Il farmaco generico

Contenuti tecnico-scientifici del farmaco generico:

comunicazione a corrente alternata

Torino 28 Novembre 2013

Il farmaco generico

- **Cos'è un farmaco generico?**

- **EQUIVALENZA**
- **BREVETTO**
- **MARCHIO**

Il farmaco generico …..perché ….. è sicuro ….quali garanzie …..

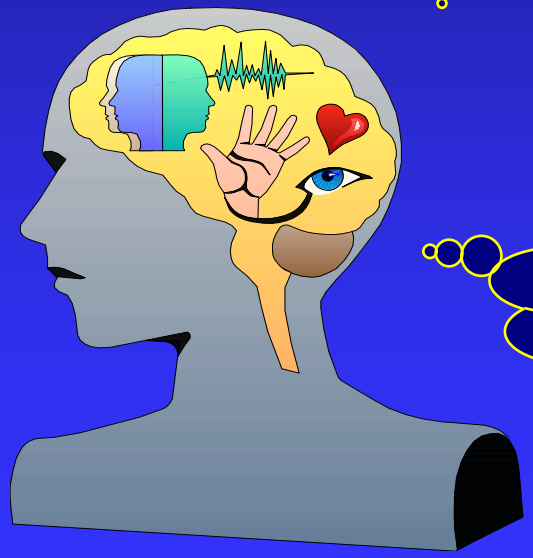
Principio attivo

Qualità

AUC

Sostituibilità

Controlli
Disposizioni
regolatorie



Tollerabilità

Requisiti
scientifici

I dubbi mai risolti veramente

- Chimica farmaceutica
- Equivalenza
- Bioequivalenza
- Affari regolatori
- Sviluppo del farmaco equivalente
- Farmacovigilanza

Bioequivalenza…….ma siamo sicuri?

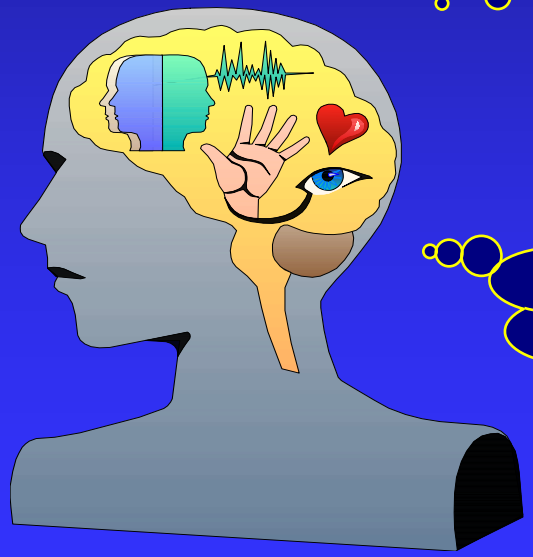
Analisi biometrica

Biodisponibilità ……..

AUC

Limiti fiduciali

…compreso tra 80 e 125% ……



Cmax

….probabilità, Inferenza ……..

Linee guida per gli studi di Bioequivalenza

- Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence – CPMP/EWP/QWP/1401/98
- Domande e risposte relative alla linea guida – EMEA/CHMP/EWP/40326/2006
- Guideline on the investigation of bioequivalence - CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1

Equivalenza

- **Due prodotti farmaceutici si definiscono equivalenti quando sono dimostrate:**
  - l'equivalenza farmaceutica
  - la bioequivalenza
  - l'equivalenza terapeutica

Bioequivalenza

Due principi attivi farmaceuticamente equivalenti si definiscono

bioequivalenti

quando le loro biodisponibilità non sono significativamente diverse

Biodisponibilità

- Misura la velocità che una sostanza, rilasciata da una formulazione farmaceutica, impiega per raggiungere il circolo sanguigno
- Misura la quantità di sostanza, rilasciata da una formulazione farmaceutica, che viene assorbita dal circolo sanguigno

Quando è necessario uno studio di bioequivalenza?

SEMPRE, CON QUALCHE ECCEZIONE

Quando è necessario uno studio di bioequivalenza?

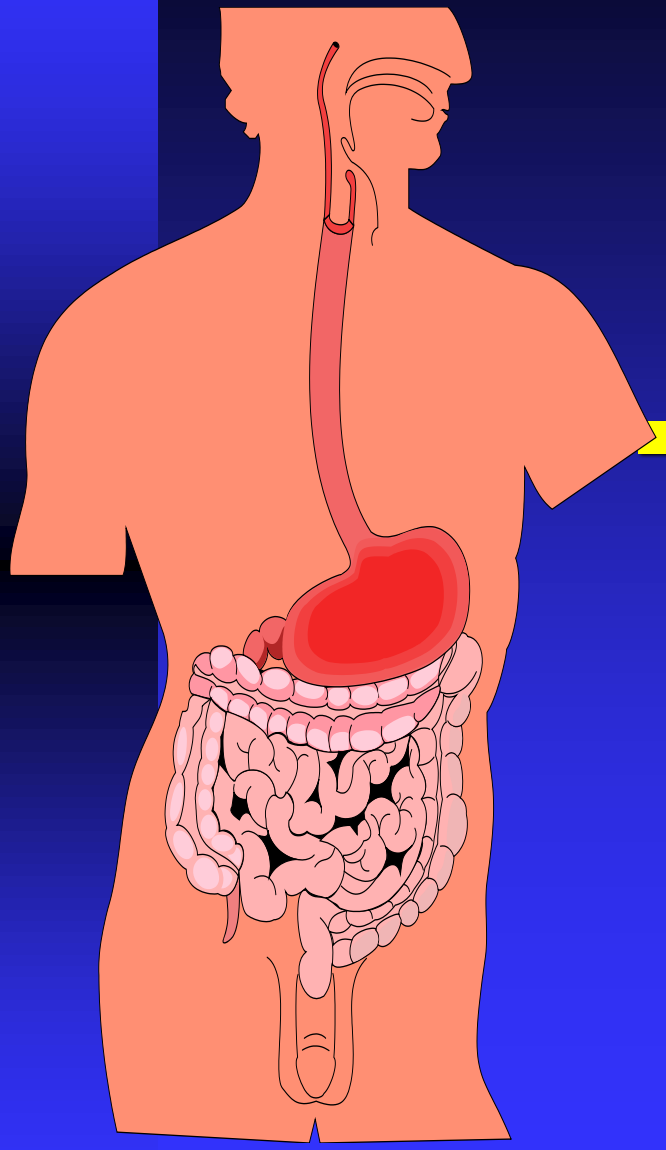
- Formulazione non orale e non parenterale assorbita a livello sistemico
- Formulazione che contiene più principi attivi, in combinazione fissa, assorbita per via sistemica

Quando non è necessario uno studio di bioequivalenza?

- Fiale per uso sistemico (e.v., i.m.)
- Soluzioni orali con assorbimento sistemico, già in soluzione o come compresse/bustine da sciogliere in acqua prima dell'assunzione
- Forme orali (compresse/capsule) completamente solubili in vitro in un intervallo massimo di 10 sec.

Quali studi, se non è possibile uno studio di bioequivalenza?

- Dimostrazione che il preparato non è assorbito per via sistemica
- Dimostrazione dell'equivalenza terapeutica
  - Studi di farmacodinamica
  - Studi clinici comparativi



Bioequivalenza

- Parametri farmacocinetici utilizzati per lo studio della bioequivalenza:
  - Cmax
  - AUC_{0-t}
  - Tmax

Parametri di bioequivalenza

- **Cmax (Concentrazione massima)**

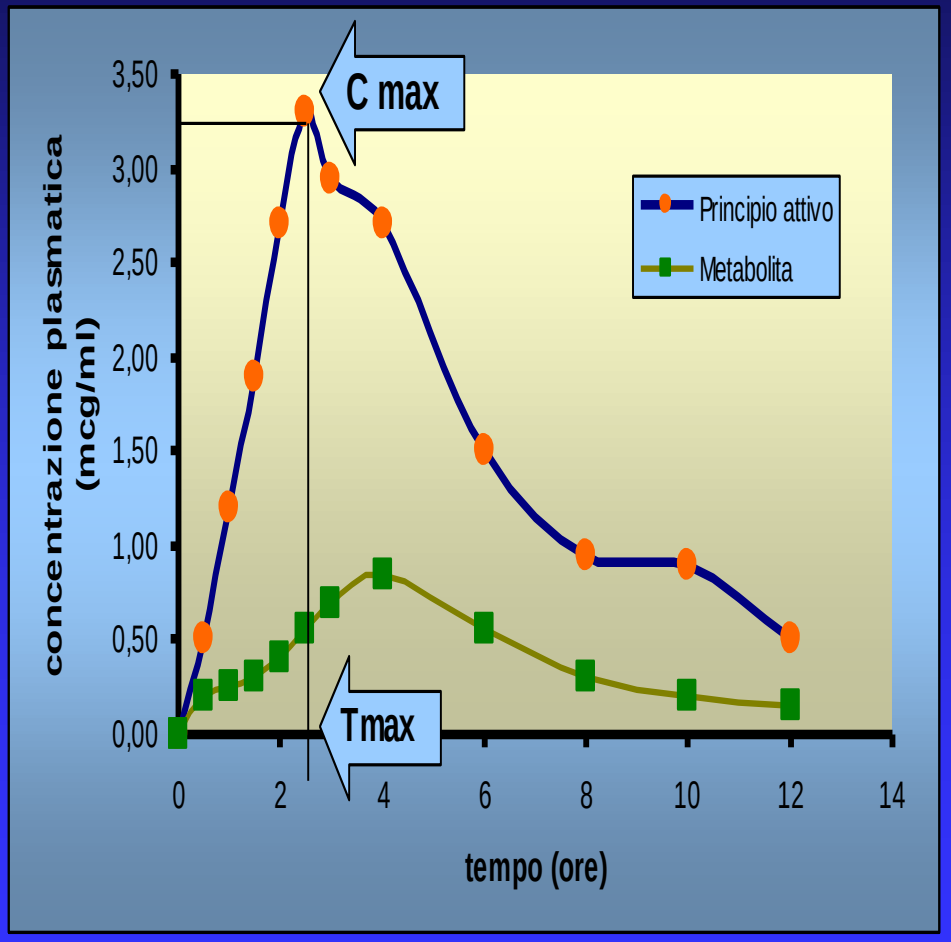
  Misura parametrica - ANOVA

- **AUC (Area sotto la curva)**

  Misura parametrica - ANOVA

- **Tmax (Tempo necessario per raggiungere la Cmax)**

  Misura non-parametrica – Wilcoxon



E la variabilità? Come controllarla?

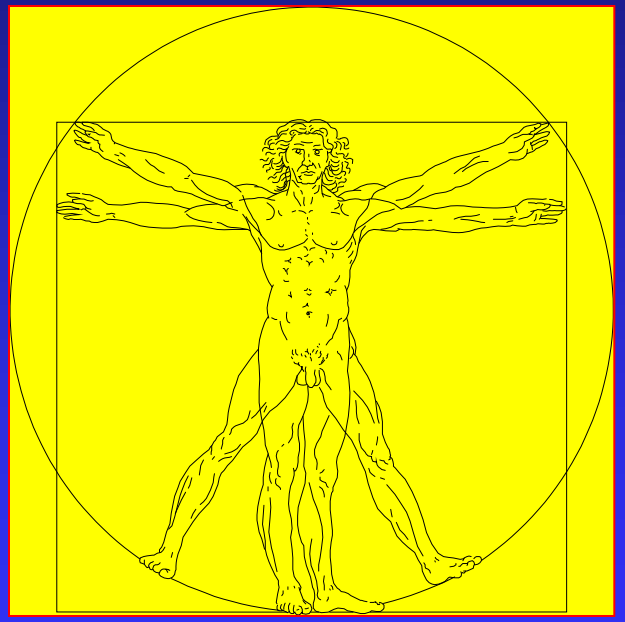
Campione sperimentale

Popolazione

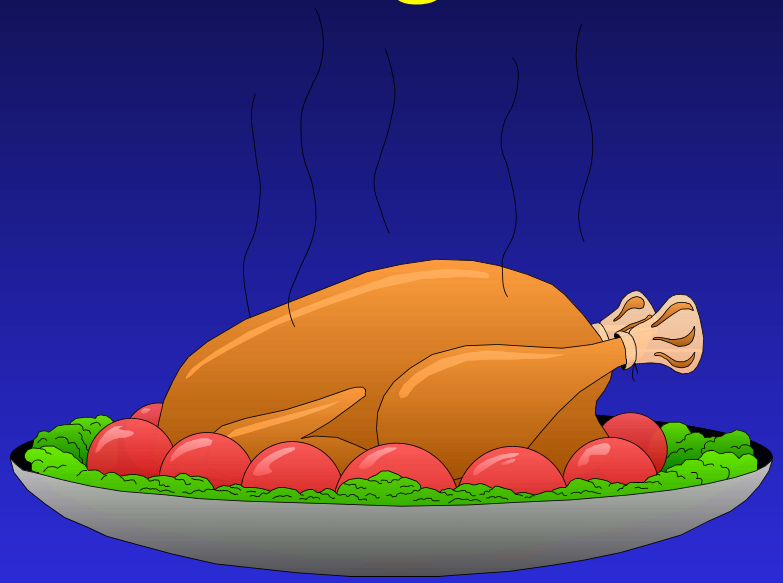
Disegno sperimentale

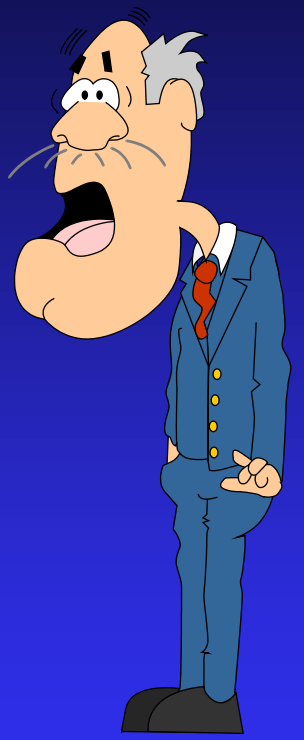
Misurazioni

Variabilità intrinseca



Come si raccolgono i dati?





- Scelta del campione
- Scelta del parametro
- Modalità di misurazione

Bioequivalenza

- Disegno sperimentale
  - cross over
  - dose singola/ripetuta
  - calcolo delle dimensioni del campione
  - selezione dei soggetti sperimentali
  - tempi di prelievo

Obiettivo dello studio di Bioequivalenza

Dimostrare che le differenze di biodisponibilità, osservabili sperimentalmente tra due prodotti essenzialmente simili,

non siano maggiori o minori

di un intervallo prestabilito ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica

Intervallo di confidenza

Cosa significa un intervallo di confidenza al 90%?

Se ripetessimo lo stesso esperimento per 100 volte con gli stessi metodi su 100 campioni diversi, probabilmente otterremmo ogni volta una stima diversa; tuttavia il vero valore della popolazione sarebbe all'interno dell'intervallo di confidenza 90 volte su 100.

In altre parole l'intervallo di confidenza fornisce un risultato corretto nel 90% dei casi.

Bioequivalenza
cosa dicono le linee guida europee

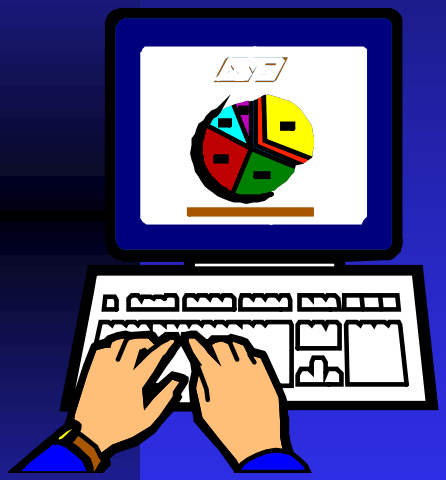
Due medicinali sono bioequivalenti se:

l'intervallo di confidenza al 90% dei parametri farmacocinetici oggetto della misurazione (C_{max} e AUC_{0-t}) è compreso all'interno **dell'intervallo 0,80-1,20**

e se

t_{max} ha un livello di significatività $p>0,05$

Intervallo di confidenza



Intervallo di confidenza (CI)

=

stima + margine di errore

Modello biologico e probabilità
L'intervallo 0,80 – 1,20 (1,25)

Oltre al valore puntuale di una stima, è interessante conoscere qual è il margine di errore connesso alla stima stessa.

E' possibile costruire un contenitore entro il quale può essere compresa la variabilità del sistema considerato.

L'intervallo 0,80 – 1,20(1,25) contiene la variabilità della risposta farmacocinetica che è caratteristica intrinseca del farmaco , normalmente simile tra T e R.

Il rapporto T/R

- Le linee guida prevedono questo test per verificare la validità della stima della bioequivalenza

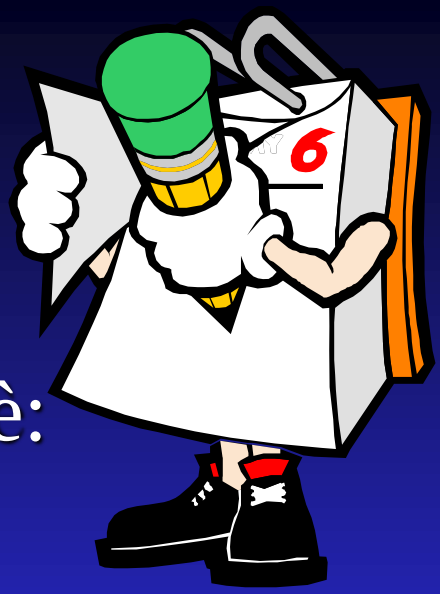
T/R ratio= AUC T/AUC R

AUC (media geometrica) di R (farmaco di riferimento)/ AUC (media geometrica) di R (farmaco di riferimento)

T/R ratio= Cmax T/Cmax R

Cmax (media geometrica) di R (farmaco di riferimento)/ AUC (media geometrica) di R (farmaco di riferimento)

Il rapporto T/R



- Il risultato ideale del test è:

T/R = 1

Questo risultato, apparentemente positivo, non ci informa sulla variabilità del sistema.

Il dato potrebbe essere casuale.

Per una valutazione corretta dobbiamo calcolare i limiti di confidenza al 90% e verificare che siano all'interno dell'intervallo contenitore.

Analisi Parametrica
Intervalli di confidenza % (CI)

- In passato si considerava un intervallo di confidenza simmetrico:

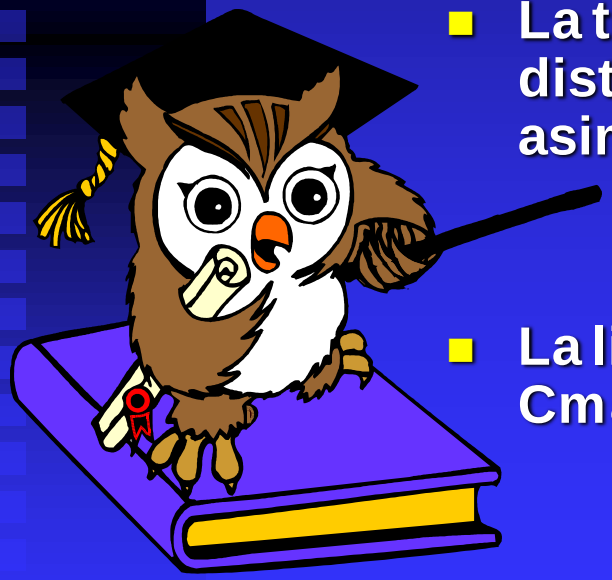
  20% sul teorico, cioè tra 80-120% (0,80–1.20)

- La trasformata logaritmica, per dati con distribuzione non gaussiana, determina limiti asimmetrici:

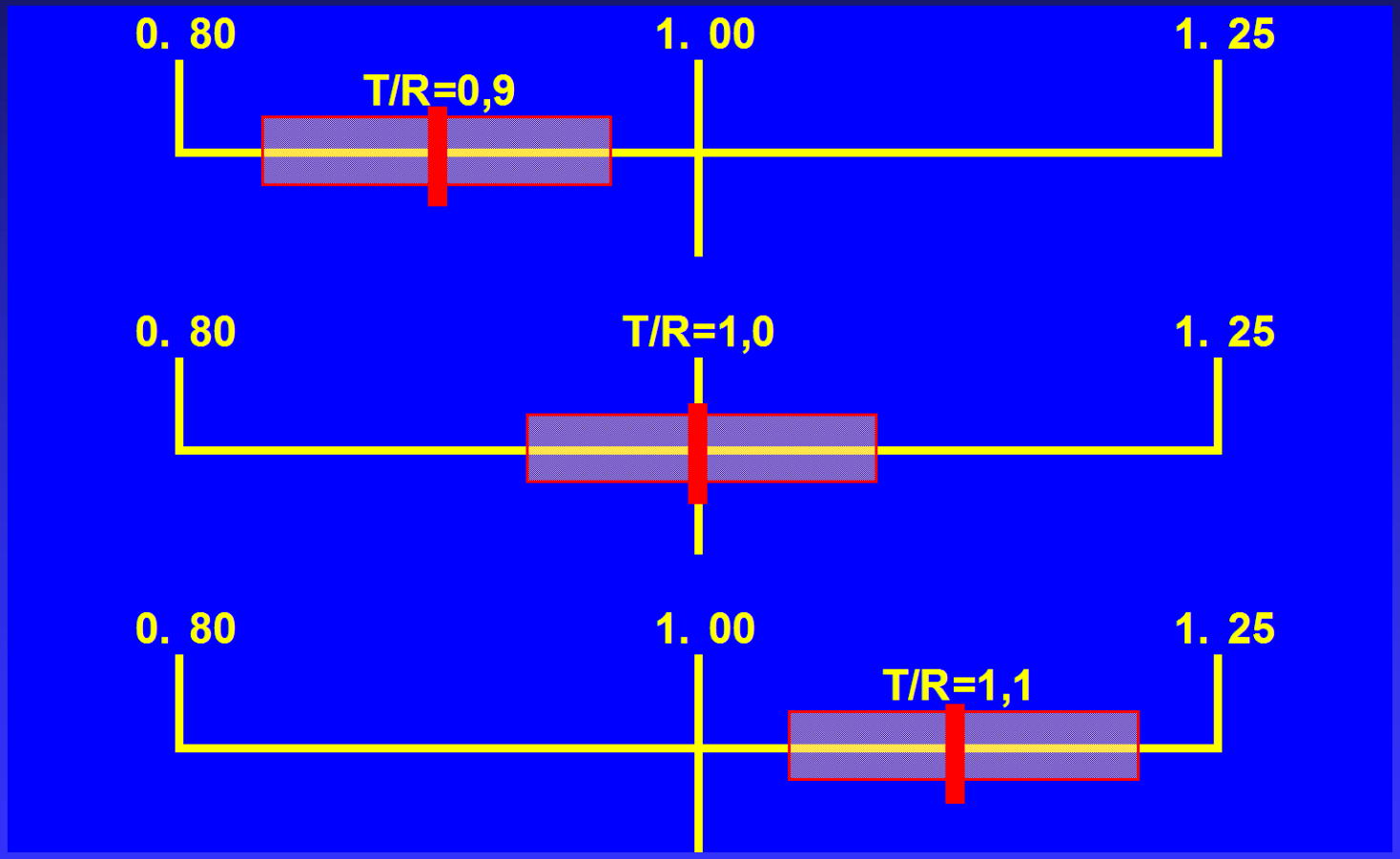
  80–125% (0.8–1,25)

- La linea guida EU ammette che il CI al 90% di Cmax sia compreso in un range allargato:

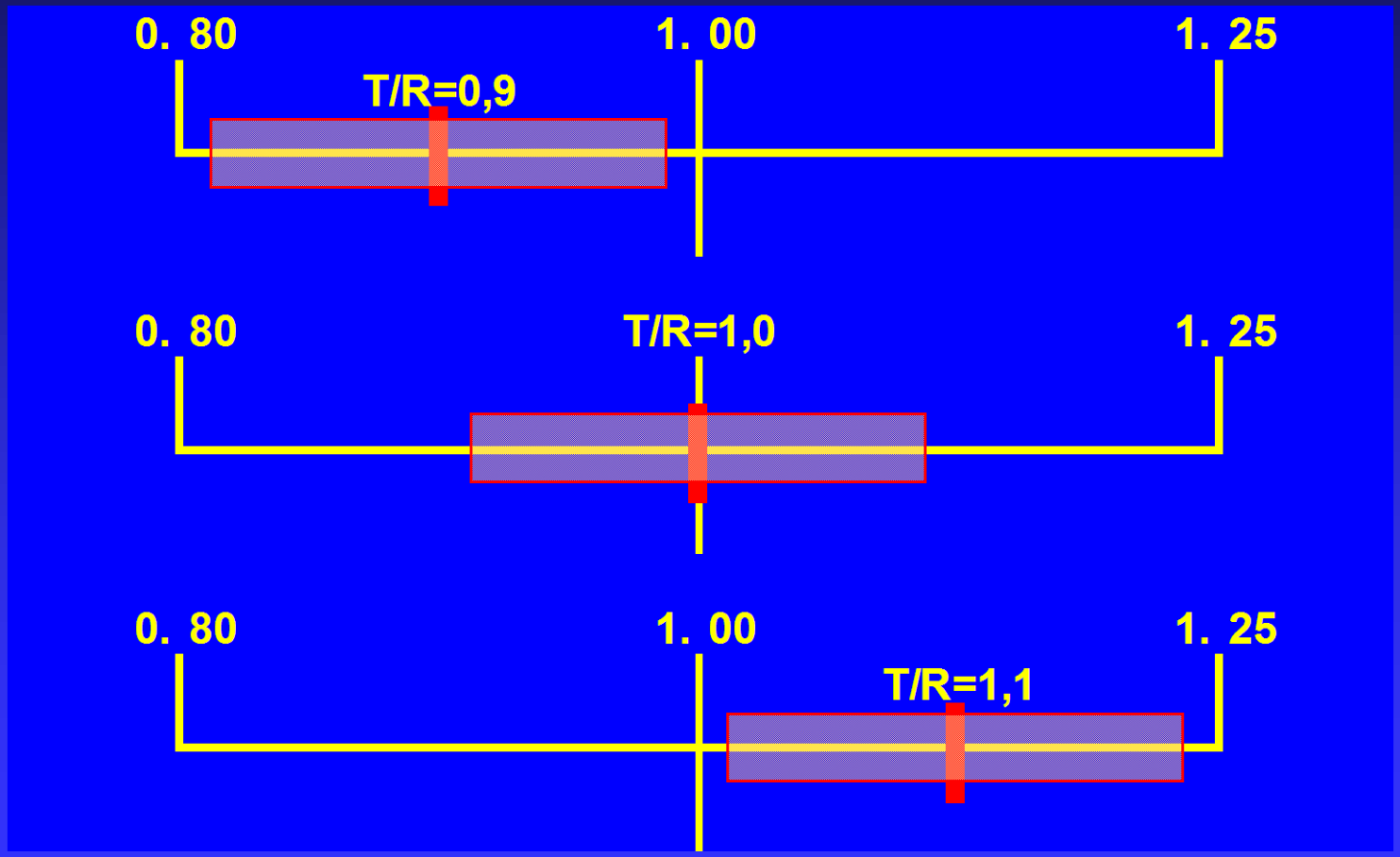
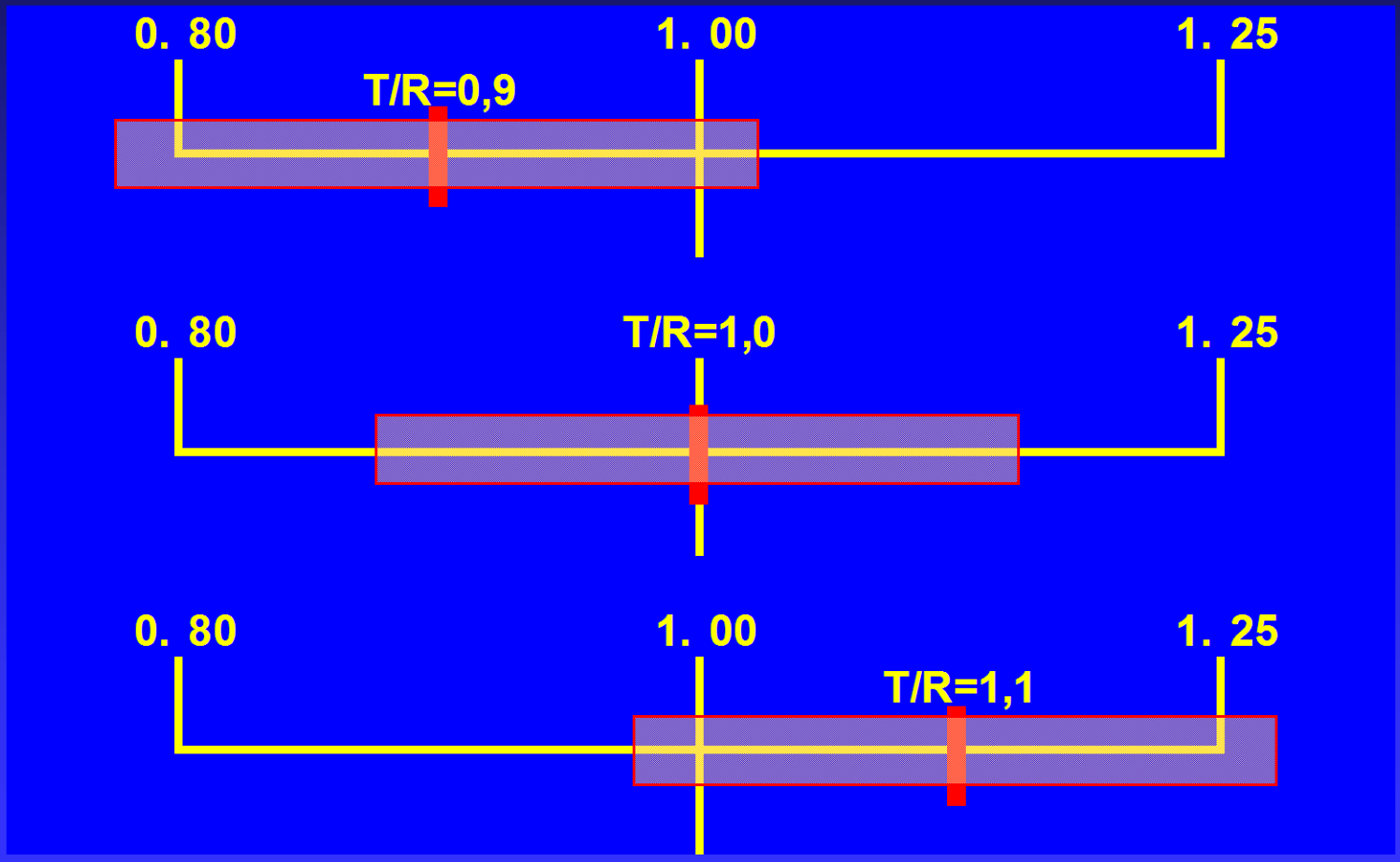
  75-133% (0,75-1.33)



Esempi di BE mediante CI 90%
Variabilità bassa (circa 10%)



Esempi di BE mediante CI 90%
Variabilità media (circa 18%)



Esempi di BE mediante CI 90%
Variabilità alta (ca 25%)