

Equivalenti nella realtà clinica: cardiovascolari

Agostino Viridis

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università di Pisa



Considerazioni preliminari

1. La scadenza di un brevetto è una legge "imprescindibile" che caratterizza il libero mercato
2. Il vantaggio ovvio è la riduzione del prezzo
3. Il problema nasce da una legislazione che consente di introdurre sul mercato prodotti di dubbia qualità e permette a persone diverse dal medico curante di sostituire il farmaco prescritto

Problemi che possono derivare dalla sostituzione del farmaco prescritto

1. Assumere un prodotto di peggior qualità
2. Diminuire la compliance del paziente

DETERMINAZIONE DELL'EQUIVALENZA TRA FARMACI BASI METODOLOGICHE

Equivalenza farmaceutica

Bioequivalenza (farmacocinetica)

Equivalenza terapeutica (studi clinici randomizzati e controllati su efficacia e tollerabilità)

Equivalenza farmaceutica

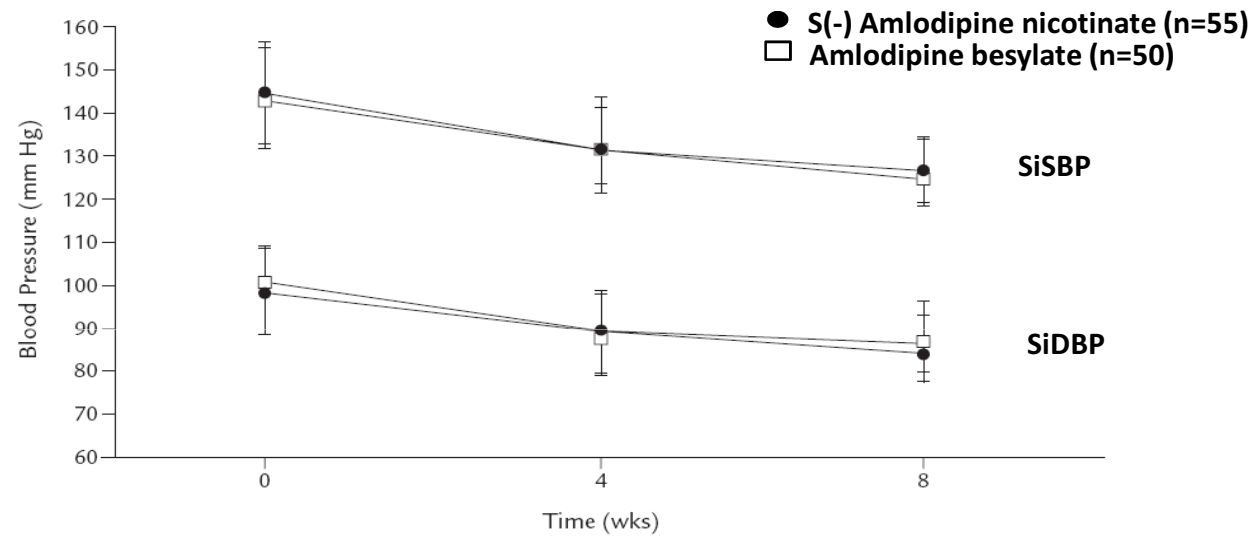
- Qualità farmaceutica (GMP)
- Preparazioni farmaceutiche: principio farmaceutico attivo
 - Equivalenza farmaceutica: lo stesso principio attivo nella stessa forma chimica
 - Alternativa farmaceutica: lo stesso principio attivo ma in forma chimica differente (sale, base, etc) o in dosi differenti

FDA 2000-EMEA 2001

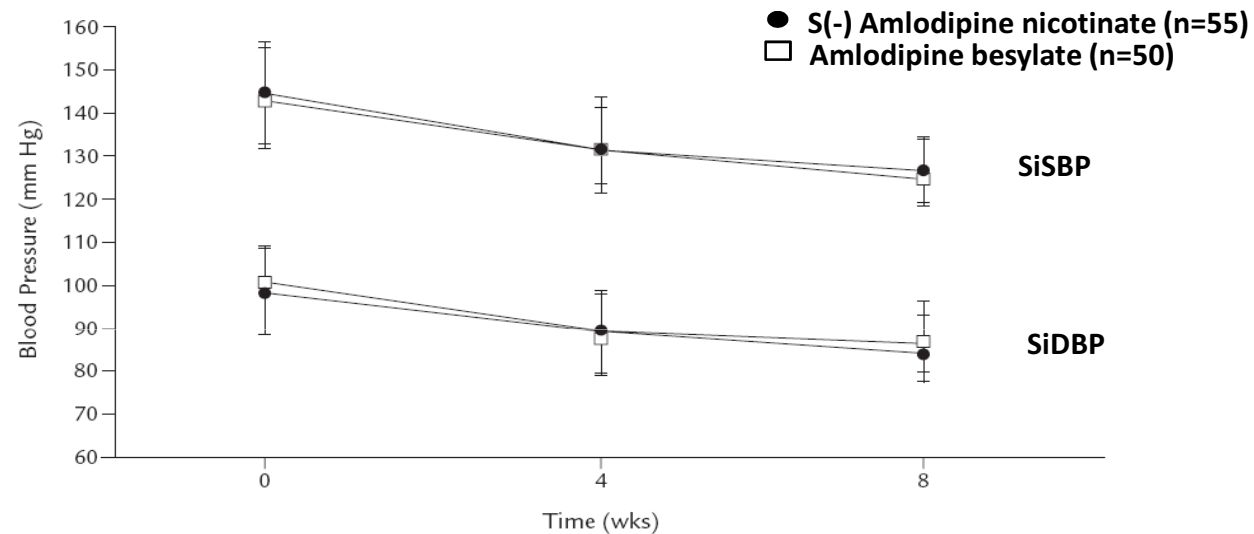
- Preparazioni farmaceutiche: altre componenti
 - Differenza di forma, colore, meccanismi di rilascio delle compresse/capsule, differenza negli eccipienti, differenza di confezione

FDA 2004

**Efficacy and safety profiles of a new *S*(-)-amlodipine nicotinate formulation versus racemic amlodipine besylate in adult Korean patients with mild to moderate hypertension.
An 8-week, randomized, double-blind, parallel-group, phase III, noninferiority clinical trial**



**Efficacy and safety profiles of a new *S(-)*-amlodipine nicotinate formulation versus racemic amlodipine besylate in adult Korean patients with mild to moderate hypertension.
An 8-week, randomized, double-blind, parallel-group, phase III, noninferiority clinical trial**



Adverse drug reactions (ADRs)

ADRs	<i>S(-)</i> Amlodipine nicotinate	Amlodipine besylate
Totals	11	8
Facial flushing	1	3
Headache	3	3
Palpitation	1	2
Pedal Edema	2	0
AST or ALT elevation	5	0

Farmaci con equivalenza farmaceutica: ruolo delle altri componenti

- Differenze nelle dimensioni, forme e colore delle compresse/pillole e delle confezioni



Il paziente può avere la sensazione di cambiare terapia con riduzione della aderenza terapeutica

- Farmaci a lento rilascio



Possibili differenze nel profilo farmacocinetico e quindi farmacodinamico

- Differenze negli eccipienti



Possibili reazioni allergiche

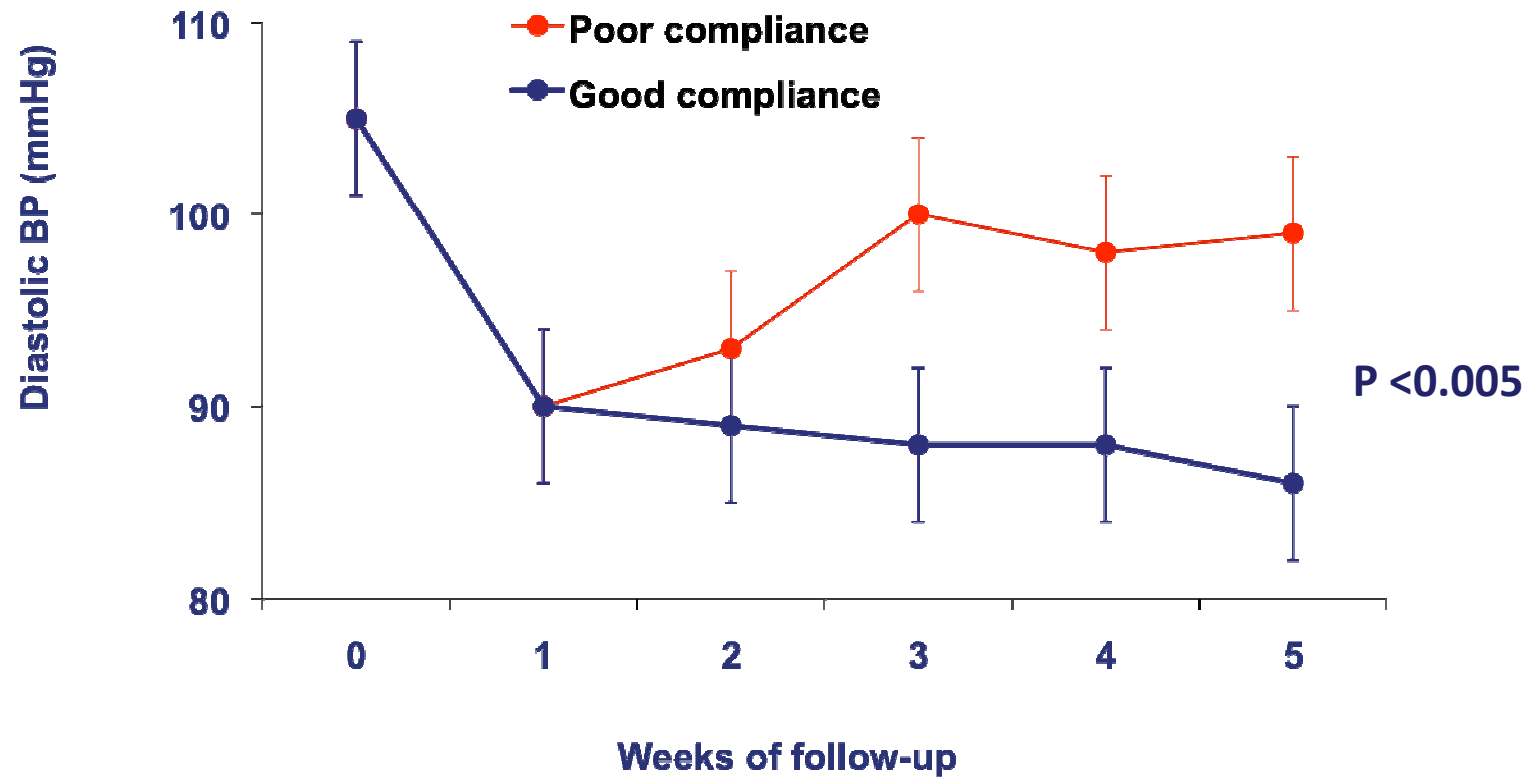
Conseguenze?



Calo della fiducia e riduzione della compliance!

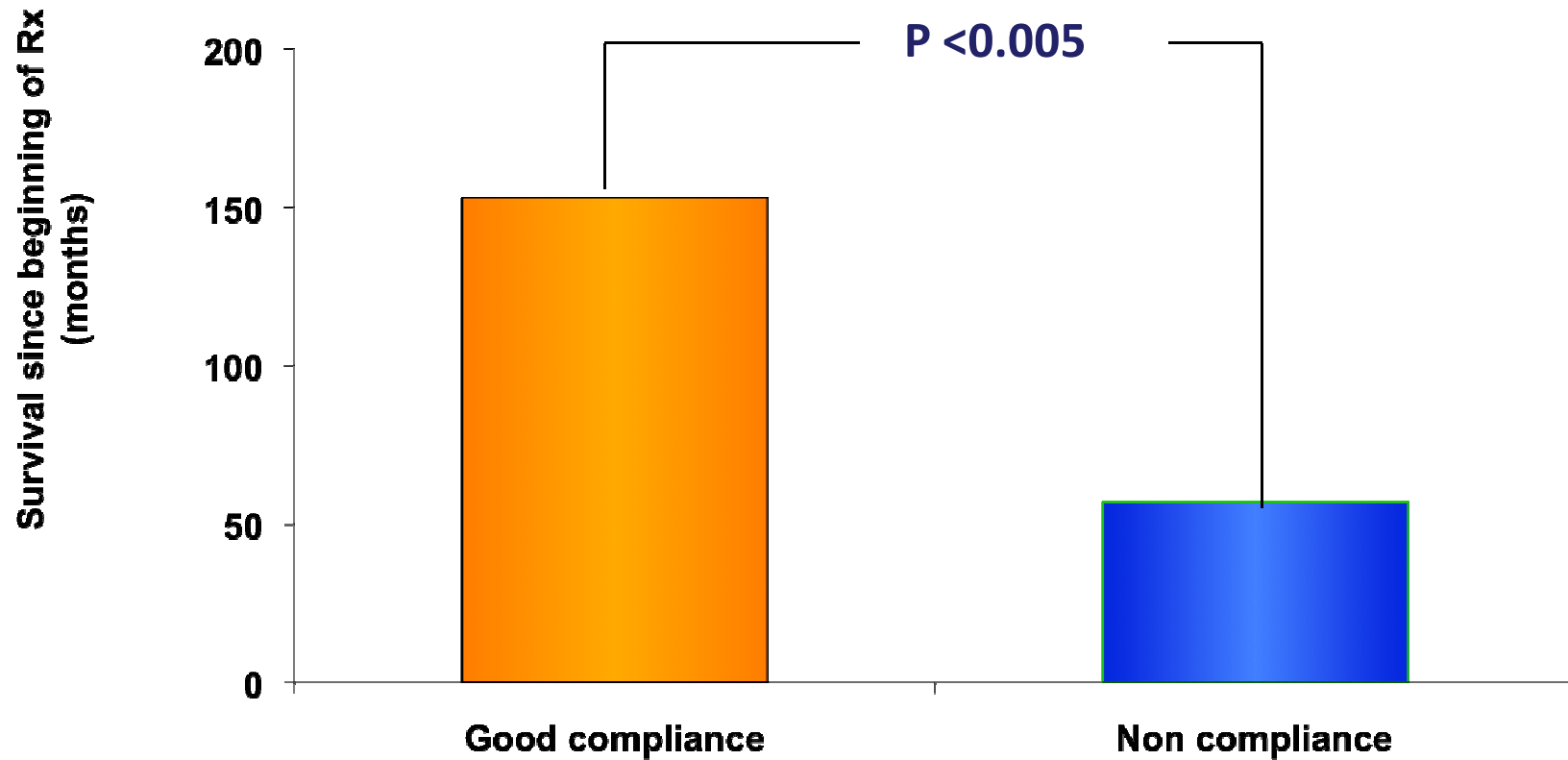
Disorientamento e errori di assunzione!

COMPLIANCE TO ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT AND BLOOD PRESSURE CONTROL



Luscher T, Schweiz Med Wochenshr 1982

SURVIVAL IN PATIENTS WITH SEVERE HBP AND COMPLIANCE TO ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT



Perry D et al, J Hypertens 1984

Farmaci con equivalenza farmaceutica: ruolo delle altri componenti

- Differenze nelle dimensioni, forme e colore delle compresse/pillole e delle confezioni



Il paziente può avere la sensazione di cambiare terapia con riduzione della aderenza terapeutica

- **Farmaci a lento rilascio**



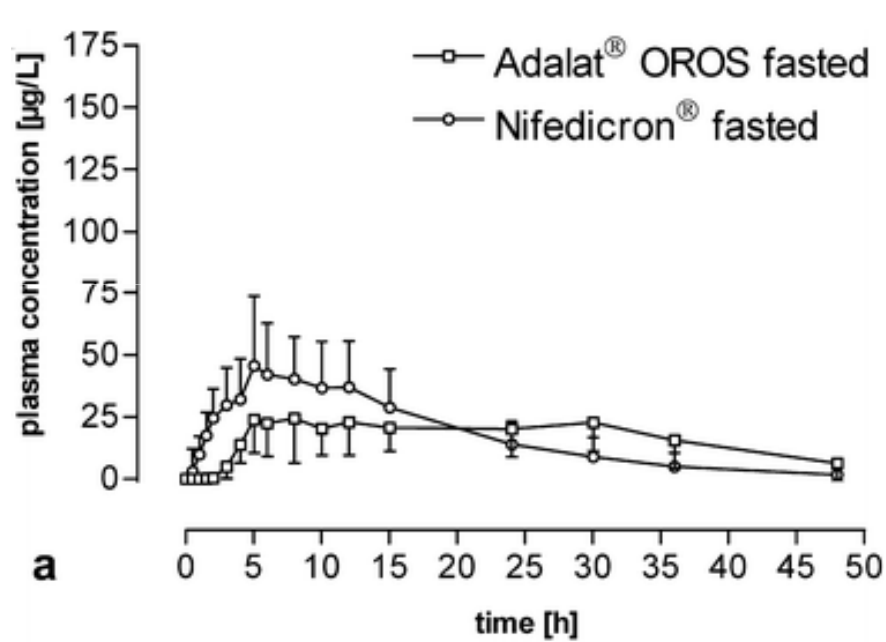
Possibili differenze nel profilo farmacocinetico e quindi farmacodinamico

- Differenze negli eccipienti

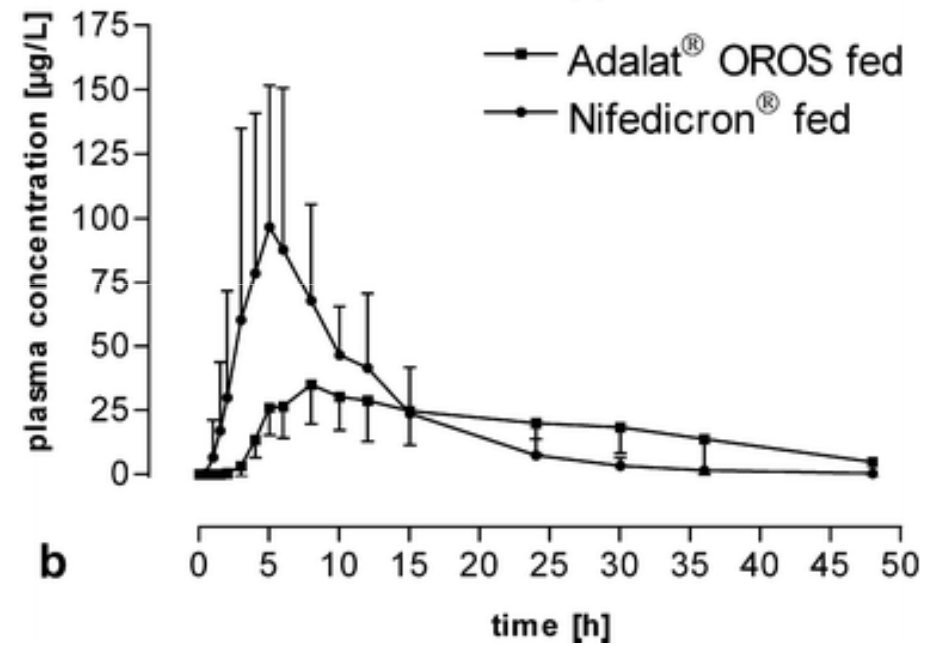


Possibili reazioni allergiche

Dosage form-related food interaction observed in a marketed once-daily nifedipine formulation after a high-fat American breakfast.



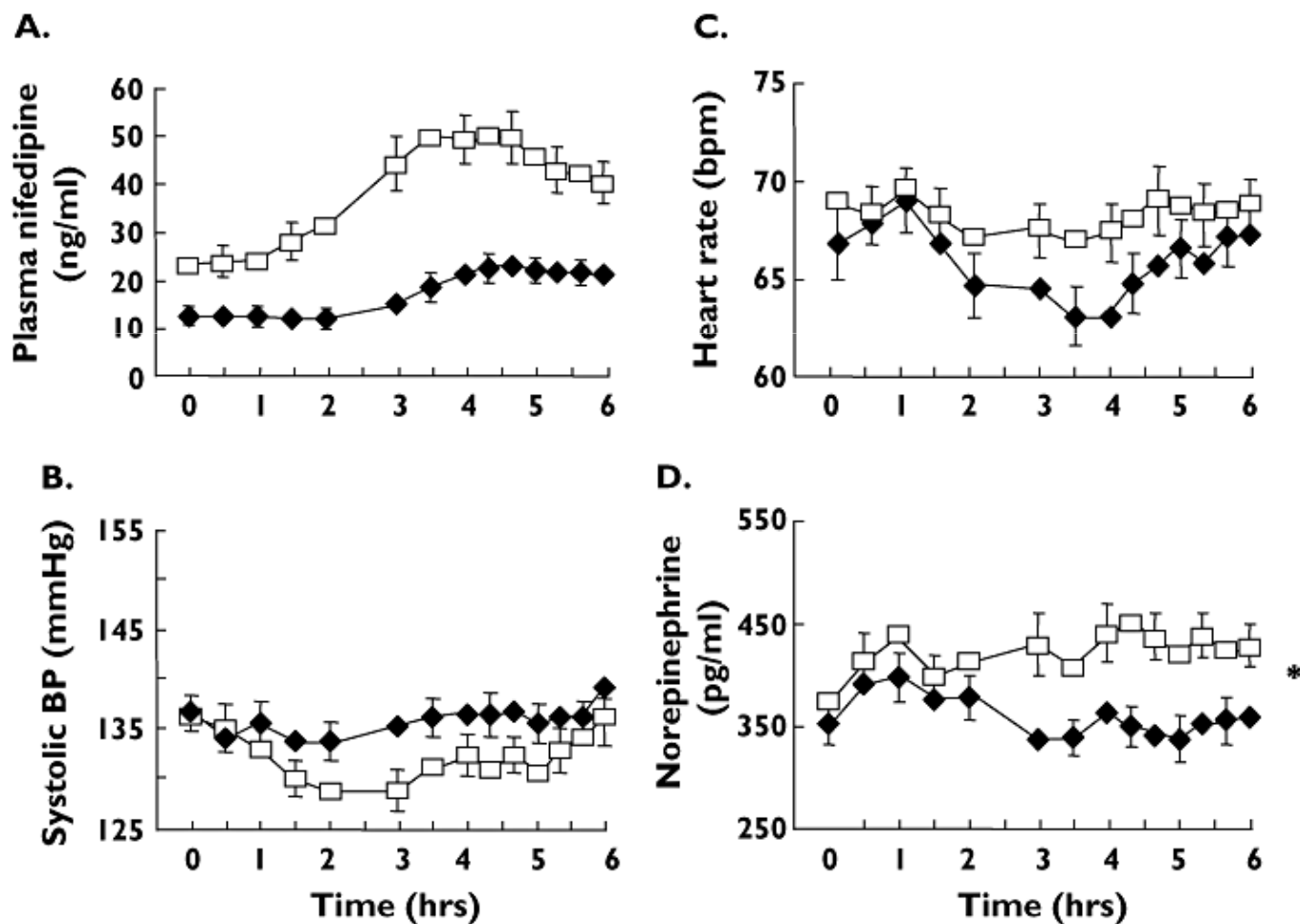
Fasting conditions



High-fat breakfast

Formulation of long-acting nifedipine tablets influences the heart rate and sympathetic nervous system response in hypertensive patients

Effect of switching to nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS) (◆) or Coracten XL (□) on plasma nifedipine concentrations (A), systolic blood pressure (B), heart rate (C) and plasma norepinephrine levels. *P = 0.0420 for change in norepinephrine following the switch of drugs

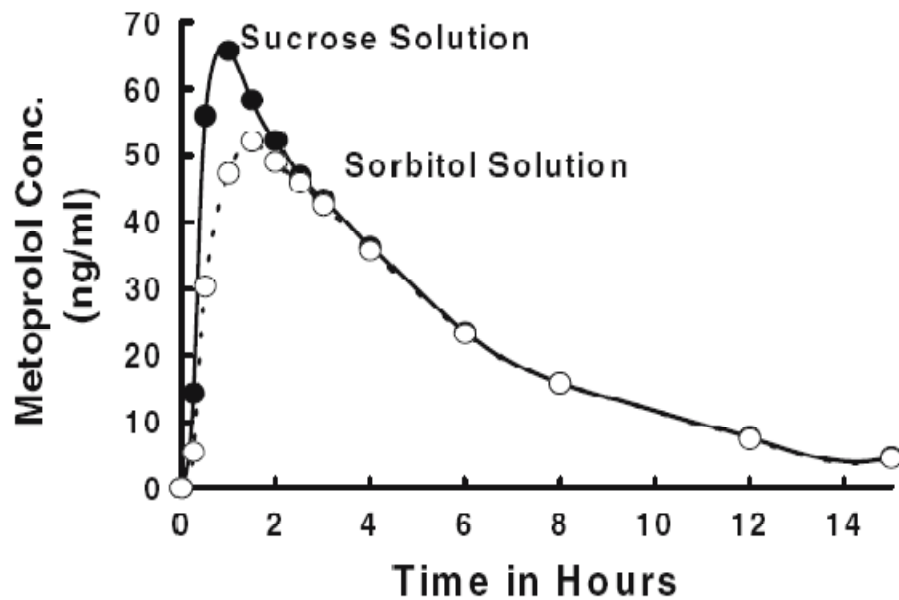


ECCIPIENTI

- Le autorità regolatorie stabiliscono che il prodotto generico deve contenere lo stesso principio attivo del prodotto di marca (dose, concentrazione e via di somministrazione)
- **Le autorità regolatorie non dettano norme particolari per gli ingredienti inerti**, tranne che essi:
 - devono essere 'generalmente riconosciuti come sicuri'
 - il rapporto tra ingredienti inerti e principio attivo deve essere equivalente a quello del prodotto di marca

Farmaci con basso indice terapeutico, scarsa solubilità e cinetiche non lineari: l'uso di eccipienti diversi può influire sulle concentrazioni plasmatiche del farmaco, con **cambiamenti del profilo di efficacia/sicurezza**

A modern view of excipients effects on bioequivalence: case study of sorbitol



METOPROLOL			
	Sorbitol	Sucrose	$\Delta\%$
C_{max}	49,3	63,8	-23%
AUC	292,7	316,4	-7,5%

VALUTAZIONE POST-MARKETING DELLA QUALITA' DEI PRODOTTI GENERICI DI CARVEDILOLO

Are generic formulations of carvedilol of inferior pharmaceutical quality compared with the branded formulation?

Smith JC, Tarocco G, Merazzi F, Salzman U

Current Medical Research Opinion 22, 709-720, 2006

- Valutazione delle **proprietà farmaceutiche di carvedilolo** di marca o generico (compresse da 6,25-12,5-25 mg)
- **35 formulazioni generiche**, prodotte da 20 ditte, vendute in 19 Paesi
- **Risultati dello studio:**
 - quantità di principio attivo non corretta (n=3)
 - presenza di impurità in eccesso di 0,3% (n=1)
 - durezza non conforme allo standard (n=11)
 - profilo di dissoluzione in vitro non equivalente (n=9)
- **Conclusioni:**

Le copie generiche di carvedilolo non conformi agli standard di qualità possono determinare fallimenti terapeutici e/o effetti avversi

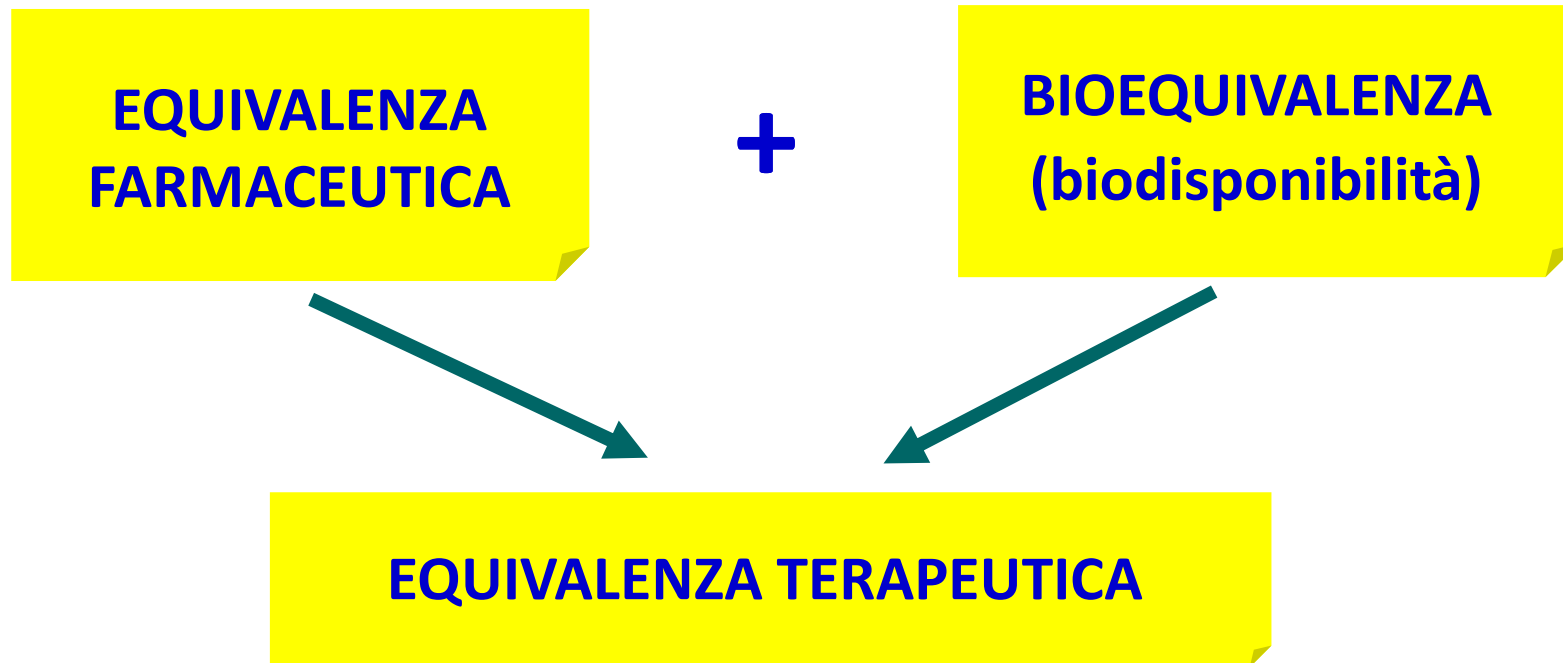
DETERMINAZIONE DELL'EQUIVALENZA TRA FARMACI BASI METODOLOGICHE

Equivalenza farmaceutica

Bioequivalenza (farmacocinetica)

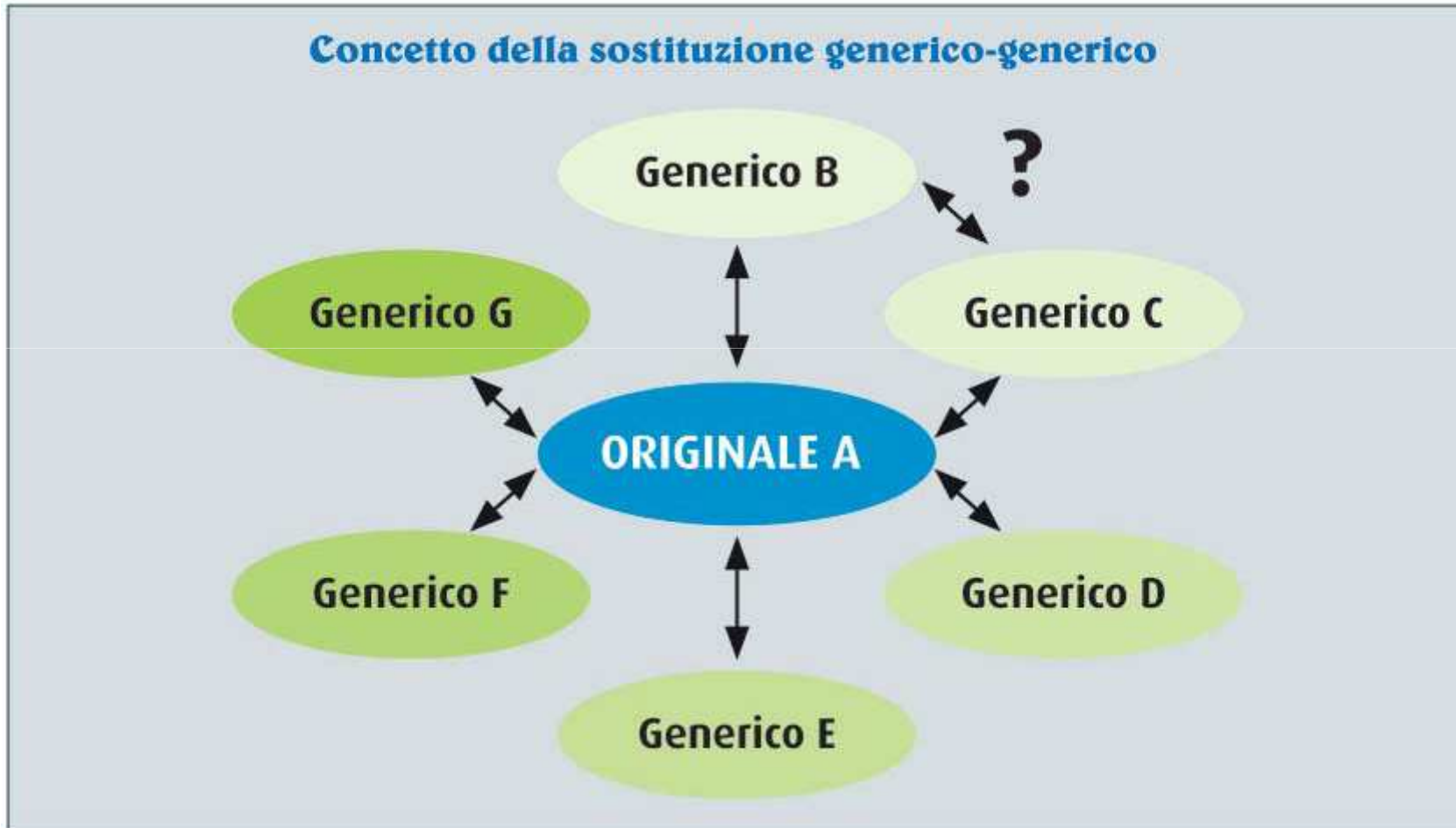
Equivalenza terapeutica (studi clinici randomizzati e controllati su efficacia e tollerabilità)

RELAZIONE TRA EQUIVALENZA FARMACEUTICA, BIOEQUIVALENZA ED EQUIVALENZA TERAPEUTICA



TEORIA DELLA BIOEQUIVALENZA: se si dimostra che due forme farmaceutiche equivalenti sono bioequivalenti, si può assumere che esse siano anche terapeuticamente equivalenti

I diversi generici, bioequivalenti di uno stesso farmaco originale, sono liberamente intercambiabili



Situazioni nelle quali una esatta “bioequivalenza” è critica!

- Ristretto indice terapeutico;
- Cinetica non lineare;
- Terapia preventiva di patologie severe (trombosi, aritmie);

HEALTH POLICY STATEMENT

ACCF/AHA 2011 Health Policy Statement on Therapeutic Interchange and Substitution

A Report of the American College of Cardiology Foundation
Clinical Quality Committee

Table 3. Examples of Narrow Therapeutic Index Drugs

Therapeutic Class	Examples
Antiarrhythmic drugs	Digoxin, disopyramide, flecainide, procainamide, quinidine
Anticoagulant drugs	Warfarin
Antiepileptic drugs	Carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, valproic acid
Antirejection drugs	Cyclosporine, everolimus (Afinitor), sirolimus (Rapamune), tacrolimus
Bronchodilators	Theophylline
Mood stabilizers	Lithium
Synthetic hormones	Ethinyl estradiol, levothyroxine

PROBLEMATICHE RELATIVE ALLA QUALITA' DEI PRODOTTI GENERICI DI FARMACI A BASSO INDICE TERAPEUTICO O INDICATI PER PATOLOGIE 'CRITICHE'

FASE PRE-REGISTRATIVA

- Gli studi di bioequivalenza dovrebbero riflettere l'uso del farmaco nella pratica clinica
- La variabilità statistica ammessa per i parametri di confronto rispetto al farmaco di marca (da 80% a 125%) dovrebbe essere ridotta. Valutata la variabilità tra generici
- Dovrebbe essere dimostrata l'equivalenza terapeutica oltre alla bioequivalenza

PROBLEMATICHE RELATIVE ALLA QUALITA' DEI PRODOTTI GENERICI DI FARMACI A BASSO INDICE TERAPEUTICO O INDICATI PER PATOLOGIE 'CRITICHE'

FASE PRE-REGISTRATIVA

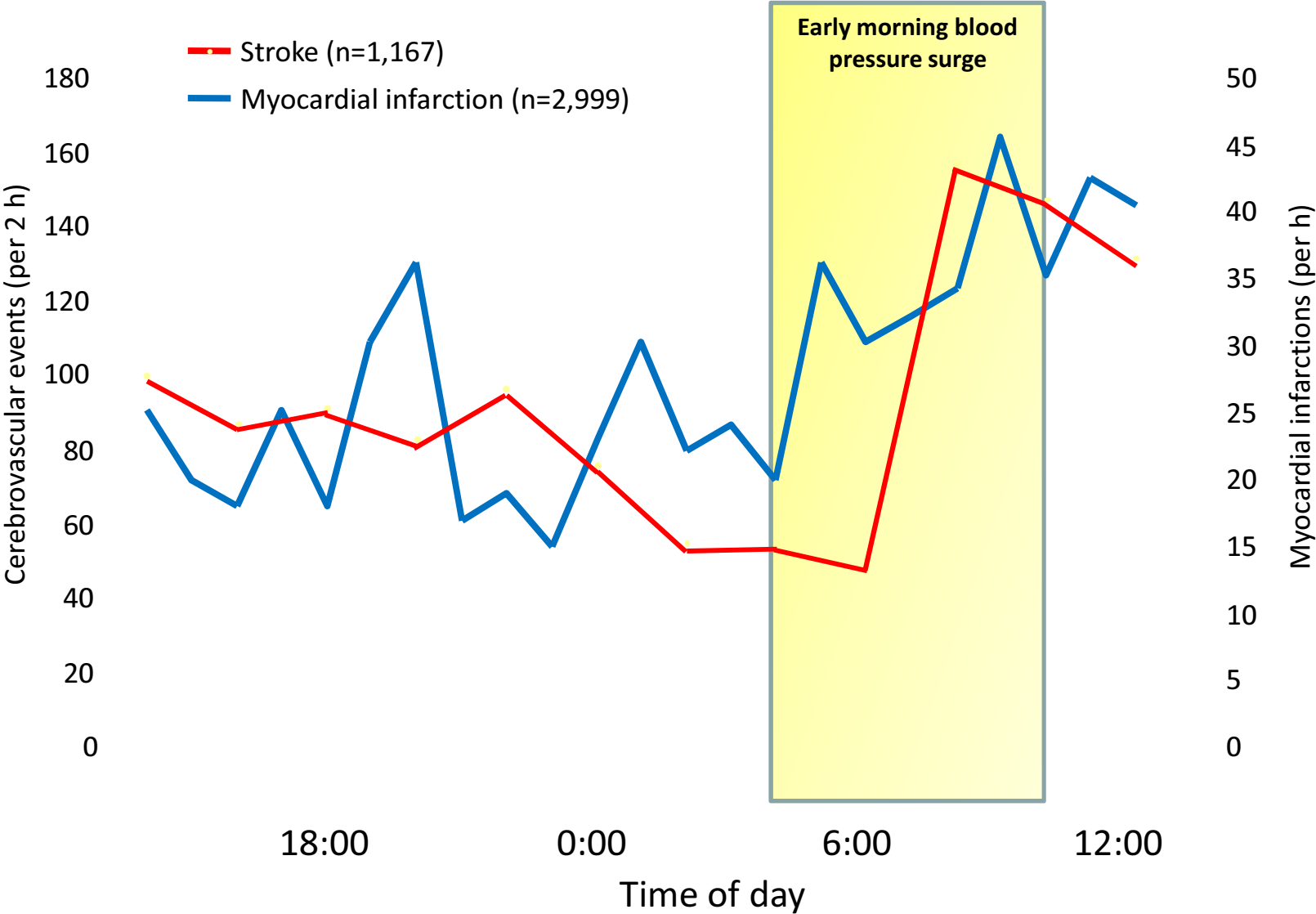
- Gli studi di bioequivalenza dovrebbero riflettere l'uso del farmaco nella pratica clinica
- La variabilità statistica ammessa per i parametri di confronto rispetto al farmaco di marca (da 80% a 125%) dovrebbe essere ridotta. Valutata la variabilità tra generici
- Dovrebbe essere dimostrata l'equivalenza terapeutica oltre alla bioequivalenza

FASE POST-MARKETING

- Dovrebbero essere richiesti programmi di farmacovigilanza post-marketing
- Non dovrebbe essere consentita la sostituzione automatica da parte del personale non medico

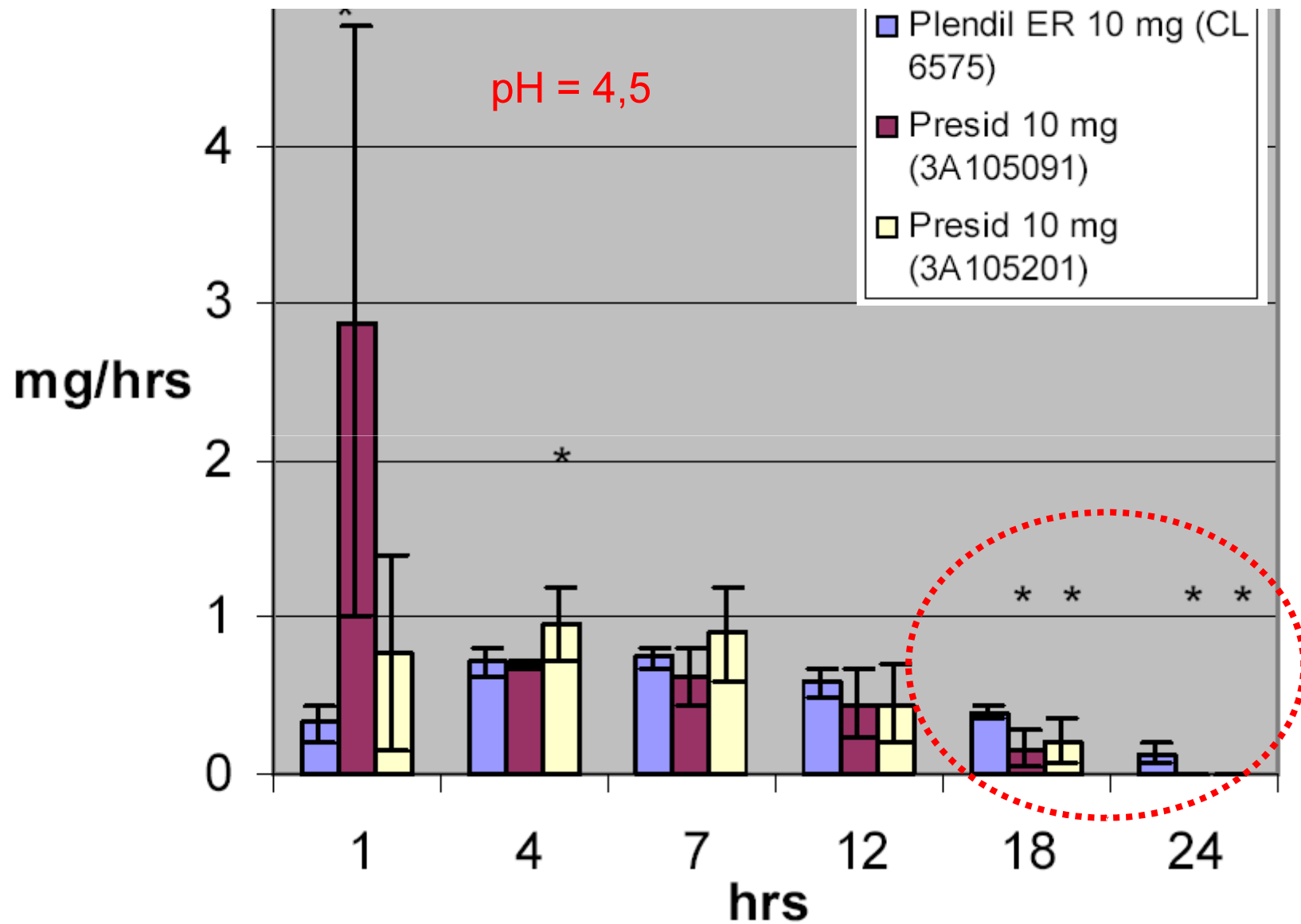
Il farmaco equivalente offre una adeguata copertura delle 24 ore?

The Early Morning BP Surge, Myocardial Infarction And Cerebrovascular Events



Muller et al. *N Engl J Med* 1985;313:1315–1322
Marler et al. *Stroke* 1989;20:473–476

Comparison *in vitro* felodipine release rate from the original *versus* generic product with controlled release of the drug



(Vetchy et Al, Medicina 2007)

La sostituzione del generico: è sicura nei pazienti ad alto rischio?

“Reazioni avverse severe (ipotensione acuta, sindrome coronarica acuta, ischemia cerebrale acuta e mancato controllo della pressione arteriosa) in 7 pazienti ad alto rischio, nei quali la terapia con Amlodipina o Nifedipina GITS era sostituita da un calcio-antagonista generico a lunga azione.”

B. Rayner, B. Buchanan-Lee, J. Brink, L. Opie.

GIUDIZIO DI BIOEQUIVALENZA

STUDI CON DOSE SINGOLA O DOSE RIPETUTA?

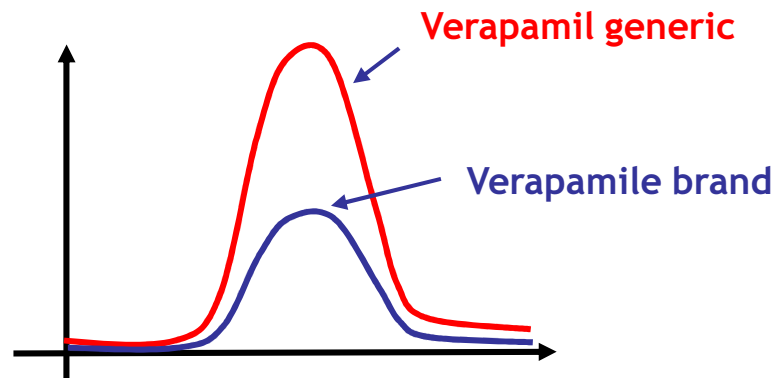
- Le linee guida sulla bioequivalenza prevedono la somministrazione del farmaco in dose singola, presumendo che tali risultati possano predire il comportamento del farmaco in dose ripetuta

Tuttavia:

- ✓ Molti farmaci svolgono l'azione terapeutica allo steady-state
- ✓ Spesso le concentrazioni plasmatiche del farmaco allo steady-state sono più elevate rispetto a quelle dopo dose singola
- ✓ Molti farmaci cardiovascolari (ad es antiipertensivi) saranno prescritti per almeno 10-20 anni
- ✓ Studi su volontari sani: nessun dato sui pazienti anziani, ad elevato rischio CV

Differences in serum concentrations of and responses to generic verapamil in the elderly

- Young subjects: pharmacokinetics and pharmacodynamics of the preparations nearly identical.
- Elderly patients: one generic drug's bioavailability was from 4-118% and peak serum concentration from 10-139% greater than the brand



The generic verapamil product was associated with greater prolongation of the PR intervals in elderly individuals.

HEALTH POLICY STATEMENT

ACCF/AHA 2011 Health Policy Statement on Therapeutic Interchange and Substitution

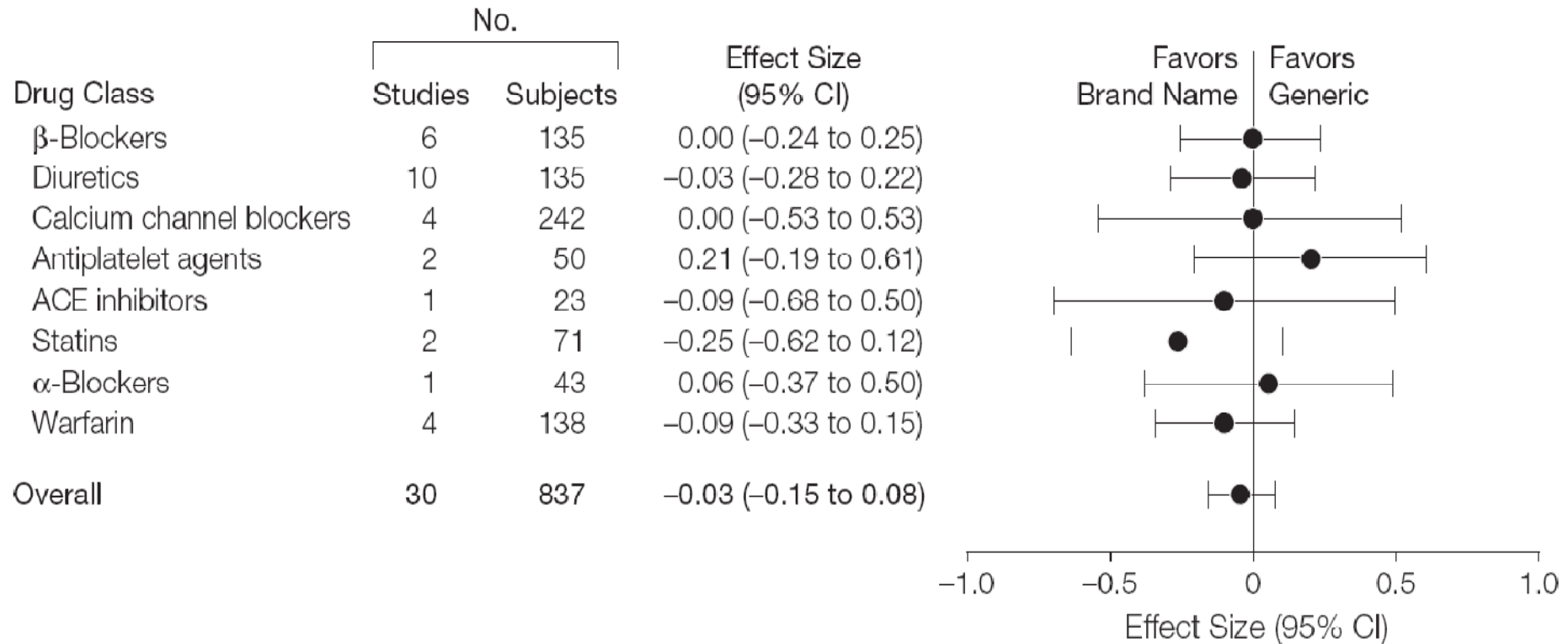
A Report of the American College of Cardiology Foundation
Clinical Quality Committee

There are other very important groups of patients in which therapeutic interchange/substitution may have markedly adverse consequences. In these groups, the risk–benefit ratio of every therapeutic interchange/substitution needs to be carefully reviewed, taking into consideration the specific drug and the specific patient or clinical setting on a case-by-case basis.

- Elderly patients
- Pediatric patients
- Female patients
- Immunocompromised patients
- Acute coronary syndrome patients

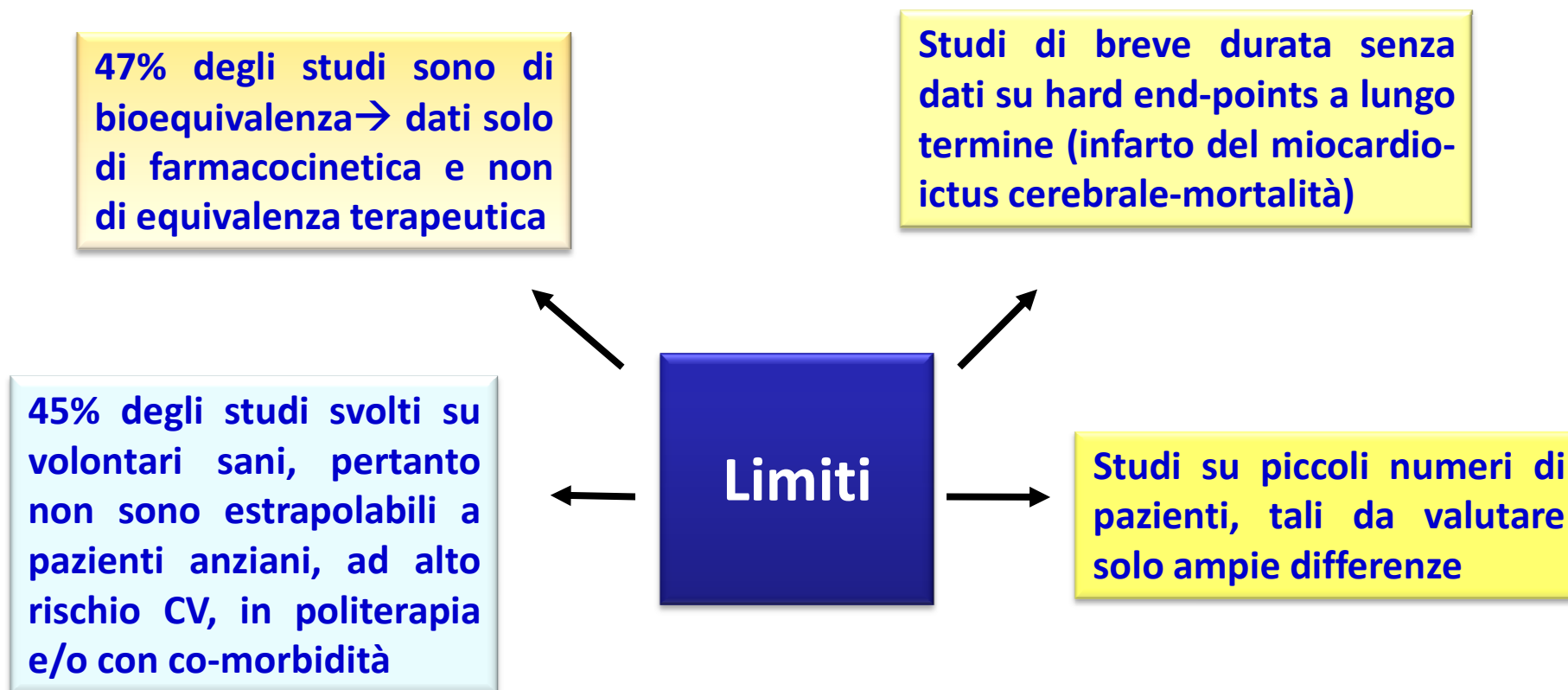
Come mai tutto questo non conta?

Evaluation of clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis.

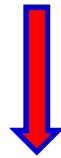


Evidence does not support the notion that brand-name drugs used in cardiovascular disease are superior to generic drug.

Limiti degli studi clinici di equivalenza terapeutica dei farmaci generici nelle patologie cardiovascolari

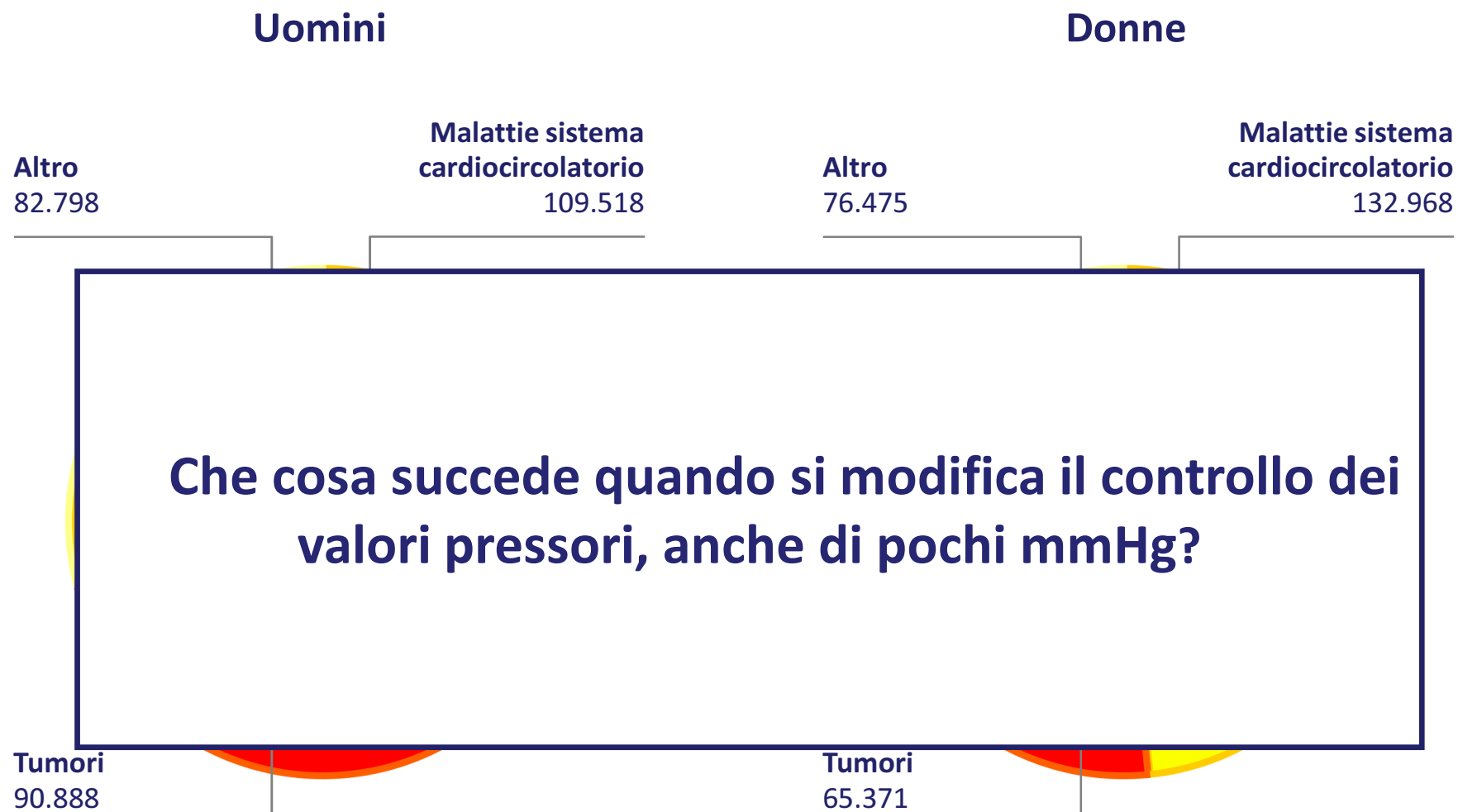


Differenze apparentemente piccole...



Grossi danni, anche a breve termine

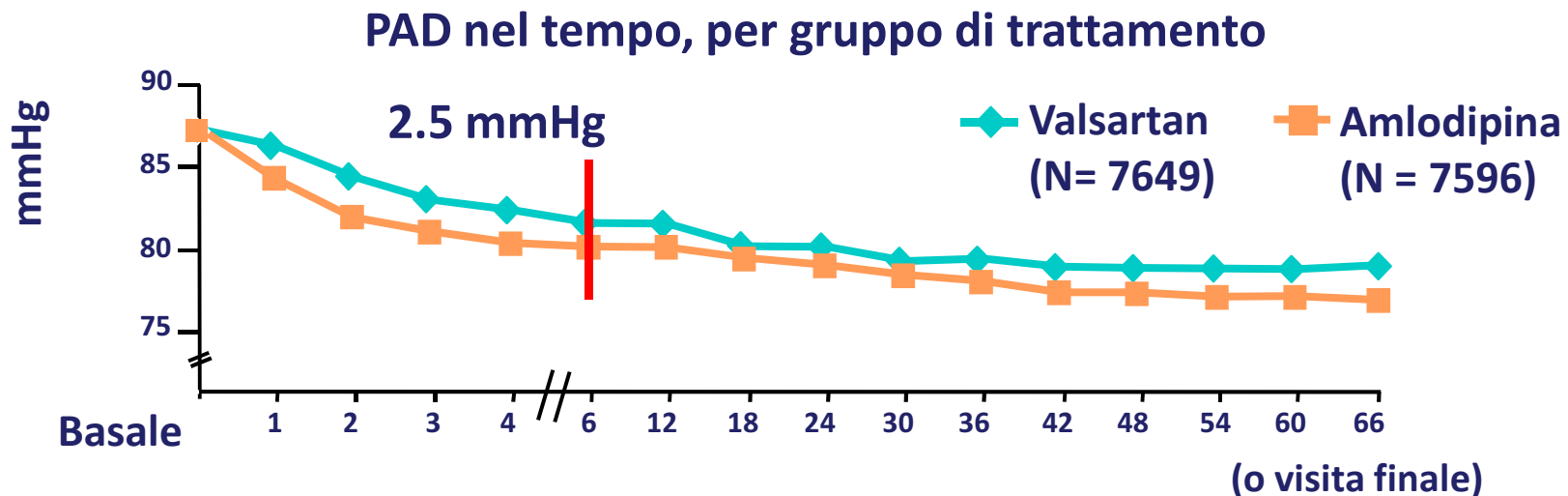
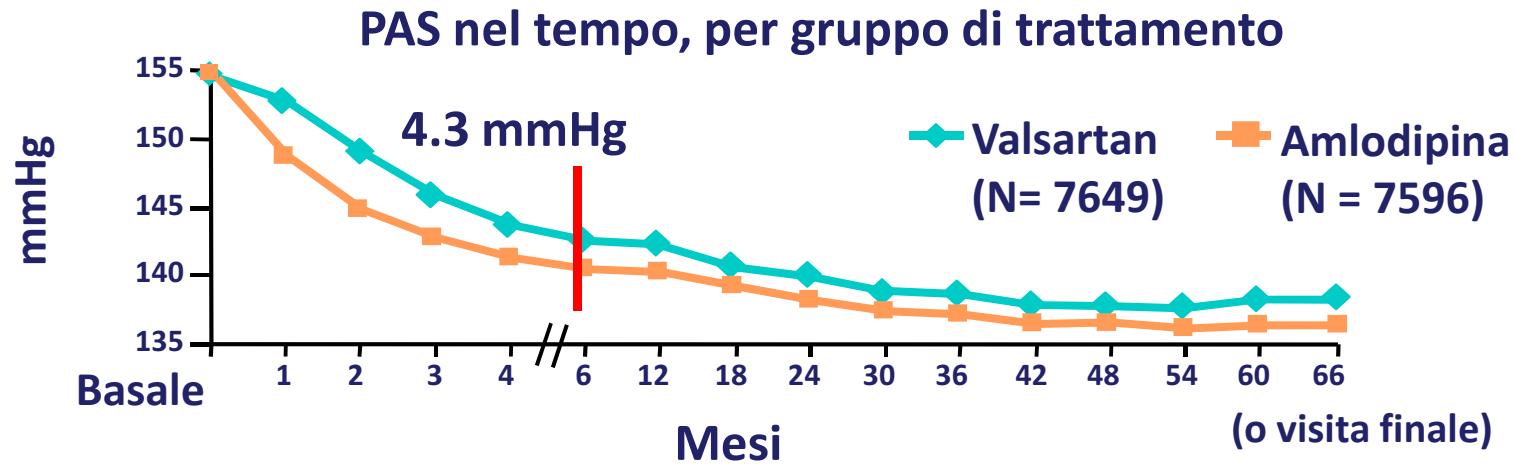
Principali cause di morte in Italia



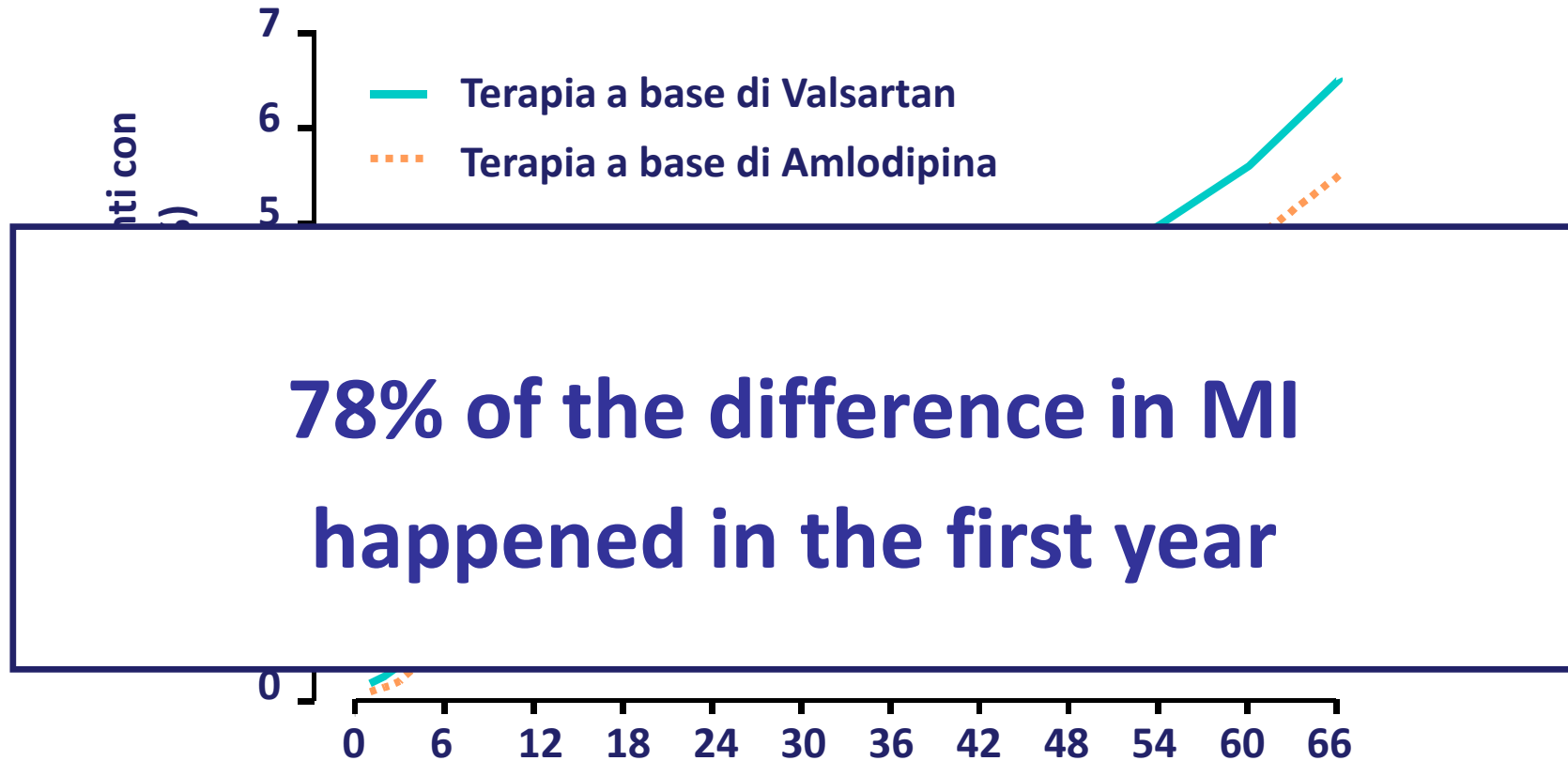
Studio VALUE

- 1. Pazienti ad alto rischio CV, molto simili a quelli che incontriamo nella pratica clinica quotidiana**
- 2. Lo scopo dello studio era quello di dimostrare che l' AT-1 antagonista valsartan potesse offrire una miglior protezione CV rispetto al calcio-antagonista amlodipina**
- 3. Il disegno sperimentale prevedeva il "roll over": poichè per problemi etici non si poteva somministrare un placebo nel periodo di *run in*, i pazienti passavano direttamente dalla vecchia terapia alla monoterapia con valsartan o amlodipina**

Andamento della Pressione Arteriosa



VALUE: Infarto del Miocardio Fatale e Non-Fatale



Numero a rischio

Tempo (mesi)

Valsartan	7649	7499	7458	7319	7177	7016	6853	6680	6504	6078	3864	1520
Amlodipina	7596	7497	7458	7332	7205	7065	6905	6727	6562	6141	3840	1532

Qual è il farmaco equivalente (generico) affidabile?

Il problema reale è che non lo sappiamo! E questo va a discapito dell'intero sistema e soprattutto dei produttori di farmaci generici di qualità.

Conclusioni

- La sostituzione automatica del farmaco di marca con un generico (o tra generici di diversa origine) da parte di personale non medico è inaccettabile, soprattutto per pazienti ad elevato rischio cardiovascolare.
- Nella fase post-marketing sono necessari programmi di controllo della qualità farmaceutica, di valutazione del rischio clinico e di farmacovigilanza dei farmaci generici.

Confezioni disponibili per singolo farmaco

- nimesulide: 46
- amlodipina besilato: 34
- amlodipina maleato: 3
- simvastatina: 43
- ramipril: 25
- ramipril/HTCZ: 22

Siamo garantiti che tutti questi farmaci siano equivalenti ??

Take home message.....

- Esistono le Linee Guida, le note delle Autorità Regolatorie e molte altre disposizioni che derivano dalla letteratura scientifica.
- Ma poi tutto questo va applicato alla vita reale. E qual è la vita reale della gran parte dei pazienti con malattie cardiovascolari?

