

Farmaci Equivalenti e bioequivalenza in quindici punti o quasi

Supplemento di VobisNews 2012 Collage di notizie con spigolature sul farmaco e nei dintorni della medicina generale
a cura di Paola Mandelli, Saffi Giustini, "Gino" Santoiemma

1) Il farmaco "**generico**" (introdotto dall'art. 130, comma 3 della L. 28.12.1995, n. 549) è una specialità medicinale definita come "essenzialmente simile" ad un prodotto il cui brevetto è scaduto, e del quale imita la formulazione, ed è quindi costituito dalla stessa composizione quali-quantitativa di principio/i attivo/i e da una forma farmaceutica equivalente. Il termine "Generico", si è dimostrato infelice perché percepito dal pubblico come una sorta di rimedio passepartout: simile, ma non uguale a uno o più medicinali indicati per la stessa patologia. Per questa ragione i prodotti "generici" sono stati ridefiniti "medicinali equivalenti" (L. 149 del 26 luglio 2005). Inoltre, nello spirito del codice comunitario concernente i medicinali per uso umano (Dlgs 24 aprile 2006, n. 219), le "specialità medicinali", sono state ridefinite medicinali, con lo scopo di evitare l'attribuzione di caratteristiche particolari al termine "specialità". I medicinali equivalenti sono registrati e commercializzati con la denominazione comune internazionale del principio attivo seguito dal nome del produttore (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio) e devono avere un prezzo inferiore di almeno il 20% rispetto a quello del prodotto innovatore o brand (con nome di fantasia).

Poi esistono i generici/equivalenti, con nome di fantasia; questi come li consideriamo?

2) La **equivalenza** dei medicinali generici ai farmaci di marca viene stabilita dalle Agenzie nazionali dei farmaci (per l'Italia l'AIFA) sulla base di Linee guida e di procedure definite da normative uniformi in tutti i Paesi europei. I farmaci generici sono registrati per la stragrande maggioranza con procedura di mutuo riconoscimento.

Ciò significa che lo stesso generico-equivalente è presente, poichè registrato sulla base dello stesso dossier di bioequivalenza, in tutti i Paesi europei. L'equivalenza è valutata caso per caso dopo attenta analisi di un dossier presentato da ogni singola Azienda farmaceutica contenente dati relativi alla purezza del medicinale e alla sua equivalenza terapeutica in termini di biodisponibilità, vale a dire in relazione alla quantità, alle concentrazioni e al tempo di permanenza del farmaco nel plasma.

3) **In biologia**, ma anche in chimica, in fisica e in ogni attività umana, non può esserci qualcosa perfettamente uguale (identico) a qualcos'altro, perché i fenomeni naturali sono

soggetti a variabilità più o meno ampia per cui, in un qualsiasi soggetto, l'orecchio destro non è – e non può essere – uguale al sinistro, ma ne è essenzialmente simile.

Tralasciando le problematiche concettuali, quella da risolvere, con metodologia statistico-matematica, è definire i limiti entro i quali due "oggetti" (cellule, farmaci, concentrazioni bio-umorali etc.) possono considerarsi essenzialmente simili.

4) **Due specialità medicinali**, per essere perfettamente uguali, devono essere licenziate dallo stesso impianto di produzione; avere un'identica composizione in principi attivi (i quali devono avere la stessa granulometria e non devono presentare significative differenze percentuali in termini di eventuali polimorfi) ed in eccipienti; essere state sottoposte alla stessa lavorazione tecnologica.

Questo significa che il medicinale definito equivalente (ex generico) non è mai perfettamente uguale al prodotto imitato, ma "essenzialmente simile".

Tuttavia, le differenze non sono tali da comportare risultati terapeutici significativamente differenti nella popolazione. In altri termini, il medicinale equivalente è, per definizione, terapeuticamente equivalente al prodotto imitato.

5) Anche i **prodotti in co-marketing** soggiacciono allo stesso problema. Non è detto che la simvastatina commercializzata in Italia sotto vari nomi commerciali sia prodotta nello stesso stabilimento, per cui anche tra Sivastin e Sinvacor (ad esempio) deve essere stabilita la bioequivalenza (a meno che non provengano dalla stessa linea di produzione). Così come tra Aulin, Nimenol, Ledoren, Sulidamor ecc. che sono sì prodotti brand ma fatti da aziende diverse e quindi con bioequivalenza da verificare.

Per questi prodotti copia, in commercio prima della normativa del 1995, non doveva essere dimostrata la bioequivalenza – che nessuno ha mai studiato - ma sono stati abbondantemente prescritti dai medici in modo interscambiabile senza eccepire alcuna problematica.

Il problema non è quindi, come molto semplicisticamente viene posto, tra Nimesulide Teva, Dorom Doc etc verso l'Aulin, ma fra tutte le nimesulidi tra loro. E se l'Aulin fosse prodotto in due stabilimenti diversi, anche tra Aulin e Aulin.

6) **L'equivalenza terapeutica** tra due prodotti può essere dimostrata mediante ricerche cliniche comparative, effettuate su gruppi di pazienti con precisi disegni sperimentali. Nel caso di prodotti generici, la loro equivalenza terapeutica con i prodotti brand imitati può essere dimostrata in modo indiretto (senza una nuova sperimentazione clinica) mediante studi di bioequivalenza. Due prodotti farmaceutici sono considerati bioequivalenti quando i loro profili concentrazione-tempo, ottenuti con la stessa dose somministrata, sono così simili che è improbabile producano differenze rilevanti negli effetti terapeutici e/o avversi.

Il problema è, appunto, simili quanto. Se lancio una moneta 100 volte, mi aspetto che esca 50 volte testa e 50 volte croce; ma se mi esce 49 volte testa e 51 volte croce, la moneta è

truccata? Il buon senso ci dice di no e che la differenza è dovuta al caso. Ma se il rapporto fosse 40 a 60 o 45 a 55? Insomma quanto deve essere al massimo una differenza per essere dovuta al caso? Di questo si occupa la statistica, con media, errore standard e intervallo di confidenza.

7) I **test** di bioequivalenza sono basati sul confronto statistico di parametri farmacocinetici che caratterizzano la biodisponibilità dei due prodotti: generalmente vengono usati i parametri AUC (Area sottesa alla curva), Cmax (concentrazione massima) e tmax (tempo massimo di esposizione). Una formulazione da testare e una formulazione standard di riferimento sono definite bioequivalenti se si può determinare, con un buon livello di confidenza, che la differenza tra le loro biodisponibilità rientri in un intervallo predefinito come "intervallo accettabile" di bioequivalenza, convenzionalmente ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica. In pratica, i test di bioequivalenza consistono nel dimostrare che le differenze di biodisponibilità, che inevitabilmente esistono tra due prodotti essenzialmente simili, non superino un certo intervallo di variazione.

8) Quindi, bioequivalenza significa **equivalenza media** di due farmaci aventi profilo di biodisponibilità accettabilmente simile (compreso, come intervallo di confidenza non come singolo valore, e neppure come valore medio, nel range di circa il 20% in più o in meno del rapporto tra le aree sotto la curva (AUC) del generico e dell'originatore, ma soprattutto non come quantità del farmaco o efficacia terapeutica! In realtà già una differenza di concentrazione del 3-4% determina la fuoriuscita dell'intervallo di confidenza dai limiti stabiliti mentre l'equivalenza terapeutica è un parametro presunto in base ad una bioequivalenza media compresa nei parametri di accettabilità.

9) Con **un accordo internazionale** (non l'AIFA o il Ministero della Salute ma anche EMA, AFPASS, FDA etc etc), si è individuato l'intervallo di confidenza accettabile di bioequivalenza adeguato a confrontare la biodisponibilità del prodotto test con quella del prodotto standard. Tale intervallo di confidenza è fissato nel range 0,80-1,25, quando si considera la media dei rapporti individuali tra la AUC della formulazione assoggettata a test e quella della formulazione di riferimento; oppure è fissato entro il range $\pm 0,20$ quando si utilizza la differenza tra parametri normalizzata per il parametro della formulazione standard; il livello di confidenza è generalmente fissato al 90%. Come possiamo ben capire è molto diverso dalla ruota equivalente della favola, con un diametro di 80 cm contro quello di 100 della ruota brand. Il valore $\pm 20\%$ è stato scelto perché i fenomeni biologici (come il lancio delle monete) sono variabili, infatti, due unità posologiche dello stesso farmaco, somministrate a due differenti soggetti o in diversi momenti, danno curve di biodisponibilità differenti entro un range del $\pm 20\%$ (anche Aulin contro Aulin in persone diverse!).

Insomma, se somministro Aulin a 10 persone diverse la variabilità dell'AUC deve essere, nelle 10 persone, entro il limite del 20% in più o in meno, perché – per fortuna – siamo individui biologicamente ciascuno diverso dall'altro e quel che vale per le nostre cellule non è detto che valga anche per le cellule di un altro.

Nella realtà la variabilità è molto minore ma – come dice la saggezza popolare - nel più ci sta il meno.

10) Un problema serio (stranamente fuori da ogni discussione e considerazione sul tema) consiste nel fatto che i test di bioequivalenza sono fatti tra il singolo prodotto generico ed il prodotto brand.

Questa situazione non garantisce che due o più generici dello stesso brand siano tra loro bioequivalenti.

Per esempio, supponendo che un generico abbia una biodisponibilità (AUC)+15% ed un secondo generico una biodisponibilità -15%; entrambi sono bioequivalenti rispetto allo standard che imitano, ma non sono tra loro bioequivalenti.

Questo problema non è stato ancora affrontato in Italia ed Europa, a differenza degli Stati Uniti, dove un Orange Book periodicamente aggiornato, riporta tutte le bioequivalenze studiate, indicando per ogni generico quali altri prodotti possa sostituire.

Questa variabilità "interna" tra farmaci generici non permette un diretto confronto tra di loro in quanto essi vengono confrontati esclusivamente con la specialità di riferimento e non è facile estrapolare una equivalenza tra di loro.

Il concetto di bioequivalenza 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. Questo problema ovviamente è uno dei maggiori ostacoli alla libera sostituibilità del prodotto da parte dei farmacisti con prodotti equivalenti. Data questa situazione ci chiediamo come sia possibile dare al farmacista la possibilità di sostituire un prodotto generico di una marca con quello di un'altra ma soprattutto ci chiediamo come sia possibile che l'antitrust lo proponga come obbligo e che alcuni medici siano entusiasti della prescrizione per principio attivo.

Esempio: ieri il farmacista ha consegnato a quel paziente citalopram xxx che ha una bioequivalenza di +15% rispetto al "modello" brand elopram (quindi accettabile) tra 20 giorni

consegnerà citalopram yyy che ha una bioequivalenza di -15% rispetto al modello (quindi accettabile), ma i due farmaci non sono accettabili tra loro perché la differenza diventa 30%! In quest'ottica va l'iniziativa della Regione Toscana del 2006 (Circolare 08/06/2006 del settore farmaceutico del dipartimento diritti di cittadinanza) sulla sostituibilità dei farmaci da parte dei farmacisti, che precisa che solo nel caso il medico non indichi l'azienda produttrice del generico o prescriva un farmaco avente prezzo superiore a quello di riferimento, il farmacista può consegnare il farmaco disponibile, diversamente è tenuto a consegnare il farmaco prescritto. Purtroppo questa circolare è troppo spesso disattesa.

Quando l'ideologia mette il cappello alla scienza, può fare solo danno.

Si dirà che in Gran Bretagna il medico prescrive per principio attivo e il farmacista dispensa quel che vuole. È vero, ma si tace sul fatto che in quel paese il farmacista è un professionista che fa farmacovigilanza, ha una scheda paziente sulla quale annota il farmaco che ha venduto in precedenza e consegna tutte le volte quello della stessa marca. In questo contesto ben venga la prescrizione per principio attivo. 11) Diversi studiosi hanno sottolineato il fatto che, almeno per alcuni farmaci aventi **un indice terapeutico modesto**, l'intervallo convenzionale di bioequivalenza potrebbe essere troppo ampio e quindi inadeguato a garantire con sufficiente affidabilità che due prodotti bioequivalenti siano anche terapeuticamente equivalenti. E' possibile quindi affermare che la metodologia utilizzata attualmente negli studi di bioequivalenza, consente di stimare la "bioequivalenza media" e la "bioequivalenza di popolazione" ma non consente di valutare la "bioequivalenza individuale". In base a questa considerazione il medico e il paziente che utilizzino un farmaco "bioequivalente" possono aspettarsi un risultato terapeutico "mediamente equivalente" nella popolazione complessiva degli utilizzatori, ma non è possibile fornire informazioni circa la probabilità che la risposta del singolo paziente alle due formulazioni diverse (farmaco di riferimento e generico bioequivalente) sia la stessa. Il problema è particolarmente rilevante per i farmaci destinati ad uso continuativo e caratterizzati da un modesto indice terapeutico.

Pur rimanendo quindi valido genericamente, il concetto di sostituibilità tra il farmaco di riferimento e un farmaco generico bioequivalente è evidente come possa essere importante per il medico conoscere, per i singoli prodotti alternativi, il range di scostamento dei parametri di confronto onde poter eventualmente scegliere il prodotto che più si avvicina a quello di riferimento.

12) Il **problema degli eccipienti**. La normativa vigente, basata sul DL 323 del 1996 stabilisce che i generici debbano avere "la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche.". La normativa non prevede la composizione degli eccipienti. Gli eccipienti sono gli ingredienti "neutri" (farmacologicamente non attivi) di un farmaco. Essi vengono aggiunti per diversi motivi: rendere maneggevole un farmaco prescritto a dosi molto basse, sciogliere il principio attivo quando lo stesso deve essere somministrato per iniezione, migliorare il sapore per farmaci ad uso orale e così via.

Alcuni eccipienti possono interferire con la fase di assorbimento del farmaco, rallentandola (sostanze grasse o polimeri), accelerandola (ciclodestrine o salificazioni del principio attivo), inibendola nello stomaco e consentendola solo a livello intestinale (polimeri gastroresistenti). Di questi mezzi si avvale il formulatore per modificare la velocità di assorbimento e quindi in qualche misura la durata d'azione di un farmaco. I medicinali equivalenti non devono necessariamente contenere gli stessi eccipienti del medicinale originatore. Ciò che deve essere garantito è che il profilo di rilascio del principio attivo dall'originatore e dal medicinale equivalente sia il medesimo. Tale garanzia si ottiene tramite la dimostrazione della bioequivalenza. Indipendentemente dalla composizione in eccipienti, se il principio attivo è rilasciato alla stessa velocità e nella stessa quantità dal medicinale originatore e dal farmaco equivalente (ossia i due farmaci sono, appunto, bioequivalenti) anche l'azione terapeutica sarà la stessa. Tuttavia ci sono eccipienti, sia nei farmaci originatori che nei rispettivi medicinali equivalenti, che richiedono cautela nell'uso da parte di alcune particolari categorie di pazienti. La presenza di questi eccipienti in ciascun medicinale, indipendentemente dal fatto che si tratti di un farmaco originatore o di un equivalente, è segnalata nel foglio illustrativo con apposite avvertenze. L'elenco di questi eccipienti è stilato dalla commissione dell'Unione Europea ed è reperibile sul sito internet dell'agenzia regolatoria europea, al quale rimandiamo per approfondimenti: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/productinfo/3bc7a_200307en.

13) **Generici con indicazioni diverse: off-label sì, off-label no**

Le indicazioni terapeutiche sono identiche al medicinale originatore commercializzato nel Paese da cui parte la procedura di Mutuo Riconoscimento. In tale Paese il prodotto di marca potrebbe non avere tutte le indicazioni che un medicinale contenente lo stesso principio attivo ha in Italia, se l'autorizzazione del prodotto italiano è solo "nazionale". Quando la procedura del generico giunge in Italia è possibile quindi che le indicazioni proposte siano difformi, in genere più limitate, rispetto al corrispondente farmaco di marca presente in Italia.

Queste problematiche sono ben chiarite nella circolare formulata dall'AIFA (prot. STD4/191.P del 16.02.2011), in risposta ad un quesito della Regione Emilia Romagna sulla difformità di indicazione dei diversi medicinali contenenti clopidogrel.

La suddetta Nota riporta infatti che: "Il Plavix® e i suoi generici non sono un'eccezione in quanto la differenza delle indicazioni terapeutiche è piuttosto la norma nelle procedure europee diverse dalla centralizzata. In questo contesto è possibile **rassicurare tutti che la prescrizione di un medicinale al posto di un altro non costituisce una prescrizione off-label** perché la sostituibilità di un originatore (esempio Plavix®) con un suo generico si basa sulla documentazione di bioequivalenza e non sull'esecuzione di studi preclinici e clinici".

14) Qualche **confronto** potrà aiutare a capire il fenomeno. In Danimarca, i generici

costituiscono poco meno del 60% del mercato, in Germania il 50%, in Olanda poco meno del 40%.

Il mercato inglese si basa sulla prescrizione per principio attivo. Nel 2003 il 76% (~ 90% nel 2007) delle prescrizioni era sul principio attivo e il 55% (~60% nel 2007) delle corrispondenti dispensazioni era relativa al generico. I generici non hanno un prezzo di riferimento fisso, fintanto che il prezzo di vendita rimane sotto quello dell'originator. La sostituzione non è ammessa per legge.

I medici prescrittori hanno degli incentivi legati al rispetto dei budget stabiliti per la spesa farmaceutica.

I farmacisti ricevono profitti per oltre 500 milioni di £ annualmente solo dai prodotti generici. La Francia, apparentemente disallineata ha un mercato intorno al 10%, ma il costo dei farmaci di marca è decisamente più basso, anche perché tradizionalmente c'è stata una politica favorevole ai farmaci fotocopia, cioè prodotti ben poco differenti uno dall'altro ma la cui competizione abbassava il prezzo.

15) **Che cosa è il WTO?**

L'Organizzazione Mondiale del Commercio (WTO), è un'organizzazione internazionale creata allo scopo di supervisionare gli accordi commerciali e le regole sulla proprietà intellettuale (brevetti) tra gli stati membri.

Vi aderivano, a luglio del 2008, 153 Paesi a cui si aggiungono 30 Paesi osservatori, che rappresentano circa il 97% del commercio mondiale di beni e servizi.

Obiettivo generale del WTO è quello della abolizione o della riduzione delle barriere tariffarie al commercio internazionale, non solo per i beni commerciali, ma anche per i servizi e le proprietà intellettuali.

La durata dei brevetti dei farmaci e le regole attinenti a questo mercato del tutto particolare, sono normate da questo organismo internazionale ed ogni stato membro deve adeguare la propria legislazione, coerentemente con quanto stabilito da WTO.

Tanto per fare un esempio, dopo innumerevoli rinvii e colpi di scena nel 2003, i Paesi membri dell'Organizzazione mondiale del commercio hanno formalmente approvato a Ginevra l'accordo sui salvavita (per esempio contro Aids, malaria e tubercolosi).

Grazie a specifiche deroghe al diritto sui brevetti, sono state agevolate le importazioni da parte di quei paesi che sono privi di industrie nel settore di farmaci generici a buon mercato. I brevetti rispettano la caducità umana ed anche loro decadono dopo un congruo numero di anni. Com'è giusto che sia.

Immaginiamoci un mondo dove i frigoriferi, le lavastoviglie, i motori a scoppio, i telefoni, i cellulari, i treni sono monomarca, quella dell'inventore, magari di 100 anni fa. A noi non piace.

... Una considerazione e una domanda.

La **considerazione**: le norme e le regole sono le stesse in tutta Europa (ed anche in Canada ed USA), le aziende produttrici idem (la Teva o la Sandoz quando fanno la pasticchina, la fanno per tutti; la Teva è un multinazionale israeliana che produce oncologici per tutto il mondo, quando fa la compressina di citalopram non pensiamo che la faccia diversa per i medici italiani!)

La **domanda**: quale sarà allora - date le premesse - la causa dell'accanimento dei medici italiani contro i farmaci equivalenti?