

Farmaci equivalenti: dalla bioequivalenza all'equivalenza clinica

Prof. Alberto Corsini
Università degli Studi di Milano

Domus De Maria (CA)
5-10 ottobre 2015

Farmaci generici

- **Aspetti biofarmaceutici**
- **Farmacologia clinica**
- **La realtà sul territorio**

Definizione di medicinale generico/equivalente

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 ne consegue che l'efficacia e la sicurezza clinica di queste forme farmaceutiche sono simili e possono essere usate indistintamente da un punto di vista terapeutico (i.e. stesse indicazioni terapeutiche)



Il tema degli eccipienti

SIMVASTATINA GENERICO 20 mg compresse	SINVACOR 20 mg compresse
1) SIMVASTATINA	1) SIMVASTATINA
2) LATTOSIO MONOIDRATO	2) LATTOSIO MONOIDRATO
3) CELLULOSA MICROCRISTALLINA (Avicel PH 101)	3) CELLULOSA MICROCRISTALLINA (Avicel PH 101)
4) AMIDO di MAIS PREGELATINIZZATO	4) AMIDO di MAIS PREGELATINIZZATO
5) MAGNESIO STEARATO	5) MAGNESIO STEARATO
6) ACIDO CITRICO MONOIDRATO	6) ACIDO CITRICO MONOIDRATO
7) TALCO	7) TALCO
8) ACIDO ASCORBICO (Vitamina C)	8) ACIDO ASCORBICO (Vitamina C)
9) IDROSSIPROPILMETILCELLULOSA (IPROMELLOSA)	9) IDROSSIPROPILMETILCELLULOSA (IPROMELLOSA)
10) IDROSSIPROPILCELLULOSA	10) IDROSSIPROPILCELLULOSA
11) TITANIO BISSIDO E171	11) TITANIO BISSIDO E171
12) BUTILIDROSSIANISOLE (BHA)	12) BUTILIDROSSIANISOLE (BHA)
13) COLORANTE (FERRO OSSIDO GIALLO E172)	13) COLORANTE (FERRO OSSIDO GIALLO E172 / FERRO OSSIDO ROSSO E172)

CITALOPRAM GENERICO 40 mg compresse	SEROPRAM 40 mg compresse
1) CITALOPRAM BROMIDRATO	1) CITALOPRAM BROMIDRATO
2) LATTOSIO MONOIDRATO	2) LATTOSIO MONOIDRATO
3) AMIDO di MAIS	3) AMIDO di MAIS
4) CELLULOSA MICROCRISTALLINA (Avicel pH 101)	4) CELLULOSA MICROCRISTALLINA (Avicel pH 101)
5) COPOLIVIDONE	5) COPOLIVIDONE
6) SODIO CROSCARAMELLOSE	6) SODIO CROSCARAMELLOSE
7) MAGNESIO STEARATO	7) MAGNESIO STEARATO
8) COATING TABLET (TITANIO DIOSSIDO + IPROMELLOSA + MACROGOL 400 = Opadry Y1-7000)	8) COATING TABLET (TITANIO DIOSSIDO + IPROMELLOSA + MACROGOL 400 = Opadry Y1-7000)
9) GLICERINA	9) GLICERINA

- In generale va puntualizzato che gli eccipienti usati nella produzione di farmaci brand sono, per la stragrande maggioranza, gli stessi usati nella produzione di farmaci generici, motivo per il quale in caso di allergia o intolleranza ad uno degli eccipienti il paziente non può utilizzare tanto l'uno quanto l'altro.
- Non solo: nella farmacopea ufficiale tutti gli eccipienti utilizzabili sono opportunamente classificati ed aggiornati negli anni: alcuni, usati in passato, oggi semplicemente sono sostituiti da altri grazie al progresso della tecnologia farmaceutica.
- Da ultimo: i test richiesti per l'AIC di un generico vengono fatti sul prodotto finito, che quegli eccipienti contiene.

**tabelle
esemplificative sulla
sovrapponibilità
formulativa
brand/generico per
alcuni dei principi
attivi di maggiore
utilizzo.**

UROLOGICI

URODIE – COMPRESSE 2 MG – 5 MG. (ECUPHARMA)

Eccipienti :
amido di mais,lattosio monoidrato,talco,magnesio stearato,acqua depurata, E 132 (solo per compresse da 5 mg.)

TERAZOSINA GENERICO

Eccipienti :
amido di mais,lattosio monoidrato,talco,magnesio stearato,acqua depurata, E 132 (solo per compresse da 5 mg.)

SISTEMA NERVOSO CENTRALE

LEXOTAN – COMPRESSE 1,5 MG / 3,0 MG. (ROCHE)

Eccipienti :
lattosio monoidrato,cellulosa microcristallina, diottilsodio solfo succinato, magnesio stearato, talco, E172 (solo per compresse da 3,0 mg.)

BROMAZEPAM GENERICO

Eccipienti :
lattosio monoidrato,cellulosa microcristallina, diottilsodio solfo succinato, magnesio stearato, talco, E172 (solo per compresse da 3,0 mg.)

XANAX – COMPRESSE 0,25 MG / 0,5 MG / 1 MG. (PFIZER)

Eccipienti :
lattosio monoidrato,cellulosa microcristallina, diottilsodio solfo succinato, silice colloidale, amido di mais,magnesio stearato, E110 (solo per compresse da 0,5 mg.), E132 (solo per compresse da 1,0 mg.)

ALPRAZOLAM GENERICO

Eccipienti :
lattosio monoidrato,cellulosa microcristallina, diottilsodio solfo succinato, silice colloidale, amido di mais,magnesio stearato, E110 (solo per compresse da 0,5 mg.), E132 (solo per compresse da 1,0 mg.)

CARDIOVASCOLARI

TENORMIN – 42 COMPRESSE 100 MG. (ASTRA ZENECA)

Eccipienti :
Magnesio carbonato pesante, amido di mais, sodio laurilsolfato, gelatina, magnesio stearato

ATENOLOLO GENERICO

Eccipienti :
Magnesio carbonato, amido di mais, magnesio stearato, sodio laurilsolfato.

ANTIVIRALI

ZOVIRAX – SOSPENSIONE ORALE 8% - 100 ML. / COMPRESSE 800 MG. (GSK)

Eccipienti :
cellulosa dispersibile,glicerolo,metil p-idrossibenzoato, acqua depurata

ACICLOVIR GENERICO

Eccipienti :
cellulosa dispersibile,glicerolo,metil p-idrossibenzoato, acqua depurata

CARDIOVASCOLARI	Classe SSN	Originatore	Non contiene¹
ATENOLOLO CLORTALIDONE DOC 28 cpr 100 mg + 25 mg	A	Tenoretic	F C D L
ATORVASTATINA DOC 30 cpr riv. con film 10 mg	A13	Torvast	F C D L
ATORVASTATINA DOC 30 cpr riv. con film 20 mg	A13	Torvast	F C D L
ATORVASTATINA DOC 30 cpr riv. con film 40 mg	A13	Torvast	F C D L
ATORVASTATINA DOC 30 cpr riv. con film 80 mg	A13	Torvast	F C D L

(1) Legenda: F - Componenti che possano interferire con la fenilchetonuria
 C - Componenti che possano interferire con la celiachia
 D - Componenti che possano interferire con la patologia diabetica

Drug product performance

- New drug development may use a simple formulation such as a gelatin capsule containing the active ingredient diluted with lactose
- Since the initial safety and efficacy studies were performed using a different formulation the pharmaceutical manufacturer must demonstrate equivalent drug product performance to the original formulation
- **Equivalent drug product performance is generally demonstrated by an *in vivo* bioequivalence study in normal healthy volunteers**

Shargel L et al Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics VI Edition 2012
McGraw Hill ED

The marketed drug product that is approved by the FDA may not be the same formulation that was used in the original safety and efficacy clinical studies

Shargel L et al Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics VI Edition 2012
McGraw Hill ED

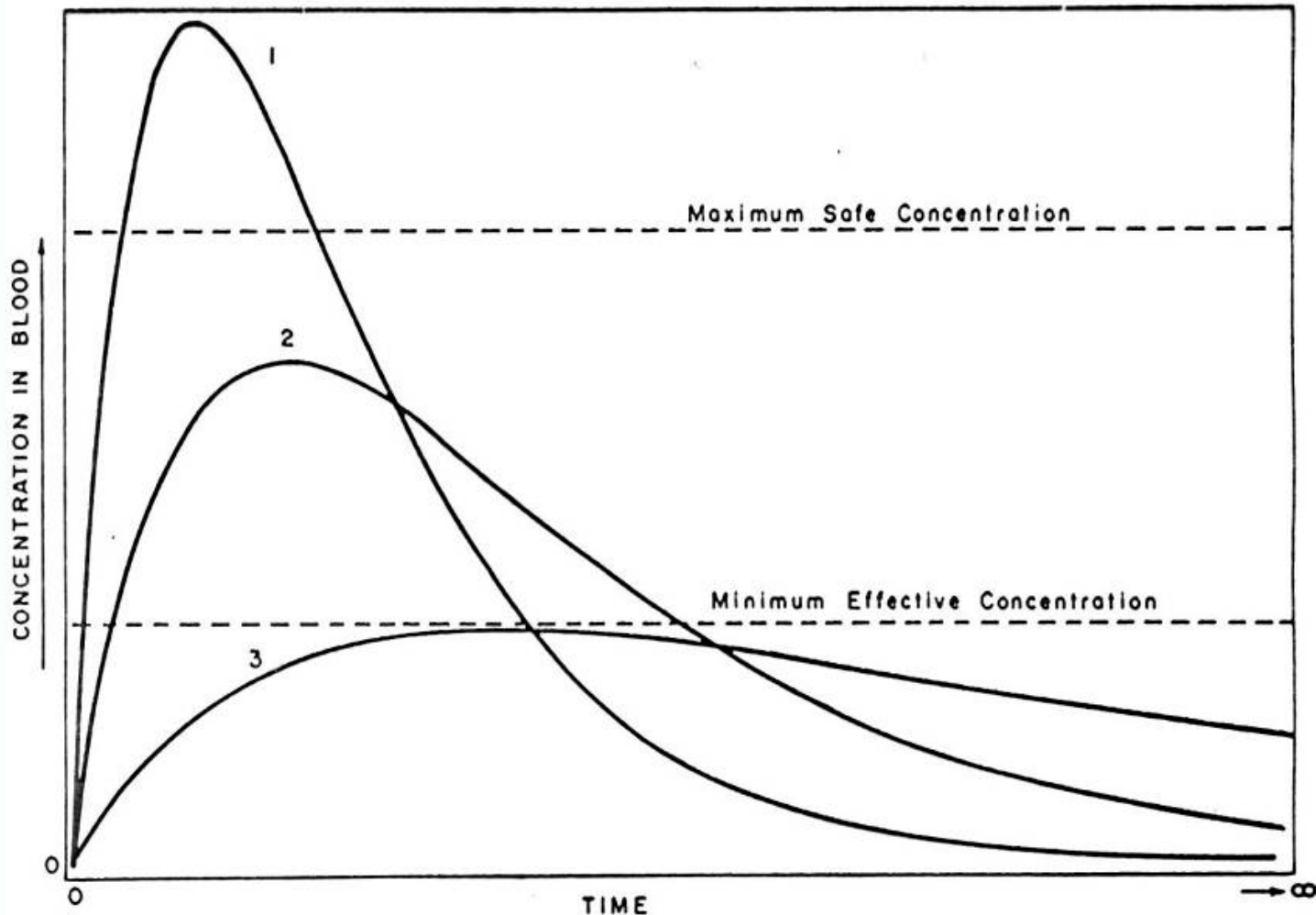
Bioequivalenza: è un requisito imposto dalla FDA e dalla EMA per i saggi *in vitro* e/o *in vivo* per definire nuove forme farmaceutiche. Per l'introduzione sul mercato tale requisito deve essere soddisfatto.

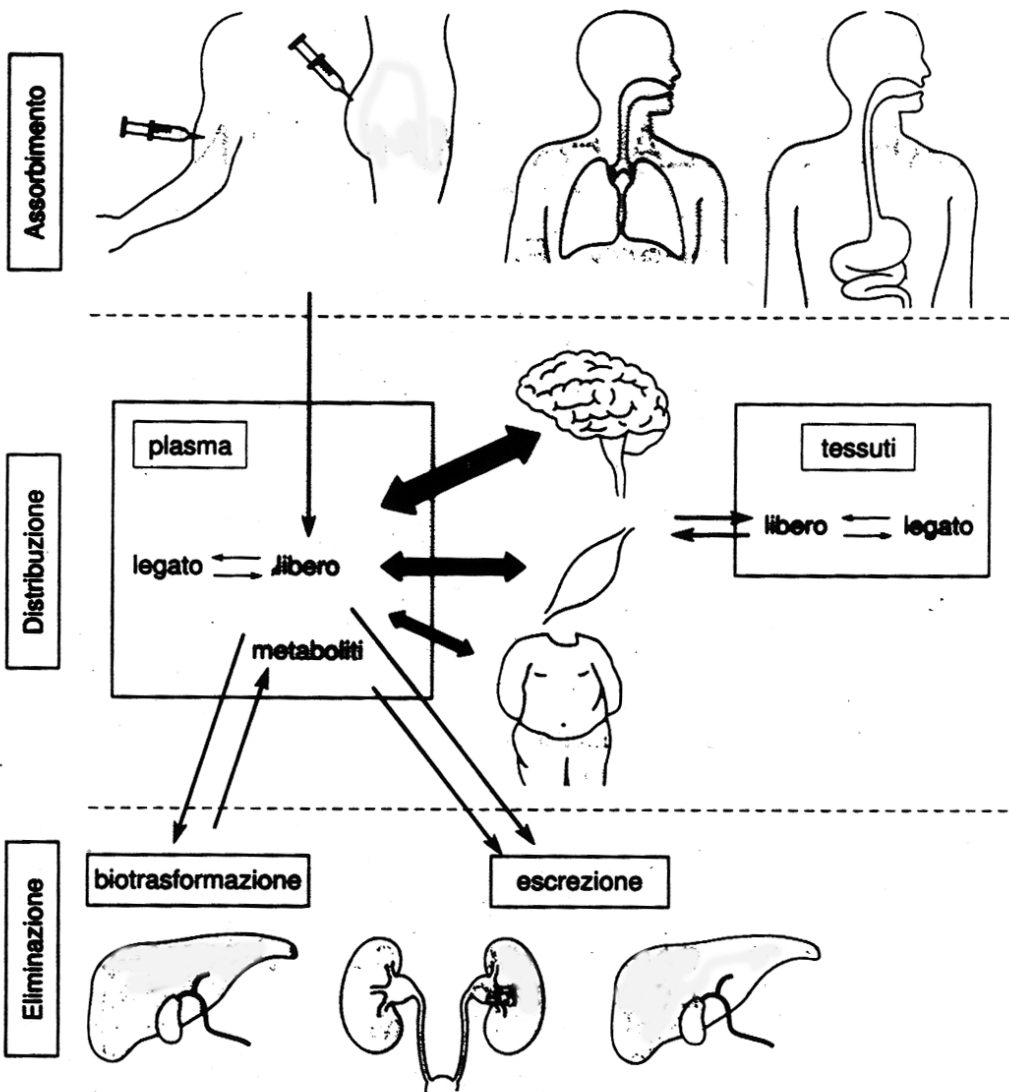
Forme farmaceutiche bioequivalenti: sono forme farmaceutiche che non differiscono in maniera significativa quanto a velocità e grado di assorbimento, quando sono somministrate alla stessa dose molare in condizioni sperimentali simili.

Biodisponibilità (F)

- 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

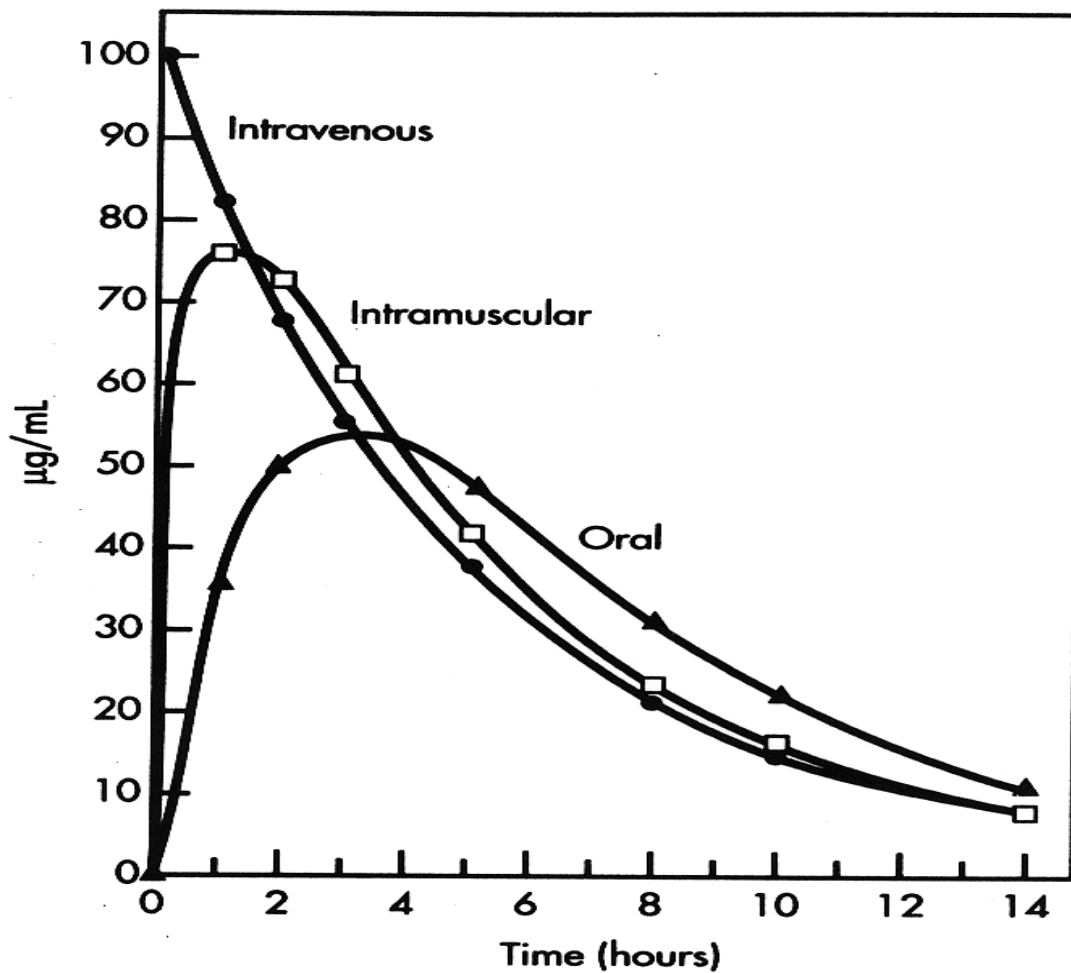
Profiles for drug in blood following equal extra vascular doses where elimination (k_2) is identical in all three cases





Il percorso del farmaco nell'organismo

Le curve concentrazione-tempo per tre formulazioni diverse



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:
 - la concentrazione massima dell'organismo (C_{max});
 - la cosiddetta “area sotto la curva” (Area Under the Curve o AUC), ossia l'andamento della concentrazione nel tempo in cui il farmaco è presente nell'organismo, prima della sua completa eliminazione;
 - il tempo in cui viene raggiunta la concentrazione massima (T_{max}).

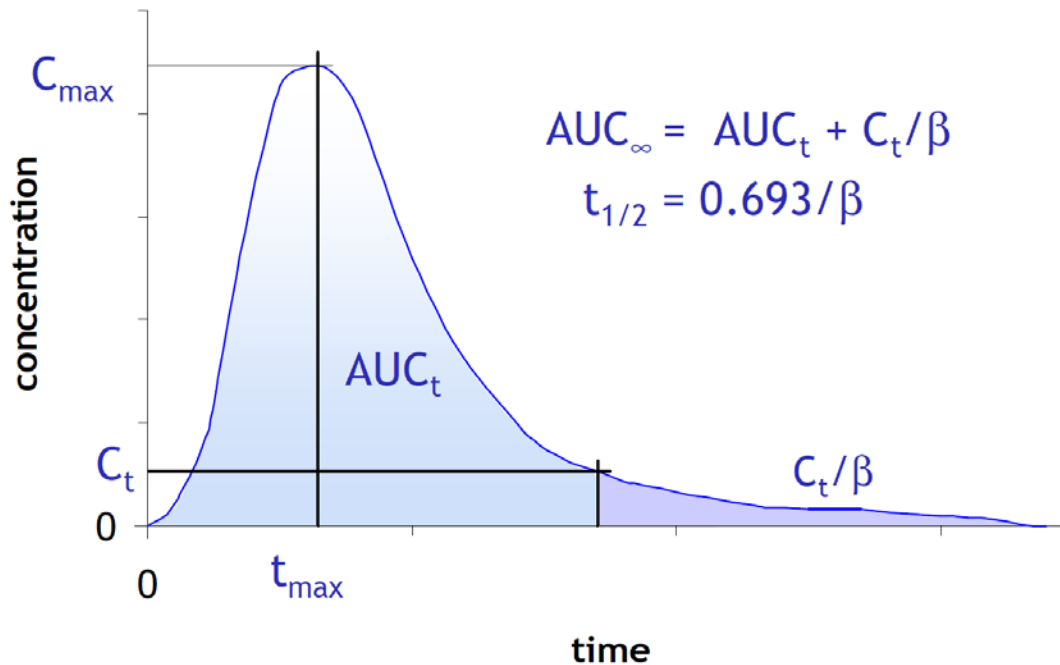
I farmaci generici

- Le linee guida indicano che la biodisponibilità del farmaco testato può essere accettata se l'intervallo di confidenza al 90% per la 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.

- **Il valore $\pm 20\%$ è stato scelto perché i fenomeni biologici sono variabili, infatti due unità posologiche dello stesso farmaco, somministrate a due differenti soggetti danno curve di biodisponibilità differenti entro 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%) $\exp (0,223) = 1,25$**



Parametri Farmacocinetici (1)

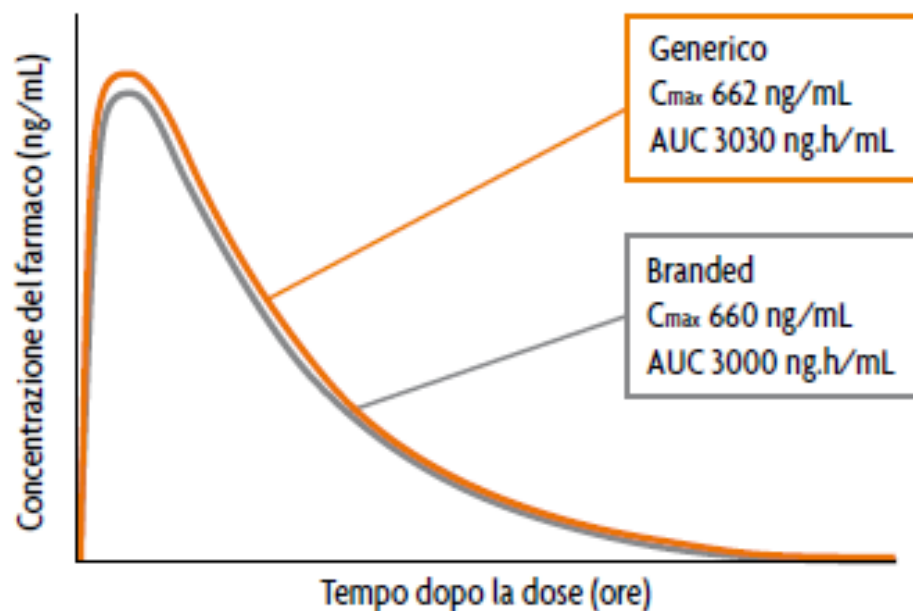


- * AUC deve essere calcolato con il sistema trapezoidale lineare.
- * Non è ammesso il calcolo con sistemi compartimentali.

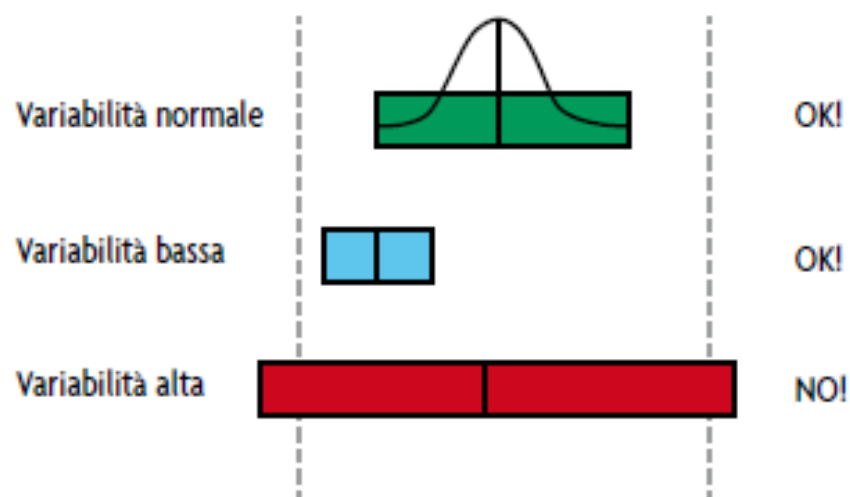
Marzo A. J Pharm Pharmacol. 49:1259-60 (1997)

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



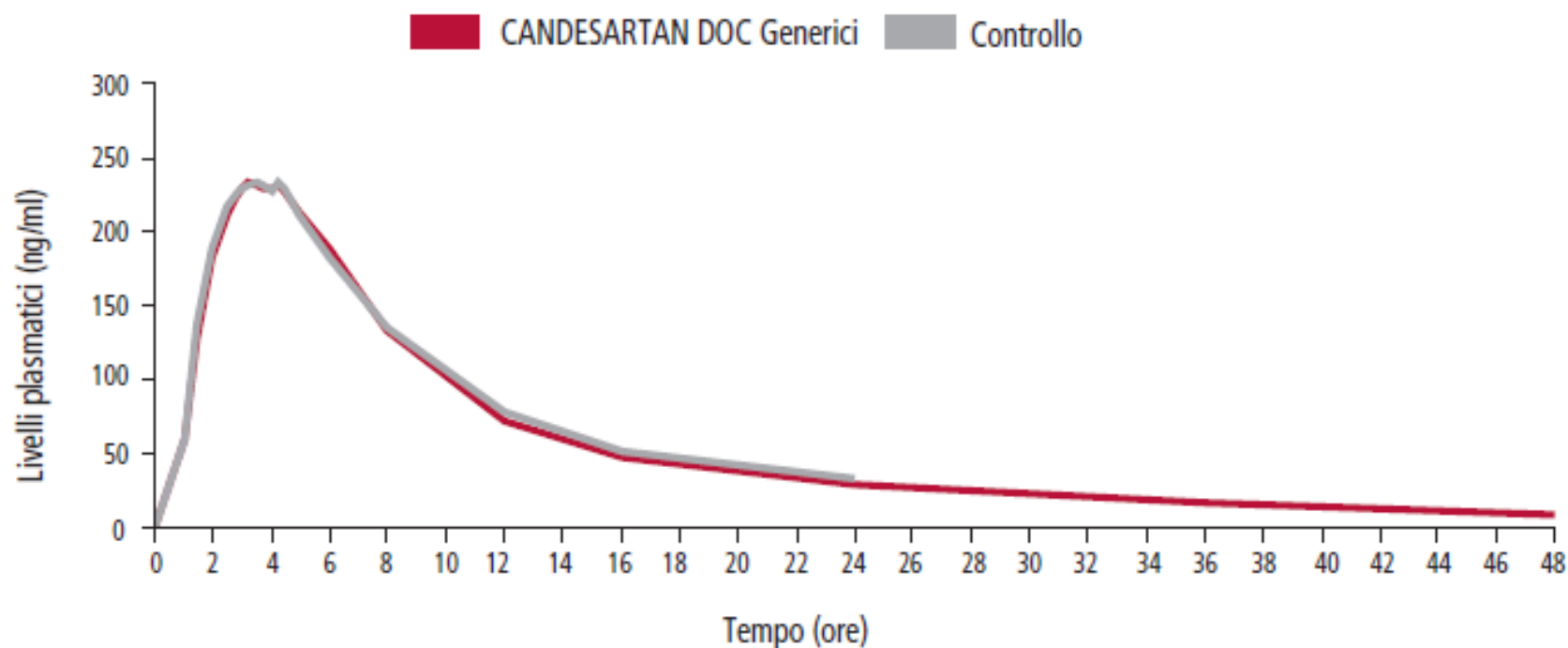
Valutazione della bioequivalenza di CANDESARTAN DOC Generici 32 mg compresse rispetto al farmaco originatore (Controllo).

(REGULATORY FILE)

SPERIMENTATORE SEDE DELLE SPERIMENTAZIONI	Denis Audet, MD Anapharm, Québec, Canada
TRATTAMENTI	CANDESARTAN DOC Generici 32 mg compresse (1 compressa) Controllo 32 mg compresse (1 compressa)
DISEGNO DELLO STUDIO	Randomizzato, crossover
NUMERO DI SOGGETTI TRATTATI	34 volontari sani

Si riportano, per entrambe le formulazioni, i valori plasmatici rilevati di candesartan

PARAMETRI	CANDESARTAN DOC Generici Media (\pm SD)	CONTROLLO Media (\pm SD)
AUC (ng ore/ml)	2726.70 (565.43)	2853.62 (742.54)
C _{max} (ng/ml)	251.95 (77.98)	252.63 (105.13)
T _{max} (ore)	3.79 (1.09)	3.68 (0.99)
t _{1/2} (ore)	13.42 (4.96)	12.93 (4.32)

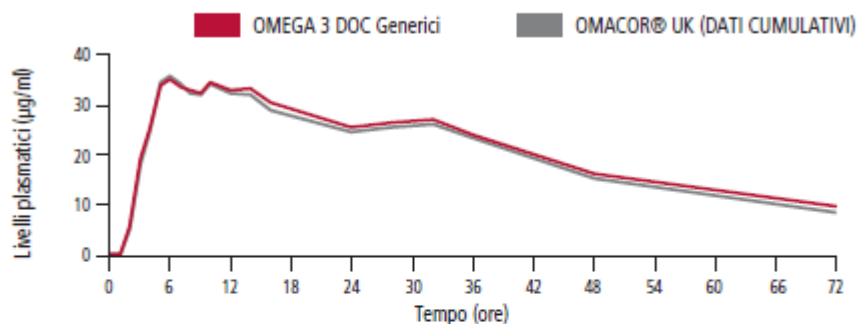


Valutazione della bioequivalenza di OMEGA 3 DOC Generici 1000 mg capsule molli rispetto al farmaco originatore (OMACOR® UK)

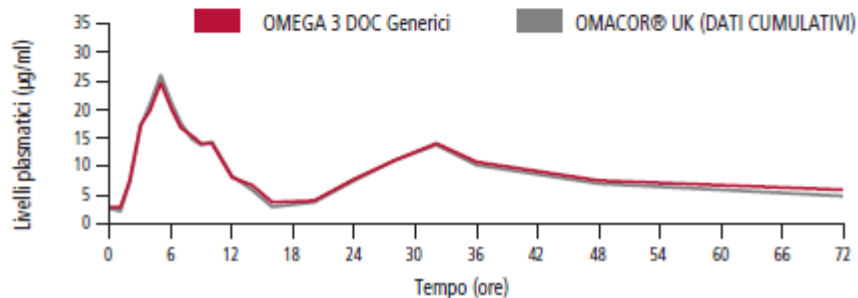
(REGULATORY FILE)

SPERIMENTATORE	Xueyu (Eric) Chen, M.D., Ph.D., FRCP(C)
SEDE DELLA SPERIMENTAZIONE	Pharma Medica Research Inc., Toronto, Ontario, Canada
TRATTAMENTI	OMEGA 3 DOC Generici 1000 mg capsule molli (4 capsule) OMACOR® UK 1000 mg capsule molli (4 capsule)
DISEGNO DELLO STUDIO	Randomizzato, crossover, a 3 bracci
NUMERO DI SOGGETTI TRATTATI	66 volontari sani

PROFILO FARMACOCINETICO DI CONFRONTO: ACIDO EICOSAPENTAENOICO (EPA)



PROFILO FARMACOCINETICO DI CONFRONTO: ACIDO DOCOSAESAENOICO (DHA)



PARAMETRI *	ACIDO EICOSAPENTAENOICO (EPA)	
	OMEGA 3 DOC Generici Media (CV%)	OMACOR® UK Primo trattamento Media (CV%)
AUC (µg ore/ml)	1461,47 (39)	1547,06 (36)
C _{max} (µg/ml)	51,47 (42)	55,39 (37)
T _{max} (ore)	8,58 (62)	8,41 (64)

* Dati normalizzati.

PARAMETRI *	ACIDO DOCOSAESAENOICO (DHA)	
	OMEGA 3 DOC Generici Media (CV%)	OMACOR® UK Primo trattamento Media (CV%)
AUC (µg ore/ml)	599,75 (49)	628,66 (47)
C _{max} (µg/ml)	35,02 (63)	36,25 (56)
T _{max} (ore)	9,34 (137)	8,19 (98)

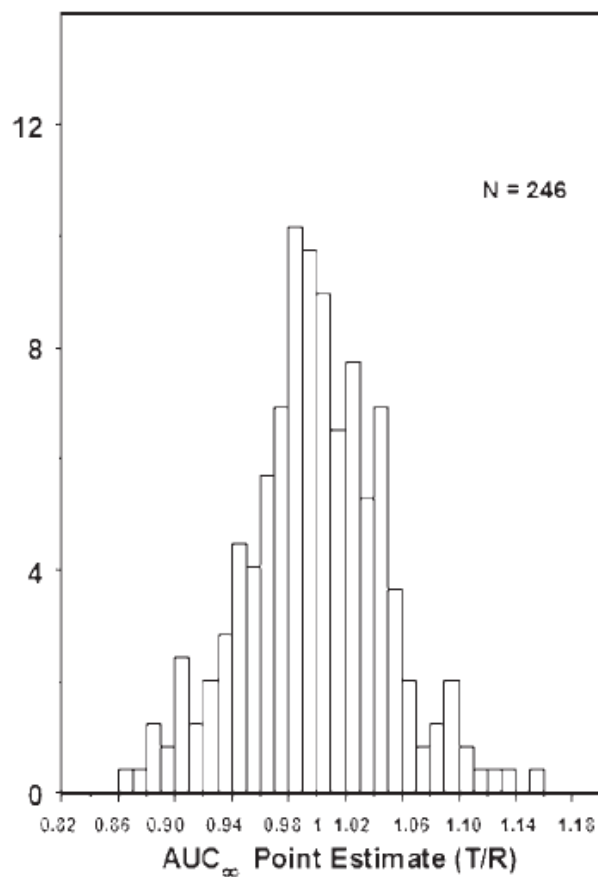
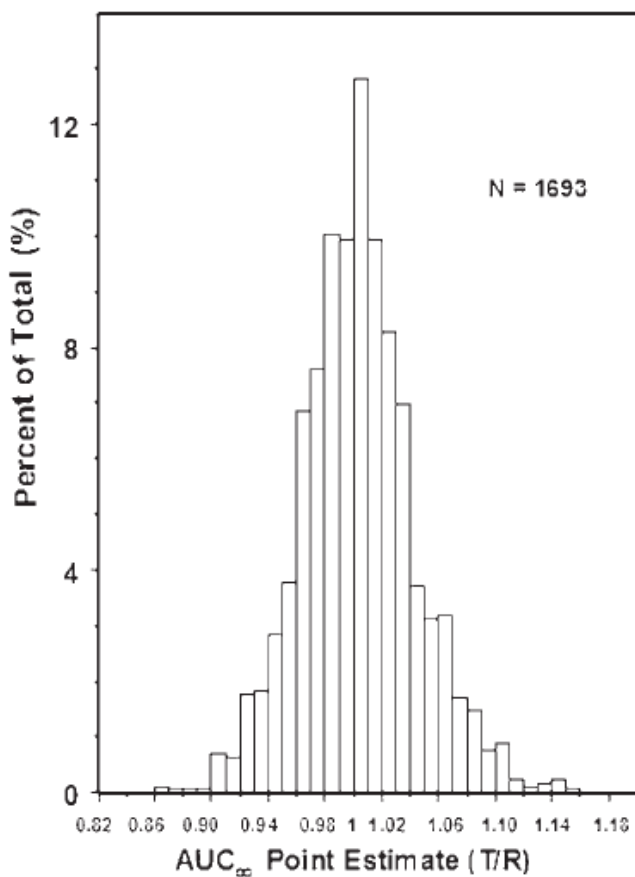
Comparing Generic and Innovator Drugs: A Review of 12 Years of Bioequivalence Data from the United States Food and Drug Administration

C

Distribution of AUC_{∞} Ratios

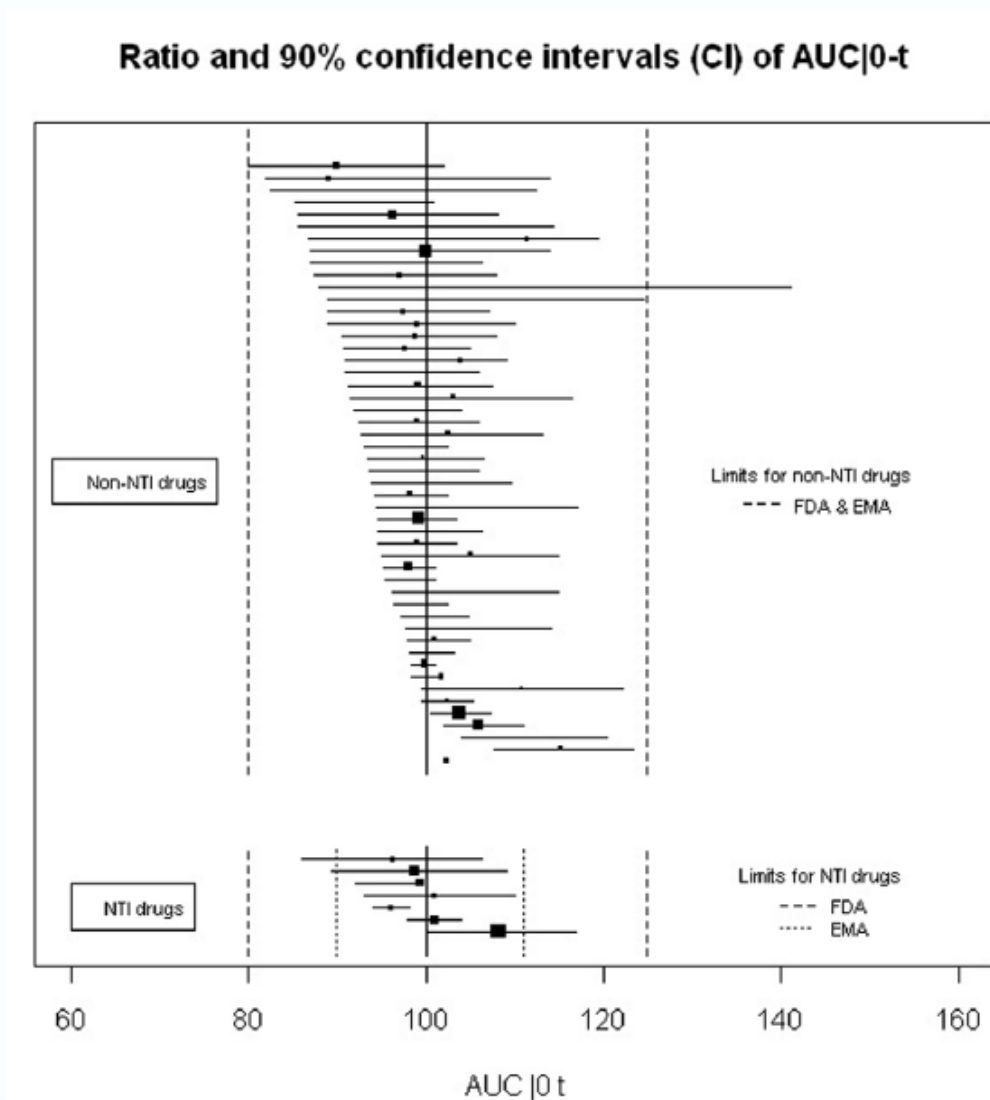
Immediate Release Products

Modified Release Products



Histogram comparing distribution of test/reference bioequivalence parameter ratios for generic immediate-release and modified-release drug products

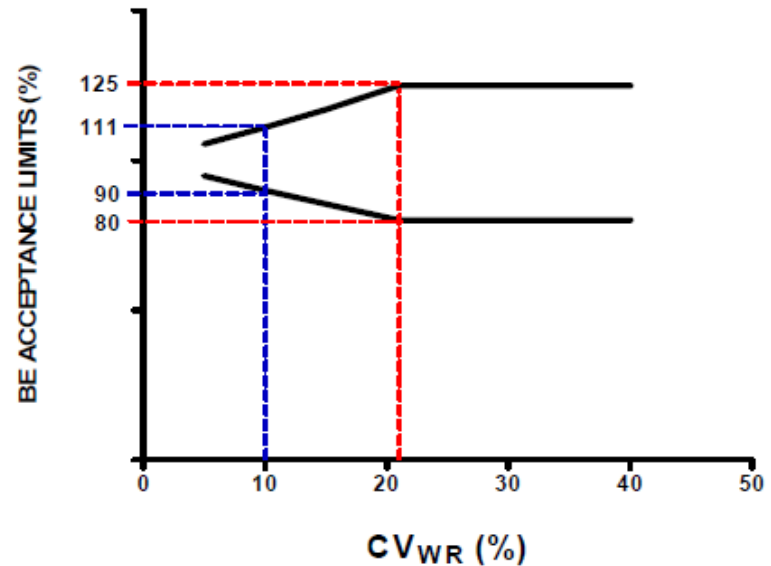
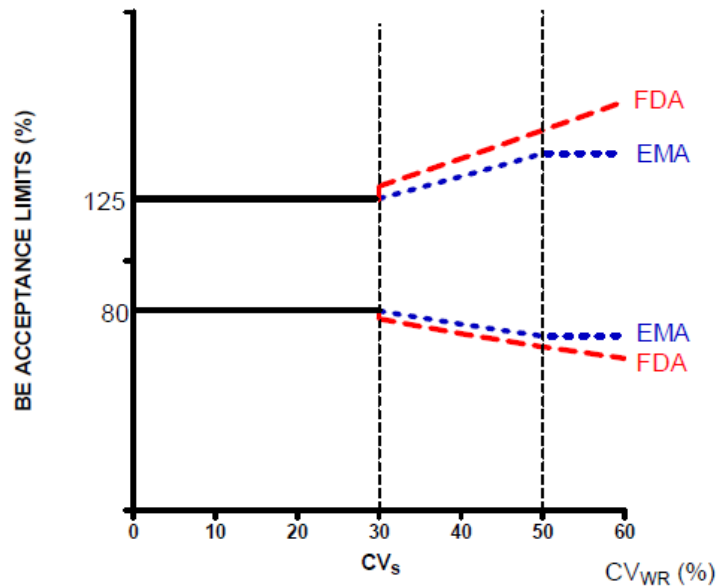
Ratio and 90% confidence intervals of AUC 0-t



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





Farmaci per via orale

Studi clinici di BE nel volontario sano

❖ Immediate-release e filmati (film-coated)

BE a digiuno in dose singola
per emivite elevate anche *steady state*

❖ Gastroprotetti (enteric-coated)

BE a digiuno in dose singola
BE dopo cibo in dose singola

❖ Cessione temporizzata (extended-release)

BE a digiuno in dose singola
BE dopo cibo in dose singola
BE in *Steady State*



Innovazioni (2)

- C_{\max} , t_{\max} e AUC devono essere ricavate con metodo **non-compartmentale** [322]
non sono accettati i modelli compartimentali
- **Metabolita attivo**: preferito il farmaco [339]
Ma se poco rappresentato si accetta il metabolita, anche in casi particolari se non attivo.
Si consiglia comunque di dosare tutta la *active moiety*.

Alcuni esempi di farmaci con metaboliti attivi prevalenti sul *parent drug*:

- Enalaprilat/Enalapril = 2.5 ratio
- Zofenoprilat/Zofenopril = 6.7 ratio
- Glyceryldinitrate/Nitroglycerin = 10.0 ratio
- Oxypurinol/Allopurinol = 44 ratio
- Hydroxyflutamide/Flutamide = 60 ratio
- Acid metabolite/Terfenadine = 100 ratio

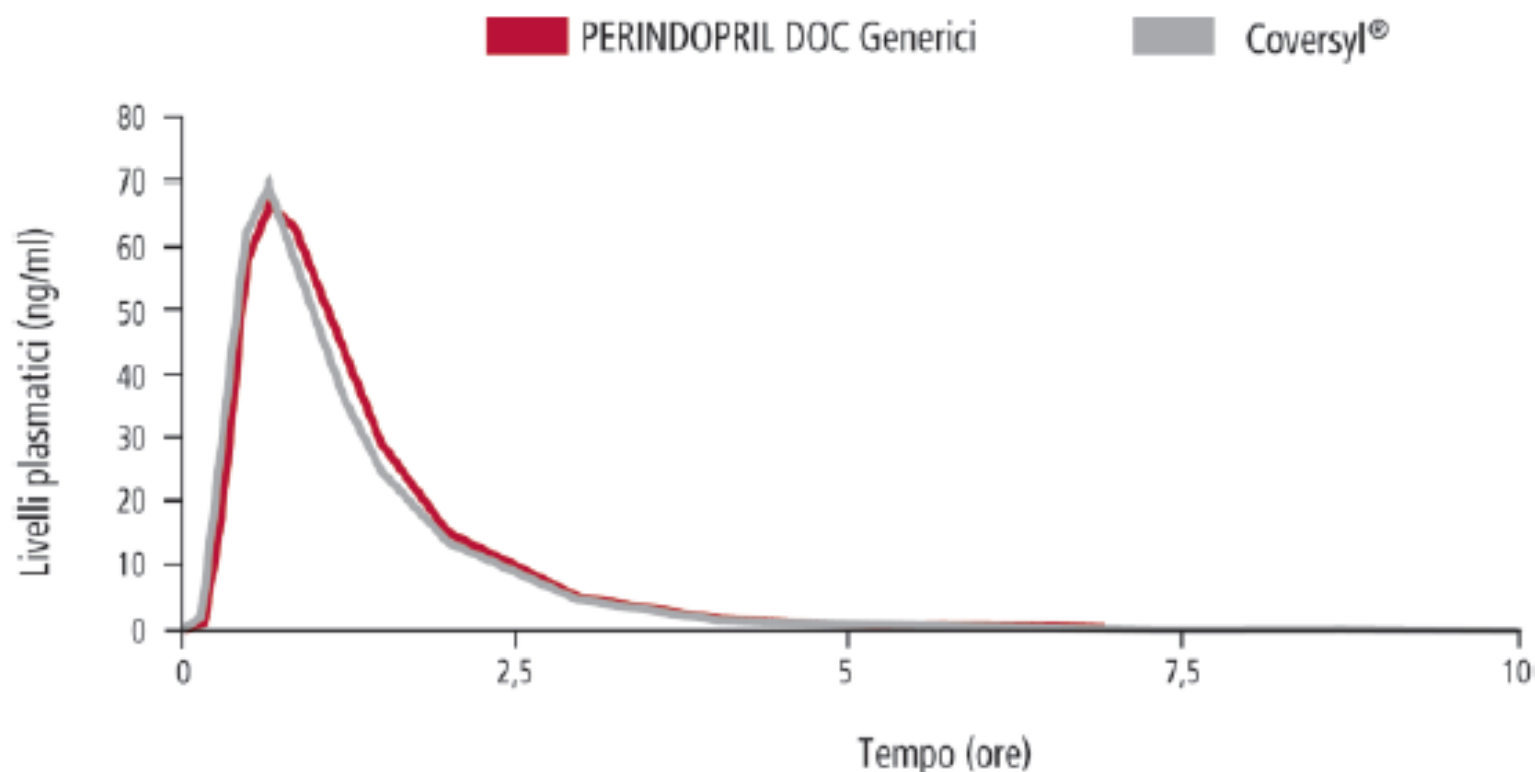
Valutazione della bioequivalenza di PERINDOPRIL DOC Generici 8 mg compresse rispetto al farmaco originatore (Coversyl®)

(REGULATORY FILE)

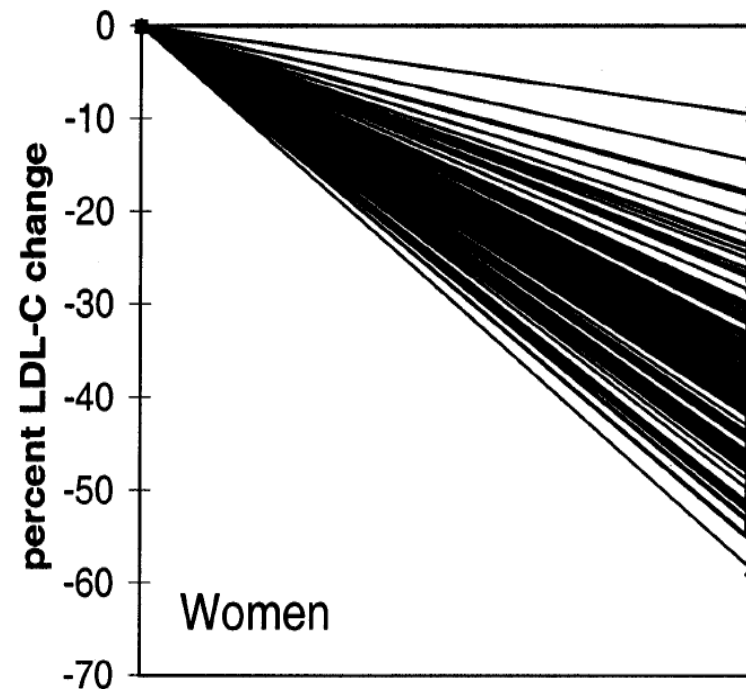
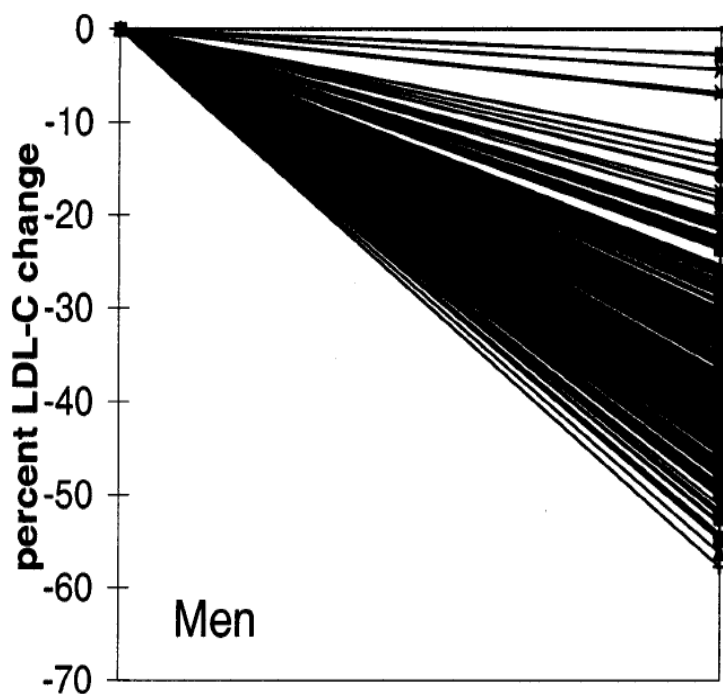
SPERIMENTATORE	David Satok, MD, Chief Medical Officer
SEDE DELLE SPERIMENTAZIONI	Apotex Inc., Biomedical Division Toronto, Ontario, Canada
TRATTAMENTI	PERINDOPRIL DOC Generici 8 mg compresse (1 compressa) Coversyl® 8 mg compresse (1 compressa)
DISEGNO DEGLI STUDI	Randomizzato crossover
NUMERO DI SOGGETTI TRATTATI	26 volontari sani

Si riportano i dati relativi ai livelli ematici del perindopril.

PARAMETRI	PERINDOPRIL DOC Generici Media (CV%.)	COVERSYL® Media (CV%.)
AUC (ng ore/ml)	89,246 (24)	87,163 (22)
C _{max} (ng/ml)	75,481 (25)	73,022 (26)
T _{max} (ore)	0,66 (26)	0,66 (21)
t _{1/2} (ore)	0,84 (20)	0,89 (22)



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



Farmaci generici

- **Aspetti biofarmaceutici**
- **Farmacologia clinica**
- **La realtà sul territorio**



Online article and related content
current as of December 5, 2008.

Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis

Aaron S. Kesselheim; Alexander S. Misono; Joy L. Lee; et al.

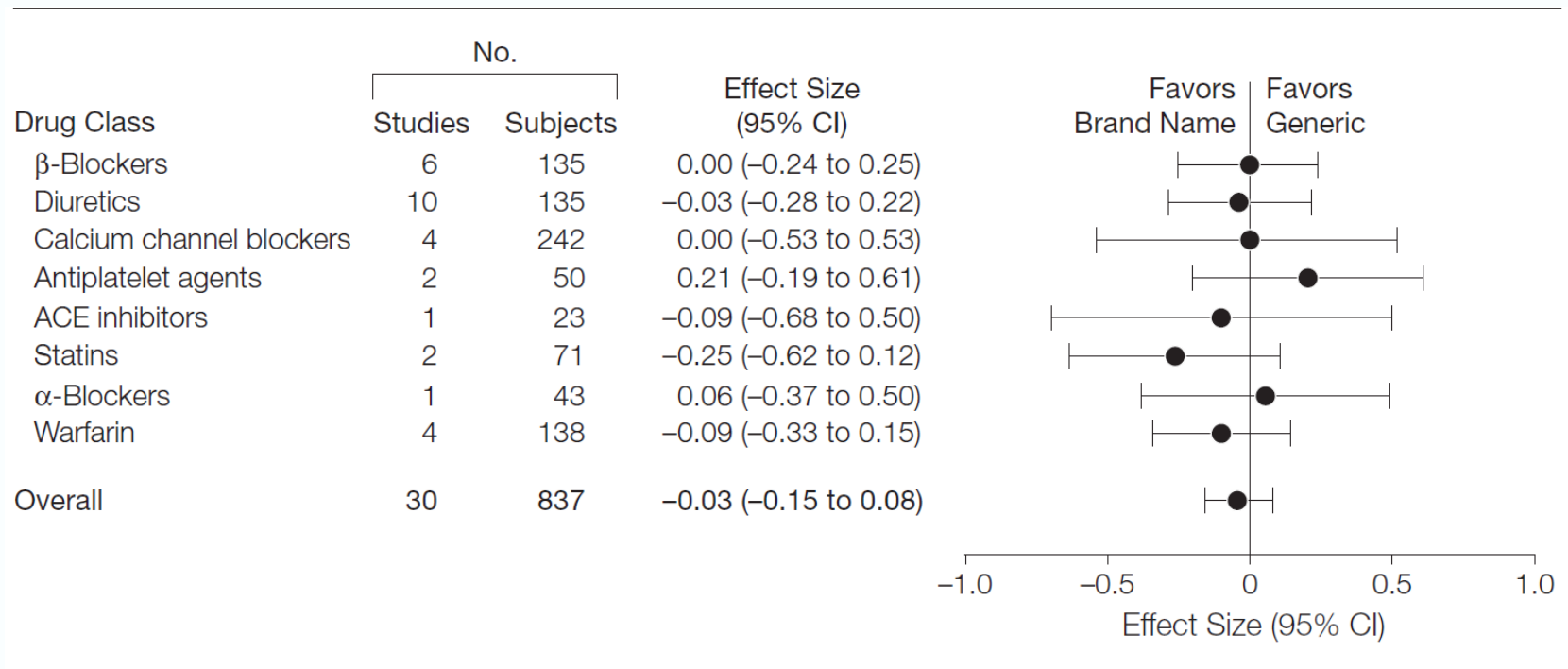
JAMA. 2008;300(21):2514-2526 (doi:10.1001/jama.2008.758)

Context Use of generic drugs, which are bioequivalent to brand-name drugs, can help contain prescription drug spending. However, there is concern among patients and physicians that brand-name drugs may be clinically superior to generic drugs.

Study Selection Studies compared generic and brand-name cardiovascular drugs using clinical efficacy and safety end points.

Conclusions Whereas evidence does not support the notion that brand-name drugs used in cardiovascular disease are superior to generic drugs, a substantial number of editorials counsel against the interchangeability of generic drugs.

Drug Class and Meta-analyses of Trials Comparing Generic and Brand-Name Drugs in Cardiovascular Disease



Medication persistence and the use of generic and brand-name blood pressure-lowering agents

Giovanni Corrao^a, Davide Soranna^a, Carlo La Vecchia^{b,c,d}, Alberico Catapano^{e,f}, Enrico A. Rosei^g, Gianfranco Gensini^h, Luca Merliniⁱ, and Giuseppe Mancia^{j,k}

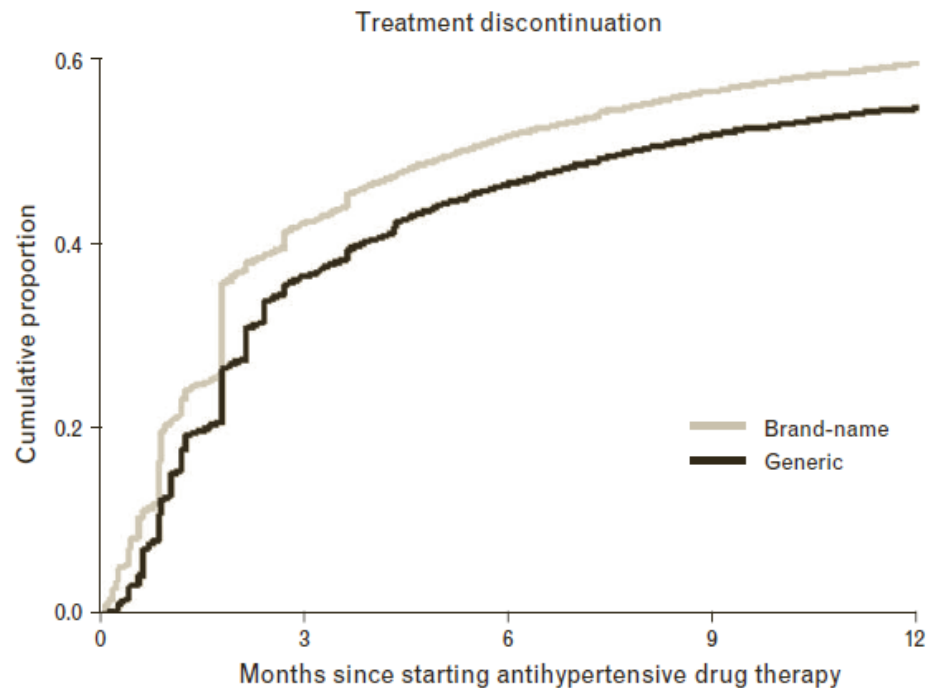


FIGURE 2 Cumulative proportion of patients discontinuing antihypertensive drug therapy according to whether they start treatment with a brand-name or generic drug.

Off-Patent Generic Medicines vs. Off-Patent Brand Medicines for Six Reference Drugs: A Retrospective Claims Data Study from Five Local Healthcare Units in the Lombardy Region of Italy

Giorgio L. Colombo^{1,2*}, Enrico Agabiti-Rosei³, Alberto Margonato⁴, Claudio Mencacci⁵, Carlo Maurizio Montecucco⁶, Roberto Trevisan⁷

Table 3. Analysis of patients' compliance for persistent patients (MPR - Mex)

	Type	No.	Min	ASL associated with min	Max	ASL associated with max
Metformin	Branded	6410	0.47	Milano city	0.55	Lecco
A10BA02	Generic	7688	0.46	Lecco	0.58	Melegnano
Amlodipine	Branded	11435	0.75	Milano city	0.84	Melegnano
C08CA01	Generic	5101	0.79	Milano city	0.87	Melegnano
Simvastatin	Branded	6355	0.42	Milano city	0.48	Melegnano e Lecco
C10AA01	Generic	10133	0.45	Milano city	0.50	Melegnano
Sertraline	Branded	3822	0.63	Milano city	0.68	Bergamo e Melegnano
N06AB06	Generic	3176	0.63	Lecco	0.72	Melegnano
Propafenone	Branded	805	0.62	Milano city	0.72	Melegnano
C01BC03	Generic	328	0.65	Lecco	0.83	Melegnano
Alendronate	Branded	1821	0.68	Lecco e Pavia	0.73	Melegnano
M05BA04	Generic	1605	0.69	Milano city	0.74	Bergamo

Hospitalizations in persistent patients (mean number of hospitalizations)

	Type	No.	Min	ASL associated with min	Max	ASL associated with max	Mean Diff.	SD	CI 95% Low. Lim.	CI 95% Upp. Lim.	p-value
Metformin	Branded	1408	1.13	Lecco	1.33	Pavia	0.03	0.02	-0.01	0.07	N.S.
A10BA02	Generic	1490	1.20	Bergamo	1.28	Lecco e Pavia					
Amlodipine	Branded	3832	1.26	Melegnano	1.31	Pavia e Milano city	-0.02	0.03	-0.07	0.04	N.S.
C08CA01	Generic	677	1.18	Lecco	1.32	Pavia e Bergamo					
Simvastatin	Branded	1657	1.20	Lecco	1.28	Milano city	-0.01	0.02	-0.05	0.03	N.S.
C10AA01	Generic	1391	1.21	Pavia	1.29	Lecco e Melegnano					
Sertraline	Branded	310	1.14	Pavia	1.26	Lecco	-0.04	0.04	-0.13	0.04	N.S.
N06AB06	Generic	313	1.06	Lecco	1.47	Pavia					
Propafenone	Branded	127	1.00	Pavia	1.40	Melegnano	-0.03	0.06	-0.14	0.08	N.S.
C01BC03	Generic	101	1.00	Melegnano	1.50	Pavia					
Alendronate	Branded	310	1.07	Lecco	1.30	Milano city	0.002	0.04	-0.08	0.08	N.S.
M05BA04	Generic	234	1.12	Melegnano	1.31	Bergamo					

ASL: Local Healthcare Units. ASLs enrolled: Milano city; Lecco; Bergamo; Pavia; Milano2.

N.S. not statistically significant.

doi:10.1371/journal.pone.0082990.t004

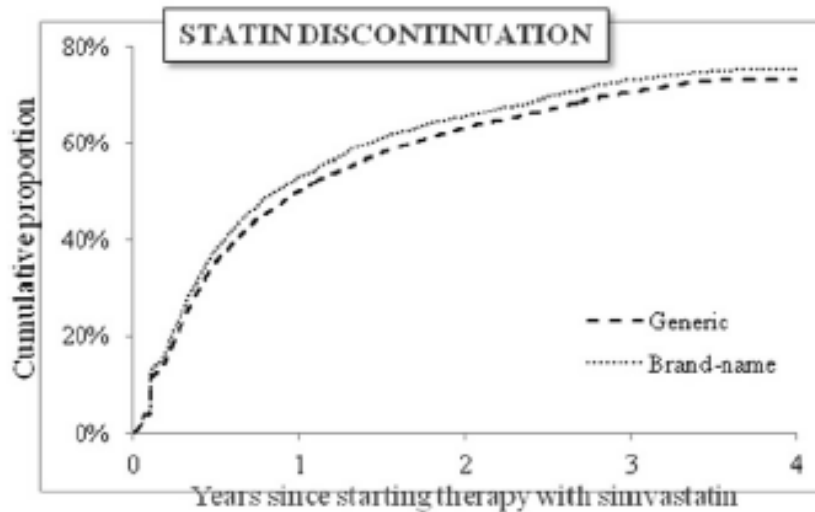


Original Article

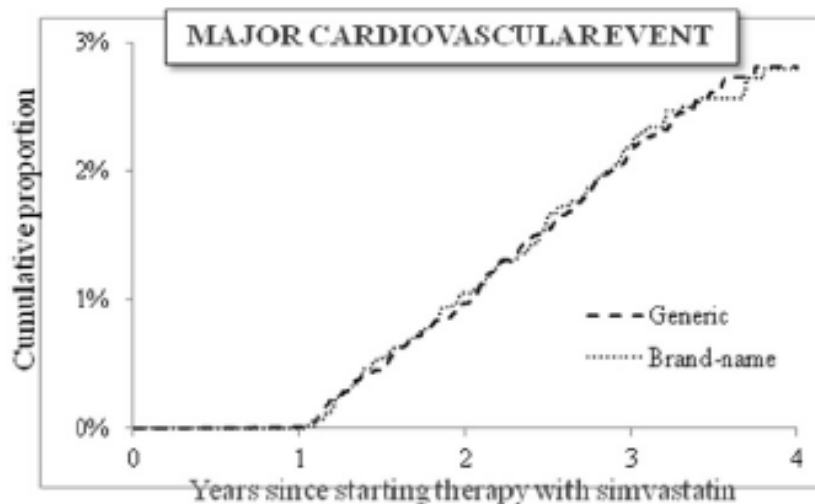
Are generic and brand-name statins clinically equivalent? Evidence from a real data-base



Giovanni Corrao ^{a,*}, Davide Soranna ^{a,b}, Andrea Arfè ^a, Manuela Casula ^c, Elena Tragni ^c, Luca Merlino ^d, Giuseppe Mancina ^{b,e}, Alberico L. Catapano ^{c,f}



Cumulative proportion of patients discontinuing therapy, upper panel, and experiencing hospitalization for major cardiovascular events, below panel



Le concentrazioni plasmatiche di un principio attivo hanno permesso di studiare in modo importante gli effetti farmacologici di un principio attivo e costituiscono a tutt'oggi il mezzo sperimentale meglio caratterizzato a disposizione per la valutazione di farmaci equivalenti.

Gli studi di bioequivalenza rappresentano un approccio fondamentale per la caratterizzazione di un farmaco equivalente.

Con la consapevolezza dei potenziali limiti del metodo

- sia per le caratteristiche fisiopatologiche del paziente (e.g. polimorfismi genetici, variabilità farmacocinetica e farmacologica intra ed interindividuale)
- sia del principio attivo (e.g. metaboliti attivi, forme racemiche con un solo enantiomero attivo)
- ma soprattutto della relazione non sempre ben definita tra profilo farmacocinetico/farmacodinamico

L'utilizzo e la diffusione dei medicinali non coperti da brevetto significa un risparmio per la collettività, risorse economiche in più che possono essere utilizzate per finanziare da un lato la ricerca e dall'altro per offrire ai cittadini più servizi

Pharmacy Benefits and the Use of Drugs by the Chronically Ill

Dana P. Goldman, PhD

Geoffrey F. Joyce, PhD

Jose J. Escarce, MD, PhD

Jennifer E. Pace, BS

Matthew D. Solomon, MA

Marianne Laouri, PhD

Pamela B. Landsman, MPH, DrPH

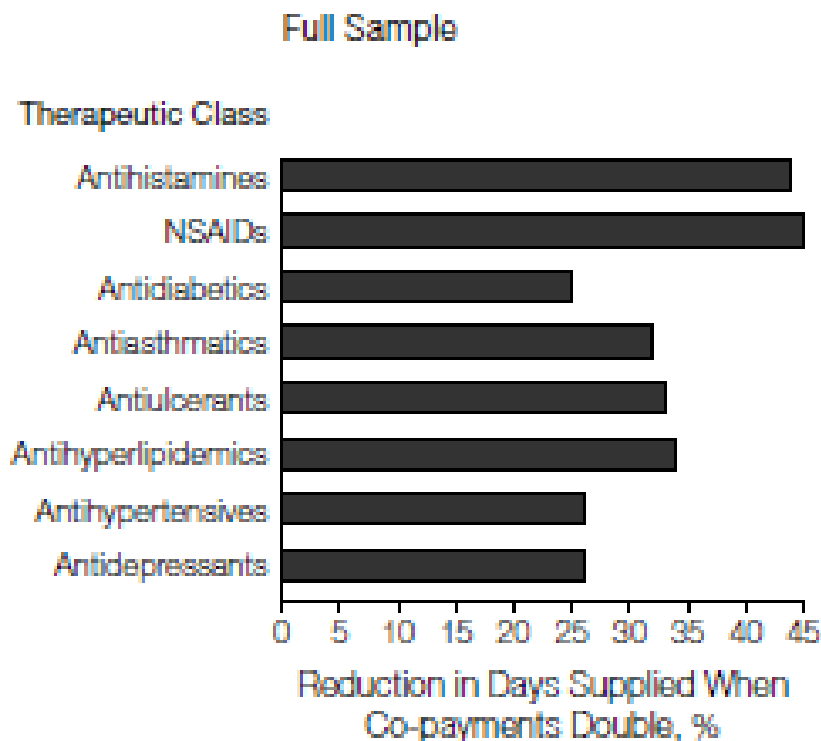
Steven M. Teutsch, MD, MPH

Context Many health plans have instituted more cost sharing to discourage use of more expensive pharmaceuticals and to reduce drug spending.

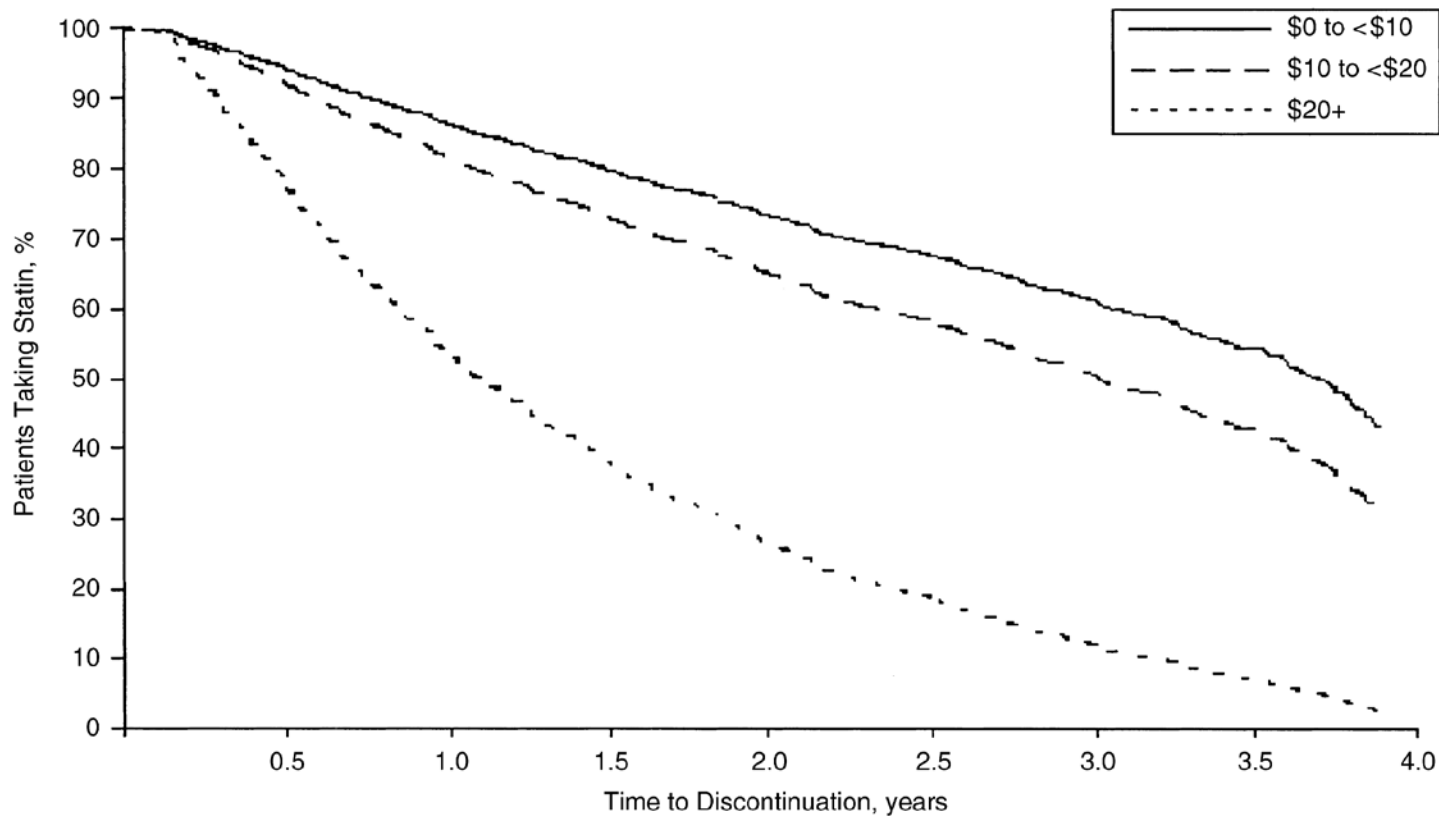
Objective To determine how changes in cost sharing affect use of the most commonly used drug classes among the privately insured and the chronically ill.

Design, Setting, and Participants Retrospective US study conducted from 1997 to 2000, examining linked pharmacy claims data with health plan benefit designs from 30 employers and 52 health plans. Participants were 528969 privately insured beneficiaries aged 18 to 64 years and enrolled from 1 to 4 years (960791 person-years).

Main Outcome Measure Relative change in drug days supplied (per member, per year) when co-payments doubled in a prototypical drug benefit plan.



Survival curves for discontinuation of statin therapy by range of mean prescription copayment

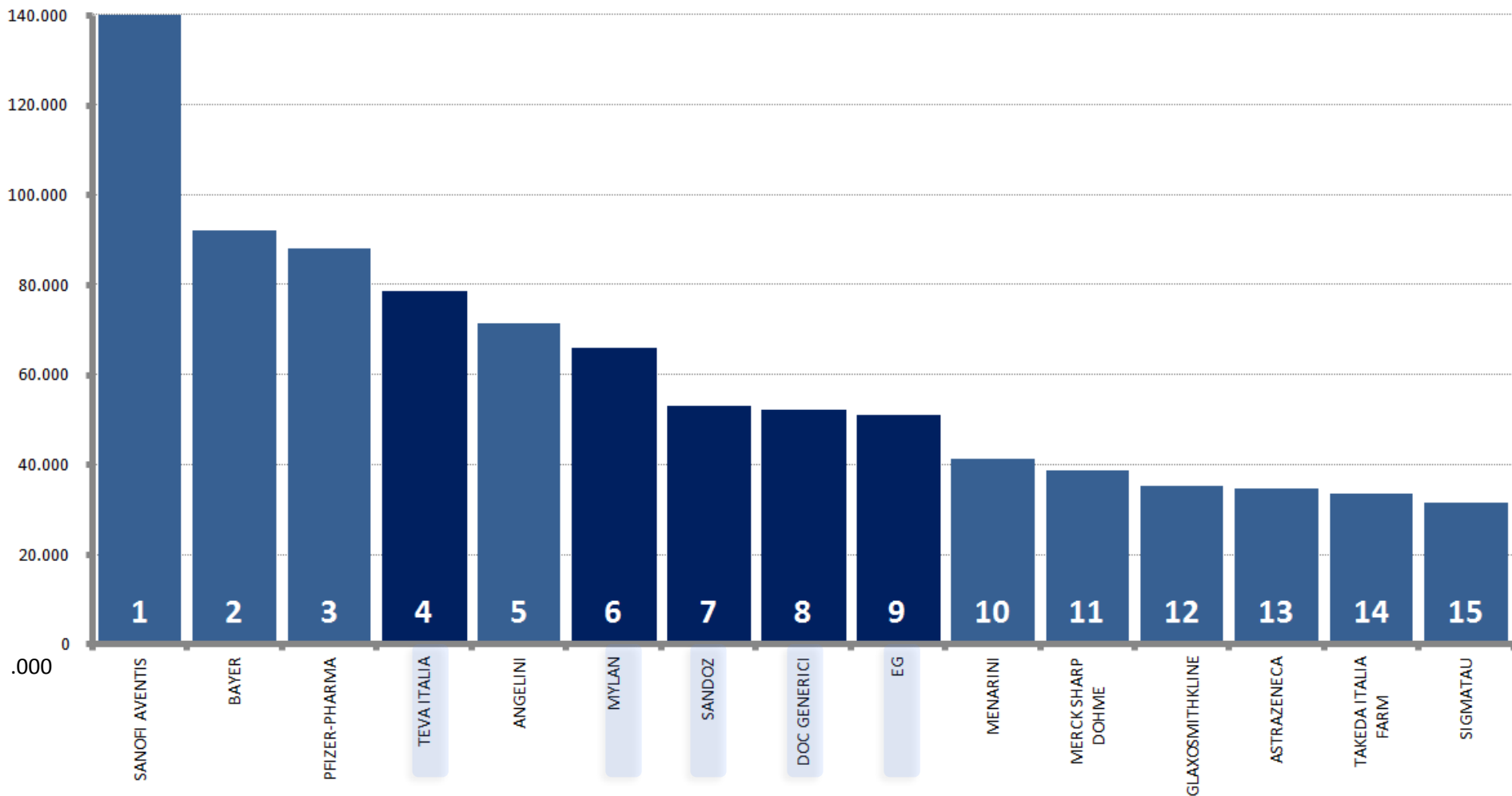


Farmaci generici

- **Aspetti biofarmaceutici**
- **Farmacologia clinica**
- **La realtà sul territorio**



Principali aziende in unità commercializzate



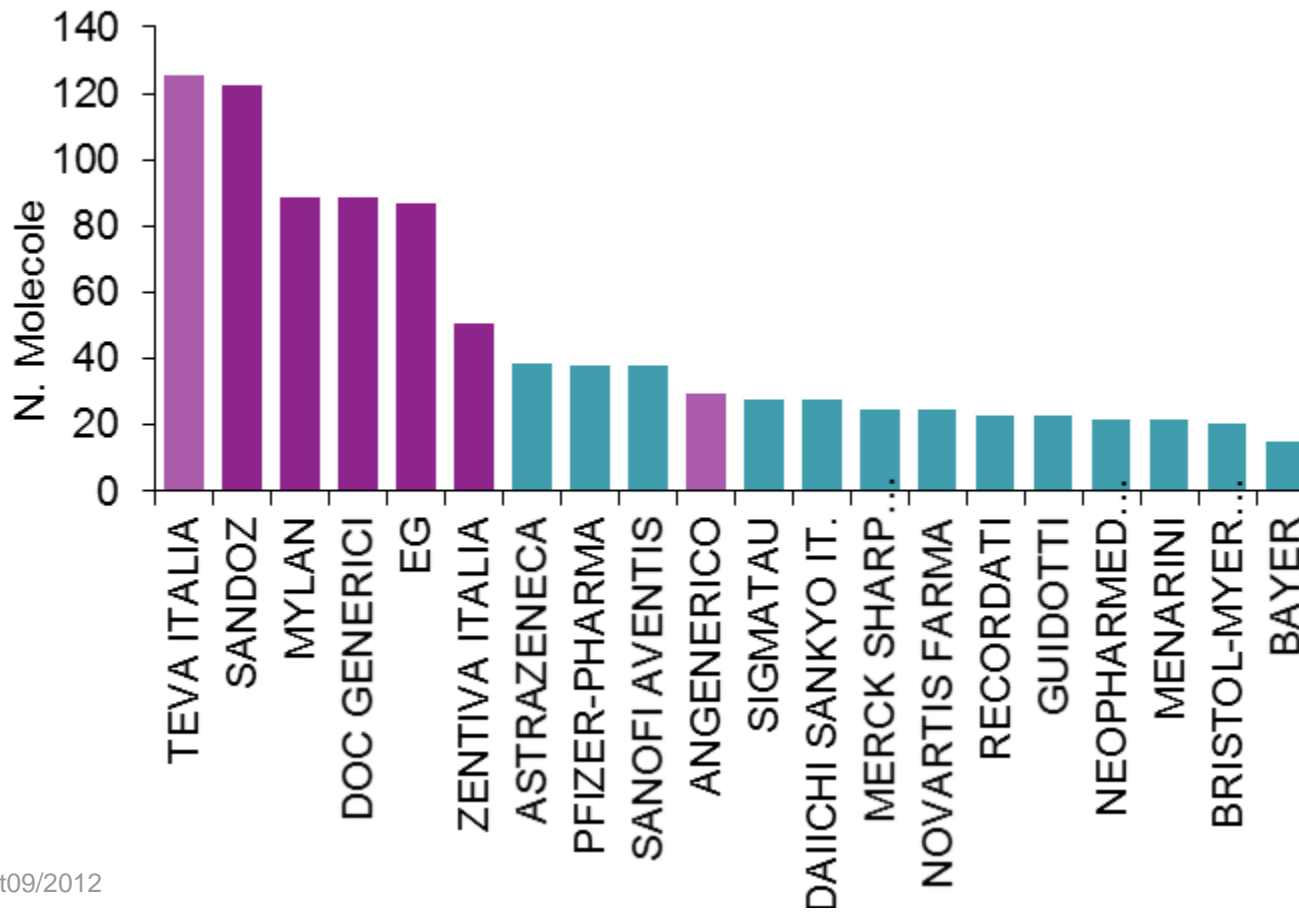


ASSOGENERICI

ASSOCIAZIONE NAZIONALE INDUSTRIE FARMACI GENERICI

Le Aziende dell'equivalente sono orientate al paziente

Formulazioni disponibili per Azienda – ATC2 C



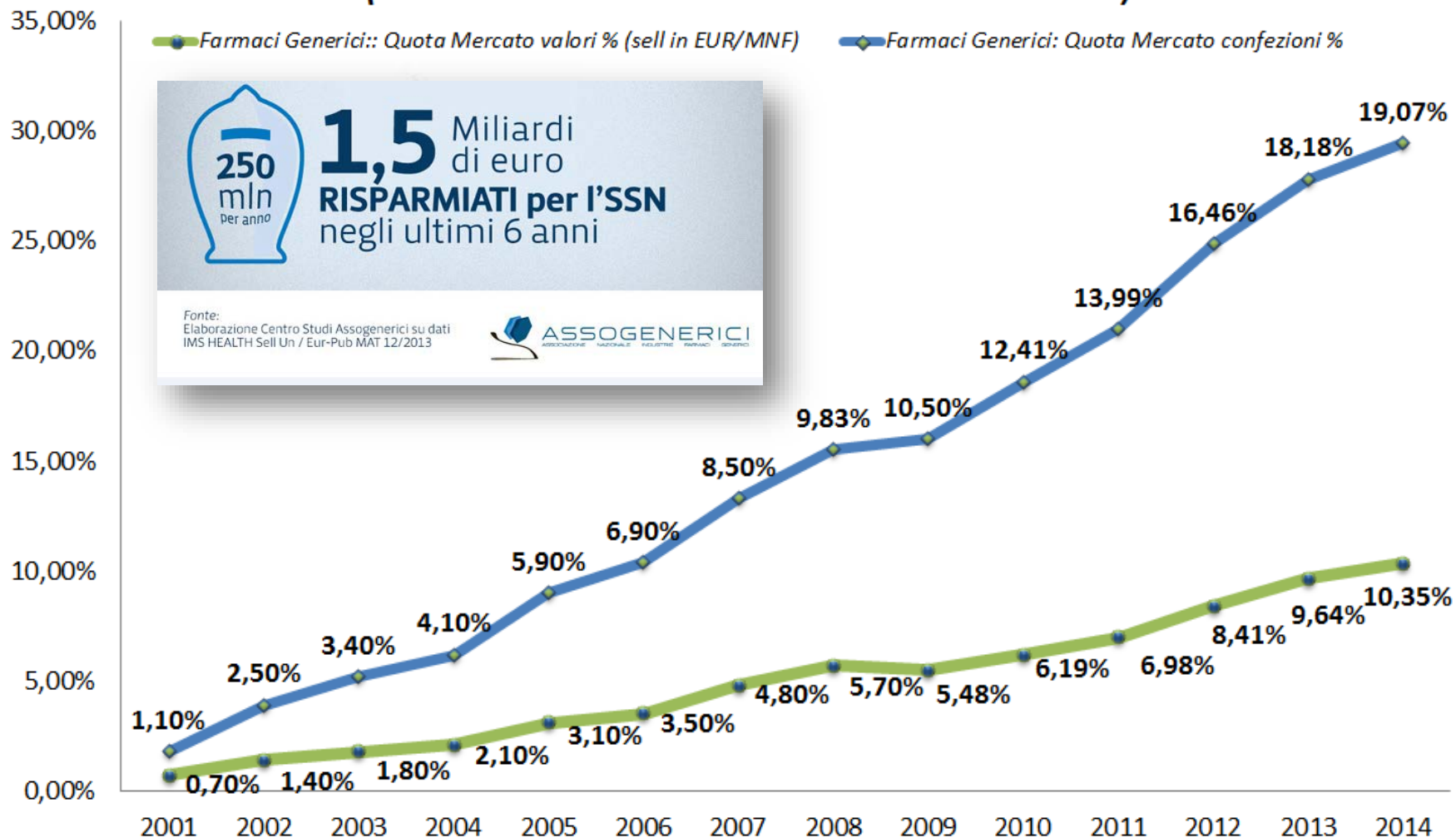
Fonte: Analisi KPMG –Dati IMS Healt09/2012



Farmaci EQUIVALENTI un cammino lungo 10 anni

ASSOGENERICI
ASSOCIAZIONE NAZIONALE INDUSTRIE FARMACI GENERICI

ANDAMENTO MERCATO GENERICI (VOLUMI- VALORI) SU TOTALE MERCATO (CANALE RETAIL - FARMACIE APERTE AL PUBBLICO)



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)

