



# **FARMACO DI MARCA O EQUIVALENTE?** **Qualità, efficacia e responsabilità** **nell'attività prescrittiva**

**Caratteristiche delle preparazioni farmaceutiche degli  
equivalenti: aspetti farmacologici e legislativi  
internazionali e nazionali**



**Francesca Mattioli**  
**Università degli Studi di Genova**

**9 febbraio 2013**

## ***Cosa si intende per farmaco equivalente?***

### **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

#### *Art. 10. Domande semplificate di AIC per i medicinali generici*

**5.** Ai fini del presente articolo si intende per:

.....

**b) medicinale generico:** un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità. 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, nè delle proprietà relative alla sicurezza, nè di quelle relative all'efficacia. Agli effetti della presente lettera, le varie forme farmaceutiche orali a rilascio immediato sono considerate una stessa forma farmaceutica. .... Il medicinale generico **è definito equivalente** ai sensi dell'articolo 1-bis del decreto-legge 27 maggio 2005, n. 87, convertito, con modificazioni, dalla legge 26 luglio 2005, n. 149.

## ***Cosa si intende per farmaco equivalente?***

### **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

*Art. 10. Domande semplificate di AIC per i medicinali generici*

**1.** ..... il richiedente **non è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche** se può dimostrare che il medicinale è un medicinale generico di un medicinale di riferimento che è autorizzato o è stato autorizzato

## ***Cosa si intende per farmaco equivalente?***

### **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

#### *Art. 10. Domande semplificate di AIC per i medicinali generici*

**6.** Se il medicinale non rientra nella definizione di medicinale generico di cui al comma 5, lettera *b*), o se non è possibile dimostrare la bioequivalenza con studi di biodisponibilità, oppure in caso di cambiamenti della o delle sostanze attive, delle indicazioni terapeutiche, del dosaggio, della forma farmaceutica o della via di somministrazione rispetto a quelli del medicinale di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche appropriate.

## ***Cosa si intende per farmaco equivalente?***

Un farmaco equivalente (*ex generico*) è un farmaco che ha lo stesso:

- ✓ *principio attivo* (ossia la sostanza che svolge l'azione farmacologica)
- ✓ *dosaggio*
- ✓ *forma farmaceutica* (ad es. compresse o fiale)
- ✓ *via di somministrazione*
- ✓ *bioequivalenza* (stesso effetto a parità di dose)
- ✓ *indicazione terapeutica* del farmaco corrispondente già in commercio

e quindi:

**identico effetto sull'organismo e stesse garanzie di qualità**

## ***Quali sono le differenze rispetto ai «farmaci di marca»?***

I farmaci equivalenti si distinguono dagli altri perché:

- ❖ Sono privi di nome commerciale ma contraddistinti unicamente dal nome del principio attivo (*Denominazione Comune Internazionale, DCI*) ed, eventualmente, dal nome commerciale della ditta produttrice
- ❖ Contengono un principio attivo non più coperto da brevetto
- ❖ Costano meno rispetto ai farmaci equivalenti non generici

## Definizioni....

- Due prodotti sono **equivalenti farmaceutici** se contengono la stessa quantità di principio attivo, hanno la stessa forma farmaceutica (anche con eccipienti diversi), posseggono standard di qualità identici o comparabili e sono somministrati attraverso la stessa via di somministrazione
- L'equivalenza farmaceutica non implica la stessa **equivalenza terapeutica** in quanto differenze negli eccipienti e/o nel processo di fabbricazione possono portare a differenti «performance» del prodotto



la forma farmaceutica condiziona la **biodisponibilità** del farmaco in quanto regola la velocità con la quale il principio attivo entra in circolo e la quantità di esso che viene resa disponibile per suscitare l'effetto terapeutico

- Due prodotti si definiscono **bioequivalenti** quando i profili di concentrazione-tempo, conseguenti alla stessa dose somministrata, sono così simili che è improbabile che producano differenze rilevanti negli effetti terapeutici e/o avversi.

## BIOEQUIVALENZA

*Il farmaco equivalente, proprio perché «copia» un altro farmaco (originator), deve dimostrare solo la bioequivalenza rispetto ad una specialità medicinale già autorizzata, con la stessa composizione qualitativa dei principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche*

*L'azienda farmaceutica che intende produrlo e commercializzarlo, pertanto, non dovendo sostenere le spese per la ricerca, potrà farlo a patto di venderlo ad un **prezzo inferiore** almeno del 20% rispetto al prezzo del prodotto di riferimento.*

Sono in commercio:

- Farmaci equivalenti da banco (OTC)
- Farmaci equivalenti acquistabili solo dietro prescrizione medica



## **STUDI DI BIOEQUIVALENZA**

La **bioequivalenza** deve essere documentata per mezzo di studi appropriati, presentati all'autorità regolatoria ai fini dell'autorizzazione all'immissione al commercio (AIC)

Gli studi di bioequivalenza **non utilizzano** parametri clinici di efficacia, bensì si limitano a confrontare la biodisponibilità sistemica di due prodotti

I test di bioequivalenza sono basati sul **confronto statistico** di parametri farmacocinetici che caratterizzano la biodisponibilità dei due prodotti: generalmente vengono utilizzati AUC, C<sub>max</sub> e T<sub>max</sub>

Un farmaco "bioequivalente" può dare un **risultato terapeutico "mediamente equivalente"** nella popolazione complessiva degli utilizzatori

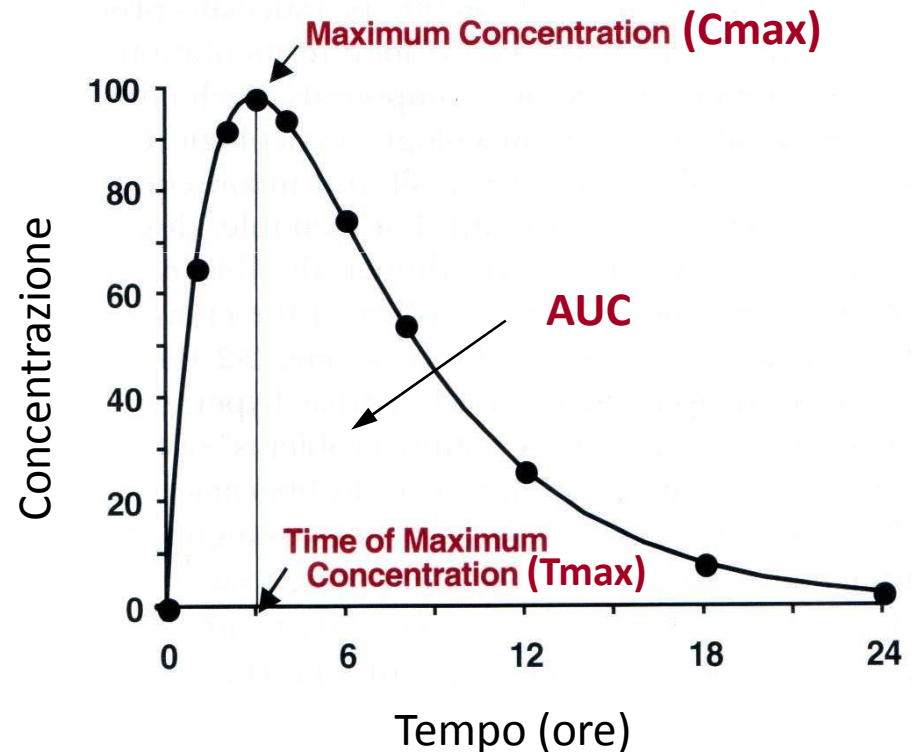
## Curva delle concentrazioni

plasmatiche **in funzione del tempo**, in cui sono indicati i principali parametri di farmacocinetica utilizzati per determinare la biodisponibilità di un generico rispetto al farmaco di riferimento: AUC, Cmax e T max.

**Cmax** = massima  
concentrazione plasmatica

**Tmax** = tempo richiesto per il  
raggiungimento della  
massima concentrazione  
plasmatica

**AUC** = Area Sotto la Curva  
della concentrazione  
plasmatica rispetto al tempo



## **Studi di bioequivalenza**

- *Arruolamento di circa 15-20 volontari sani (non meno di **12** secondo le «GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE» CHMP- EMA, 20 Gennaio 2010; **24-36** secondo Orange Book, 32° Ed. 2012 - FDA)*
- *Assunzione in tempi diversi ben distanziati di una dose singola di entrambi i farmaci (originator e generico) - Studio randomizzato, cross-over*
- *Determinazione, per ogni soggetto, dei valori farmacocinetici richiesti (C<sub>max</sub>, AUC, raramente T<sub>max</sub>)*
- *per ogni soggetto, rapporto tra i valori ottenuti dopo la somministrazione dei due farmaci*
- *Media dei rapporti singoli ed ottenimento di un rapporto medio*

## **BIOEQUIVALENZA**

*Con un sostanziale accordo internazionale, si è individuato l'**intervallo accettabile** di bioequivalenza adeguato a confrontare la biodisponibilità del prodotto generico con quella del prodotto originator. Si stabilisce che gli intervalli di confidenza al 90% (IC 90) dei rapporti della **media** delle AUC e delle Cmax del **generico** e del **originator** rientrino nel limite prefissato del +/- 20%, che equivale ad un limite da 0,8 -1,25 in scala logaritmica.*

*L'intervallo 0.8 - 1.25 è **simmetrico** :*

*Biodisponibilità del generico non inferiore al 20% rispetto all'originator*

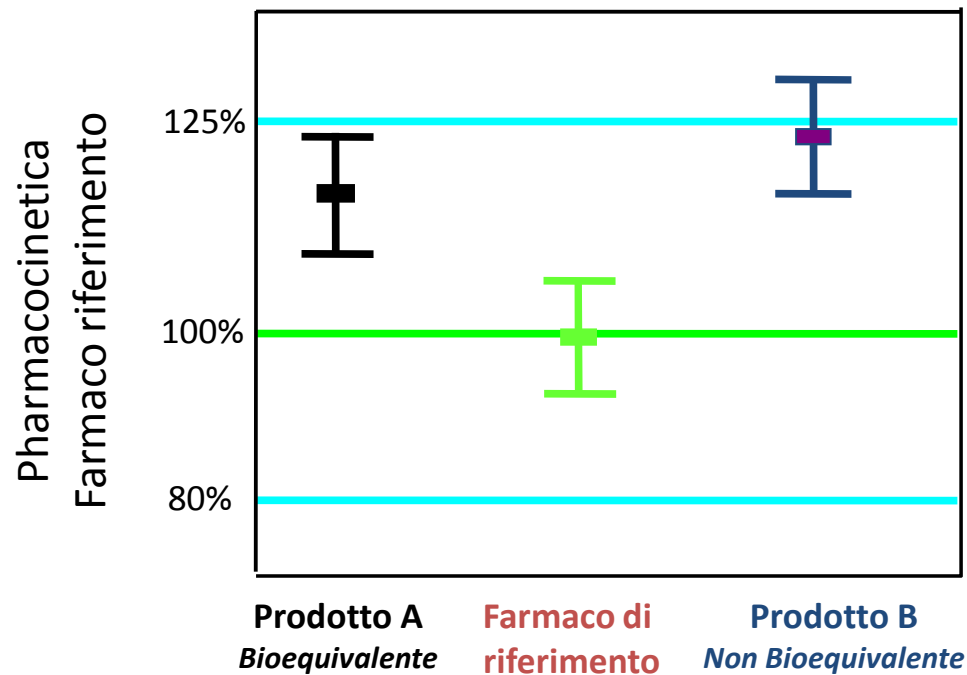
***rapporto generico/originatore** =  $80/100 = 0.8$*

*Biodisponibilità del originator non inferiore al 20% rispetto al generico*

***rapporto generico/originatore** =  $100/80 = 1.25$*

*L'intervallo 0,8 -1,25, esprime la variabilità della risposta farmacocinetica che è caratteristica intrinseca del farmaco, normalmente simile tra generico e Originator*

## Requisiti di bioequivalenza della FDA



- Il Prodotto A è bioequivalente al farmaco di riferimento; 90% CI della AUC cade tra 80% - 125% del farmaco di riferimento
- Il Prodotto B non è bioequivalente al farmaco di riferimento; 90% CI della AUC cade fuori 80% -125% del farmaco di riferimento

## *Parametri di farmacocinetica*

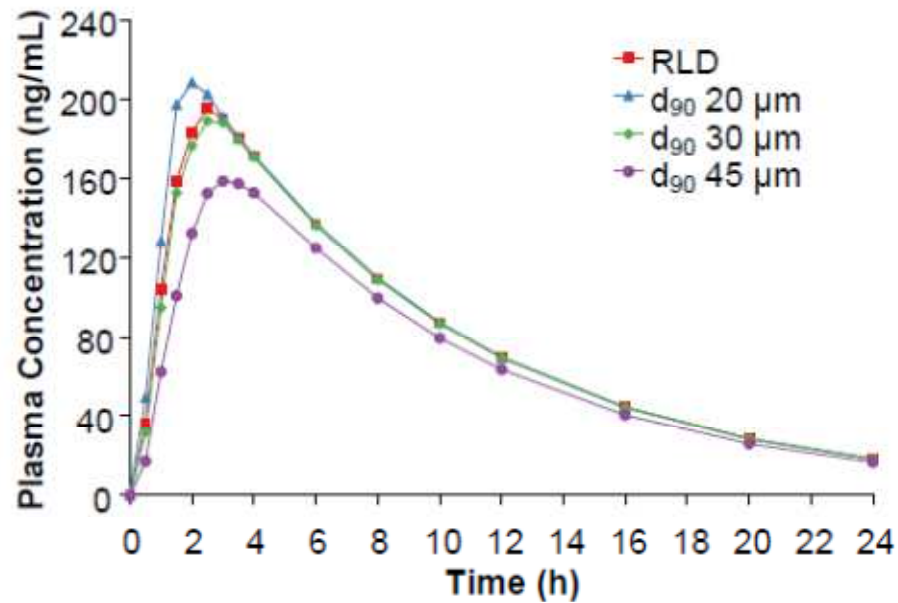


Figure 3. Mean PK profiles obtained from Pilot BE Study #1001

Table 8. Pharmacokinetic parameters (geometric mean) from Pilot BE Study #1001

Pharmacokinetic Parameters	Lot #2 (d <sub>90</sub> 20 µm)	Lot #3 (d <sub>90</sub> 30 µm)	Lot #4 (d <sub>90</sub> 45 µm)	N/A (RLD)
Drug Product Batch No.	18	19	20	A6971R
AUC <sub>∞</sub> (ng/ml h)	2154.0	2070.7	1814.6	2095.3
AUC <sub>0-t</sub> (ng/ml h)	1992.8	1910.6	1668.0	1934.5
C <sub>max</sub> (ng/ml)	208.55	191.07	158.69	195.89
T <sub>max</sub> (h)	2.0	2.5	3.0	2.5
t <sub>1/2</sub> (h)	6.0	6.0	6.0	6.0
Test/Reference AUC <sub>∞</sub> Ratio	1.028	0.988	0.866	--
Test/Reference AUC <sub>0-t</sub> Ratio	1.030	0.988	0.862	--
Test/Reference C <sub>max</sub> Ratio	1.065	0.975	0.810	--

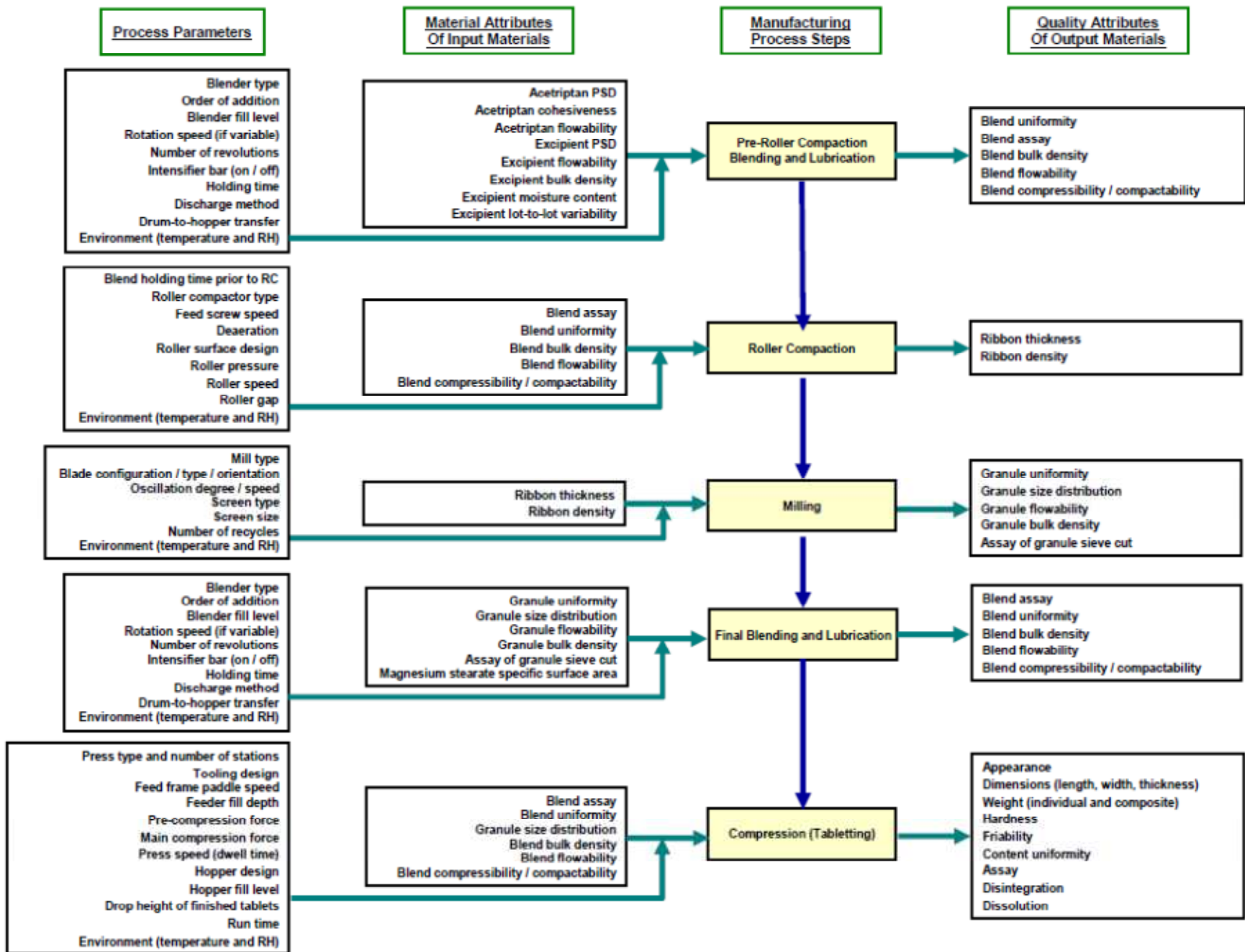


Figure 21. Process map for Generic Acetripant Tablets, 20 mg

## **Alcuni problemi.....**

**1) Sostituibilità farmaco di «marca»-farmaco equivalente: Il problema dei «Narrow therapeutic index drugs»:**

*Per i farmaci con un modesto indice terapeutico (antiaritmici, anticoagulanti orali, antiepilettici, ecc.), l'intervallo convenzionale di bioequivalenza potrebbe non essere adeguato a garantire con sufficiente affidabilità che due prodotti «bioequivalenti» siano anche «terapeuticamente equivalenti»*



*piccole variazioni di biodisponibilità possono comportare sensibili variazioni di efficacia e/o di tollerabilità.*

**GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE»  
CHMP- EMA, 20 Gennaio 2010**

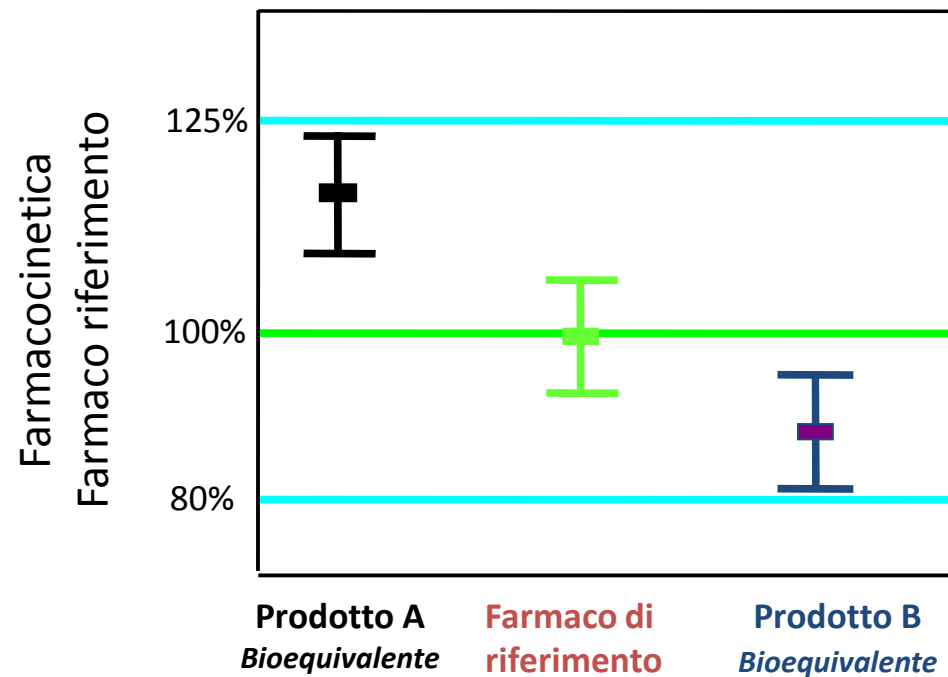
**Propongono un intervallo di 90.00% - 111.11%.**



## Alcuni problemi.....

### 2) Il fenomeno del «*bio-creep*»:

*i test di bioequivalenza sono fatti tra singolo prodotto generico e il prodotto di «riferimento»; questa situazione non garantisce che due o più generici dello stesso brand siano tra loro bioequivalenti.*



*Prodotto B  
Non Bioequivalente  
con Prodotto A*

## ***Alcuni problemi.....***

**3) Gli *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.***

### ***Variazione degli eccipienti***

- *variazioni nella biodisponibilità - interazioni tra farmaci*
- *problemi di allergia o di generica intolleranza*
- *concomitanza di patologie che impongono restrizioni alimentari*



# Defining Excipients

- Excipients are defined like any other material
- Excipients are often multi-substance ingredients (colorants, flavors, fragrances)
  - Each substance should be defined
- Excipients are often the most difficult substances to define
  - No official naming body that defines most excipients
  - Insufficient information in pharmacopeias
  - Manufacturers are inconsistent in the type information provided (trade secrets)
  - Many are polymers
    - Frequently contain partial information (i.e. molecular weight without the MW type),



# Sources for Names and Definitions

- Pharmacopeias (USP, EP, JP)
- Submissions (INDs, NDA, BLA, DMFs)
- US Adopted Name (USAN/USP Dictionary)
- International Normalized Name (INN)
- Homeopathic Pharmacopeia US (HPUS)
- Martindale
- Merck Index
- NLM (ChemID and Pubchem)
- CAS
- Pharmaceutical Excipients
- Food Chemicals Codex
- Herbs of Commerce
- Personal Care Products Council (INCI)
- Catalogue of Life (Accepted organism taxons)
- ITIS (FDA Seafood List)
- Manufacturers Information

# Guidance for Industry

## ANDAs: Impurities in Drug Products

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

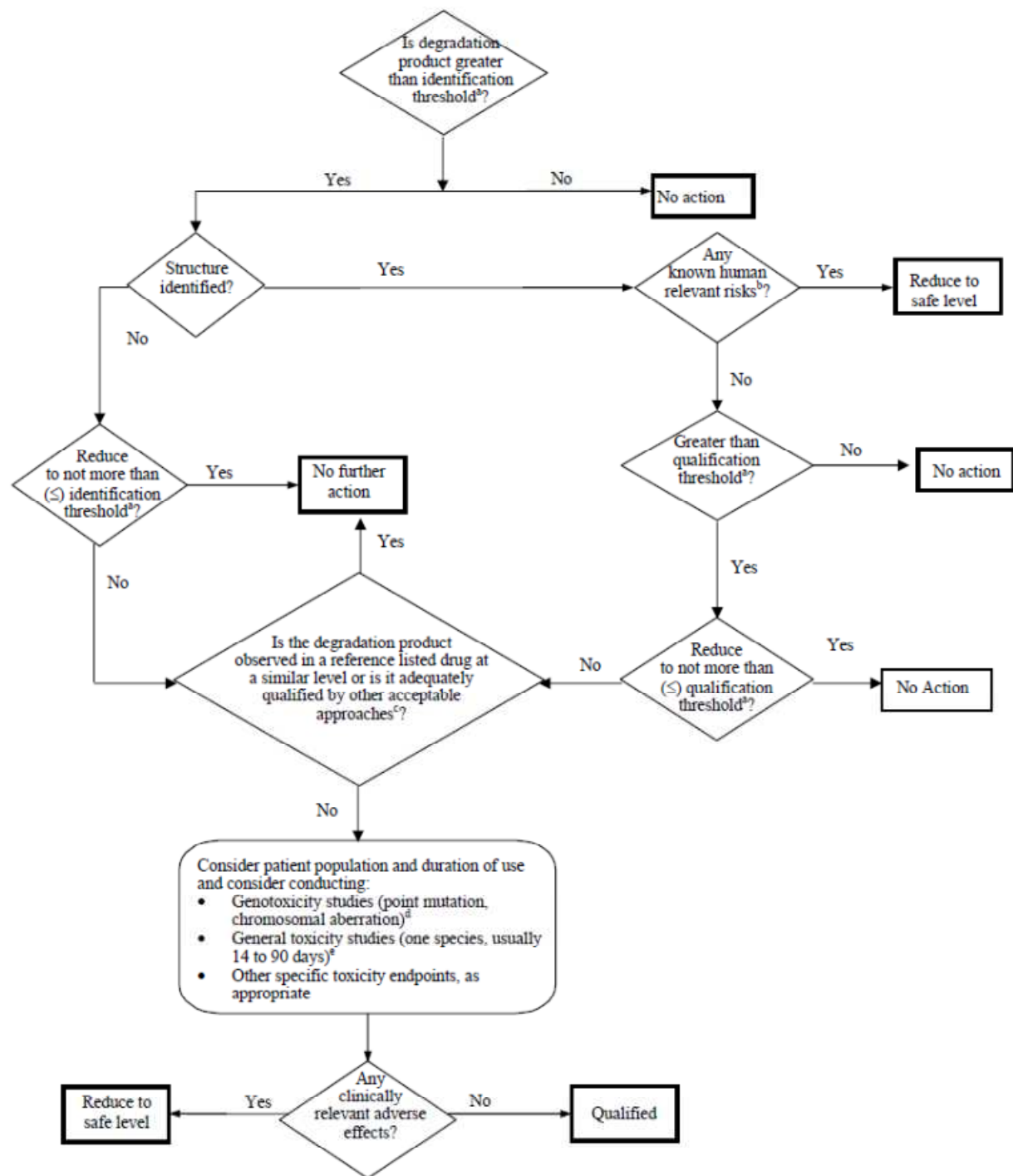
November 2010  
OGD

This guidance provides recommendations on what chemistry, manufacturing, and controls (CMC) information sponsors should include regarding the reporting, identification, and qualification of impurities that are classified as *degradation products* in drug products when submitting:<sup>1, 2</sup>

- Original abbreviated new drug applications (ANDAs)
- ANDA supplements for changes that may affect the quantitative or qualitative degradation product profile

The guidance also provides recommendations for establishing acceptance criteria for degradation products (specifically, degradation products of the active ingredient or reaction products of the active ingredient with an excipient(s) and/or immediate container/closure system) in generic drug products. The guidance will replace an existing 1998 draft guidance of the same name.

A degradation product present in the generic drug product is considered qualified if the amount of identified degradation product in the generic drug product is similar to the levels observed in the RLD.





EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 Settembre 2012  
EMA/483755/2012

Documento di Domande e Risposte sull' esito di quattro procedure ai sensi dell' Articolo 20 del Regolamento (EC) N. 726/2004 e di una procedura ai sensi dell' Articolo 31 della Direttiva 2001/83/EC e successive modifiche<sup>1</sup>

Il 20 Settembre 2012, l' Agenzia Europea dei Medicinali ha completato una revisione di nove medicinali autorizzati con procedura centralizzata e nazionale, a seguito di preoccupazioni sulla modalità di conduzione delle analisi di laboratorio di alcuni studi presentati come parte della domanda di autorizzazione al commercio. Gli studi interessati sono stati tutti condotti presso la struttura di Ricerca Cetero, sita in Houston, Texas, USA.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell’Agenzia ha concluso che per sette medicinali (Cilaprazil Teva, Fenofibrato Pensa, Fenofibrato Ranbaxy, Leflunomide Actavis, Leflunomide Apotex, Ribavirina Teva e Ribavirina Teva Pharma B.V.) alcuni studi presentati a supporto della loro autorizzazione non possono essere considerati attendibili. In assenza di dati attendibili, la loro autorizzazione al commercio sarà sospesa finché non verranno presentati dati adeguati. Per Temodal e Tygacil i risultati non hanno nessun impatto sul profilo beneficio-rischio di questi medicinali e non sono necessari ulteriori provvedimenti.

### **Perché questi medicinali sono stati revisionati?**

L’EMA è stata messa al corrente che recenti ispezioni alla struttura di Ricerca Cetero sita in Texas, da parte della Food and Drug Administration degli USA, hanno sollevato preoccupazioni su come le analisi di laboratorio di alcuni studi, chiamati studi “bio-analitici”, sono state condotte nella struttura, nel periodo da Aprile 2005 a Giugno 2010. Pertanto, i risultati di questi studi non possono essere considerati attendibili.