattie cardiovascolari in quasi 50000 pazienti in trattamento con metoprololo generico o di marca non ha messo in evidenza nessuna differenza tra i due gruppi<sup>(40)</sup>.

Una recente revisione sistematica e metanalisi di 47 studi clinici (38 dei quali randomizzati e controllati) ha confrontato farmaci equivalenti e farmaci di marca utilizzati nella terapia di patologie cardiovascolari (beta-bloccanti, diuretici, calcio antagonisti, antiaggreganti piastrinici, ACE-inibitori, statine,  $\alpha$ 1-bloccanti, warfarin, antiaritmici). L'analisi ha concluso che non ci sono differenze nella efficacia clinica: i farmaci generici e i rispettivi farmaci di marca producevano effetti simili su tutti gli esiti clinici, sui segni vitali, i valori degli esami di laboratorio e gli eventi avversi. Lo studio ha documentato un'equivalenza clinica nel 100% dei  $\beta$ -bloccanti (7/7 RCT), nel 91% dei diuretici (10/11 RCT), nel 71% dei calcioantagonisti (5/7 RCT), nel 100% degli antiaggreganti piastrinici (3/3 RCT), nel 100% delle statine (2/2 RCT), nel 100% degli ACE-inibitori (1/1 RCT) e nel 100% degli  $\alpha$ 1-bloccanti (1/1 RCT). Per i farmaci con basso indice terapeutico l'equivalenza clinica è stata riscontrata nel 100% degli studi sugli antiaritmici della classe 1 (1/1 RCT) e nel 100% degli studi sulwarfarin (5/5 RCT)<sup>(41)</sup>.

Per una reale sicurezza ed efficacia nell'uso di medicinali equivalenti occorrono 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 cioè intensificazione, per frequenza e grado di approfondimento, delle ispezioni dell'AIFA presso i siti di produzione sia nazionali che stranieri; verifiche sulla provenienza (tracciabilità) e qualità delle materie utilizzate per la produzione dei medicinali equivalenti; analisi di tecnica farmaceutica e studi di equivalenza condotti da centri accreditati su lotti di prodotti medicinali equivalenti reperiti presso le farmacie; potenziamento dei programmi di farmacovigilanza sui farmaci equivalenti, per stimolare le segnalazioni dei medici di eventi avversi e di fallimenti terapeutici<sup>(8)</sup>.

## CONFLITTO DI INTERESSI

Novo Nordisk Italia; Johnson & Johnson.

## BIBLIOGRAFIA

- Mandelli P, Giustini S, Santoiemma G. Farmaci Equivalenti e bioequivalenza in quindici punti o quasi. <http://www.formazione Lazio.org/attachments/article/32/EQUIVALENTI.pdf>.
- Decreto Legislativo 24 Aprile 2006, n. 219 Attuazione della direttiva 201/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE.

- EMA Q&A on Generic Medicine. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2009/11/WC500012382.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/11/WC500012382.pdf).
- EMA/837505/2011.
- Agenzia Italiana del Farmaco – Position Paper sui Farmaci Biosimilari 28/05/ 2013. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/position-paper-sui-farmaci-biosimilari-28052013>.
- Doc. Ref. EMEA/74562/2006 Rev1.
- Generics and Biosimilars Initiative (GaBI) Web site. EMA definitions of generics and biosimilars. <http://gabionline.net/Biosimilars/General/EMA-definitions-of-generics-and-biosimilars>.
- Società Italiana di Farmacologia. Position Paper. Farmaci Equivalenti [http://www.sifweb.org/docs/sif\\_position\\_paper\\_farmaci\\_equivalenti\\_ott2010.php](http://www.sifweb.org/docs/sif_position_paper_farmaci_equivalenti_ott2010.php).
- Dunne S, Shannon B, Dunne C, Cullen W. A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. *BMC Pharmacol Toxicol* 14:1, 2013.
- Di Masi J. Risks in new drug development: Approval success rates for investigational drugs. *Clin Pharmacol Ther* 69(5):297-307, 2001.
- Council Regulation (EEC) No 2309/93 of 22 July 1993 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Official Journal of the European Union: Eur-Lex: The Council Of The European Communities; 1993.
- Council Directive 93/41/EEC of 14 June 1993 repealing Directive 87/22/EEC on the approximation of national measures relating to the placing on the market of high- technology medicinal products, particularly those derived from biotechnology, Official Journal of the European Union.: Eur-Lex: The Council Of The European Communities; 1993.
- New visual identity, web/e-mail addresses and organisation chart of the European Medicines Agency. [http://www.ema.org/IMG/pdf/EMA\\_Communication\\_NewVisualIdentity\\_en.pdf](http://www.ema.org/IMG/pdf/EMA_Communication_NewVisualIdentity_en.pdf).
- Verbeeck RK, Musuamba FT. The revised EMA guideline for the investigation of bioequivalence for immediate release oral formulations with systemic action. *J Pharm Pharm Sci* 15(3):376-88, 2012.
- Birkett DJ: Generics – equal or not? *AustPrescr* 2003, 26(4):85-87.
- Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations. 23rd ed. 2003. FDA/CDER Web site. Available at: <http://www.fda.gov/cder/ob/docs/preface/ecpreface.htm#TherapeuticEquivalence-RelatedTerms>.
- 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* 43:1583-97, 2009.
- EMA Committee for medicinal products for human use (CHMP) Guideline on the investigation of bioequivalence: cpmp/ewp/qwp/1401/98 rev. 1/ London, 20 January 2010.
- Danish Health and Medicines Authority: Bioequivalence and labeling of medicinal Products with regard to generic substitution, February 07, 2012.
- Danish Health and Medicines Authority: Generic substitution terminated for oral medicines containing cyclosporine or tacrolimus, July 13, 2011 (<http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/topics/authorisation-and->



supervision/licensing-of-medicines/news/generic-substitution-terminated-for-oral--tacrolimus).

21. Belgian Federal Agency for Medicines and Health Products: International Non-Proprietary Name(INN) Prescription, December 09, 2011.
22. HPFB Guidance for Industry: Bioequivalence requirements: critical dose drugs, Ottawa, May 31,2006([http://www.hc-sc.gc.ca/dhpm/alt\\_formats/pdf/prodpharma/applicdemande/guide-ld/bio/critical\\_dose\\_critiqueeng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhpm/alt_formats/pdf/prodpharma/applicdemande/guide-ld/bio/critical_dose_critiqueeng.pdf)).
23. Legge n. 405 del 16.11.2001 di conversione del Decreto Legge n. 347, pubblicata in Gazzetta Ufficiale in data 17.11.2001, modificata dalla Legge di conversione n. 178 del 8.8.2002.
24. Gentile S. Farmaci generici e branded: è tutto chiaro? Il Giornale di AMD 17:135-13, 2014.
25. Kesselheim AS, Bykov K, Avorn J, Tong A, Doherty M, Choudhry NK. Burden of changes in pill appearance for patients receiving generic cardiovascular medications after myocardial infarction: cohort and nested case-control studies. *Ann Intern Med* 161:96-103, 2014.
26. Halkin H, Shapiro J, Kurnik D, Loebstein R, Shalev V, Kokia E. Increased warfarin doses and decreased international normalized ratio response after nationwide generic switching. *Clin Pharmacol Ther* 74: 215-221, 2003.
27. Berg MJ, Gross RA, Tomaszewski KJ, Zingaro WM, Haskins LS. Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. *Neurology* 71:525-530, 2008.
28. LeLorier J, Duh MS, Paradis PE, Lefebvre P, Weiner J, Manjunath R, Sheehy O. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology* 70:2179-2186, 2008.
29. Mastoraki E, Michalopoulos A, Kriaras I, Mouchtouri E, Falagas ME, Karatza D, Geroulanos S. 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.
30. Del Tacca M, Pasqualetti G, Di Paolo A, Virdis A, Massimetti G, Gori G, Versari D, Taddei S, Blandizzi C. 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.
31. Elkoshi Z, Behr D, Mirimsky A. 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.
32. Shimatani T, Inoue M, Kuroiwa T, Xu J, Mieno H, Tazuma S. Acid-suppressive effects of generic omeprazole: comparison of three brands of generic omeprazole with original omeprazole. *Dig Liver Dis* 38:554-559, 2006.
33. Chenu F, Batten LA, Zernig G, Ladstaetter E, Hébert C, Blier P. Comparison of pharmacokinetic profiles of brand-name and generic formulations of citalopram and venlafaxine: a crossover study. *J Clin Psychiatry* 70, 958-966, 2009.
34. Epstein S, Cryer B, Ragi S, Zanchetta JR, Walliser J, Chow J, Johnson MA, Leyes AE. Disintegration/dissolution profiles of copies of Fosamax (alendronate). *Curr Med Res Opin* 19:781-789, 2003.
35. 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* 22:709-20, 2006.
36. 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 Pharmaceut Biomed Analysis* 47: 934-937, 2008.
37. Molnar AO, Fergusson D, Tsampalieros AK, Bennett A, Fergusson N, Ramsay T, Knoll GA. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 22;350:h3163. doi: 10.1136/bmj.h3163 , 2015.
38. Colombo GL, Agabiti-Rosei E, Margonato A, Mencacci C, Montecucco CM, Trevisan R. Off-Patent Generic Medicines vs. Off-Patent Brand Medicines for Six Reference Drugs: A Retrospective Claims Data Study from Five Local Healthcare Units in the Lombardy Region of Italy. *PLoS ONE* 8(12):e82990, 2013. doi:10.1371/, 2013.
39. Chen HY, Chang HR, Lang HC. Effects of hospital generic drug substitution on diabetes therapy. *Patient Preference and Adherence* 8:127-133, 2014.
40. Ahrens W, Hagemeyer C, Mühlbauer B, Pigeot I, Püntmann I, Reineke A, Steinbach M, Timm J. Hospitalization rates of generic metoprolol compared with the original beta-blocker in an epidemiological database study. *Pharmacoepidem Drug Saf* 16: 1298-307, 2007.
41. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudhry NK, Shrank WH.. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 300:2514-26, 2008.