

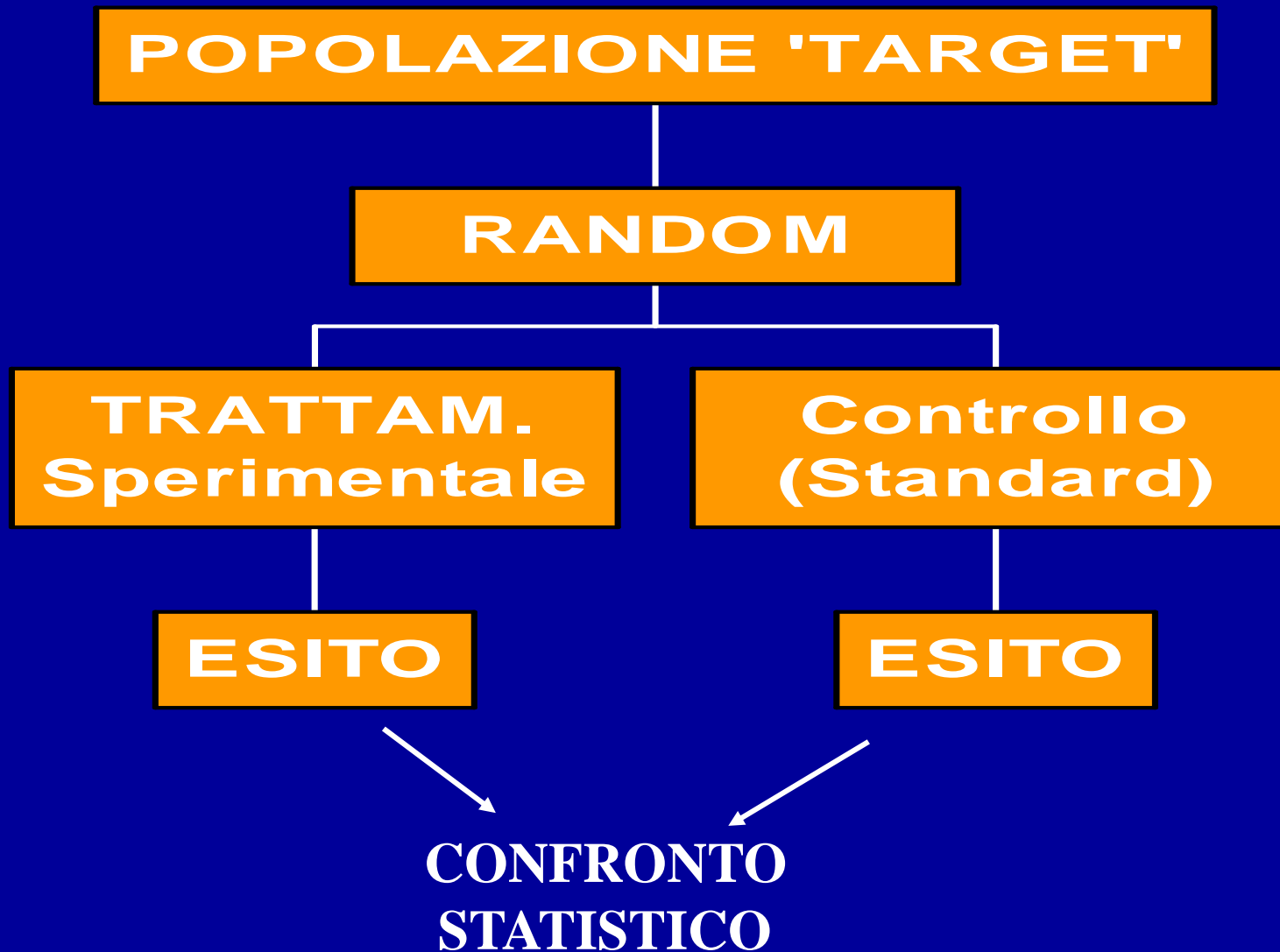
Studi di raffronto tra farmaco generico e farmaco di marca, metodologia e dati pubblicati

Paolo Bruzzi – Epidemiologia Clinica

IRCCS AUO San Martino – IST

Genova

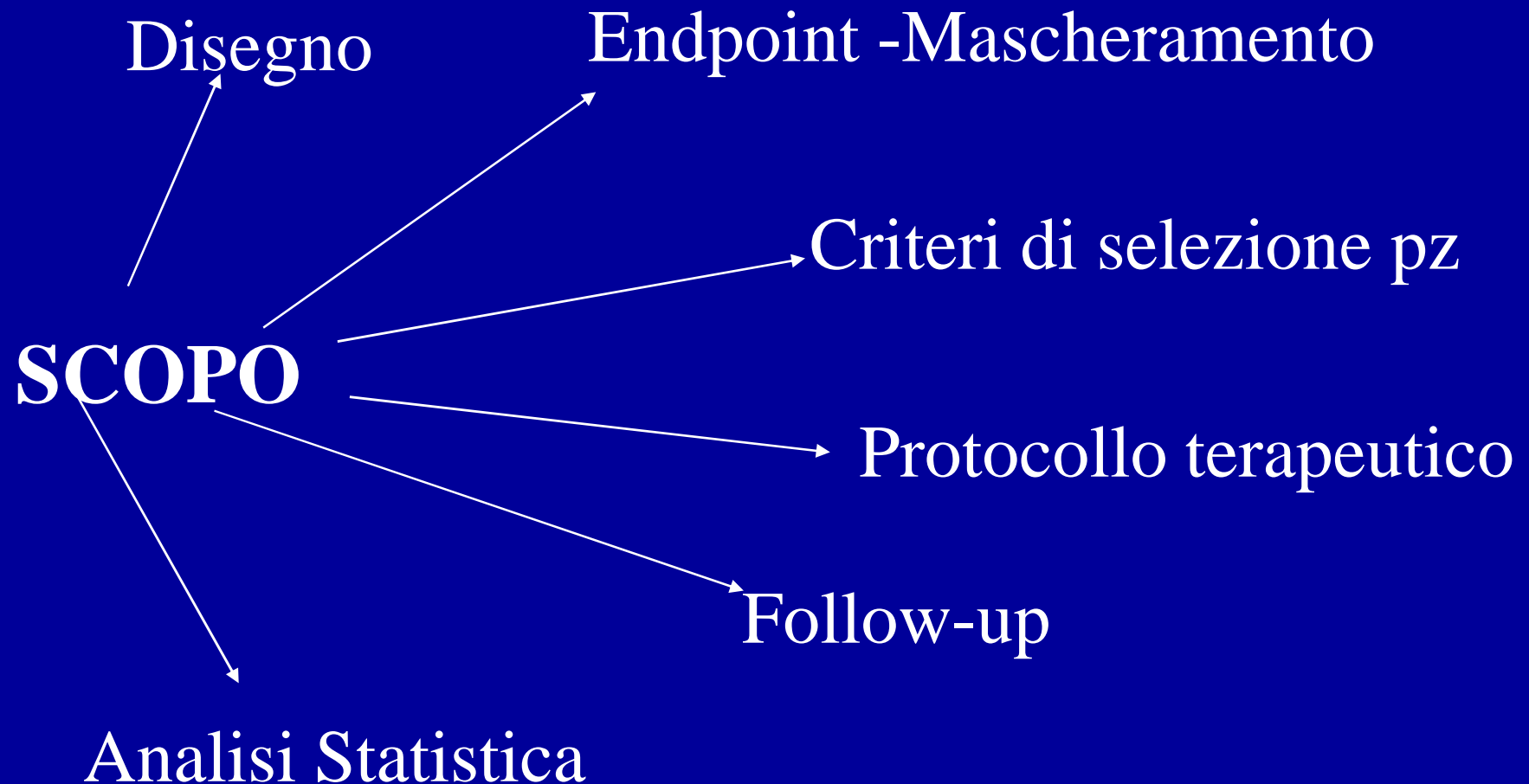
Studio Clinico Randomizzato



Sperimentazione Clinica Controllata (RCT):

- Identificazione univoca dello/gli scopo/i dello studio
- Assegnazione casuale e imprevedibile dei trattamenti
- Criteri di selezione espliciti
- Rilevazione coerente/unbiased dell'endpoint
- Piano statistico appropriato

L'aspetto piu' importante di uno studio e' il suo scopo primario



Disegni di Studio Corretti

Sperimentale+Stand. vs Standard

Sperimentale vs No Treatment

Sperimentale vs Standard

Scopo degli studi clinici sui farmaci equivalenti

Dimostrare che il farmaco ‘generico’ può essere utilizzato al posto del farmaco “brand”

Disegni di Studio Corretti Farmaci Equivalenti

~~Sperimentale+Standard vs Standard~~



Sperimentale vs No Treatment

Sperimentale vs Standard

Presupposti etici per una sperimentazione clinica

Quando esiste una terapia standard, un nuovo trattamento puo' essere sperimentato
CONTRO lo standard quando...

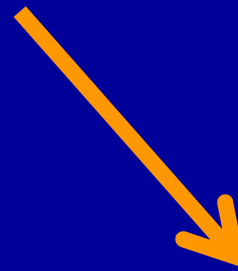
- a) Potrebbe essere piu' efficace dello standard
(studio di superiorita' contro standard)
- b) E' meno tossico/fastidioso/rischioso dello standard
(studio di non inferiorita' contro standard)

Studi su farmaci equivalenti

Random



(Farmaco standard)



Nuovo farmaco

Stessa efficacia?

Stessa tossicità?

Possibili benefici?

Dichiarazione di Helsinki

4. ... "Un medico dovrebbe agire nel miglior interesse del paziente quando provvede alla sua assistenza".

6. Nella ricerca medica che coinvolge soggetti umani, il benessere del singolo soggetto dovrebbe avere la precedenza su tutti gli altri interessi.

Quesito

Accettereste di provare sulla vostra macchina un nuovo tipo di freni (sperimentale) per i quali lo stesso produttore non ipotizza alcun vantaggio su quelli tradizionali?

Studi su farmaci equivalenti

1. Problemi etici

Scopo degli studi clinici sui farmaci equivalenti

Dimostrare che il farmaco ‘generico’ puo’ essere utilizzato al posto del farmaco “brand”

Requisito: Il farmaco generico “e’ eguale” al brand

Eguale?

- Eguaglianza (Identita'): impossibile da dimostrare

Esempio: Due persone hanno la stessa identica altezza?

In cm, mm, micron, etc.?

Eguale? No, equivalente!

- Eguaglianza (Identita')
- Equivalenza = ne' troppo peggio ne' troppo meglio: Es. Due persone hanno un'altezza equivalente (=differenza < 1cm)
 - Farmacologica: Necessaria per l'utilizzo clinico di un farmaco

Eguale? No, equivalente!

- Eguaglianza (Identita')
- Equivalenza = ne' troppo peggio ne' troppo meglio: Es. Due persone hanno un'altezza equivalente (=differenza < 1cm)
 - *Farmacologica*
 - Clinica: Raramente necessaria per l'utilizzo clinico di un farmaco

Equivalenza vs Non-inferiorita'

- Eguaglianza (Identita')
- Equivalenza
- Non-inferiorita' = non troppo peggio: piu' facile da dimostrare

Esempio: Giovanni non e' piu' basso di Mario (di > 1 cm): o e' eguale (differenza < 1 cm), oppure e' piu' alto

Studi sui farmaci equivalenti

- Equivalenza (farmacologica)
- Non-inferiorita' (clinica)

Studi di non-inferiorita'

- Definizione
- 'Ipotesi nulla'
- Contesto di utilizzo
- Interpretazione dei risultati
- Limiti e problemi

Studi di non-inferiorita'

Definizione

Studi finalizzati a rifiutare l'ipotesi che il trattamento sperimentale sia 'meno efficace' dello standard

Test di ipotesi

- Eguaglianza: Non e' dimostrabile, ma e' possibile rifiutarla (probabilisticamente)

Esempio: Non posso mai dimostrare che due persone hanno la stessa identica altezza, mentre spesso posso dimostrare che NON HANNO la stessa altezza

Test di ipotesi nei RCT

- Ipotesi Nulla (Eguaglianza): I due trattamenti a confronto hanno un effetto identico sull'endpoint principale

Test: Le differenze osservate nel trial sono probabili se e' vera l'ipotesi nulla (identica efficacia)?

Test di ipotesi nei RCT

- Differenza troppo grande per essere dovuta al caso se fosse vera l'Ipotesi Nulla: concludo che i due trattamenti non hanno un effetto identico
- Differenza che si puo' verificare con una certa frequenza anche se i due trattamenti sono identici: non rifiuto l'ipotesi nulla

Test di ipotesi nello studio di non-inferiorita'

- Ipotesi Nulla:

Il trattamento sperimentale e' MENO efficace dello standard

Scopo dello studio e' rifiutare l'ipotesi nulla

Meno Efficace?

Minima differenza in efficacia che riveste un interesse clinico

- Arbitraria
- Esplicita
- Giustificata

Minima differenza in efficacia che riveste un interesse clinico

Sopravvivenza Mediana

T. Standard: 365 gg

Lo studio e' finalizzato a rifiutare l'ipotesi
che il trattamento sperimentale sia associato
ad una sopravvivenza mediana di:

- 360 gg ?
- 180 gg ?
- 325 gg ?

Minima differenza in efficacia che riveste un interesse clinico

Sopravvivenza Mediana:

Standard: 365 gg

Experimental 1: 360 gg

Experimental 2: 300 gg

Experimental 3: 240 gg

Minima differenza in efficacia che riveste un interesse clinico

Sopravvivenza Mediana:

Standard: 365 gg

Experimental 1: 360 gg

Experimental 2: 300 gg

Experimental 3: 240 gg

Supportive Care: 240 gg

Contesto di utilizzo

1. Il trattamento sperimentale e' associato a benefici per il paziente (tossicita', rischi, disagi, mutilazioni)
2. Potra' quindi essere utilizzato nella pratica clinica se non e' 'troppo inferiore' allo standard
3. Troppo inferiore? Dipende dai benefici!

Esempio

- Paziente < 40 aa con B.C. operabile (1988)

Proabilita' di guarigione: 60%

Esempio

- Paziente < 40 aa con B.C. operabile

Proabilita' di guarigione: 60%

- Terapia Standard: Mastectomia/Dissezione ascellare + RTX + CT (Menopausa precoce, rischio di leucemie/cardiopatie)

Esempio

- Paziente < 40 aa con B.C. operabile

Proabilita' di guarigione: 60%

- Terapia Standard: Mastectomia/Dissezione ascellare + RTX + CT (Menopausa precoce, rischio di leucemie/cardiopatie)
- T. Sperimentali
 - Quadrantectomia (benef. psicologici)

Esempio

- Paziente < 40 aa con B.C. operabile

Proabilita' di guarigione: 60%

- Terapia Standard: Mastectomia/Dissezione ascellare + RTX + CT (Menopausa precoce, rischio di leucemie/cardiopatie)
- T. Sperimentali
 - Quadrantectomia (benef. psicologici)
 - Linfonodo sentinella (benef. funzionali)

Esempio

- Paziente < 40 aa con B.C. operabile

Proabilita' di guarigione: 60%

- Terapia Standard: Mastectomia/Dissezione ascellare + RTX + CT (Menopausa precoce, rischio di leucemie/cardiopatie)
- T. Sperimentali
 - Quadrantectomia (benef. psicologici)
 - Linfonodo sentinella (benef. funzionali)
 - RTX intraoperatoria (meno disagio)

Esempio

- Paziente < 40 aa con B.C. operabile

Proabilita' di guarigione: 60%

- Terapia Standard: Mastectomia/Dissezione ascellare + RTX + CT (Menopausa precoce, rischio di leucemie/cardiopatie)
- T. Sperimentali
 - Quadrantectomia (benef. psicologici)
 - Linfonodo sentinella (benef. funzionali)
 - RTX intraoperatoria (meno disagio)
 - No chemioterapia (no rischi/effetti secondari)

Differenza minima di interesse clinico: Quanto siamo disposti a perdere?

- Quadrantectomia (benef. psicologici)

Dipende dal soggetto

Differenza minima di interesse clinico: Quanto siamo disposti a perdere?

- Quadrantectomia (benef. psicologici)

Dipende dal soggetto

- Linfonodo sentinella (benef. funzionali)

Poco

Differenza minima di interesse clinico: Quanto siamo disposti a perdere?

- Quadrantectomia (benef. psicologici)

Dipende dal soggetto

- Linfonodo sentinella (benef. funzionali)

Poco

- RTX intraoperatoria (meno disagio)

Pochissimo

Differenza minima di interesse clinico: Quanto siamo disposti a perdere?

- Quadrantectomia (benef. psicologici)

Dipende dal soggetto

- Linfonodo sentinella (benef. funzionali)

Poco

- RTX intraoperatoria (meno disagio)

Pochissimo

- No chemioterapia (no rischi/effetti secondari)

Molto

Test di ipotesi negli studi di non inferiorità

- P = probabilità di osservare una differenza così piccola (o favore del Exp. T.) se è vera l'ipotesi nulla (differenza clinicamente rilevante)
- Se la p è bassa (significativa) rifiuto l'ipotesi nulla che la differenza sia clinicamente rilevante

Interpretazioni del test di significativita' negli studi di non inferiorita'

- $P < 0.05$ = Rifiuto l'ipotesi che i trattamenti abbiano la differenza di efficacia prefissata
- $P > 0.05$ Non posso escludere l'ipotesi che l'efficacia sia diversa

Interpretazioni del test di significativita' negli studi di non inferiorita'

Quindi:

-P significativa: Rifiuto l'ipotesi nulla e considero il tratt. sperimentale 'non inferiore' allo standard (al livello prefissato)

- $P > 0.05$: Non posso rifiutare l'ipotesi nulla e continuo a ritenere il tratt. sperimentale inferiore allo standard

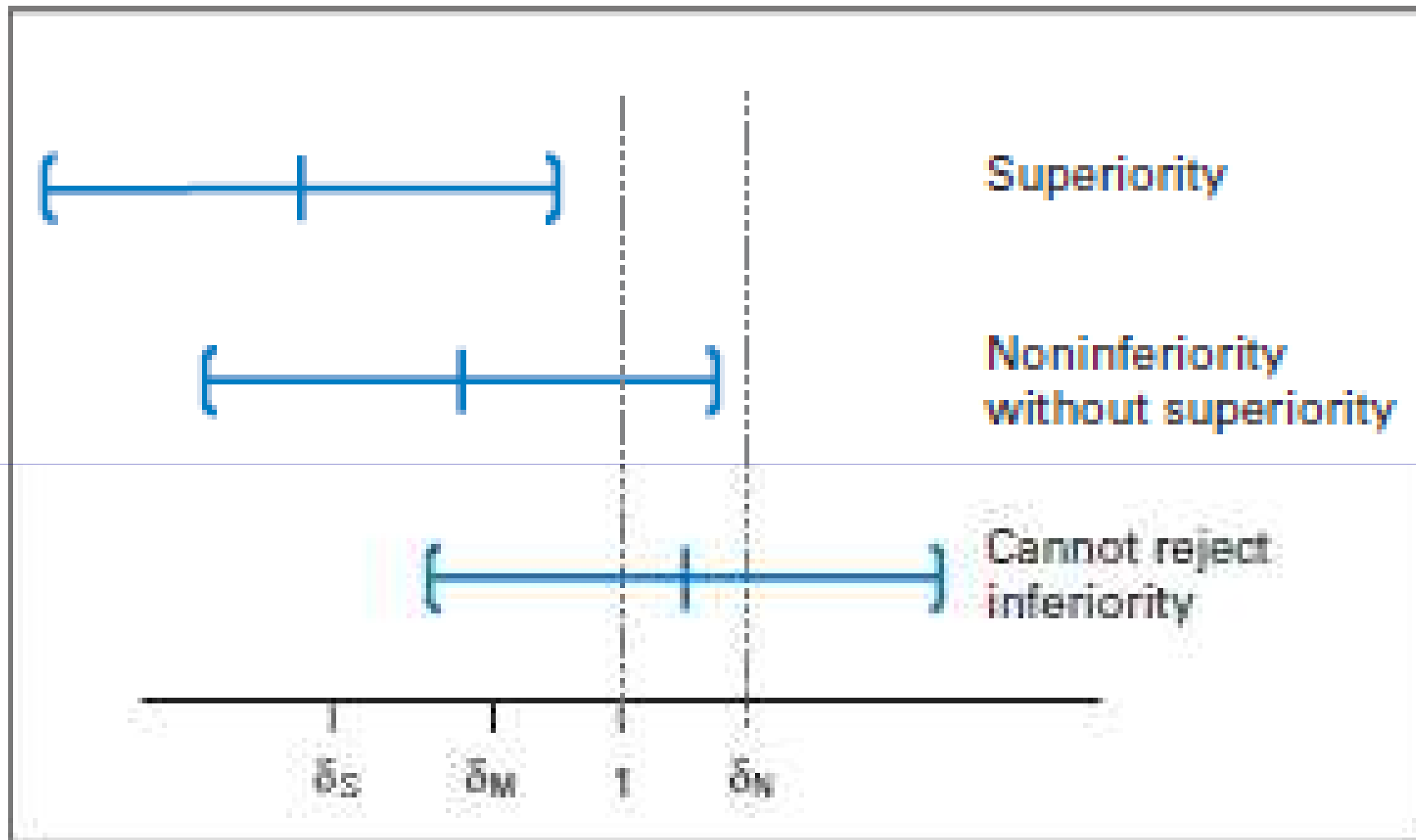


Fig 2. Examples of CIs (and inferences) from a study testing both noninferiority and superiority.

Potenza negli studi di non-inferiorita'

Probabilita' di rifiutare l'ipotesi nulla
(differenza prefissata) se e' vera
l'ipotesi alternativa (eguaglianza?)

Potenza negli studi di non-inferiorita'

N.B. Non e' vero che gli studi di non-inferiorita' richiedono piu' pazienti

Dipende dalla differenza ritenuta di interesse clinico (margine di non-inferiorita')

- Elevata: Pochi pazienti
- Modesta: Molti pazienti

Exp +++

Efficacia

Exp=ST

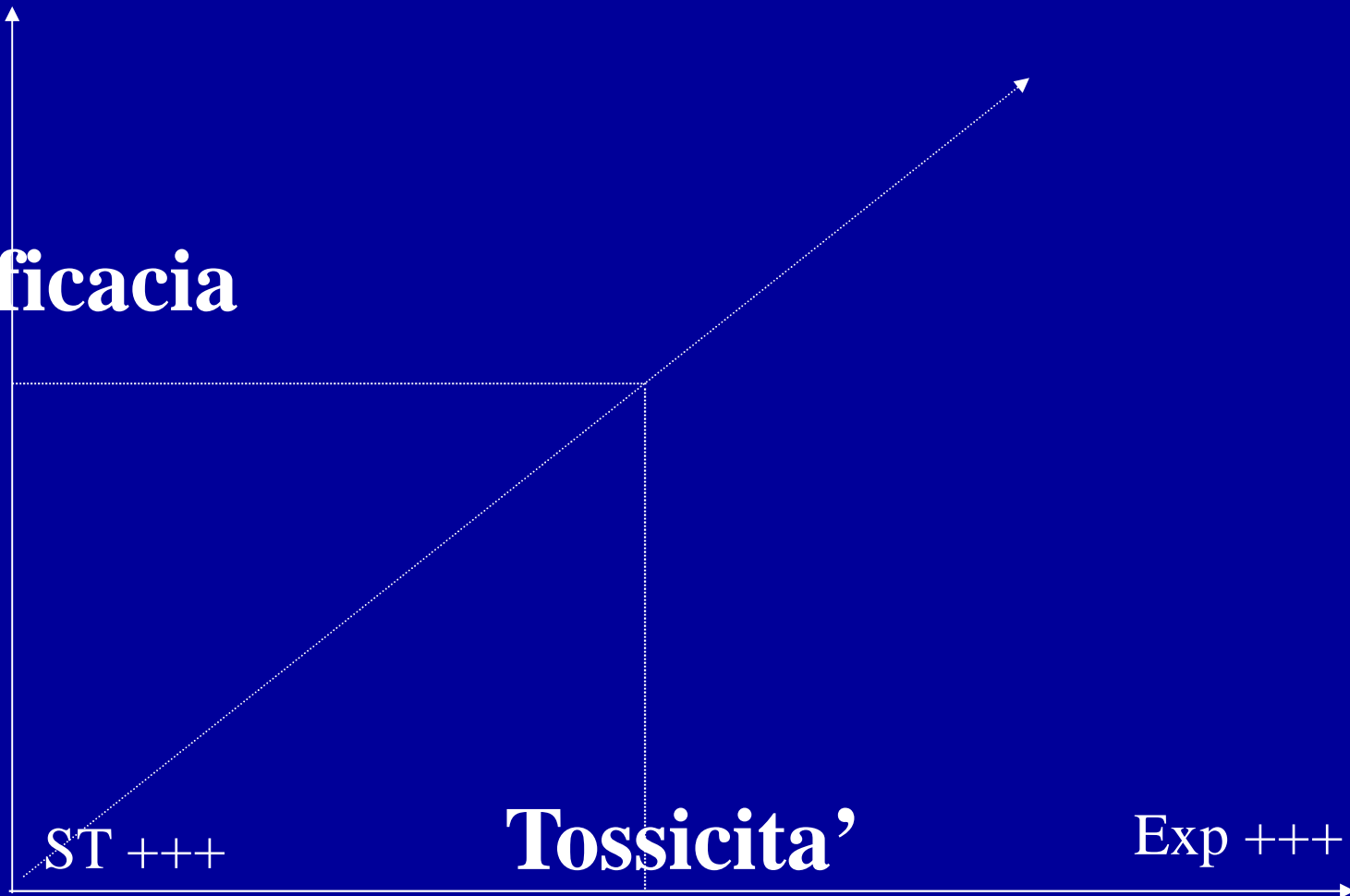
ST +++

ST +++

Tossicità'

Exp +++

Exp=ST



Exp +++

Efficacia

Exp=ST

ST +++

ST +++

Tossicita'

Exp +++

Exp=ST



Exp +++

Efficacia

Exp=ST

ST +++

ST +++

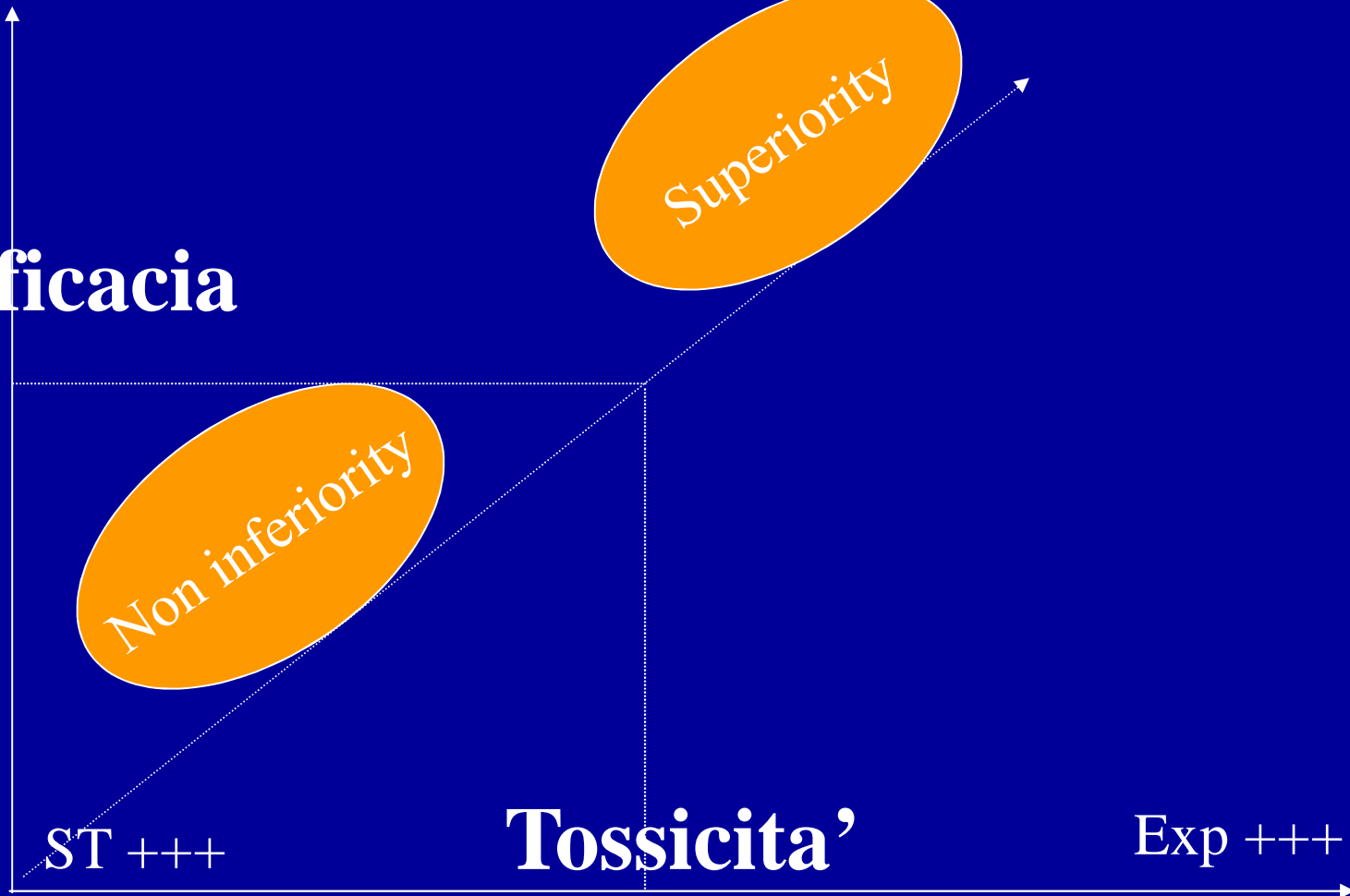
Tossicita'

Exp +++

Exp=ST

Non inferiority

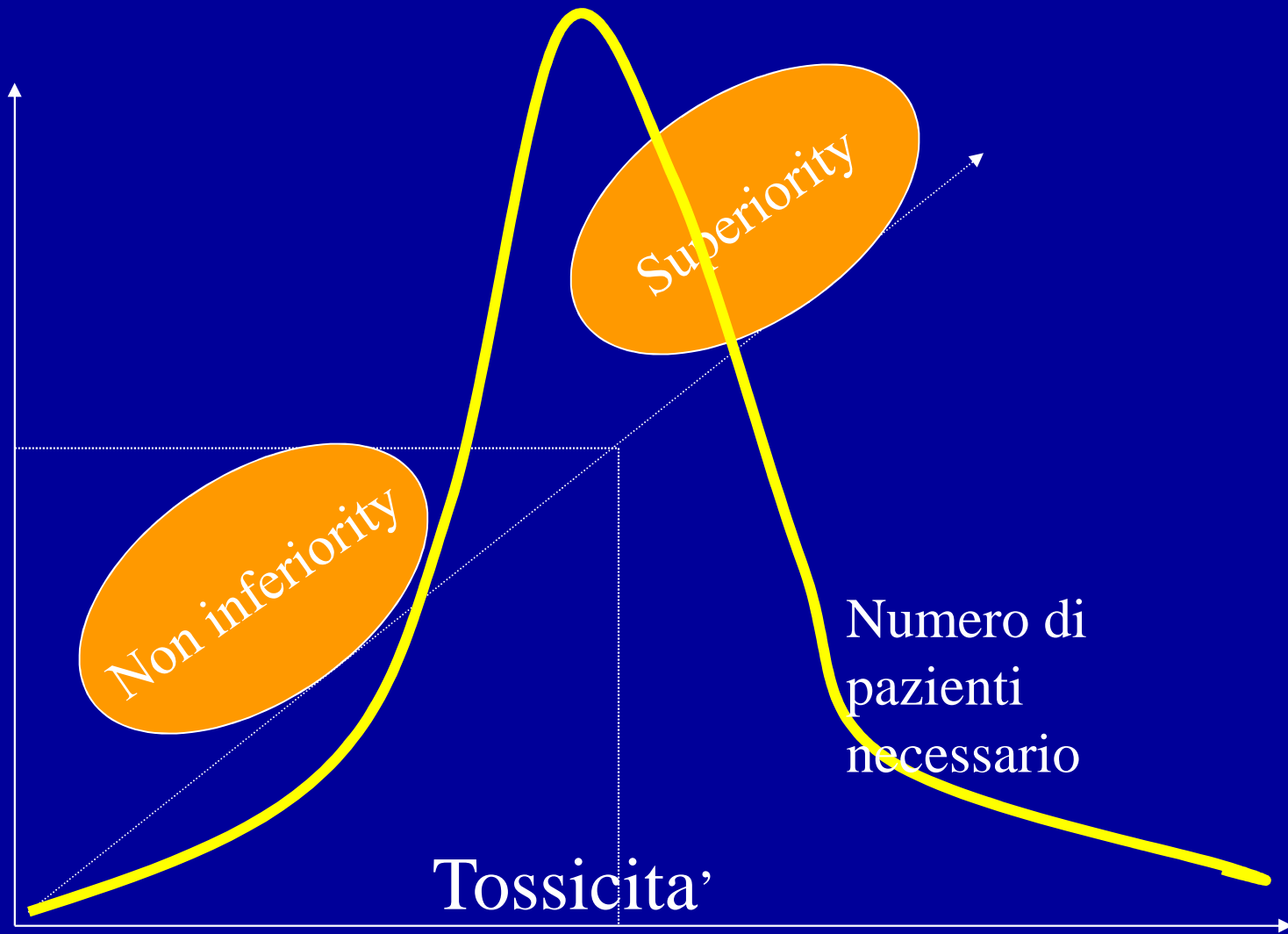
Superiority



Exp +++

Efficacia

ST +++



ST +++

Tossicità'

Exp +++

Numero di
pazienti
necessario

Non inferiority

Superiority

Differenza minima di interesse clinico: Quanto siamo disposti a perdere con un farmaco equivalente?

Benefici x il paziente: 0

Differenza minima di interesse clinico? 0

Dimensioni dello studio: Infinite

Exp +++

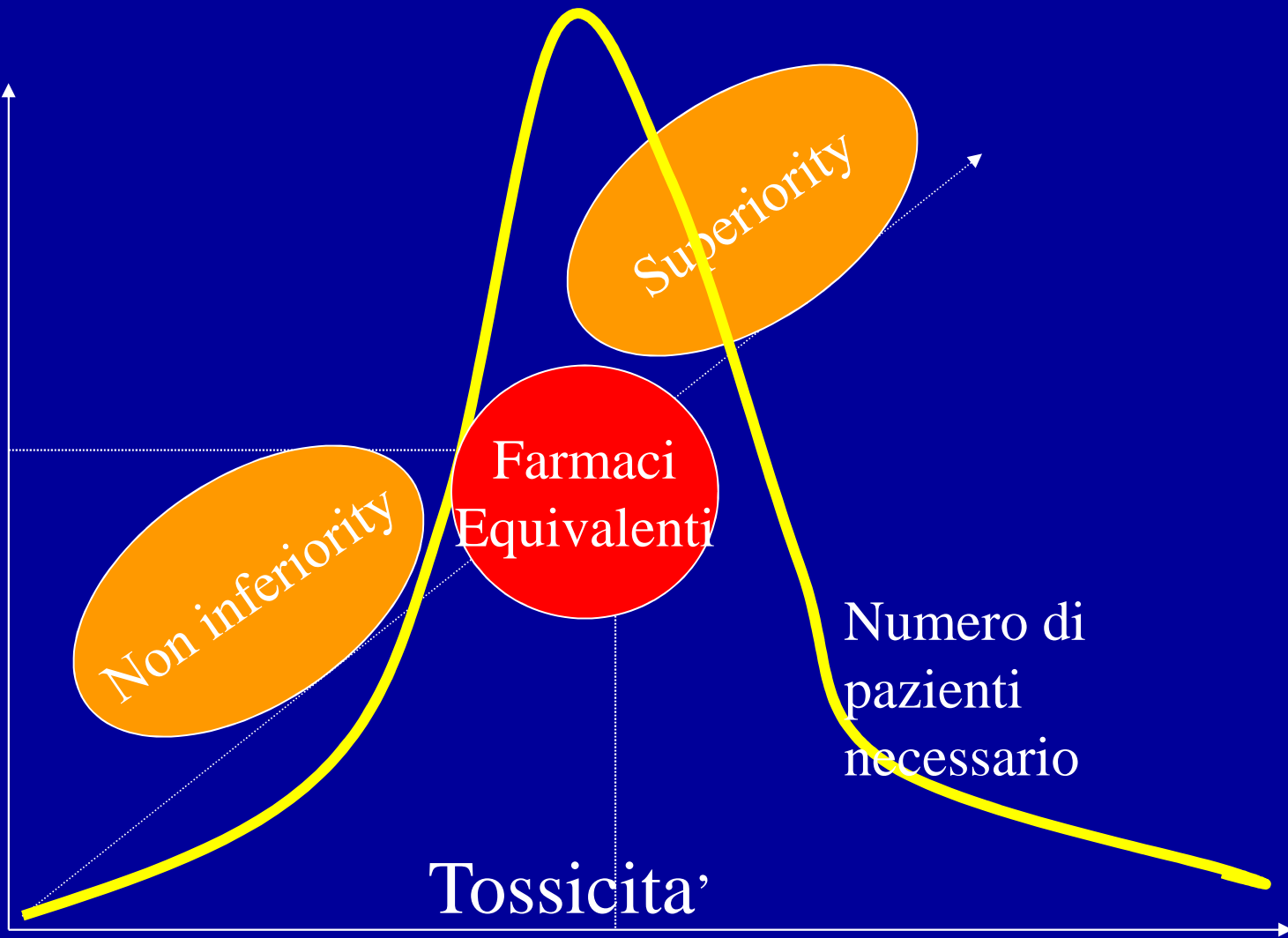
Efficacia

ST +++

ST +++

Tossicità

Exp +++



Non inferiority

Farmaci Equivalenti

Superiority

Numero di pazienti necessario

Studi di non-inferiorita' su farmaci equivalenti

1. Problemi etici

Uno studio di non inferiorita' e' giustificabile eticamente solo se il trattamento sperimentale offre dei vantaggi ai pazienti randomizzati

Studi di non-inferiorita' su farmaci equivalenti

1. Problemi etici

2. Problemi statistici

Uno studio di non inferiorita'
richiederebbe un numero infinito di
pazienti

Studi di non-inferiorita'

Endpoint clinici?

- Sopravvivenza
- Incidenza di eventi avversi (infarti, morti, ospedalizzazioni, peggioramenti, etc.)

Necessita' di follow-up prolungati

Studi di non inferiorita' su farmaci equivalenti

1. Problemi etici
2. Problemi statistici
3. Problemi economici

Quale sponsor e' disponibile a finanziare grandi studi della durata di anni su farmaci generici?

Studi di non-inferiorita'

- Strumento valido per specifiche problematiche di ricerca
- Richiedono un disegno molto accurato
- **Inadatti per la valutazione di farmaci “equivalenti”**

Soluzioni?

- Studi di farmacocinetica-farmacodinamica
- Studi di equiattivita'

Studi Farmacologici

- Attualmente la soluzione piu' diffusa
- Si cerca di dimostrare 'equivalenza' nella biodisponibilita' del principio attivo
- Parametri: Massima concentr., Tempo alla max. concentr., AUC, etc.
- Bioequivalenza: +/- 20% nei parametri rispetto al brand

Studi Farmacologici

Vantaggi

- Volontari sani (minori problemi etici)
- Piccole dimensioni (poche decine di pazienti)
- Breve durata (Poche somministrazioni)

Studi Farmacologici di equivalenza

- Bioequivalenza = $\pm 20\%$? (range 40%)
- Preoccupazione per i farmaci con indice terapeutico ristretto
 - Antiepilettici
 - Immunosoppressori
 - Anticoagulanti
 - Antiaritmici (digoxina, amiodarone)

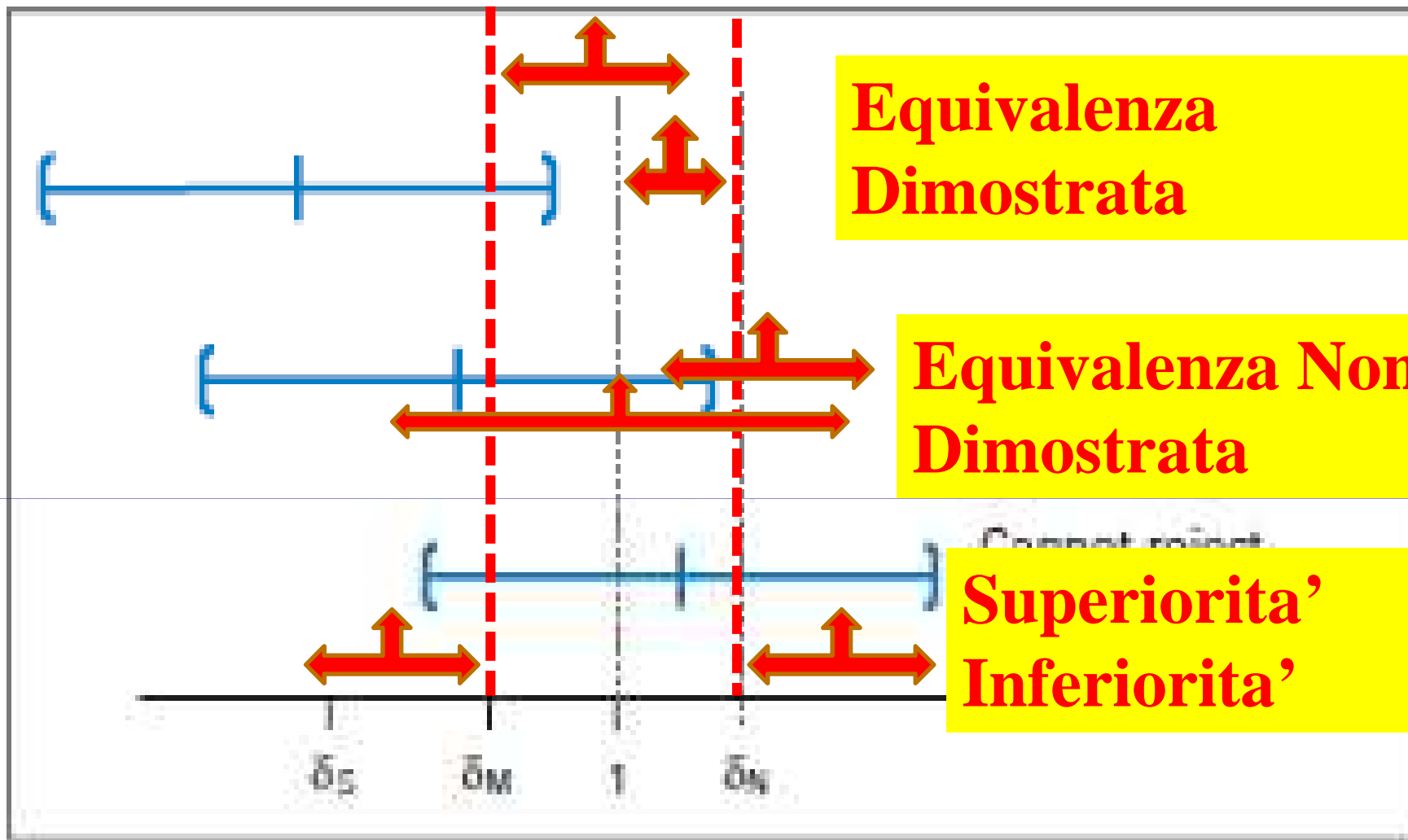


Fig 2. Examples of CIs (and inferences) from a study testing both noninferiority and superiority.

Davit BM, et al. 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.

Review of bioequivalence studies conducted between 1996 and 2007, the FDA found that the average difference in pharmacodynamics between generic and brand-name products was about 4%; in nearly 98% of the studies reviewed, the properties of generic products differed from those of the brand-name product by less than 10%

Studi di equiattivita'

- Effetto equivalente su parametri di attivita' (es. attivita' anti-ipertensiva)
- Minore durata
- Minori dimensioni?
- Indicatori di attivita'?
- Problemi etici? (malati)

Clinical Equivalence of Generic and Brand-
Name Drugs Used in Cardiovascular Disease:
A Systematic Review and Meta-analysis
AS Kesselheim *JAMA*. 2008 Dec 3;

- Objectives—To summarize clinical evidence comparing generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease .
- Data Sources—Systematic searches of peer-reviewed publications in MEDLINE, EMBASE, and International Pharmaceutical Abstracts from January 1984 to August 2008.

- Study Selection—Studies compared generic and brand-name cardiovascular drugs using clinical efficacy and safety end points.
- We identified 47 articles covering 9 subclasses of cardiovascular medications, of which 38 (81%) were (RCTs)
- Endpoints: Vari (clinici/laboratorio)
- Qualita': medio/scarsa

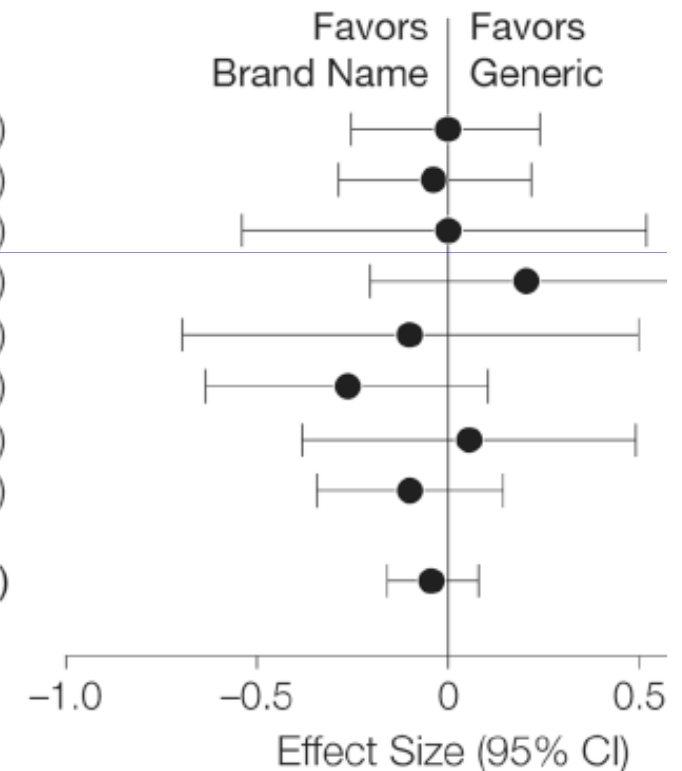
Clinical equivalence was noted in

- 7 of 7 RCTs (100%) of β -blockers
- 10 of 11 RCTs (91%) of diuretics,
- 5 of 7 RCTs (71%) of calcium channel blockers,
- 13 of 13 RCTs (100%) of antiplatelets, statins, ACE-I, α -blockers, class 1 antiarrhythmic, and warfarin

TOTALE : 35/38 (92%)

Effect Size

Drug Class	No.		Effect Size (95% CI)
	Studies	Subjects	
β -Blockers	6	135	0.00 (-0.24 to 0.25)
Diuretics	10	135	-0.03 (-0.28 to 0.22)
Calcium channel blockers	4	242	0.00 (-0.53 to 0.53)
Antiplatelet agents	2	50	0.21 (-0.19 to 0.61)
ACE inhibitors	1	23	-0.09 (-0.68 to 0.50)
Statins	2	71	-0.25 (-0.62 to 0.12)
α -Blockers	1	43	0.06 (-0.37 to 0.50)
Warfarin	4	138	-0.09 (-0.33 to 0.15)
Overall	30	837	-0.03 (-0.15 to 0.08)



Conclusioni (1)

- Lo studio di non inferiorità “classico” con endpoints di efficacia non è uno strumento idoneo per valutare l’opportunità di introdurre in clinica farmaci “equivalenti”
 - Dimensioni eccessive
 - Eccessiva durata (in certe patologie)
 - Scarsa “Flessibilità”
 - Rischio elevato di rigettare farmaci efficaci

Conclusioni (2)

L'introduzione di questi farmaci nella pratica clinica deve basarsi principalmente su studi farmacologici di equivalenza (farmacocinetica, biodisponibilità) e, raramente, su studi clinici comparativi di non inferiorità che utilizzino endpoints di attività

Equiattivo \approx Equiefficace

Conclusioni (3)

La metodologia degli studi necessari per l'introduzione di questi farmaci nella pratica clinica non e' ancora pienamente definita