

CONGRESSO NAZIONALE
78
FIMMG-METIS 2021

MEDICINA GENERALE CONVENZIONATA, DIRITTO DELL'INDIVIDUO.

**RESIDENZIALE
E VIDEOCONFERENZA**
4 OTTOBRE 2021
9 OTTOBRE 2021

FAD ASINCRONE
12 OTTOBRE 2021
15 NOVEMBRE 2021



SCelta FIDUCIARIA
PROSSIMITÀ
DOMICILIARITÀ

FIMMG[®]
Federazione Italiana Medici di Famiglia

Metis[®]
SOCIETÀ SCIENTIFICA DEI MEDICI
DI MEDICINA GENERALE



Controlli sui medicinali

Alberto Corsini

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, viene definito **equivalente**.

art. 10, comma 5 DLvo n. 219/06;

Se le forme farmaceutiche sono bioequivalenti



efficacia e sicurezza clinica sono simili e possono essere usate indistintamente in terapia (i.e. stesse indicazioni terapeutiche)





Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Medicinali Equivalenti

Qualità, sicurezza ed efficacia

*Un viaggio allo scoperta delle regole per autorizzare
un medicinale equivalente (generico)*

Guda AIFA 21 Dicembre 2015



È VERO CHE L'EQUIVALENTE PUO' CONTENERE IL 20% DI PRINCIPIO ATTIVO IN MENO RISPETTO AL MEDICINALE DI MARCA?

NO. Come già spiegato nel paragrafo riguardante la qualità, tutti i medicinali (anche gli equivalenti) possono essere autorizzati solo ed esclusivamente se il contenuto di principio attivo è compreso nell' intervallo **95%-105%** del quantitativo nominale indicato in etichetta.

Il requisito di non superare una 'tolleranza' del 20%, di cui spesso si parla, non si riferisce né al contenuto in principio attivo del medicinale, né alla concentrazione nel plasma del principio attivo (biodisponibilità), bensì fa riferimento ad un concetto statistico-matematico, quello dell'intervallo di confidenza della stima di bioequivalenza.



CHE COSA SONO GLI ECCIPIENTI E COME MAI POSSONO ESSERE DIVERSI NELLA FORMULAZIONE DEI MEDICINALI EQUIVALENTI?

La normativa prevede che un medicinale equivalente possa contenere eccipienti diversi da quelli del medicinale “di marca”.

Gli eccipienti sono sostanze inerti e non hanno proprietà terapeutiche, la loro funzione è quella di rendere somministrabile un principio attivo, la componente del medicinale che svolge azione terapeutica.

Due medicinali bioequivalenti possono presentare differenze per la loro composizione in eccipienti con possibili ripercussioni in determinate categorie di pazienti. Ad esempio, la presenza di glucosio può avere ripercussioni in pazienti diabetici, la presenza di amido di grano in soggetti affetti da celiachia, la presenza di aspartame in pazienti affetti da fenilchetonuria. Questi aspetti vengono gestiti attraverso una corretta informazione sul Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e sul Foglio illustrativo seguendo quanto previsto dalla linea guida europea in relazione al paragrafo “Avvertenze speciali”: *Informazioni importanti su alcuni eccipienti del medicinale X*. Tale indispensabile informazione consente sia al medico che al paziente di fare ricorso all’impiego del medicinale equivalente con consapevolezza e tranquillità.



Un equivalente può avere eccipienti diversi dal riferimento, ma va ricordato che:



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, viene definito **equivalente**.

art. 10, comma 5 DLvo n. 219/06;

Se le forme farmaceutiche sono bioequivalenti



efficacia e sicurezza clinica sono simili e possono essere usate indistintamente in terapia (i.e. stesse indicazioni terapeutiche)



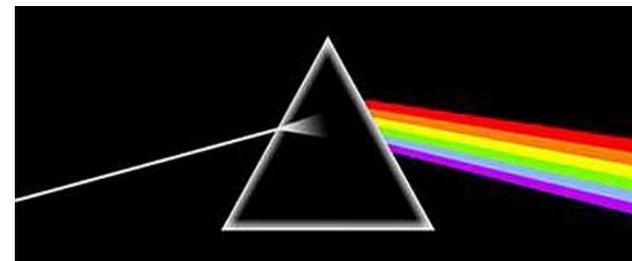
1) Cristallizzazione

- a) *semplice* (eventuali inquinanti separati grazie a diversa solubilità)
- b) *frazionata* (processo ripetuto per separare sostanza e solubilità molto simile)



2) Spettroscopia (ogni sostanza chimica produce uno spettro caratteristico)

- a) di massa (separa ioni usando campo elettrico e campo magnetico)
- b) InfraRossa (informa sui gruppi funzionali presenti)
- c) UltraVioletta (rivela diversi assorbimenti di radiazioni elettromagnetiche)
- d) Risonanza Magnetica Nucleare (mostra i diversi comportamenti del nucleo in un campo magnetico)



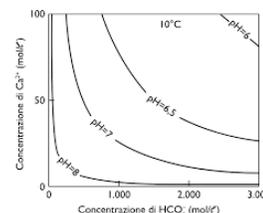
3) Cromatografia (risolve miscela usando attitudine a distribuirsi in una fase fissa e in una mobile)

- a) gascromatografia (la fase mobile è costituita da un gas)
- b) HPLC (fase mobile viene spinta ad alta pressione nel cromatografo)



- Solubilità in fase acquosa**

Quantità di ciascun composto necessaria a saturare un volume predefinito di *solvente acquoso*, a temperatura e pH costanti.



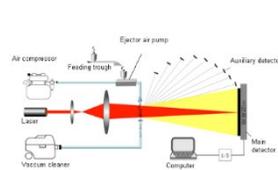
- Solubilità in fase oleosa**

Si valuta la quantità massima di composto che riesce a dissolversi in una quantità fissa di *solvente oleoso* (acetone, etere, ottanolo...)



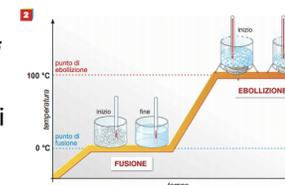
- Granulometria**

Analisi granulometrica e confronto della distribuzione dimensionale delle particelle, in genere con metodo della *diffrazione-laser*.



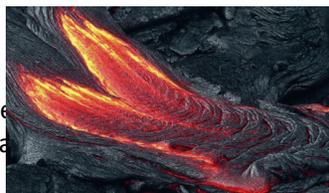
- Fusione ed ebollizione**

Sostanze identiche hanno identici *punto di fusione* e *punto di ebollizione*. Sostanze diverse mostrano differenti punti termici, che vanno valutati in condizioni pressorie note.



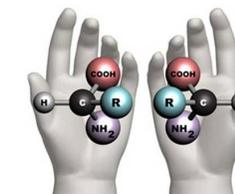
- Viscosità**

Identiche concentrazioni dei due principi attivi devono conferire allo stesso solvente *viscosità* identica, a parità di temperatura e pressione.



- Chiralità**

In caso di principio attivo chirale, deve essere identica anche la quantità di ciascun *enantiomero*.



Applicazione delle GMP (Good Manufacturing Practice), tra cui sono da evidenziare le seguenti attività critiche:

- *documentazione e tracciabilità di ogni aspetto del processo produttivo*
- *formazione specifica del personale*
- *tracciabilità e regolarità procedure di pulizia e sterilizzazione dell'impianto*
- *tracciabilità manutenzione e sorveglianza di strumenti e macchinari*
- *regolamentazione accesso agli impianti*
- *tracciabilità di produzione e documentazione di ogni singolo lotto*
- *tracciabilità di distribuzione di ogni singolo lotto*



- E' verificata adottando gli *stessi criteri* di valutazione utilizzati per il medicinale di riferimento.
- Tale verifica viene condotta su due piani distinti:
 - l'**ispezione alle officine di produzione** dei principi attivi e del medicinale finito per valutarne la conformità alle Good Manufacturing Practices¹,
 - l'attento controllo della documentazione del **dossier di registrazione**.
- Le *Good Manufacturing Practices (GMP)* o Norme di Buona Fabbricazione (NBF), sono un insieme di procedure messe in atto dal fabbricante a partire dall'approvvigionamento delle materie prime fino al rilascio sul mercato di ciascun lotto del medicinale.



Le GMP prevedono controlli:

- - sulle materie prime impiegate nella produzione, quali la concentrazione, la purezza e la stabilità del principio attivo e degli eccipienti presenti nel medicinale.
- Per esempio, è stabilito che il contenuto di principio attivo in un medicinale, rispetto al dichiarato, può oscillare da un minimo del 95% ad un massimo del 105%: ciò vuol dire che il lotto viene respinto e non può essere commercializzato. Quanto sopra è applicabile a tutti i medicinali, indipendentemente che si tratti di medicinali equivalenti o medicinali di marca;
- durante tutte le fasi della produzione del prodotto finito, inclusa quella di confezionamento. I controlli relativi alla qualità, effettuati attraverso le attività di ispezione presso i siti di produzione di medicinali e di materie prime, devono rispondere a standard definiti a livello europeo.
- Le ispezioni sono condotte dall' Ufficio Ispezioni GMP dell' AIFA, oppure dai vari paesi membri dell'Unione Europea (Italia inclusa) se viene seguita la procedura di mutuo riconoscimento (MR) o decentrata (DC).



- La qualità è quindi uno dei requisiti più importanti da valutare per un medicinale
- È strettamente correlata anche ai requisiti di sicurezza (es. il profilo di impurezze, solventi residui o la sterilità per i medicinali iniettabili) e di efficacia (es. polimorfismo, diametro delle particelle, surdosaggi, contenuto del principio attivo).
- I medicinali equivalenti non hanno necessariamente la medesima composizione in eccipienti, e spesso non sono formulati con lo stesso processo e la medesima tecnologia. Tuttavia, è necessario che l'azienda ne dimostri l'“**equivalenza**”.



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, viene definito *equivalente*.**

art. 10, comma 5 DLvo n. 219/06;

Se le forme farmaceutiche sono bioequivalenti



efficacia e sicurezza clinica sono simili e possono essere usate indistintamente in terapia (i.e. stesse indicazioni terapeutiche)



IL CONCETTO DI BIOEQUIVALENZA (BE)

Gli studi di bioequivalenza sono, in sostanza, degli studi di farmacocinetica (dal greco *kinesis*, movimento, e *pharmakon*, medicinale) la cui finalità è quella di confrontare la biodisponibilità di due prodotti, ove per biodisponibilità si intende la quantità di medicinale che passa nella circolazione generale dopo somministrazione, in relazione alla velocità con cui questo avviene.

La bioequivalenza tra due medicinali è, in sintesi, la dimostrazione dell'equivalenza terapeutica tra due formulazioni, essenzialmente simili, contenenti lo stesso principio attivo.

Due medicinali sono bioequivalenti quando, con la stessa dose, i loro profili di concentrazione nel sangue rispetto al tempo sono così simili che è improbabile che essi possano produrre differenze rilevanti negli effetti di efficacia e sicurezza.

In pratica, il concetto di medicinale equivalente si basa sull'assunto che, in uno stesso soggetto, la variabilità dell'andamento temporale della concentrazione plasmatica di sostanza attiva non superi un certo intervallo di variabilità ritenuta compatibile con l'equivalenza terapeutica; questo comporta una equivalente concentrazione di sostanza attiva nel sito di azione e, pertanto, un effetto terapeutico equivalente.

Per poter autorizzare un medicinale equivalente si deve pertanto dimostrare un'adeguata qualità del medicinale e la sua bioequivalenza rispetto al medicinale originatore.

Guda AIFA 21 Dicembre 2015

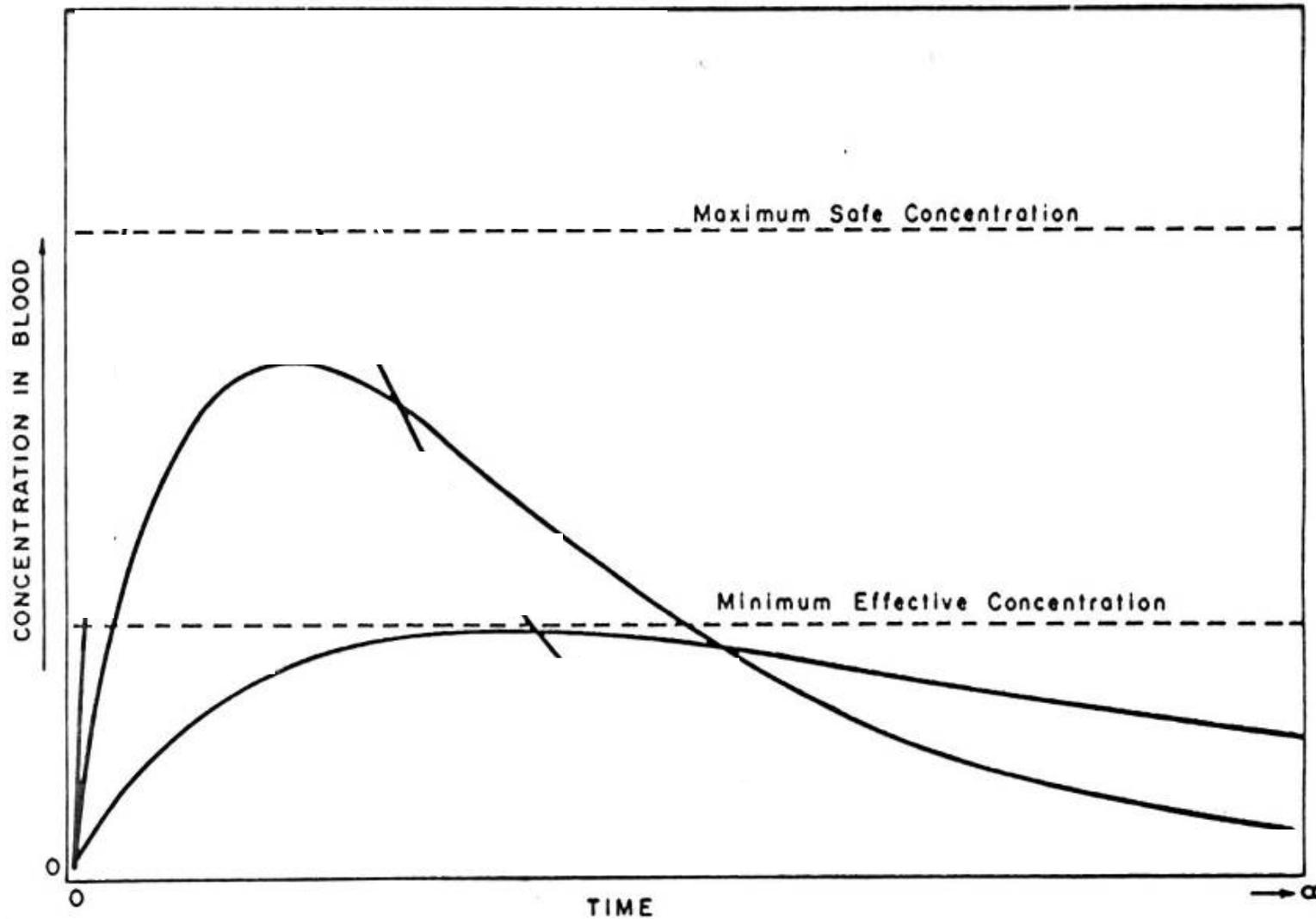


- Indica la **velocità e la quantità di principio attivo che viene assorbito** da una forma farmaceutica e raggiunge immodificato il circolo sistemico
- La maggior parte dei farmaci non è completamente disponibile (dose effettiva) dopo somministrazione per via orale



Profiles for drug in blood following equal extra vascular doses

where elimination (k_e) is identical in both cases



I farmaci generici

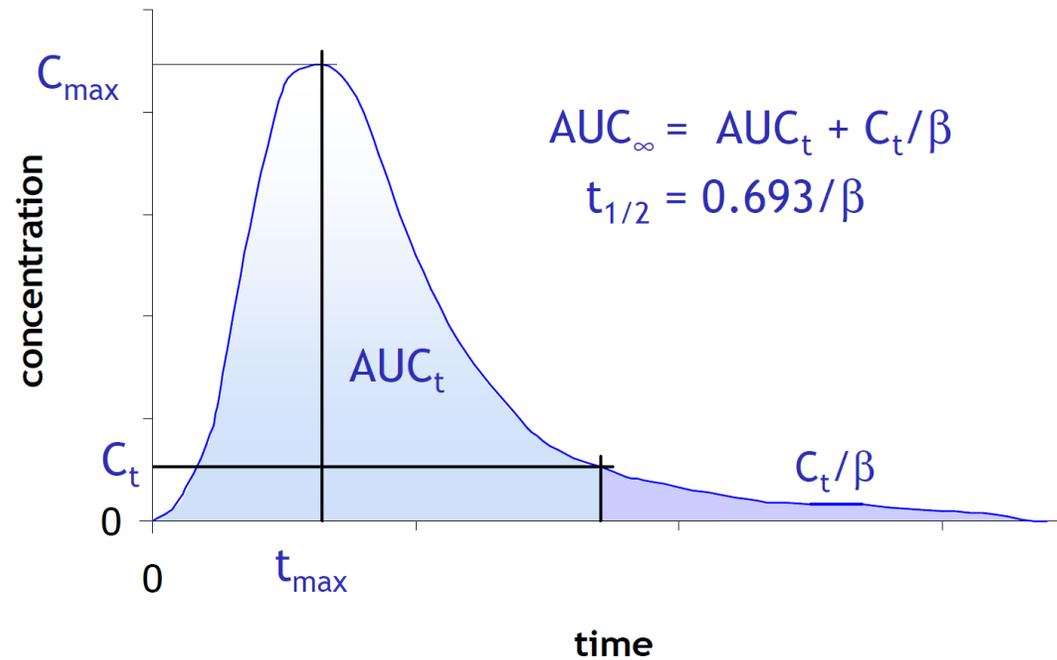
- Per ottenere la registrazione come farmaco generico, un prodotto deve presentare i dati relativi a parametri farmacocinetici precisi del tutto simili a quelli del prodotto originale.
- I tre parametri farmacocinetici essenziali sono:
- **C_{max}** : *concentrazione massima nell'organismo*
- **AUC**: andamento della concentrazione nel tempo in cui il farmaco è presente nell'organismo, prima della sua completa eliminazione;
- **T_{max}** : *tempo in cui viene raggiunta la concentrazione massima.*



- Le linee guida indicano che la biodisponibilità del farmaco testato può essere accettata se l'intervallo di confidenza al 90% della media dei rapporti tra le C_{max} e AUC è compreso tra 0,80 e 1,25 di quello del farmaco brevettato ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica
- Le linee guida dell'EMA stabiliscono, inoltre, che in specifici casi di finestra terapeutica ristretta, l'intervallo accettato potrebbe essere ridotto.



Parametri Farmacocinetici (1)



- * AUC deve essere calcolato con il sistema trapezoidale lineare.
- * Non è ammesso il calcolo con sistemi compartimentali.

Marzo A. J Pharm Pharmacol. 49:1259-60 (1997)



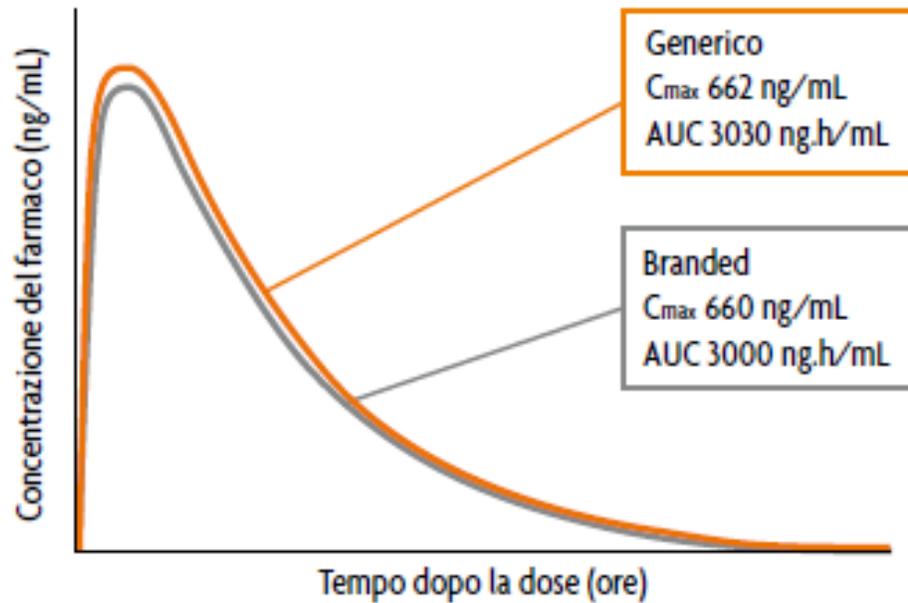
- Il valore $\pm 20\%$ è stato scelto perché i fenomeni biologici sono variabili
- Due unità posologiche dello stesso farmaco, somministrate a due soggetti diversi danno curve di biodisponibilità differenti in un range del $\pm 20\%$
- Si è stabilito che gli intervalli di confidenza del 90% dei rapporti fra la media delle AUC e delle Cmax tra il riferimento e l'equivalente rientri nel limite prefissato del $\pm 20\%$
- La scala logaritmica è necessaria in quanto la distribuzione di probabilità è di tipo logaritmico. Così, l'intervallo 80 - 120% diviene $\ln 0,80 = -0,223$ e per simmetria, all'estremo superiore (120%) $\exp(0,223) = 1,25$



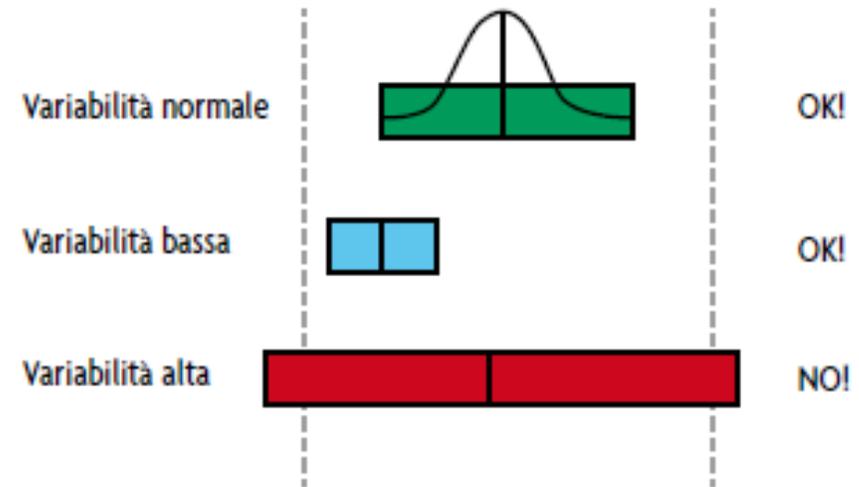
4

Analisi di bioequivalenza tra un farmaco branded e un farmaco generico

Profilo medio delle curve di concentrazione-tempo ottenute in seguito alla somministrazione di dosi singole orali di un medicinale di marca e di un medicinale equivalente



Studi di bioequivalenza di farmaci altamente variabili



STUDY DESIGN

This is an open-label, single-dose, randomized, two-period, two-sequence, two-treatment, crossover study. Subjects were randomly assigned to one of the two dosing sequences AB or BA under fasting conditions. Each subject received either an 80mg telmisartan generic tablet (Test) or a Micardis®

POPULATION(S) STUDIED

Sixty healthy adult subjects (43 males and 17 females of non-childbearing potential) aged between 20 and 55 years (mean 39 ± 10), with a body mass index (BMI) of between 20.3 and 29.9 (mean 26.1 ± 2.4) and a weight range of 48.7 to 96.9kg (mean 74.3 ± 9.7) participated in the study. A total of 58 subjects completed the study and were included in the pharmacokinetic analysis. The following subjects did not complete the study:

Subject No. 28 withdrew prior to period 2 of the study due to seborrheic dermatitis of the nose.

Subject No. 52 failed to attend for period 2 of the study.

Results

Pharmacokinetic Parameters

Parameters	Test (Telmisartan (A))			Reference (Micardis® (B))		
	Mean	SD	CV (%)	Mean	SD	CV (%)
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	1917.82	1397.89	72.89	1921.13	1322.21	68.82
AUC _{0-inf} * (ng·h/mL)	2085.11	1498.08	71.85	2086.25	1452.07	69.60
AUC _{v/inf} * (%)	93.35	7.45	7.99	93.06	7.55	8.12
C _{max} (ng/mL)	323.06	408.53	126.46	297.47	282.36	94.92
Residual area* (%)	6.65	7.45	112.09	6.94	7.55	108.91
T _{max} (h)	1.36	1.05	76.74	1.26	1.13	89.91
T _{max} ** (h)	1.00	0.50	-	0.750	0.500	-
K _d * (h ⁻¹)	0.0284	0.0121	42.39	0.0293	0.0125	42.49
T _{1/2 el} * (h)	29.83	19.17	64.27	30.46	21.58	70.85

*For these parameters, N = 57.

**Medians and interquartile ranges are presented.

Telmisartan (A) vs Micardis® (B)

	AUC _{0-t}	AUC _{0-inf} *	C _{max}
Ratio ¹	97.73%	98.44%	101.43%
90 % Geometric C.I. ²	92.92% to 102.78%	93.04% to 104.14%	90.85% to 113.23%
Intra-Subject CV	16.07 %	17.89 %	35.96 %

¹ Calculated using least-squares means according to the formula: $e^{(Telmisartan(A) - Micardis(B))} \times 100$

² 90% Geometric Confidence Interval using ln-transformed data

*For this parameter, N = 57

Conclusions

This study confirms that the test product (Telmisartan Teva 80mg tablets) is bioequivalent to the Reference formulation (Micardis® 80mg tablets, manufactured by Boehringer Ingelheim International GmbH, Germany) with respect to rate and extent of availability.



Farmaci a stretto intervallo terapeutico

- *Dose tossica molto prossima a dose inefficace*
- *Cinetica spesso non lineare e, pertanto, poco prevedibile*

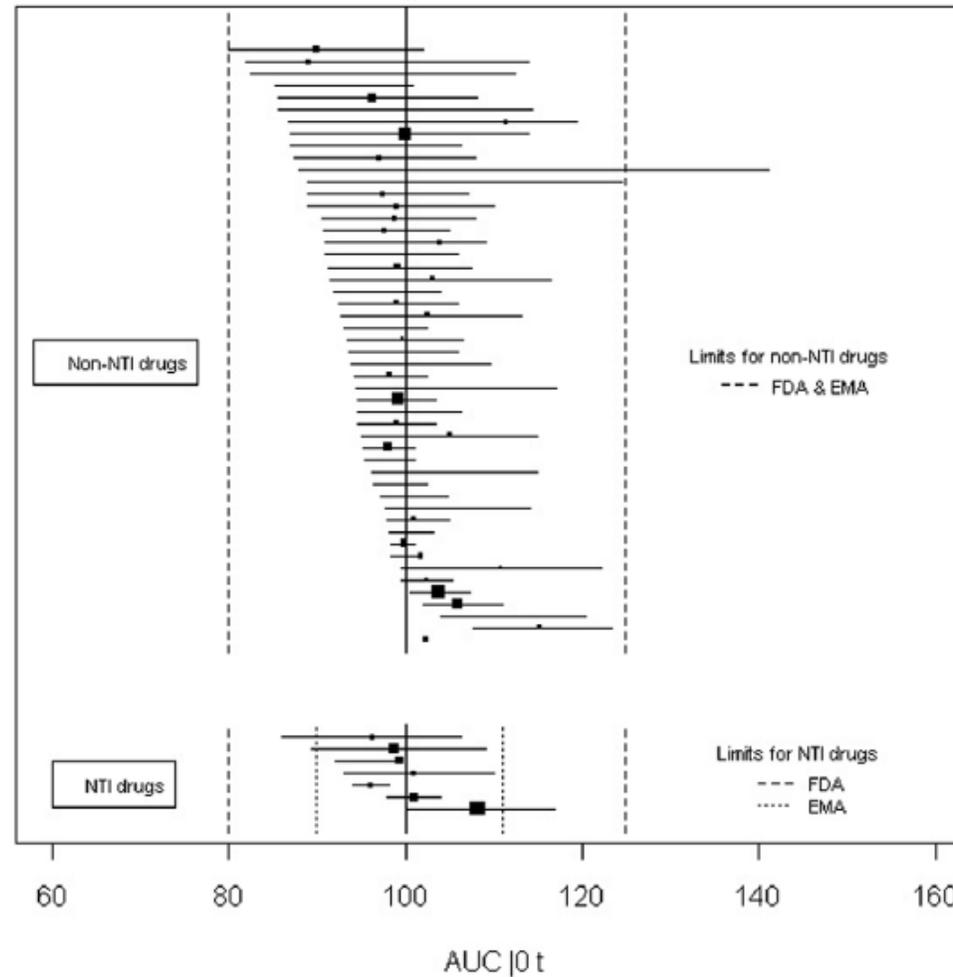


Digitalis lanata

- **Antiaritmici**
- **Anticoagulanti** (ma non gli antiaggreganti!)
- **Antiepilettici** (esclusi i benzodiazepinici)
- **Antidepressivi triciclici**
- **Immunosoppressori**
- **Levotiroxina**



Ratio and 90% confidence intervals (CI) of AUC_{0-t}

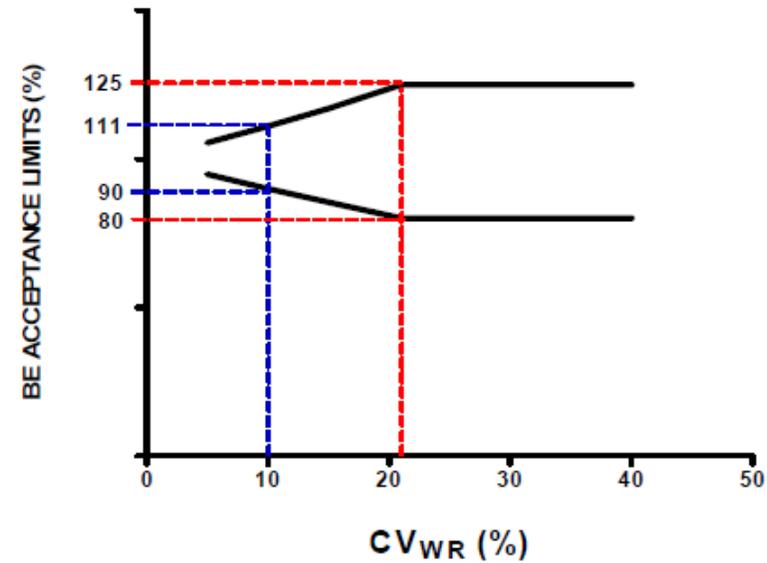
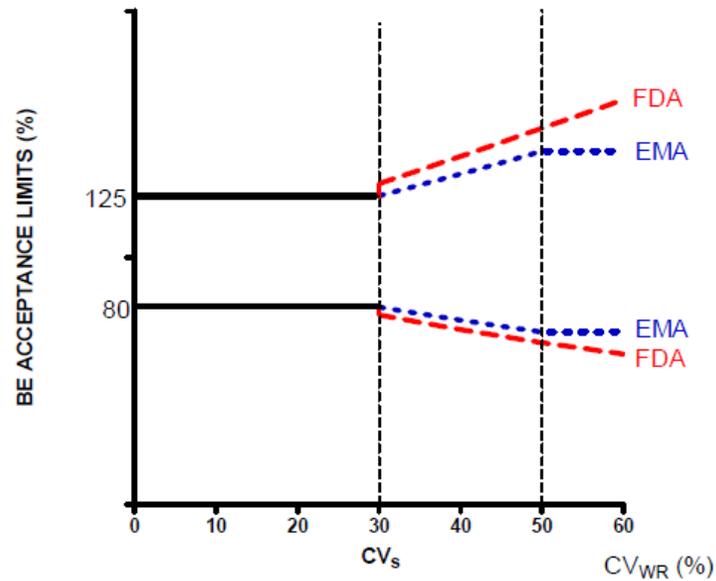


Van der Meersch et al.
PLoS One
2011;6(8):e23611



The Revised 2010 EMA Guideline for the Investigation of Bioequivalence for Immediate Release Oral Formulations with Systemic Action

Roger K. Verbeeck^{1,2} and Flora T. Musuamba¹



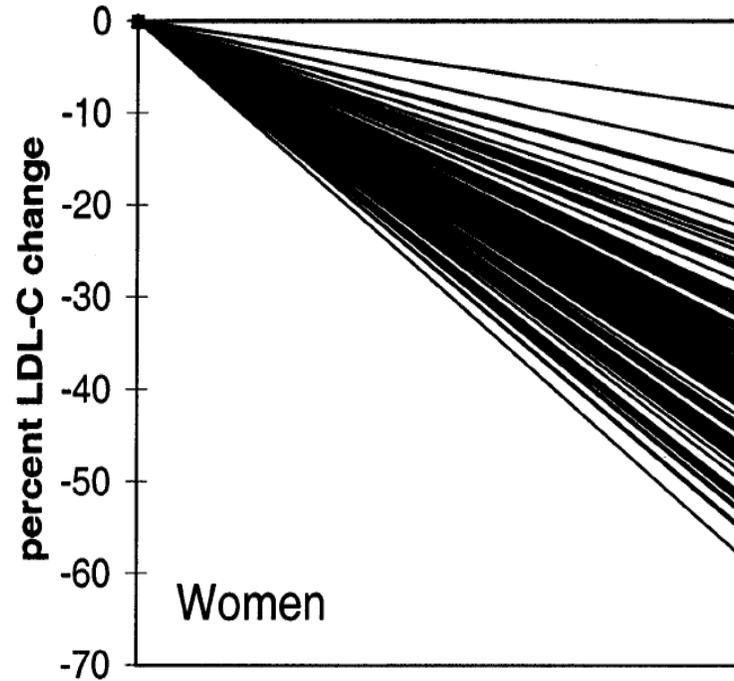
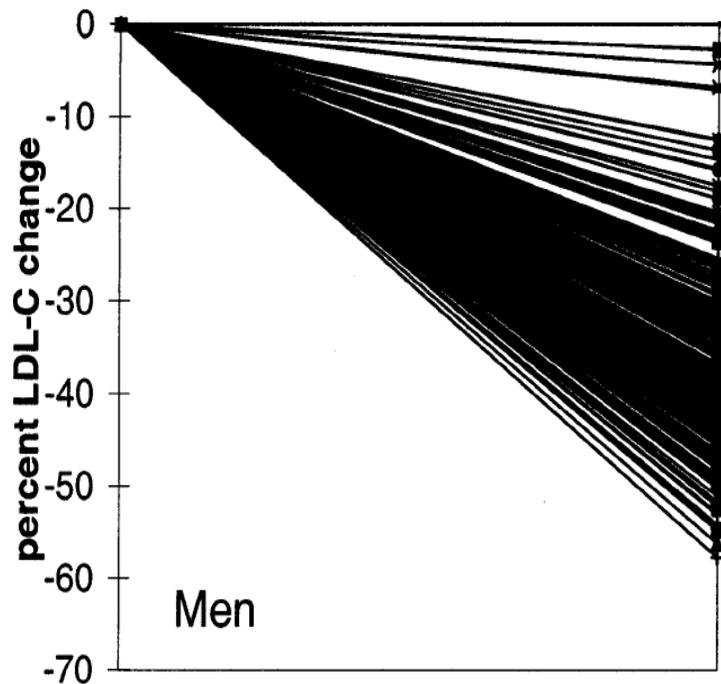
La valutazione dell'equivalenza terapeutica costituisce un metodo attraverso cui è possibile confrontare medicinali contenenti principi attivi diversi al fine di identificare, per le stesse indicazioni, aree di sovrapposibilità terapeutica nelle quali non siano rinvenibili, alla luce delle conoscenze scientifiche, differenze cliniche rilevanti in termini di efficacia e di sicurezza.

L'identità del principio attivo, della forma farmaceutica e la prova della bioequivalenza, dimostrate in sede di rilascio dell'AIC, assorbono e rendono superflua ogni ulteriore valutazione in ordine all'equivalenza terapeutica del medicinale generico rispetto al farmaco di riferimento.

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Determina_818-2018_equivalenza-terapeutica



Individual LDL-C % Response to Atorvastatin 10mg/day



Pedro-Botet J et al. Atherosclerosis 158 (2001) 183-193



QUALI SONO I CONTROLLI CHE L'AIFA ESEGUE SUI MEDICINALI EQUIVALENTI DOPO CHE QUESTI SONO ENTRATI IN COMMERCIO?

Gli equivalenti sono sottoposti agli stessi controlli post marketing a cui sono sottoposti tutti i medicinali in commercio in Italia. Infatti, sia i medicinali equivalenti che quelli di marca sono monitorati anche dopo l'immissione sul mercato, sia a livello nazionale che a livello europeo, e vengono sottoposti a programmi di farmacovigilanza post-marketing pianificati ed attuati dalle Autorità Regolatorie.

I controlli di qualità post-marketing vengono effettuati sia a seguito di segnalazioni di potenziali difetti sia tramite il Programma di Controllo Annuale. Nello specifico, si tratta di eseguire controlli analitici, presso i laboratori dell'Istituto Superiore di Sanità, su medicinali prelevati dai NAS a campione tra quelli venduti in farmacia, al fine di verificare la conformità dei parametri di qualità farmaceutica riportati nel dossier di registrazione (depositato in AIFA).

Il Programma di Controllo Annuale viene definito dall' AIFA, sentito il parere della Commissione Tecnico Scientifica, sulla base di criteri farmacologici, di qualità (precedenti segnalazioni di difetti del prodotto o riferibili all'officina di produzione), di sicurezza e di efficacia.



controlli post-marketing

Segnalazioni di potenziali difetti

**Programma di Controllo
annuale**



controlli post-marketing

strutture sanitarie pubbliche e/o private, operatori sanitari, uffici di farmacovigilanza, agenzie regolatorie, aziende farmaceutiche

Segnalazioni di potenziali difetti

provvedimenti cautelativi preliminari: divieto immediato di vendita e di utilizzo del lotto
richiamo del lotto con comunicato stampa
richiamo del lotto, campionamento, accertamenti (ISS)



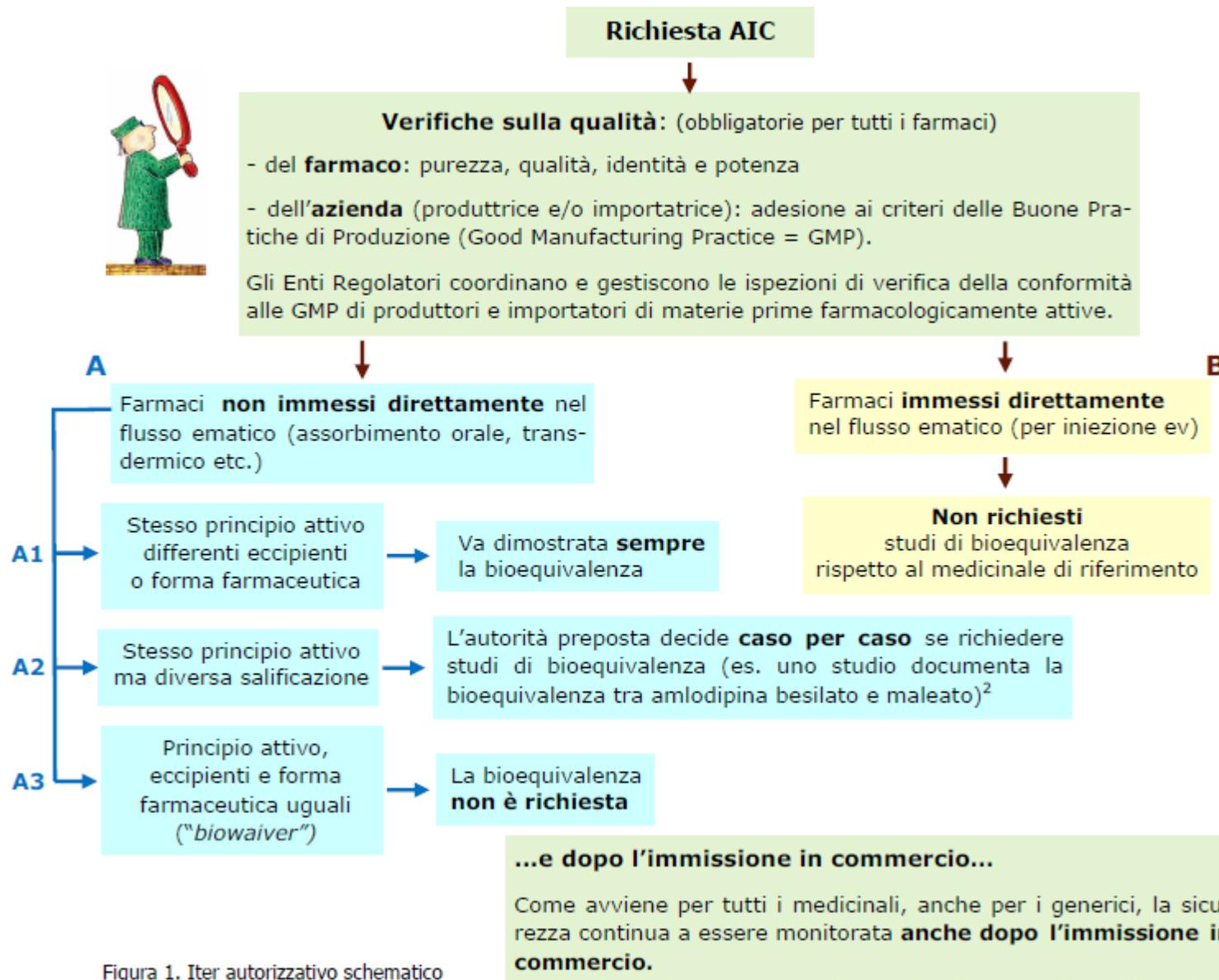


Figura 1. Iter autorizzativo schematico





GRAZIE
PER L'ATTENZIONE

