

Bioequivalenza, intercambiabilità e sostituibilità

Andrea Gazzaniga, Alessandra Maroni

Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche,
Sezione di Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche “Maria Edvige Sangalli”

KEY WORDS

Generic drugs
Bioavailability
Bioequivalence
Interchangeability

Abstract

In most industrialized countries, generic drug products have largely proved an effective means of cost-containment in public pharmaceutical spending. However, this is not actually true in Italy, where they still fail to fully be accepted by patients and health professionals. The economical benefits generics may offer are closely related to their reduced development costs, which are reflected in lower sale prices, and interchangeability/switchability with more expensive original products having same strength, dosage form, route of administration and intended use. Such features require that bioequivalence vs. an originator is assessed. Bioequivalence is defined as the absence of a statistically significant difference in the rate and extent of drug absorption after administration at the same molar dose under similar conditions. As such, it is regarded as an indirect proof of therapeutic equivalence, i.e., on its basis the generic under examination is assumed to be as safe and effective as the originator with no need for carrying out in-depth pharmacological and clinical investigations. Bioequivalence may be a challenging goal to achieve, especially in the case of solid formulations intended for the oral route. The relevant bioavailability is indeed affected by a number of variables connected with the physical properties of the active ingredient, the type and amount of excipients employed and the manufacturing process. Lists of bioequivalent products are drawn up and updated by national regulatory agencies as the interchangeability/switchability reference source for practitioners and pharmacists. Accordingly, they are expected to be clear, exhaustive and scientifically rigorous. In this respect, the most prominent example worldwide is the Food and Drug Administration's Orange Book. In Italy, there may still be room for improvement.

Introduzione

I generici, come noto, costituiscono da tempo un'importante realtà di mercato in numerosi Paesi europei e negli Stati Uniti, dove si sono già dimostrati un valido strumento di contenimento della spesa farmaceutica. In Italia, invece, a più di dieci anni dalla loro introduzione, ci si trova in una situazione di stallo, con dati di mercato sì interessanti per i medicinali contenenti molecole *off-patent* ma con i generici puri attestati su quote ancora marginali. Di fatto, quindi, l'Italia fatica ad allinearsi con gli altri Paesi industrializzati anche per quanto riguarda l'uso dei generici (da noi classificati anche come medicinali equivalenti), che godono di cattiva stampa con punte di disinformazione tecnico-scientifica preoccupanti.

Intercambiabilità, sostituibilità e contenimento della spesa farmaceutica

Il Decreto Legislativo *Cresci Italia* nella versione definitivamente approvata lo scorso dicembre, approcciando la problematica del contenimento della spesa farmaceutica, è intervenuto sulle modalità prescrittive dei medici di medicina generale con l'evidente obiettivo di promuovere l'utilizzo di medicinali a minor costo lasciando tuttavia la possibilità di includere nella ricetta rimborsabile dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) la dicitura “non sostituibile”, purché debitamente motivata. Ad eccezione che in quest'ultimo caso, il farmacista, su richiesta del paziente, è autorizzato alla sostitu-

Corrispondenza: Andrea Gazzaniga, Università degli Studi di Milano,
Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Sezione di Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche
“Maria Edvige Sangalli”, Via G. Colombo 71, 20133 Milano, tel 02 503 24654, fax 02 503 24658,
e-mail: andrea.gazzaniga@unimi.it

Se non è riportata la dicitura “non sostituibile”, il farmacista, su richiesta del paziente, è autorizzato alla sostituzione del medicinale prescritto, sia esso un prodotto branded o un generico puro, con un altro di uguale prezzo.

zione del medicinale prescritto, sia esso un prodotto *branded* o un generico puro, con un altro di uguale prezzo.

I presupposti per realizzare un effettivo risparmio attraverso la commercializzazione di medicinali contenenti molecole *off-patent* risiedono essenzialmente nei loro minori costi di sviluppo rispetto alle specialità originali, che si riflettono in prezzi di vendita potenzialmente più contenuti nonché nella possibilità di essere intercambiabili - sostituibili in farmacia - con prodotti di maggior prezzo aventi uguale composizione quali-quantitativa in principi attivi, forma farmaceutica, via di somministrazione ed indicazioni terapeutiche.

L'intercambiabilità/sostituibilità è subordinata alla dimostrazione dell'equivalenza biologica (bioequivalenza) del medicinale generico con il corrispondente originatore. Il requisito di bioequivalenza, infatti, secondo una convenzione accettata dalla comunità scientifica internazionale può indirettamente attestare l'equivalenza terapeutica di due medicinali. Sulla base di risultati derivanti da studi di bioequivalenza (biodisponibilità comparata), essi possono essere pertanto considerati paragonabili sotto il profilo dell'efficacia e della sicurezza, requisiti fondamentali a suo tempo necessariamente dimostrati per ogni prodotto presentato per la diagnosi, prevenzione o terapia di uno stato patologico al fine di ottenerne l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). Nel caso di medicinali il cui principio attivo è costituito da una nuova entità chimica, l'AIC prevede infatti il deposito di una domanda corredata di documentazione tecnico-scientifica completa, ovvero inclusiva di dati farmaco-tossicologici e clinici che ne comprovino l'efficacia e la sicurezza.

Per quanto attiene ai generici, l'AIC può essere ottenuta in seguito ad un *iter* semplificato che non è vincolato alla presentazione dei risultati di onerosi studi farmacotossicologici e clinici, purché sia dimostrata la bioequivalenza con un prodotto di riferimento già registrato mediante domanda di AIC completa, del quale siano pertanto note alle autorità regolatorie le caratteristiche di efficacia e sicurezza.

È grazie al notevole risparmio di risorse conseguente all'esonero dagli studi sopra menzionati che i medicinali generici possono essere introdotti in commercio a prezzi in linea di massima considerevolmente inferiori rispetto ai corrispondenti originatori. Peraltro, alla relativa economicità dei generici può contribuire anche la competizione di cui, proprio in quanto privi di protezione brevettuale, sono oggetto sul mercato, che spinge le aziende ad una strategia di fabbricazione quanto più concorrenziale possibile. Quale indiretta conseguenza, tali circostanze sortiscono in genere un abbassamento dei prezzi anche per i prodotti originatori, legato al tentativo di preservare loro una fetta di mercato successivamente all'introduzione dei rispettivi generici.

L'attestazione, anche se non diretta, di requisiti di efficacia e sicurezza comparabili fra prodotto originatore e generico ne legittima l'intercambiabilità, e quindi anche la sostituibilità, secondo normativa, da parte del farmacista. In assenza della possibilità di sostituzione, come dimostrato dall'andamento del mercato italiano precedentemente all'entrata in vigore della Legge 16 novembre 2001 n. 405, i minori prezzi dei generici non si traducono in una apprezzabile riduzione della spesa farmaceutica.

Bioequivalenza ed equivalenza terapeutica

La bioequivalenza può essere sinteticamente definita come assenza di differenze significative, misurate secondo metodi statistici prestabiliti, nella biodisponibilità propria dei medicinali raffrontati. Per biodisponibilità si intendono la velocità di assorbimento del principio attivo e la quantità dello stesso che dal sito di somministrazione raggiunge il torrente circolatorio. I parametri farmacocinetici descrittivi C_{max} (concentrazione plasmatica di picco del farmaco) e t_{max} (tempo necessario al raggiungimento di C_{max}) sono adottati, rispettivamente secondo una proporzionalità diretta e inversa, quali indici della velocità di assorbimento, mentre l'area sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo (AUC, *area under the curve*) risulta direttamente proporzionale alla quantità di farmaco assorbita.

La bioequivalenza viene comunemente stabilita attraverso un confronto statistico tra i valori mostrati dai suddetti parametri farmacocinetici in seguito a somministrazione, in genere singola, di ciascuno dei due preparati (*test* e *reference*) a un numero predeterminato di volontari sani, normalmente compreso fra 24 e 48. In particolare, i

La bioequivalenza può essere definita come assenza di differenze significative nella biodisponibilità propria dei medicinali raffrontati; questa evidenza viene considerata come valido surrogato dell'equivalenza terapeutica.

limiti di confidenza al 90% dei rapporti fra i valori medi di C_{max} , o più raramente t_{max} , e AUC relativi al generico ed al suo prodotto di riferimento, espressi in scala semilogaritmica, devono essere compresi nell'intervallo 0,80-1,25 previsto dalla normativa. In altre parole, generico (preparato *test*) e originatore (preparato *reference*) sono definiti bioequivalenti quando è possibile stimare su base statistica che esistono non meno di 90 probabilità su 100 che i valori medi di AUC e C_{max} del primo preparato rientrino nell'intervallo $\pm 20\%$ dei corrispondenti valori dell'altro.

Il mancato rilievo di differenze significative viene considerato come valido surrogato dell'equivalenza terapeutica, presupponendo che il farmaco si trovi in equilibrio tra il compartimento centrale e quello recettoriale, e che le rispettive concentrazioni siano fra loro correlate.

Nel complesso, si tratta quindi di un approccio più agevolmente percorribile rispetto alla valutazione diretta dell'equivalenza terapeutica attraverso sperimentazioni cliniche con protocolli articolati, che comporterebbero il coinvolgimento di un numero elevato di pazienti con inevitabili ripercussioni sui costi ed i tempi implicati. Ciò finirebbe per compromettere la possibilità di uno sviluppo relativamente più celere e meno dispendioso per i medicinali generici, e potrebbe anche essere eccepito sul piano etico per ragioni diverse, fra cui *in primis* l'esigenza di trattare per periodi di tempo relativamente prolungati con il medicinale in esame numerosi pazienti affetti da patologia, che necessiterebbero quindi della farmacoterapia efficace e sicura già disponibile.

Tuttavia, proprio da aspetti quali il numero e la condizione di volontari sani dei soggetti, la somministrazione in singola dose dei prodotti a confronto ed i criteri statistici applicati per definire l'intervallo di accettazione dei risultati originano le riserve espresse in qualche caso dalla comunità scientifica in merito all'opportunità di individuare nella bioequivalenza, come attualmente dimostrata, una prova dell'equivalenza terapeutica di due medicinali, particolarmente se contenenti principi attivi con indice terapeutico ridotto, cinetica non lineare o caratteristiche poco favorevoli in termini di solubilità e/o permeazione attraverso le barriere biologiche, che possono dare luogo ad un assorbimento erratico.

Formulazione e produzione di medicinali generici

Secondo i principali enti regolatori nazionali e sovranazionali, la bioequivalenza rappresenta in ogni caso l'obiettivo vincolante da conseguire ai fini dell'immissione in commercio di un generico, pur nel pieno rispetto delle specifiche di qualità vigenti per qualsiasi prodotto farmaceutico. La qualità, infatti, è annoverata fra le proprietà fondamentali dei medicinali insieme alla loro efficacia e sicurezza, che può peraltro pregiudicare quando non adeguatamente ottemperata. Nessuna deroga è dunque ammessa riguardo alla qualità, a discapito della quale non può e non deve essere operata alcuna forma di risparmio mirata al potenziamento della concorrenzialità.

Date le finalità prefisse, ovvero la messa a punto di un medicinale bioequivalente all'originatore che soddisfi gli standard di qualità comuni ad entrambi, le principali competenze ed attività richieste nello sviluppo di generici rientrano nell'area della formulazione farmaceutica. In quest'ambito, è noto come la bioequivalenza possa talvolta risultare un traguardo arduo da raggiungere, soprattutto nel caso di principi attivi con proprietà biofarmaceutiche critiche e di forme farmaceutiche sofisticate, eventualmente protette da brevetto, o, al contrario, così obsolete da rendere paradossalmente difficile l'ottenimento di una biodisponibilità altrettanto modesta.

La maggior parte delle scelte formulative e produttive che devono essere affrontate nello sviluppo di ogni medicinale, siano esse inerenti alle caratteristiche fisico-tecnologiche del principio attivo, alla composizione quali-quantitativa in eccipienti o al procedimento di fabbricazione, possono incidere sulla biodisponibilità e rivelarsi pertanto cruciali ai fini della bioequivalenza, in particolare per quanto attiene alle forme solide destinate alla somministrazione orale. In proposito basti pensare come, variando la granulometria dell'attivo piuttosto che il contenuto percentuale o la natura degli eccipienti, ed in particolare di disgreganti, leganti, lubrificanti e tensioattivi, si possano generare differenze di biodisponibilità anche marcate. Infatti, sono in tal modo passibili di modificazione parametri critici interdipendenti quali la bagnabilità, il tempo di disgregazione della forma di dosaggio e, di conseguenza, la velocità di passaggio in

soluzione *in vivo* del principio attivo. Ancora, è noto e largamente riportato in letteratura come metodi di produzione e parametri di processo diversi, quali per esempio la forza applicata ad una miscela di polveri nella preparazione di compresse o il grado di impaccamento cui la stessa viene sottoposta nell'allestimento di capsule, possano influenzare in modo decisivo le prestazioni biofarmaceutiche delle forme finite.

Liste di trasparenza

Attualmente, i concetti di intercambiabilità e sostituibilità, ai quali devono affidarsi rispettivamente medici prescrittori e farmacisti, non possono che fare riferimento alle cosiddette liste di trasparenza, redatte e aggiornate mensilmente dall'Agenzia italiana del farmaco (AIFA). L'appartenenza di due o più medicinali ad uno stesso gruppo/elenco all'interno di tali liste ne attesta l'equivalenza e, quindi, sancisce la intercambiabilità/sostituibilità.

Tuttavia, le liste di trasparenza continuano a mostrare i limiti già sussistenti quando sono apparse nella loro veste attuale, poco meno di una decina di anni fa. Soffrono, fra l'altro, della circostanza di essere state concepite come aventi funzione tecnico-scientifica, in quanto dovrebbero appunto raggruppare medicinali bioequivalenti, ma anche economico-amministrativa, in quanto riportano il prezzo di riferimento, cioè la quota corrisposta dal SSN e rispetto alla quale, nel caso in cui il prezzo di vendita sia più elevato, viene calcolata la differenza a carico del cittadino.

A fronte di una diffidenza diffusa nei confronti del generico viene spontaneo chiedersi se le liste di trasparenza siano univoche oppure lascino, o abbiano lasciato, spazio ad eventuali forzature. In altre parole, ci si domanda se le stesse costituiscano effettivamente uno strumento utile e incontrovertibile nel determinare un percorso "virtuoso" di sostituibilità. In proposito non possono che alimentarsi dubbi se si considera che la stessa AIFA, prima attraverso suoi dirigenti e successivamente con un comunicato stampa (n. 6 del 31 marzo 2009), testualmente informava che per "...evitare che si verificino complicazioni cliniche correlate alla sostituibilità AIFA è in fase avanzata di elaborazione di un Orange book contenente, sul modello americano, la lista dei generici utilizzabili in luogo degli originator". Un tale intento suona come un'ammissione del fatto che non tutto sia andato come avrebbe dovuto, e ciò a ben otto anni dal DLvo 347/2001 che introduceva la prassi della sostituibilità in farmacia. Purtroppo, fino ad ora, poco o nulla è stato fatto in tale direzione, e i buoni propositi, a cui le varie associazioni di categoria e alcune società scientifiche avevano aderito con entusiasmo, sono rimasti ingloriosamente tali. Sembra lecito domandarsi se esista una reale disponibilità a cambiare una situazione che dal punto di vista tecnico non è ulteriormente difendibile. Quella che risulta certa è la posizione debole, di "parte lesa", in cui rimane il cittadino, che viene invitato a utilizzare i medicinali equivalenti sulla base di liste di trasparenza non del tutto convincenti. I problemi peggiori derivano dal fatto che in queste ultime, oltre ad essere in qualche caso accomunate tipologie di forme di dosaggio così diverse da escludere l'eventualità di una biodisponibilità confrontabile (bioequivalenza), molto frequentemente si ritrovano raggruppati nello stesso elenco: l'originatore, in qualche caso addirittura gli originatori, i generici propriamente detti (registrati a seguito della Legge 425/96 che richiede espressamente studi di bioequivalenza) e, inopinatamente, anche quei medicinali (le cosiddette "vecchie" specialità copia) registrati prima che entrasse in vigore la legge sopra menzionata e, quindi, non necessariamente testati in uno studio di bioequivalenza verso l'originatore. Inoltre, in alcuni casi non è addirittura facile individuare l'originatore, ed in altri non lo si identifica affatto. Il livello di confusione è piuttosto alto e non può che preoccupare visto che, una volta elencati nella stessa lista, tutti i medicinali rientrano a pieno titolo nella disponibilità del farmacista per quanto concerne la proposta di sostituzione. Quanto sopra riportato, va chiarito, non sta ad indicare che le "vecchie" specialità copia non sono dei buoni medicinali; sicuramente conformi in termini di qualità farmaceutica, potrebbero, paradossalmente, essere migliori sotto il profilo biofarmaceutico (biodisponibilità). Per inciso, vale la pena di ricordare che il generico non può e non deve risultare né peggiore né migliore dell'originatore ma solo bioequivalente. Se non sussiste bioequivalenza fra due medicinali viene infatti meno il concetto di intercambiabilità. Esiste un'evidente ed inspiegabile asincronia culturale fra l'attività di "costruzione" di

È possibile che la diffidenza nei confronti dei farmaci equivalenti origini anche dalla mancanza di un elenco pienamente affidabile di prodotti fra loro intercambiabili in termini di prestazione biofarmaceutica.

una qualità produttiva di eccellenza da un lato, con un'industria farmaceutica chiamata ad allestire prodotti che garantiscano una *performance* riproducibile (lotti fra loro bioequivalenti), e, dall'altro, quella di strutturazione di un serio percorso di sostituibilità (liste di trasparenza) fra medicinali contenenti lo stesso principio attivo.

Dall'avvento delle liste di trasparenza si sono succeduti governi, ministri e direttori AIFA. Ora sono tutti di relativamente recente nomina. Perché non approfittare di questa fortunata circostanza? Perché non affrettarsi a rendere certa ed ineccepibile la sostituibilità in farmacia? Non essendo al momento tale, questo contribuisce infatti a creare diffidenza finendo per costituire il vero insormontabile ostacolo all'imporsi del generico. È sicuramente tempo di mettere mano alle liste di trasparenza per rendere le stesse davvero tali. Solo una loro reale "trasparenza" potrà rendere inattaccabile la sostituibilità in farmacia e spegnere così ogni polemica.

Conclusioni

Un'approfondita conoscenza delle problematiche legate al concetto di bioequivalenza da parte di tutti gli operatori del settore sembra costituire una premessa fondamentale per favorire la diffusione di un'informazione corretta ad ogni livello, oltre che uno sviluppo farmaceutico rigoroso delle molecole *off-patent* ed una congrua valutazione da parte delle Autorità regolatorie. Da una maggiore consapevolezza degli aspetti tecnico-scientifici sopra trattati, infatti, potrebbe ragionevolmente dipendere la concreta opportunità di trarre pieno beneficio, come pazienti e come cittadini, dalle potenzialità in termini di contenimento della spesa farmaceutica che i generici hanno già evidenziato in numerosi altri Paesi.