

Bioequivalenti: 15 anni dopo

Luigi Santoiemma

MMG Area Nazionale del Farmaco SIMG Commissione Appropriatezza Prescrittiva Regione Puglia

Box 1

Legge. n. 425 8/8/1996.

Farmaco generico: medicinale la cui formulazione non sia più protetta da brevetto, a denominazione generica del principio attivo (DCI= Denominazione Comune Internazionale) seguita dal nome del titolare della AIC.

Dal 2005, in Italia, il farmaco generico è ridefinito "equivalente". L'operazione puntava a rimuovere dal generico una connotazione di economicità a scapito della qualità. N.B.: tutto il resto del mondo non ha avvertito questa necessità e il farmaco equivalente continua a essere chiamato "generic drug".

Premessa

A 15 anni dalla introduzione in Italia della normativa regolatoria sul farmaco generico, nel nostro Paese si registra un rilevante ritardo nella crescita della quota di mercato da esso detenuta rispetto ad altri Paesi. Dal record della Polonia dell'84% circa per volume e 60% per spesa, passando per la Germania con il 68%/volume e 22%/spesa, si arriva all'Italia (penultimo posto, prima della Grecia), con 10%/volume e 7%/spesa (fonte European Generic Medicine Association, su:

<http://www.assogenerici.org/2011/centrostudi1.asp?s=2&p=1&modulo=europa>).

Sulla lettura dei numeri crudi si deve sempre usare cautela e aprire la discussione su molte possibili

linee di discussione, compresa quella che, evidentemente, in Italia i generici costano mediamente più che in altri Paesi. Varrà comunque la pena di rivedere, nel suo complesso, la percezione che finora la classe medica italiana è riuscita a farsi del farmaco generico.

Dopo 15 anni (Box 1) di farmaci generici/equivalenti (che da ora in avanti chiameremo solo equivalenti) possiamo sperare che tutti gli operatori in campo farmaceutico, medici, farmacisti, ISF, abbiano ben chiaro il significato di farmaco equivalente e il concetto stesso di bioequivalenza? La risposta è, ovviamente, no. Non è ancora a tutti ben chiaro, altrimenti questo articolo non sarebbe stato scritto.

Poche settimane fa, partecipando ad un Advisory Board sulla terapia anti-ipertensiva e in particolare sui farmaci del SRAA, ho potuto udire un caro amico, valente cardiologo e docente universitario – al quale, a sgombrare il campo da qualsiasi equivoco, affiderei in qualsiasi momento la mia salute cardiaca – che, a proposito di farmaci equivalenti, tuonava: "Io non darò mai ai miei pazienti una pillola che potrebbe contenere il 20% in meno di principio attivo!".

Bene, consolazione, il problema di comprensione non affligge solo alcune parti delle forze del Sistema Sanitario, vedi la Medicina Generalista, ma è trasversale.

Perché accade tutto questo, perché 15 anni non sono bastati a trasmettere e comprendere le infor-

mazioni fondamentali a proposito di farmaci equivalenti?

Accettando l'idea di essere lacunosi e non esaustivi nel considerare tutte le variabili che possono aver incrociato questo evento, po-

tremmo individuare almeno tre elementi principali:

1) un difetto di comunicazione istituzionale. Le istituzioni sanitarie, tanto nazionale che regionali, non hanno brillato per la scelta

di strategie di comunicazione efficienti e convincenti. Inizialmente non c'è stata alcuna forma di comunicazione. L'ingresso del primo generico-equivalente nel mercato italiano (cito a memoria, la ticlo-

Box 2

“La bioequivalenza è un principio fondamentale poiché attesta che i due medicinali, quello registrato e il generico, hanno lo stesso comportamento terapeutico: dovranno, infatti, risultare identici anche numerosi altri parametri, quali efficacia terapeutica, potenza dell'azione, tempo di comparsa dell'effetto e della sua durata, effetti collaterali e loro incidenza...”

-Efficacia terapeutica: è un parametro clinico che si valuta con studi di confronto condotti in maniera controllata.

-Potenza dell'azione: parametro farmacodinamico, non di bio-equivalenza.

-Effetti collaterali e incidenza: ambito di farmacovigilanza.

Nessuno di questi parametri è riconducibile al concetto di bio-equivalenza!

-Tempo di comparsa dell'effetto e sua durata: approssimiamo questi al T_{max} (che pure è un'altra cosa): non è richiesto quasi mai negli studi di bioequivalenza.

Ovvero, approssimando erroneamente i concetti di bio-equivalenza e attività terapeutico-clinica si contribuisce ad aumentare la confusione.

E i risultati della confusione sono evidenti a tutti.

(Rubrica “Osservatorio ricerca”, a cura dell'Istituto Superiore di Sanità, da Rivista del Medico Pratico 628/09).

pidina) non è stato preceduto da alcuna forma di comunicazione e la classe medica si è confrontata con questa novità, cui non era abituata, cercando informazioni dove le poteva trovare. Ovviamente le prime a fare informazione, anzi contro-informazione, sono state le aziende farmaceutiche che perdevano l'esclusiva brevettale per alcuni farmaci. L'informazione istituzionale arriva più tardi, quando si cominciava a vedere che la crescita del mercato degli equivalenti era più lenta che altrove.

E qui il secondo errore metodologico.

Si poteva dire: “Cari medici, i farmaci generici sono esattamente fatti così, queste le loro caratteristiche e l'iter registrativo che devono subire. Vi diciamo subito che qualche problema, sia pure non fondamentale, è ancora aperto e cercheremo di risolverlo nel più breve tempo possibile. Anzi per la vostra sicurezza e per quella dei vostri pazienti, rafforzeremo an-

cora più che sul farmaco branded a brevetto non scaduto, la filiera dei controlli”.

Invece, sostanzialmente, è stato detto: “Distinti medici, non capiamo perché non vi state affezionando ai generici come avviene in altri Paesi, eppure, vi assicuriamo noi che sono esattamente identici agli originatori, quindi fidatevi e prescrivete”.

Un esempio di comunicazione da riconsiderare, nel Box 2.

2) Pesante controinformazione delle aziende farmaceutiche. “Il 20% in meno nelle compresse”; “Chissà in quale sottoscala producono?”; “E gli eccipienti, dove li mettiamo?”; e così andare...

3) Assenza, di fatto, di informazione alla classe medica da parte delle aziende che producono generici. Pochissime aziende hanno avuto qualche contatto nei nostri studi. L'argomento delle interviste è stato fornire elementi di conoscenza sulla realtà produttiva della azienda presentata, piuttosto che una

adeguata informazione sulla identità del farmaco generico, magari insistendo proprio, ad esempio, sul concetto di bio-equivalenza.

Questi fattori, con diverso peso specifico e insieme a tanti altri meno ponderabili, hanno probabilmente contribuito a determinare l'attuale situazione di confusione che ancora circonda il mondo del farmaco equivalente.

Esula dagli scopi di questo articolo, per motivi di spazio e opportunità, una ulteriore ripresa degli aspetti regolatori e farmacologici che definiscono il farmaco equivalente per i quali rimando all'esauritivo Position Paper della SIF sull'argomento (Quaderni della SIF, n. 25 – marzo 2011).

In considerazione però del ruolo del concetto stesso di bioequivalenza e delle incertezze ancora diffuse, potrà essere forse utile un ulteriore passaggio di chiarimento (Box 3).

Allora, la bioequivalenza è affermata quando l'intervallo di confi-

Box 3

Cosa si intende per bioequivalenza tra farmaco generatore e farmaco generico?

Ricordiamo che il termine “bioequivalente” compare nella definizione del farmaco generico formulata nell’art.1, comma 3, del Decreto Legge n.323 del 20 giugno 1996, convertito in legge n.425/1996, ed è un requisito fondamentale che lega il farmaco generatore e il generico da esso originato.

Cosa definisce la “bioequivalenza”?

Sostanzialmente la garanzia di un profilo di biodisponibilità simile tra farmaco generatore (a brevetto scaduto) e il suo generico. In questo caso dobbiamo intendere per biodisponibilità l’entità e l’andamento nel tempo del passaggio nel torrente ematico del principio attivo somministrato per via diversa che non sia l’endovenosa (orale, ad esempio).

In particolare, la bioequivalenza è sostenuta da un simile profilo tra generatore e generico per quel che attiene i seguenti parametri farmacocinetici:

- AUC, Area sotto la curva, ovvero un parametro integrato tra la concentrazione ematica del farmaco e il suo andamento nel tempo
- Cmax, concentrazione massima ottenibile nel sangue di quel farmaco
- Tmax, tempo necessario a raggiungere la concentrazione massima.

Perché questo? Non è sufficiente che generatore e generico siano caratterizzati dalla stessa composizione quali- quantitativa (stesso principio attivo, stessa quantità per ogni unità posologica) e dalla stessa forma farmaceutica per garantire la stessa vita farmacocinetica e la stessa attività farmacodinamica?

In linea di principio, sì, potrebbe bastare, se fossimo sicuri che entrambi fossero prodotti secondo gli stessi standard produttivi, purezza di materie prime, tecnologie farmaceutiche, etc. In sostanza se il produttore fosse fisicamente lo stesso per entrambi. Dato che così non è, la norma fissa questo concetto: se generatore e generico, dopo la somministrazione, hanno una simile biodisponibilità, molto probabilmente produrranno gli stessi effetti terapeutici attesi.

Allora i due farmaci si riterranno bioequivalenti se “l’intervallo di confidenza al 90% per i rapporti delle medie dei valori di AUC e Cmax (in alcuni casi anche di Tmax) saranno compresi tra 0,80 e 1,25”.

Capiamo perché. Quando si fa uno studio di bioequivalenza si arruolano 15-20 volontari sani (non meno di 12, secondo le “Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence” CPMP-EMEA, 26 Luglio 2001) che assumono in tempi diversi ben distanziati una dose di entrambi i farmaci (generatore e generico); in ogni soggetto si determinano i valori farmacocinetici richiesti (Cmax, AUC, Tmax, etc); in ogni singolo soggetto avremo quindi un rapporto tra i valori ottenuti dopo somministrazione dei due farmaci; faremo una media dei rapporti singoli e otterremo un rapporto medio (es. il rapporto medio delle AUC sarà 0,99, ovvero dato per 1 il valore medio di AUC dopo somministrazione del generatore, sarà 0,99 il valore medio dopo somministrazione del generico, ovvero quasi la stessa cosa). Ma il valore medio non mi dà un’idea di quanto sono diversi i valori dei singoli, allora l’intervallo di confidenza (IC) al 90% mi dirà, in sostanza, in quale intervallo sarà probabilmente presente il 90% dei valori esaminati, quindi una idea della variabilità dei campioni.

In caso di bioequivalenza l’intervallo di confidenza al 90% delle medie dei parametri in esame (e per molti farmaci generici sono sufficienti, per la registrazione, AUC e Cmax) deve essere compreso tra 0,80 e 1,25; in conseguenza di ciò sarà ammesso che solo nel 10% dei valori riportati il rapporto tra quelli ottenuti dopo somministrazione del generico e quelli dopo generatore potrebbe inferiore a 0,8 o superiore a 1,25.

Perché è stato scelto questo intervallo?

Perché si assume che la variabilità intraindividuale (diversi campioni dello stesso soggetto dopo lo stesso farmaco) e interindividuale (differenze tra individui diversi trattati con lo stesso farmaco) possa arrivare anche a un valore prossimo al 20% e che tale valore non comporti un cambiamento significativo nell’attività terapeutica del farmaco.

Box 4

SE L'INTERVALLO DI CONFIDENZA AL 90% DEVE RICADERE TRA 80 E 125% PERCHÈ LA DIFFERENZA TOLLERATA È +/- 20% E NON -20 E + 25%?

I dati di bioequivalenza vengono analizzati secondo una duplice procedura "one sided", ovvero il primo test serve a verificare che la biodisponibilità del generico non sia inferiore al 20% rispetto all'originatore (quindi AUC e Cmax uguale o superiore a 80% nel rapporto generico/originatore). Il secondo test verifica che la biodisponibilità dell'originatore non sia inferiore al 20% rispetto al generico (quindi AUC e Cmax uguale o superiore a 80% nel rapporto originatore/generico). Dato che, convenzionalmente, sia per AUC che Cmax ci riferiamo sempre al rapporto generico/originatore, il limite espresso nel secondo test sarà il reciproco di 80% ovvero 125%. Infatti il valore limite nel primo test sarà 80% che vuol dire un rapporto generico/originatore pari a 80/100. Nel secondo test (originatore inferiore al generico) il limite sarà 80% che vuol dire rapporto originatore/generico pari a 80/100 e il suo reciproco (per poter presentare il dato come generico/originatore) sarà 100/80, uguale a 125/100.

denza al 90% delle medie dei parametri in esame (e per molti farmaci generici sono sufficienti, per la registrazione, AUC e Cmax) deve essere compreso tra 0,80 e 1,25.

Il fatto che questo intervallo di variabilità equivalga ad un limite del +/- 20% è stato più volte oggetto di diversa e non sempre corretta interpretazione; gioverà un chiarimento, speriamo "definitivo", su questo aspetto (Box 4).

A questo punto, si possono porre due domande interessanti:

1) Questo intervallo di variabilità ammesso nel riconoscimento della bio-equivalenza potrebbe comportare delle ricadute in ambito clinico con esiti non accettabili?

2) Cosa dice la letteratura sulla equivalenza clinica in termini di efficacia e della sicurezza degli equivalenti in questo ambito terapeutico?

Kesselheim, della Harvard Medical School di Boston, pubblica nel 2008, su *Jama*, i risultati di una metanalisi basata su una poderosa revisione sistematica di letteratura.

Vengono esaminati studi di efficacia clinica e safety e, separatamente, editoriali sulla sostituibilità dei branded con equivalenti.

47 studi clinici, di cui 38 RCT's, studiano 9 classi di farmaci cardiovascolari. Tra questi:

- beta bloccanti, 7 studi. Tutti confermano equivalenza;
- diuretici, 11 studi. 10 confer-

mano equivalenza, 1 no;

- calcio antagonisti, 7 studi. 5 confermano equivalenza, 2 no;
- antiaggreganti, 3 studi. Tutti confermano equivalenza;
- statine, 2 studi. Tutti confermano equivalenza;
- ACE inibitori, 1 studio. Conferma equivalenza;
- Alfa bloccanti, 1 studio. Conferma equivalenza;
- Anti aritmici, 1 studio. Conferma equivalenza;
- Warfarin, 1 studio. Conferma equivalenza.

I dati aggregati non mostrano superiorità del branded verso il generico.

Al contrario, la lettura degli editoriali riporta nel 53% dei casi una sfiducia nei confronti del generico (23 su 43).

Conclusione degli autori

Malgrado l'evidenza non supporti il dato della superiorità del farmaco branded rispetto al generico in ambito cardiovascolare, un sostanzioso numero di editoriali si esprime contro il passaggio branded-generico.

Aver compagno al duol... etc etc.

Quindi il problema di diffuse, e probabilmente ingiustificate, riserve sul farmaco equivalente è un problema non solo della classe medica italiana, ma di gran parte del mondo.

Eppure da un lato l'impostazione metodologica della bio-equivalenza appare corretta e garanzia di riproducibilità del comportamento farmacocinetico tra generatore e generico e, dall'altro, le esperienze cliniche a larghissima maggioranza non mostrano differenze evidenziate.

Allora cosa ancora si può fare per far cadere le riserve ancora esistenti?

Risolvere qualche problema ancora aperto, dopo 15 anni.

- Sostituibilità in farmacia: è forse il problema più avvertito. Può essere risolto rifacendosi all'esperienza del file Orange Book, appartenente al Red Book statunitense, con raggruppamenti di generici omologhi per caratteristiche farmacocinetiche. Comunque deve essere normata perché fonte di confusione e rischi per il paziente.
- Tracciabilità del farmaco: riportare sulla confezione dove è stato prodotto il farmaco e per conto di chi. Se la legge lo prevede per le merendine, perché non per i farmaci?

- Armonizzare le schede tecniche: qui abbiamo il conflitto di due norme coesistenti. Gli equivalenti dovrebbero, a norma di legge, avere le stesse indicazioni degli originatori. In pratica, spesso, sono difforni a causa di operazioni di mutuo rico-

noscimento in ambito europeo. Se due leggi dicono due cose diverse vanno armonizzate. Anche con questi interventi si mostra attenzione ai particolari e si riduce la diffidenza.

- Promuovere e regolamentare l'informazione sui generici alla classe medica: le Aziende produttrici di generici non possono essere esentate da questo.

I sistemi sanitari di tutto il mondo, anche dei Paesi più avanzati sotto il profilo socio-economico, non possono fare a meno dei farmaci generici.

La sostenibilità non solo di un futuro, ma anche già di un presente, nel quale l'impatto economico di farmaci ad elevato contenuto biotecnologico e di elevato costo si fa sempre maggiore, dipende dalla nostra capacità di liberare risorse attraverso l'uso di farmaci, collaudati dal tempo, efficaci e sicuri, la cui scadenza brevettuale ha generato un meccanismo di concorrenza e riduzione dei costi.

Altrimenti, il rischio sarà di non poter accedere a delle risorse di

cura efficaci, quanto mai altre nel passato, ma costose, molto costose.

Risolvere i pochi, ma non inesistenti, problemi ancora aperti per abbattere le riserve, tanto ancora diffuse, per non sentire più dire "Non prescrivo compresse che contengono il 20% in meno di principio attivo!".

Anche perché se abbiamo impiegato 15 anni per capire i farmaci equivalenti, e non ci siamo ancora arrivati, come faremo per i biosimilari?

Ma questa è un'altra storia...

BIBLIOGRAFIA

1. "Question & Answers On The Bioavailability And Bioequivalence Guideline", London, 27 July 2006 (EMEA/CHMP/EWP/40326/2006), Guideline on the investigation of bioequivalence: revision 1:
[http://www.ema.europa.eu/\[...\]/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/[...]/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)
2. <http://farmacologiasif.unito.it/search.htm>
3. 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.

4. 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.
5. La prescription en DCI a des limites pharmaco-therapeutiques. *La Revue Prescrire* 2002; 234: 893-5.
6. Sy FZ, Moving from A to Z: successful implementation of a statin switch program by a large physician group *Am J Manag Care*. 2009; 15 (4): 233-40.
7. Davit BM, 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.
8. Kesselheim AS, Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300 (21): 2514-2526.
9. Briesacher BA, Medication Adherence and Use of Generic Drug Therapies. *Am J Manag Care*. 2009; 15 (7): 450-456.