



UTILITÀ DELLA CREAZIONE DI UNA BANCA DATI PER L' ACCESSO AI PARAMETRI DI BIOEQUIVALENZA CONTENUTI NEI DOSSIER AUTORIZZATIVI RELATIVI A MEDICINALI EQUIVALENTI

P. Rampinelli, G. Fortuna, M. Cini

Dip. Scienze Farmaceutiche – Facoltà di Farmacia – Università di Bologna



European Medicines Agency - London, 24 July 2008 –

GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE

Ref. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1-” *The current definition for generic products is found in Directive 2001/83/EC, Article 10(2)(b). In general, a generic product is a product which has the same qualitative and quantitative composition in active substances as the reference medicinal product, the same pharmaceutical form as the reference medicinal product, and whose bioequivalence with the reference medicinal product has been demonstrated by appropriate bioavailability studies. ...”.*

DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006, n. 219

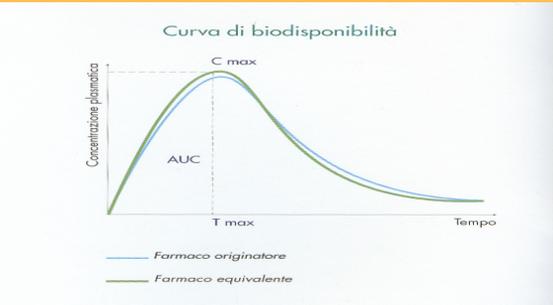
Attuazione della direttiva 2001/83/CE relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano

Art. 10, comma 5, lett. 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... *omissis* Agli effetti della presente lettera, le varie forme farmaceutiche orali a rilascio immediato sono considerate una stessa forma farmaceutica. Il richiedente può non presentare studi di biodisponibilità se può provare che il medicinale generico soddisfa i criteri pertinenti definiti nelle appropriate linee guida. ...

In studies to determine bioequivalence the parameters to be analysed are AUCt and Cmax. For these parameters the 90% confidence interval for the ratio of the test and reference products, should be contained within the acceptance interval of 80-125%.

L' intervallo è fissato dalle guideline in un range 0,80-1,25 se si considera la media dei rapporti tra la AUC (o Cmax) o nel range $\pm 20\%$ se si fa riferimento alla differenza tra parametri normalizzata per il parametro della formulazione standard.

In bioequivalence studies, the plasma concentration time curve is used to assess the rate and extent of absorption. meaningful pharmacokinetic parameters and present acceptance limits allow the final decision on bioequivalence of the tested products. AUC, the area under the concentration time curve, reflects the extent of exposure. Cmax, the maximum plasma concentration or peak exposure, and the time to maximum plasma concentration, tmax, are parameters that are influenced by absorption rate.



Tale limite comporta che vi siano equivalenti che presentano un intervallo di accettabilità inferiore a quello massimo consentito ad esempio del + 8 % o del - 13% come pure del +3 %, . I dati relativi a ciascun generico, ricavabili dal dossier autorizzativo, potrebbero essere messi a disposizione in una scala crescente o decrescente di biodisponibilità (entro i limiti consentiti) rispetto al medicinale di riferimento.

Gli studi di bioequivalenza non sono però disegnati per dimostrare la bioequivalenza fra due o più equivalenti di uno stesso originator, pertanto le Agenzie Regolatorie non possono garantirne l' intercambiabilità.

Ne consegue che solamente potendo disporre dei dati di biodisponibilità per ogni singolo generico, rispetto all' originator, il **medico** al momento della sostituzione potrà prescrivere il generico adeguato anche modulandone la posologia e/o i tempi di assunzione rispettando la c.d. *switchability* ossia l' intercambiabilità tra farmaco originale ed equivalente **in corso di terapia**.

Il **farmacista** al quale sia dato l' accesso ai dati di biodisponibilità di ogni singolo generico potrà, a sua volta dare corso ad una corretta sostituzione ovvero, in mancanza di uno specifico equivalente scegliere e dispensare quello che più vi si avvicina.

SOSTITUIBILITA' DA PARTE DEL MEDICO E DEL FARMACISTA DI MEDICINALI A CARICO DEL SSN

Legge 405/2001 Prezzo di rimborso dei farmaci di uguale composizione - Art. 7

1. A decorrere dal 1° dicembre 2001 i medicinali non coperti da brevetto aventi uguale composizione in principi attivi nonché forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali, sono rimborsati al farmacista dal **Servizio sanitario nazionale** fino alla concorrenza del prezzo più basso del **corrispondente farmaco generico** disponibile nel normale ciclo distributivo regionale, sulla base di apposite direttive definite dalla regione.
2. Il **medico** nel prescrivere i farmaci di cui al comma 1, aventi un prezzo superiore al minimo, può apporre sulla ricetta adeguata indicazione secondo la quale il farmacista all'atto della presentazione, da parte dell'assistito, della ricetta non può sostituire il farmaco prescritto con un medicinale uguale avente un prezzo più basso di quello originariamente prescritto dal medico stesso.
3. Il **farmacista**, in assenza dell'indicazione di cui al comma 2, dopo aver informato l'assistito, consegna allo stesso il farmaco avente il prezzo più basso, disponibile nel normale ciclo distributivo regionale, in riferimento a quanto previsto nelle direttive regionali di cui al comma 1.
4. Qualora il **medico** apponga sulla ricetta l'indicazione di cui al comma 2, con cui ritiene il farmaco prescritto insostituibile ovvero l'assistito non accetti la sostituzione proposta dal farmacista, ai sensi del comma 3, la differenza tra il prezzo più basso ed il prezzo del farmaco prescritto è a carico dell' assistito...

SOSTITUIBILITA' DA PARTE DEL FARMACISTA DI MEDICINALI NON A CARICO DEL SSN

Legge 26 luglio 2005, n. 149 (conv. in legge D.L. 27.5.05, n. 87) - Art. 1

Il **farmacista**, al quale venga presentata una ricetta medica che contenga la prescrizione di un farmaco appartenente alla classe di cui alla lettera c) del comma 10 dell'articolo 8 della legge 24 dicembre 1993, n. 537 (*farmaci non rimborsabili dal SSN*), **e' obbligato** sulla base della sua specifica competenza professionale ad informare il paziente dell'eventuale presenza in commercio di medicinali aventi uguale composizione in principi attivi, nonché forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio e dosaggio unitario uguali.

l' **AIFA** ipotizza la creazione di una data base liberamente consultabile simile all' **FDA Orange-Book** che però dovrebbe essere corredato dei dati relativi alla bioequivalenza accettati in sede di rilascio dell' AIC e contenuti nel dossier autorizzativo - dati che negli USA sono pubblicati sul **Red-Book** -

