SOCIETÀ ITALIANA
DI GERONTOLOGIA
E GERIATRIA

58° Congresso Nazionale SIGG

Torino, 27-30 Novembre 2013

Farmaci generici nel SSN
Il parere del Geriatra

Mauro Di Bari

Unità di Ricerca di Medicina dell'Invecchiamento
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica
Università degli Studi di Firenze

mauro.dibari@unifi.it

Le domande del Geriatra sui generici

- Sono convenienti per il paziente-consumatore?
- Sono ugualmente efficaci?
- Sono ugualmente sicuri?
- Possono portare a maggiori problemi di aderenza terapeutica e di errori di assunzione?

Risparmio per singolo paziente?

Time	Medications†	Other
7:00 AM	Ipratropium metered dose inhaler 70 mg/wk of alendronate	Check feet Sit upright for 30 min on day when alendronate is taken Check blood sugar
8:00 AM	500 mg of calcium and 200 IU of vitamin D 12.5 mg of hydrochlorothiazide 40 mg of lisinopril 10 mg of glyburide 81 mg of aspirin 850 mg of metformin 250 mg of naproxen 20 mg of omeprazole	Eat breakfast 2.4 g/d of sodium 90 mmol/d of potassium Low intake of dietary saturated fat and cholesterol Adequate intake of magnesium and calcium Medical nutrition therapy for diabetes‡ DASH‡
12:00 PM		Eat lunch 2.4 g/d of sodium 90 mmol/d of potassium Low intake of dietary saturated fat and cholesterol Adequate intake of magnesium and calcium Medical nutrition therapy for diabetes‡ DASH‡
1:00 PM	Ipratropium metered dose inhaler 500 mg of calcium and 200 IU of vitamin D	
7:00 PM	Ipratropium metered dose inhaler 850 mg of metformin 500 mg of calcium and 200 IU of vitamin D 40 mg of lovastatin 250 mg of naproxen	Eat dinner 2.4 g/d of sodium 90 mmol/d of potassium Low intake of dietary saturated fat and cholesterol Adequate intake of magnesium and calcium Medical nutrition therapy for diabetes‡ DASH‡
11:00 PM	Ipratropium metered dose inhaler	
As needed	Albuterol metered dose inhaler	

Se non esente dal ticket: risparmio 36 €/mese

432 €/anno

Boyd CM, et al. *JAMA* 2005; 294: 716-724

Equivalenza

Farmaceutica

Bioequivalenza

Terapeutica

Generici: normativa italiana

Legge 149/2005

Il medicinale generico viene definito come «medicinale equivalente»

Art. 10, comma 5, D.Lgs. 219/2006

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

Equivalenza

Sono **equivalenti** farmaci che, paragonati al griffato:

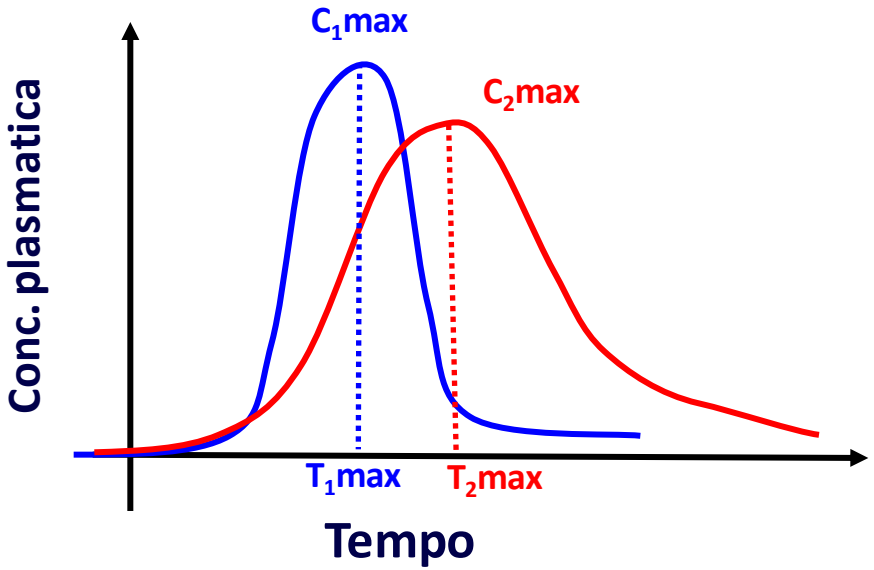
- Contengono a stessa quantità di principio attivo
- Hanno la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione
- Hanno farmaconetica confrontabile (**AUC, C_{max}, T_{max}** entro limiti definiti, **±20%**)

Possono **differire** per:

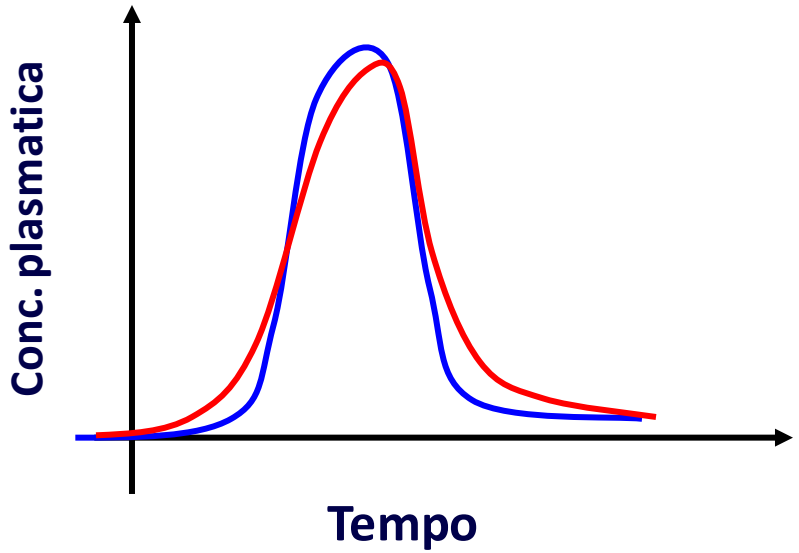
- Aspetto (forma, colore, sapore, confezione)
- Eccipienti
- Meccanismi di rilascio del principio attivo
- Durata di validità

Chen ML et al. *Pharm Res* 2007; 24: 73
Dannenfelser RM et al. *Pharm Sci* 2004; 93: 1165
Jackson K et al. *Pharm Sci Technol Today* 2000; 3: 336

Bioequivalenza e farmacocinetica



Forme farmaceutiche non bioequivalenti



Forme farmaceutiche bioequivalenti

- **I valori di AUC, C_{max} e T_{max} devono essere simili**
- **È ammessa una variazione compresa tra 80% e 125% rispetto alla forma farmaceutica di riferimento (fatta uguale a 100%)**

Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the US FDA

- Analisi retrospettiva di 2070 studi su farmaci generici approvati tra 1996 e 2007
- **Differenza media fra generico e griffato:**
  - Cmax = 4.35%
  - AUC = 3.56%
- **L'AUC del generico variava di più del 10% rispetto al griffato solo per 49 farmaci (2.4%)**
- In nessun caso si trattava di farmaci con indice terapeutico stretto (antiepilettico, immunoppressore,…)

Davit BM, et al. *Ann Pharmacother* 2009; 43:1583-97

In linea di massima, i generici *sono* bioequivalenti

Differenze nei processi produttivi possono comportare problemi di bioequivalenza anche per i farmaci griffati!!

- Co-marketing
- Cronaca giudiziaria

AIFA sospende alla ditta XXX* l'autorizzazione per la produzione di medicinali.

Il provvedimento è stato preso sulla base degli esiti della visita ispettiva effettuata tra il 4 e il 6 settembre 2013 dall'Agenzia e dai NAS di XXX ed è inserito all'interno delle indagini che avevano portato a giugno al ritiro dei lotti di XXX.

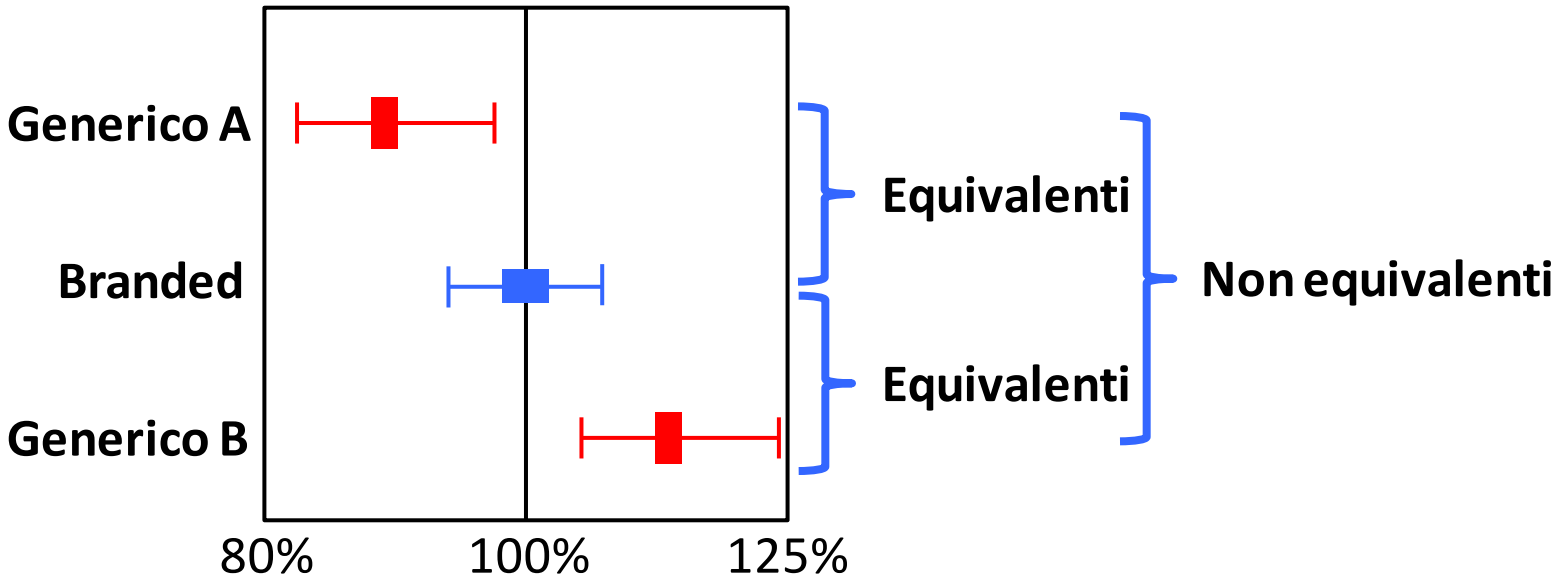
«*...a causa di sospetti difetti di qualità legati nello specifico alla possibile presenza di un* ***quantitativo di principio attivo inferiore*** *a quello approvato e indicato in etichetta...*

7 Ottobre 2013

**** N.B. non produce generici***

Non si applica la proprietà transitiva!!

Due generici entrambi bioequivalenti con il griffato possono ***non*** esserlo tra di loro



Se c'è *switch*, spesso si rischia il *drift…!*

Meredith PA. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2179–89

Anderson S, Hauck WW. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34: 369–74

Hemorrhagic and Thrombotic Events Associated with Generic Substitution of Warfarin in Patients with AF (1)

OBJECTIVE

- To assess risk of thrombotic and hemorrhagic events following substitution of warfarin formulations in patients with AF

METHODS

- Historical cohort analysis on administrative claims data
- Adults with a diagnosis of AF, 16+ months of continuous eligibility, a warfarin prescription within 30 days after diagnosis, and 3+ warfarin prescription fills

PATIENTS

- N=37,756 (mean age 71 years, 42% females)
    - 12,996 (34.4%) switched warfarin formulations
    - 20,292 (53.7%) used only one generic product
    - 4468 (11.8%) used only Coumadin during FU

Ghate SR, et al. *Ann Pharmacother* 2011;45:701-12.

Hemorrhagic and Thrombotic Events Associated with Generic Substitution of Warfarin in Patients with AF (2)

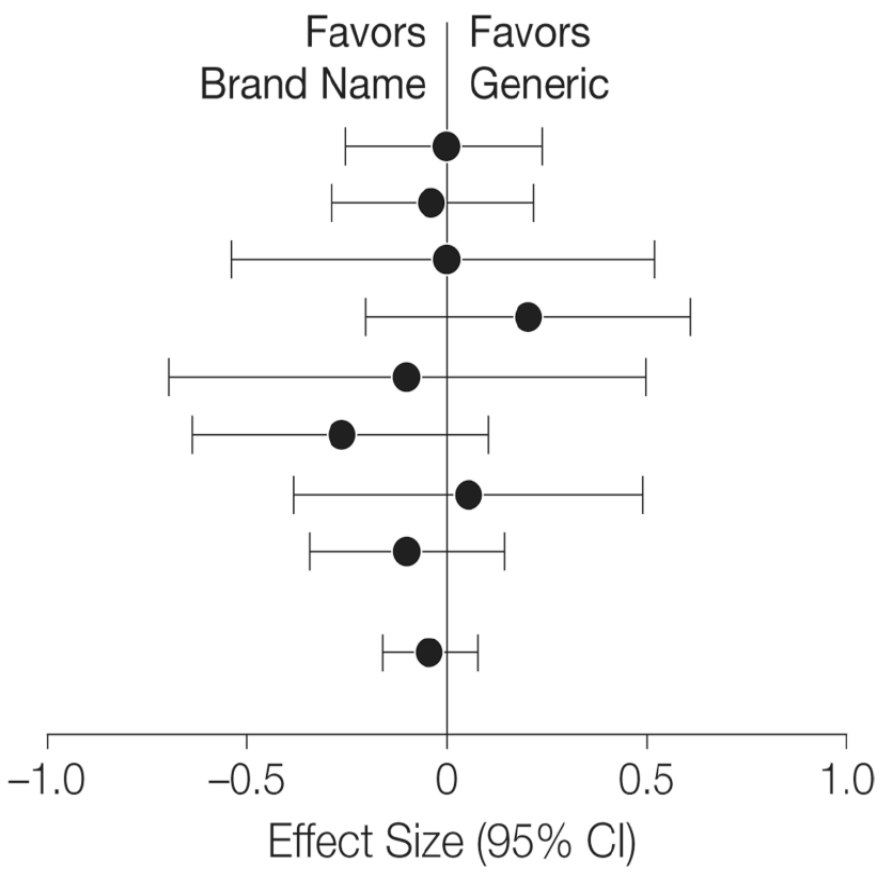
	Hazard Ratios for Hemorrhagic Adverse Event (N = 1,614)			Hazard Ratios for Thrombotic Adverse Event (N = 1,689)		
	Hazard Ratio	95% Confidence Limit	p Value	Hazard Ratio	95% Confidence Limit	p Value
Warfarin Formulation Utilization						
Warfarin (Dupont/BMS) (brand) only	ref			ref		
Switched from brand to generic	1.51	1.17 to 1.93	0.001	1.81	1.42 to 2.31	<0.001
Switched from generic to brand	1.60	1.23 to 2.1	0.001	1.76	1.35 to 2.3	<0.001
Switched from 1 generic to another generic	1.74	1.45 to 2.11	<0.001	1.89	1.57 to 2.29	<0.001
1 Generic only	1.04	0.88 to 1.22	0.649	1.23	1.04 to 1.44	0.015

- Coloro che passano **dal brand al generico o viceversa o da un generico ad un altro** hanno un **aumento del rischio** sia di eventi tromboembolici che emorragici
- Chi rimane fedele ad **un solo generico** ha solo un lieve aumento di rischio embolico

Ghate SR, et al. *Ann Pharmacother* 2011;45:701-12.

Equivalenza terapeutica (efficacia clinica)

Drug Class	No. Studies	No. Subjects
β-Blockers	6	135
Diuretics	10	135
Calcium channel blockers	4	242
Antiplatelet agents	2	50
ACE inhibitors	1	23
Statins	2	71
α-Blockers	1	43
Warfarin	4	138
Overall	30	837



"I dati della letteratura scientifica <u>non supportano</u> l'idea che i farmaci originatori usati per il trattamento delle malattie cardiovascolari siano superiori ai generici"

Kesselheim AS, et al. *JAMA* 2008;300:2514-26

Più recenti dimostrazione di equivalenza terapeutica

Antiepilettici (Kesselheim AS, et al. *Drugs* 2010; 70: 605-21)

- Meta-analisi di 9 RCT, 1 trial non randomizzato, 6 studi osservazionali, n=204 pz. epilettici.
- Endpoint: *controllo episodi convulsivi*

Clopidogrel (Oberh *Dis* 2012)

- RCT, n=60 pz. con egrel bisolfato (griffato) o clopido rici).
- Endpoint: *aggregabilità piastrinica in acuto e dopo 10 gg*

Generico = griffato

Atorvastatina (Rahalkar AR, et al. *Can J Cardiol* 2013)

- Studio di coorte retrospettivo, n=85 pz. dislipidemici.
- Endpoint: *colesterolo totale, LDL, TG e HDL; transaminasi*

Il caso di Mario M, 86 aa

Dimesso dopo broncopolmonite.

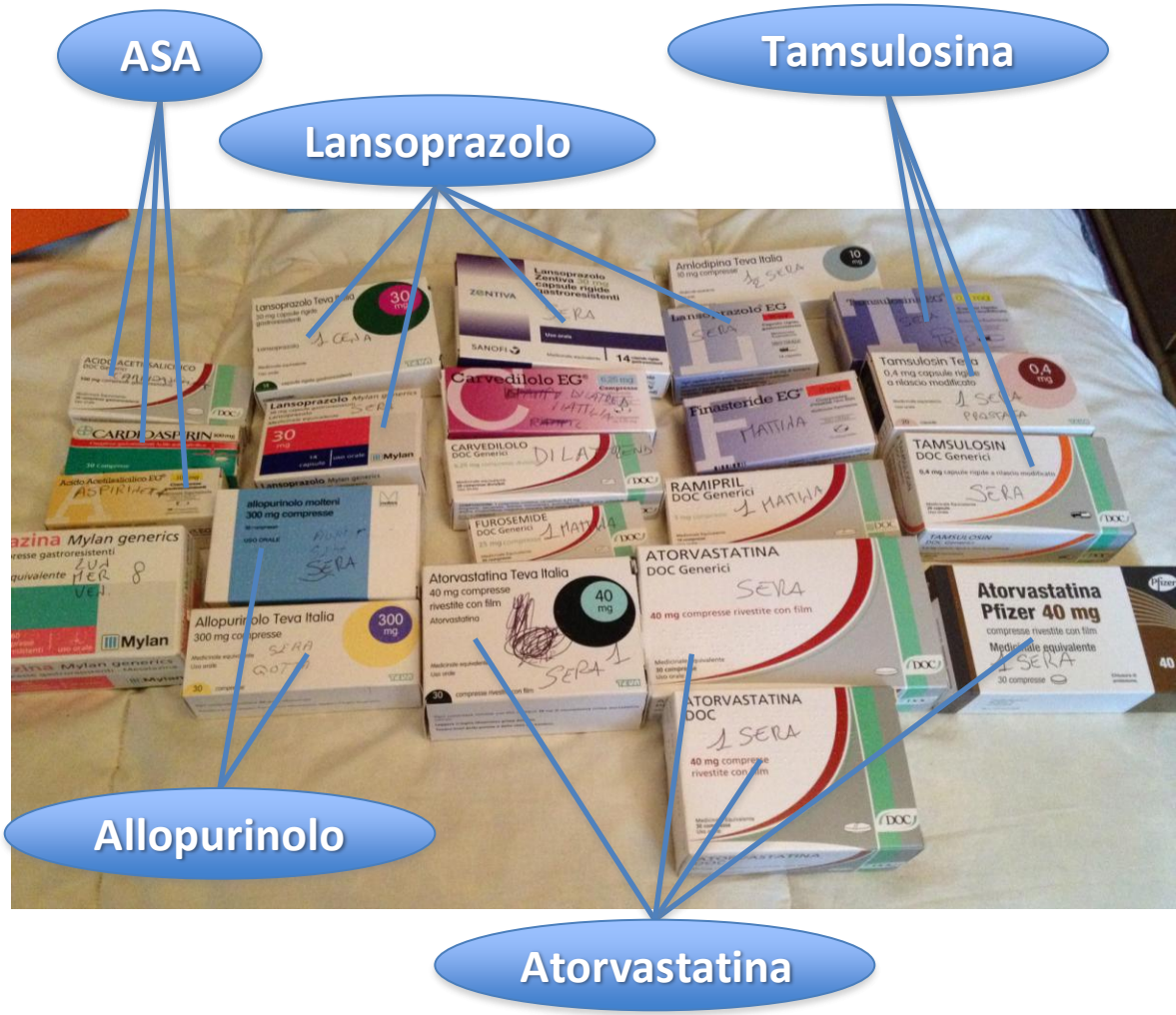
APR:

- BPCO
- Ipertensione
- Vasculopatia polidistrettuale
- Insufficienza renale cronica
- Cardiopatia ipertensiva
- Spondiloartrosi
- Rettocolite ulcerosa
- Trombocitopenia essenziale
- Anemia megaloblastica
- IBP

1. ASA 100 mg 1 cp
2. Amlodipina 5 mg 1 cp
3. Atorvastatina 40 mg 1 cp
4. Carvedilolo 6,26 mg ½ cp x 2
5. Ferro solfato 525 mg 1 cp
6. Finasteride 5 mg 1 cp
7. Folina 5 mg 1
8. Furosemide 25 mg 1 cp
9. Lansoprazolo 30 mg 1 cp x 2
10. Mesalazina 400 mg 1 cp 3/7 gg
11. NTG cerotto 15 mg h 21→8
12. Oncocarbide 500 mg 1 cp 3/7 gg
13. Ossicodone-paracetamolo 5/325 mg 1 cp
14. Paracetamolo 1000 mg PRN
15. Polivitaminico 1 cp
16. Ramipril 5 mg 1 cp
17. Salmeterolo Diskus 50/500 1 puff x 2
18. Tamsulosina 0.4 mg 1 cp
19. Tiotropio 1 puff

Acido Acetilsalicilico EG
TACHIPIRINA 1000 mg
compresse
PARACETAMOLO
ANGELINI
DEPALGOS
Ossicodone + Paracetamolo
1 MATTINA
1 SERA
MOLTENI
Becozym dosaggio alto
compresse gastroresistenti
VITAMINE
Ramipril
Zentiva
5 mg
compresse
1 MATTINA
ZENTIVA
SANOFI
14 compresse
MATTINA
Folina 5 mg
capsule molli
acido folico
20 capsule
da 5 mg
Allopurinolo Sandoz 300 mg
SANDOZ
Allopurinolo Sandoz 300 mg
Tamsulosina
Zentiva 0,4 mg
capsule rigide
a rilascio modificato
1 SERA
ZENTIVA
SANOFI
20
FUROSEMIDE
DOC Generici
1 MATTINA
ORIANO
DOC
ONCO CARBIDE
500 mg capsule rigide
Idrossicarbamide (Idrossiurea)
20 capsule
Lansoprazolo EG
STOMACO
FINASTERIDE
DOC Generici
1 MATTINA
Amlodipina
Zentiva 10 mg
compresse
PRESSIONE
1 SERA
ZENTIVA
sanofi aventis
14 compresse
Carvedilolo EG
6,25 mg
Compresse
DILATREND
Mesalazina Mylan generics
400 mg compresse gastroresistenti
Mesalazina
Medicinale equivalente
LUN
MER
VEN
8
400
mg
Mylan
"105 mg compresse a rilascio prolungato" 40 compresse
FERRO-GRAD
Solfato ferroso
1 ORE 13
SERA
SERETIDE
Diskus
50 microgrammi/500 microgrammi/dose
di polvere per inalazione, in contenitore monodose
Salmeterolo/
fluticasone propionato
1 x 60 inalazioni
USO INALATORIO
gsk GlaxoSmithKline
NITROGLICERINA
DOC Generici
15 mg/24 ore cerotti transdermici
DOC
ATORVASTATINA
DOC
1 SERA
40 mg compresse
rivestite con film
DOC

L’arsenale “generico” di Mario M.



HEALTH LAW, ETHICS, AND HUMAN RIGHTS

Why Do the Same Drugs Look Different? Pills, Trade Dress, and Public Health

Jeremy A. Greene, M.D., Ph.D., and Aaron S. Kesselheim, M.D., J.D., M.P.H.

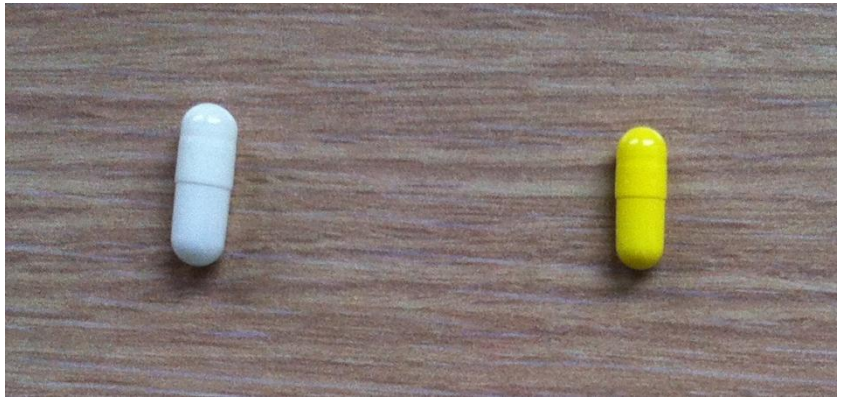
I generici ***devono*** differire dal griffato nell'aspetto fisico (colore, forma, aroma, odore, confezione) come protezione dalle contraffazioni.

N Engl J Med 2011

Branded

Generico

Sinvastatina



Lansoprazolo

Why Do the Same Drugs Look Different? Pills, Trade Dress, and Public Health

Jeremy A. Greene, M.D., Ph.D., and Aaron S. Kesselheim, M.D., J.D., M.P.H.

I generici ***devono*** differire dal griffato nell'aspetto fisico (colore, forma, aroma, odore, confezione) come protezione dalle contraffazioni.

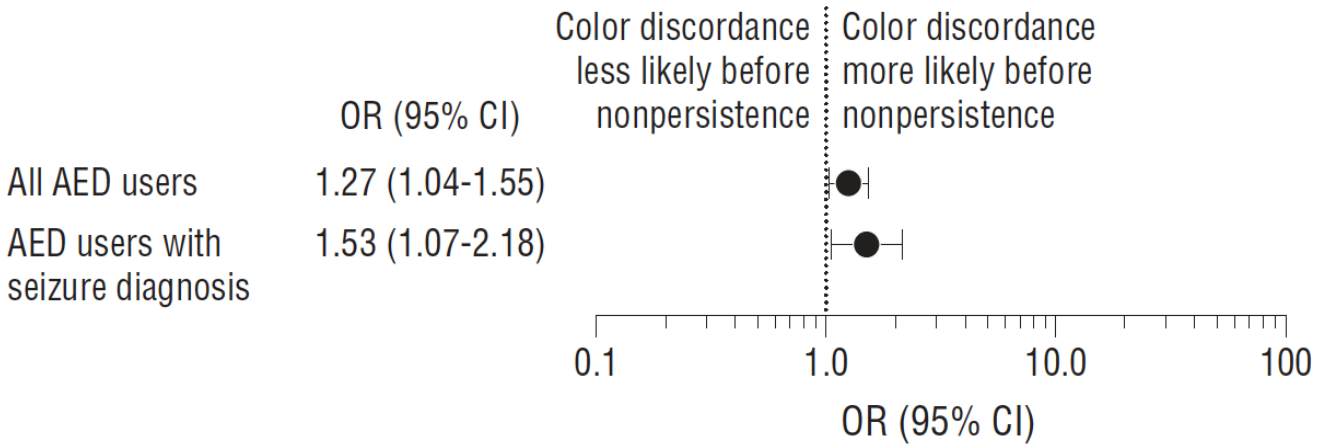
Tuttavia, questo può comportare 3 problemi in merito a:

- Errori di prescrizione
- Aderenza terapeutica
- Effetto placebo

N Engl J Med 2011

Antiepilettici e rischio di non-aderenza

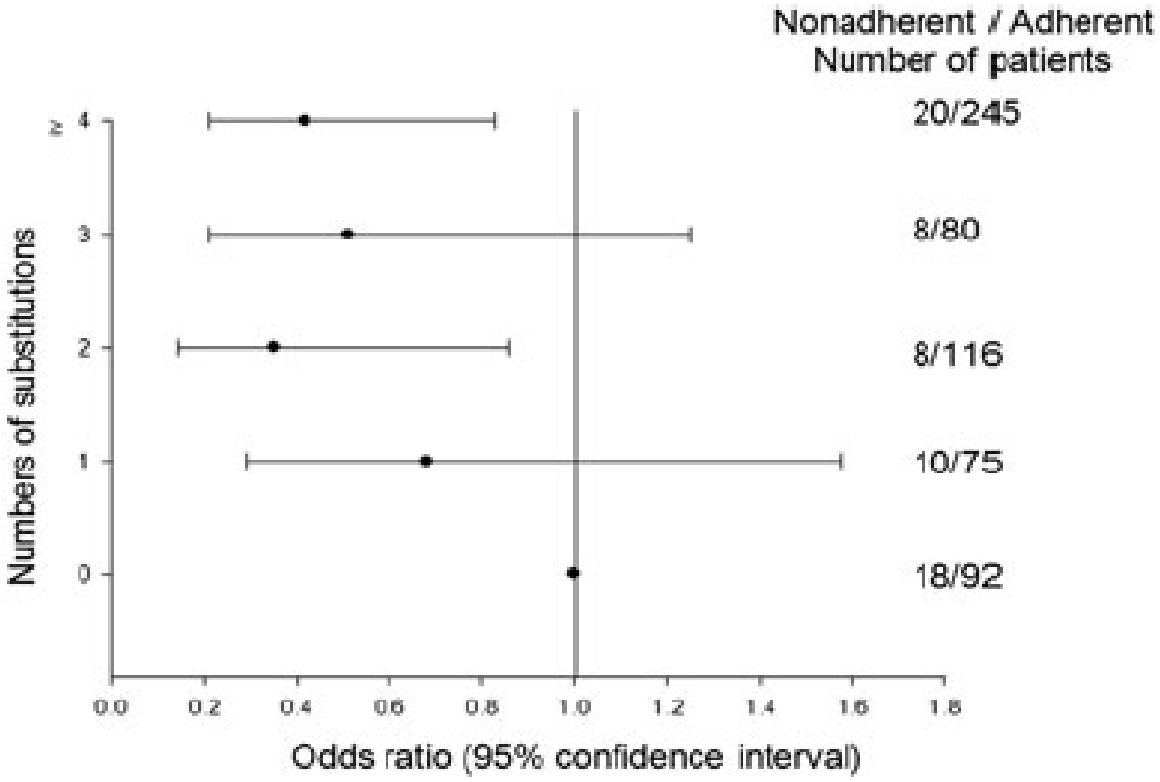
- *Nested case-control study* di pz. che passano ad antiepilettici generici
- Generici prescritti: 37 colori e 4 forme diversi
- 11472 casi di non persistenza, 50050 controlli
- **Discordanza di colore precede 1.20% dei casi e 0.97% dei controlli**



- Discordanza di forma precede 0.16% dei casi e 0.11% dei controlli, NS

Kasselheim AS, et al. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 202-208

Generic substitution does not seem to affect adherence negatively in elderly polypharmacy patients



At least one drug substitution was experienced by 562 (83.6%) of patients. Those supplied with **substitution drugs** were significantly ***less*** **likely to be non-adherent** than patients with no substitutions.

Olesen C, et al. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2013

Is There a Relationship Between Patient Beliefs or Communication About Generic Drugs and Medication Utilization?

William H. Shrank, MD, MSHS, Suzanne M. Cadarette, PhD,* Emily Cox, PhD,† Michael A. Fischer, MD, MPH,* Jyotsna Mehta, MA,* Alan M. Brookhart, PhD,* Jerry Avorn, MD,* and Niteesh K. Choudhry, MD, PhD**

Generic drug use is most closely associated with the 2 actionable items we evaluated: communication with providers about generics and comfort with generic substitution. Educational campaigns that focus on these 2 domains may be most effective at influencing generic drug use.

Med Care. 2009;47:319-25

Farmaci generici – Il parere del Geriatra
Conclusioni

- Nell'insieme, i farmaci generici hanno un profilo di efficacia e sicurezza simile a quello dei griffati
- Il passaggio ripetuto (*switch*) da un generico all'altro può comportare un aumento del rischio di inefficacia terapeutica o di sovradosaggio per problemi di bioequivalenza
- Le difformità di confezione e aspetto, soprattutto in caso di frequente *switch*, sono causa potenziale di scarsa aderenza (ed errori terapeutici?)
- **Necessaria adeguata informazione-educazione al paziente e al caregiver**
- **Auspicabile un diverso indirizzo normativo**

DOBBIAMO RIPENSARE
TUTTO, MA NON
MI RICORDO COME SI FA.
ALTAN.