

Aggiornamenti in tema di

# TERAPIA CARDIOVASCOLARE

**03 Marzo 2018**

Salò (BS) Hotel Conca d'Oro - via Zette 7

CON IL PATROCINIO DI



## Farmaci generici: appropriatezza terapeutica e sostenibilità

A. Gualeni

Poliambulanza -Brescia

# Farmaco «Equivalente» o «Generico»

## DEFINIAMO

Un medicinale equivalente (o generico) è una **copia del suo medicinale di riferimento** (medicinale “di marca” o “griffato”) presente sul mercato già da molti anni (in Italia normalmente 10 anni) e, **cosa fondamentale, il cui brevetto sia scaduto.**

Un farmaco equivalente o generico non può essere messo in commercio se il brevetto del medicinale di marca è ancora valido.

## QUAL È LA DEFINIZIONE NORMATIVA DI “MEDICINALE GENERICO”?



1996

Storicamente i **medicinali generici** vengono definiti per la prima volta in Italia nella Legge di conversione 425 del 8 agosto 1996, testo coordinato del Decreto legge 20.6.1996 n.323 - GU n.191 del 16.8.1996, come ***“Medicinali a base di uno o più principi attivi, prodotti industrialmente, non protetti da brevetto o Certificato Protettivo Complementare (CPC), identificati dalla Denominazione Comune Internazionale (DCI) del principio attivo, seguita dal nome del titolare della AIC. Inoltre, sono distinti in generici branded [o specialità analoghe] e generici unbranded [principio attivo + nome produttore]”***.

# GENERICO O EQUIVALENTE ?

**I medicinali generici e quelli equivalenti sono la stessa cosa.**

La parola **generico** è la traduzione dall'inglese «**generic name**», termine con cui i popoli di origine anglosassone chiamano i farmaci «copia» dei medicinali di marca non più protetti da brevetto.

In Italia si è preferito definire questi medicinali «**equivalenti**» facendo esplicito riferimento al concetto di bioequivalenza, una condizione in assenza della quale questi farmaci non possono ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC).

## Un esempio...

MEDICINALE DI RIFERIMENTO (BRAND)	MEDICINALE EQUIVALENTE A	MEDICINALE EQUIVALENTE B
<b>OMEPRAZEN</b> ® (Malesci S.p.A.) Omeprazolo = 10 milligrammi 14 Compresse Prezzo 3,54 euro (Rimborso 3,09)	<b>OMEPRAZOLO TEVA</b> (TEVA Italia Srl) Omeprazolo = 10 milligrammi 14 Compresse Prezzo 3,22 euro (Rimborso 3,09)	<b>OMEPRAZOLO ANGENERICO</b> (Angenerico S.p.A.) Omeprazolo = 10 milligrammi 14 Compresse Prezzo 3,09 euro (Rimborso 3,09)

Facendo riferimento alla **definizione di medicinale equivalente** (generico) si può vedere che tutti i medicinali hanno:

1. la *stessa composizione qualitativa (stesso principio attivo)*
2. la *stessa quantità di sostanza attiva (10 mg);*
3. la *stessa forma farmaceutica (compresse).*

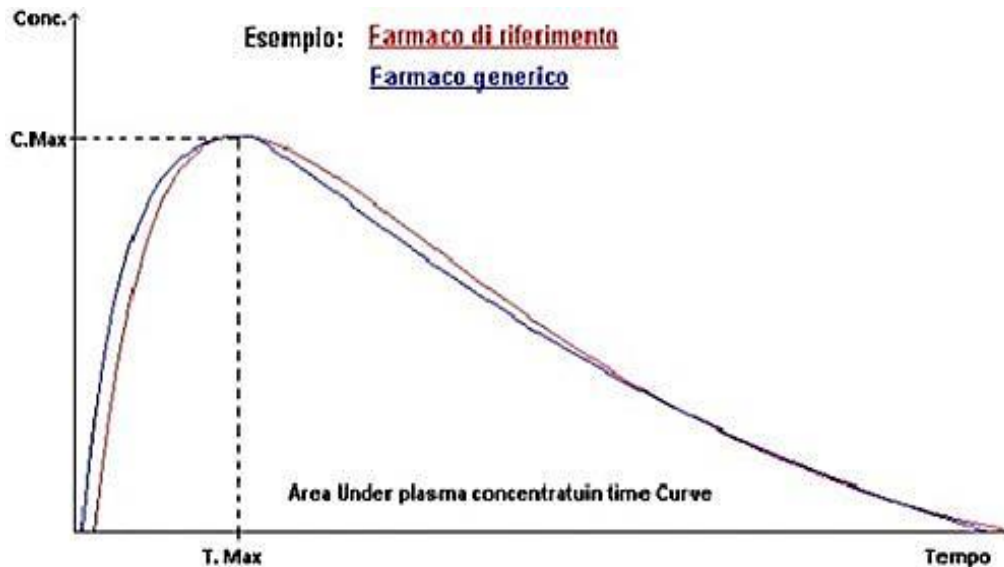
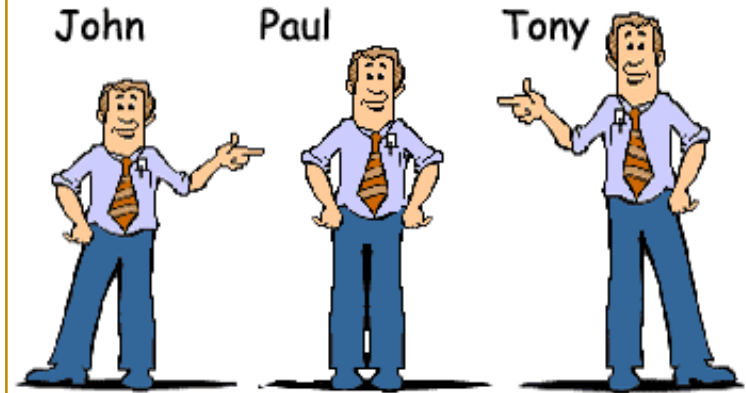
Anche il numero di unità posologiche è il medesimo (14 compresse) per tutte le confezioni.

# REQUISITI DI UN MEDICINALE EQUIVALENTE

- AVERE LO **STESSO PRINCIPIO ATTIVO**, ossia la sostanza responsabile del suo effetto farmacologico (terapeutico)
- IL **PRINCIPIO ATTIVO NON DEVE ESSERE PROTETTO DA BREVETTO**
- AVERE LA **STESSA FORMA FARMACEUTICA E VIA DI SOMMINISTRAZIONE** (per es. compresse, capsule, soluzione inettabile ...)
- AVERE LO **STESSO DOSAGGIO UNITARIO**
- AVERE UN **COSTO** DI ALMENO IL 20% **INFERIORE** RISPETTO AL CORRISPONDENTE MEDICINALE DI RIFERIMENTO
- ESSERE **BIOEQUIVALENTE** AL MEDICINALE DI RIFERIMENTO

# CONCETTO DI «BIOEQUIVALENZA»

Gli studi di bioequivalenza sono, in sostanza, degli studi di farmacocinetica (dal greco *kinesis*, movimento, e *pharmacon*, medicinale) la cui finalità è quella di confrontare la biodisponibilità di due prodotti



Due medicinali sono bioequivalenti quando, con la stessa dose, i loro profili di concentrazione nel sangue rispetto al tempo sono così simili che è improbabile che essi possano produrre differenze rilevanti negli effetti di efficacia e sicurezza.

# I FARMACI GENERICI ...

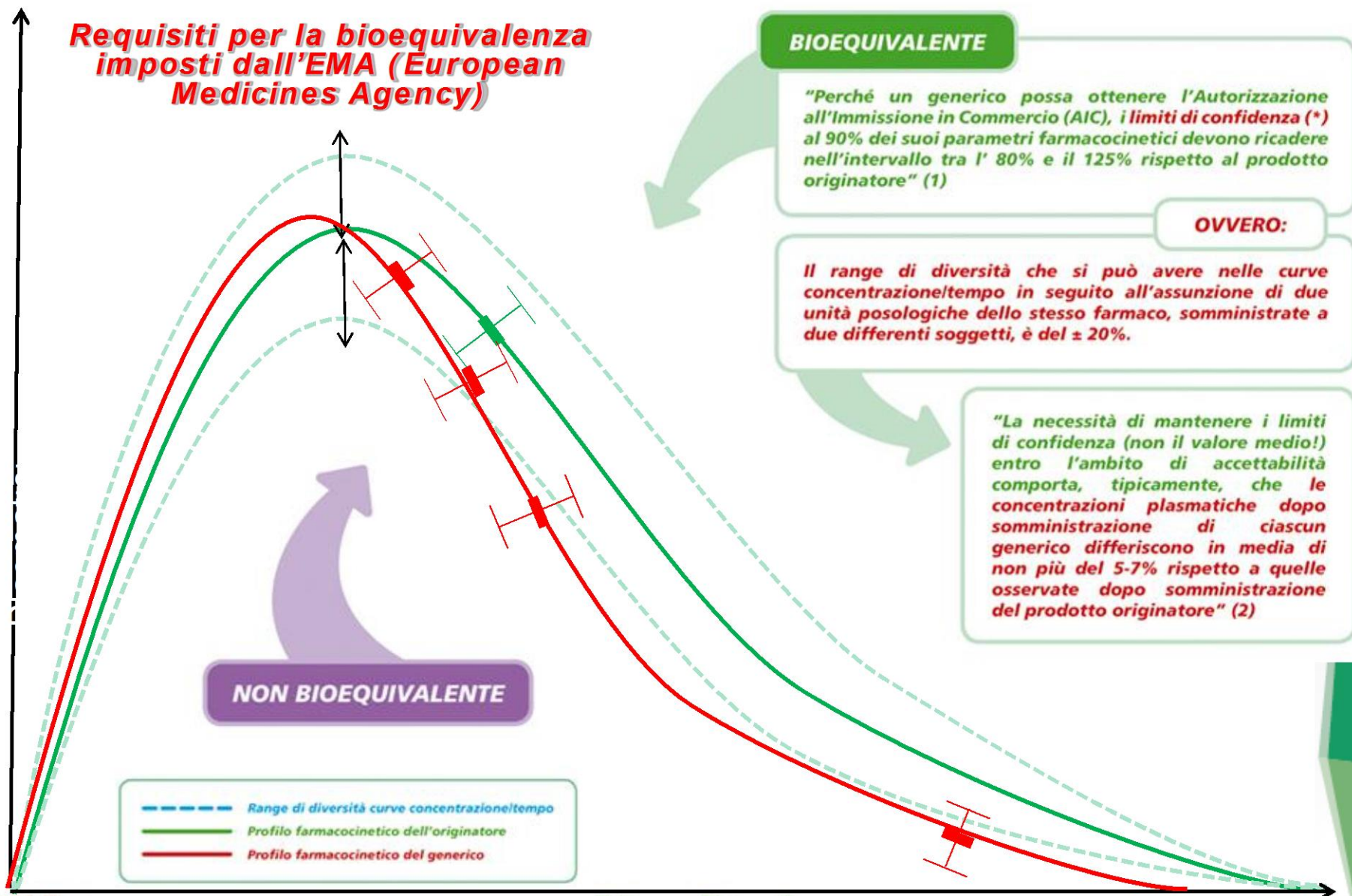
Per ottenere la registrazione come farmaco generico, un prodotto deve presentare i dati relativi a PARAMETRI FARMACOCINETICI precisi del tutto simili a quelli del prodotto originale.

I tre parametri farmacocinetici sono:

1. la **concentrazione massima** dell'organismo ( $C_{max}$ )
2. La cosiddetta **«area sotto la curva»** (Area Under the Curve o AUC), ossia l'andamento della concentrazione nel tempo in cui il farmaco è presente nell'organismo, prima della sua completa eliminazione
3. Il **tempo in cui viene raggiunta la concentrazione massima** ( $T_{max}$ )



## Requisiti per la bioequivalenza imposti dall'EMA (European Medicines Agency)



(\*) Limiti di confidenza = valori estremi dell'intervallo di confidenza, definito come l'intervallo di valori entro cui confidiamo (per esempio al 90%) cadrà la vera differenza fra i valori medi di 2 prodotti a confronto

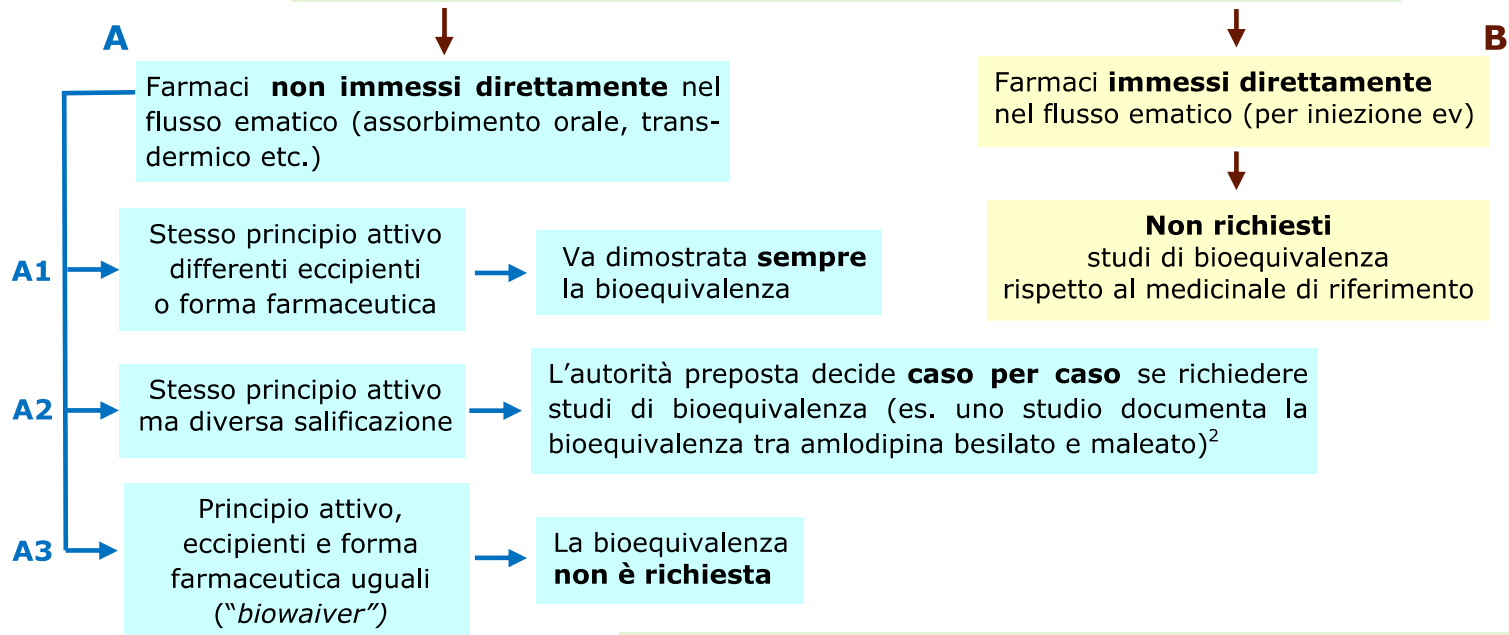


## Richiesta AIC

### Verifiche sulla qualità: (obbligatorie per tutti i farmaci)

- del **farmaco**: purezza, qualità, identità e potenza
- dell'**azienda** (produttrice e/o importatrice): adesione ai criteri delle Buone Pratiche di Produzione (Good Manufacturing Practice = GMP).

Gli Enti Regolatori coordinano e gestiscono le ispezioni di verifica della conformità alle GMP di produttori e importatori di materie prime farmacologicamente attive.



### ...e dopo l'immissione in commercio...

Come avviene per tutti i medicinali, anche per i generici, la sicurezza continua a essere monitorata.

Ogni Azienda Farmaceutica è tenuta a monitorare la sicurezza dei suoi prodotti e le autorità ad ispezionare i sistemi di monitoraggio.

Figura 1. Iter autorizzativo schematico per l'immissione in commercio di farmaci generici.

# Campagna AIFA: creare la cultura del farmaco Generico/Equivalente



**Il contenimento dei costi può rendere disponibili risorse per l'acquisto di farmaci innovativi.**





# Regole 2015 – Appropriatelyzza

## 2.5.3. APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA NELL' AMBITO DELL'ASSISTENZA FARMACEUTICA

### PROMOZIONE PRESCRIZIONE FARMACI EQUIVALENTI E BIOSIMILARI

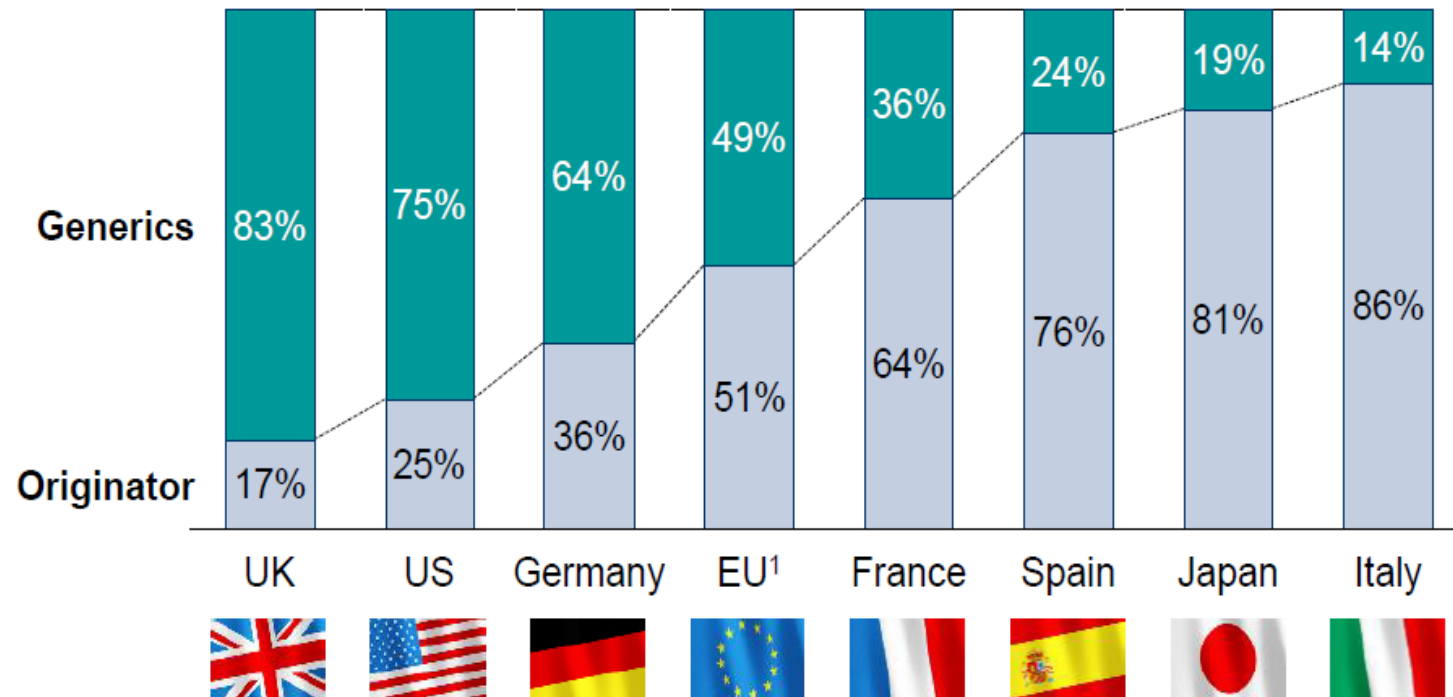
Al fine di rispettare i vincoli di risorse stabiliti dalla normativa nazionale e gli obiettivi economici assegnati a ciascuna ASL per la farmaceutica territoriale, rappresenta obiettivo prioritario per l'anno 2015 la promozione sul territorio della prescrizione di farmaci a brevetto scaduto sia di natura chimica (farmaci equivalenti) che di natura biotecnologica (farmaci biosimilari), a tale obiettivo devono concorrere anche le strutture ospedaliere che con la parte specialistica "inducono" la prescrizione sul territorio.

La Direzione Generale Salute, d'intesa con gli operatori delle ASL e AO, dovrà individuare entro il 31.01.2015:

- Per le ASL, relativamente a specifiche categorie di farmaci comprendenti specialità medicinali a base di principi attivi non coperti da brevetto per le quali, essendo inserite nelle liste di trasparenza, sono disponibili prodotti equivalenti, un mix ottimale tra i principi attivi, al fine di raggiungere entro dicembre 2015 come obiettivo medio regionale il 82% in termini di percentuale di DDD di farmaci a brevetto scaduto sul totale delle DDD prescritte, a costanza di prescrizioni.
- Per le AO, IRCCS pubblici, privati e case di cura convenzionate a contratto, relativamente a specifiche categorie di farmaci comprendenti specialità medicinali a base di principi attivi non coperti da brevetto (ATC :C08, C09, C10, M01, M05, J01, B03, L03, H01, L04) in condivisione con le ASL ed in coerenza con le regole prescrittive ed i profili di costo territoriali, in un'ottica di promozione dell'uso e della prescrizione dei farmaci a brevetto scaduto anche di origine biotecnologica, l'aggiornamento dei prontuari ospedalieri, sia per la parte di medicinali che contribuiscono ad un'induzione territoriale che per la parte ospedaliera, dovrà avvenire entro il primo semestre 2015.

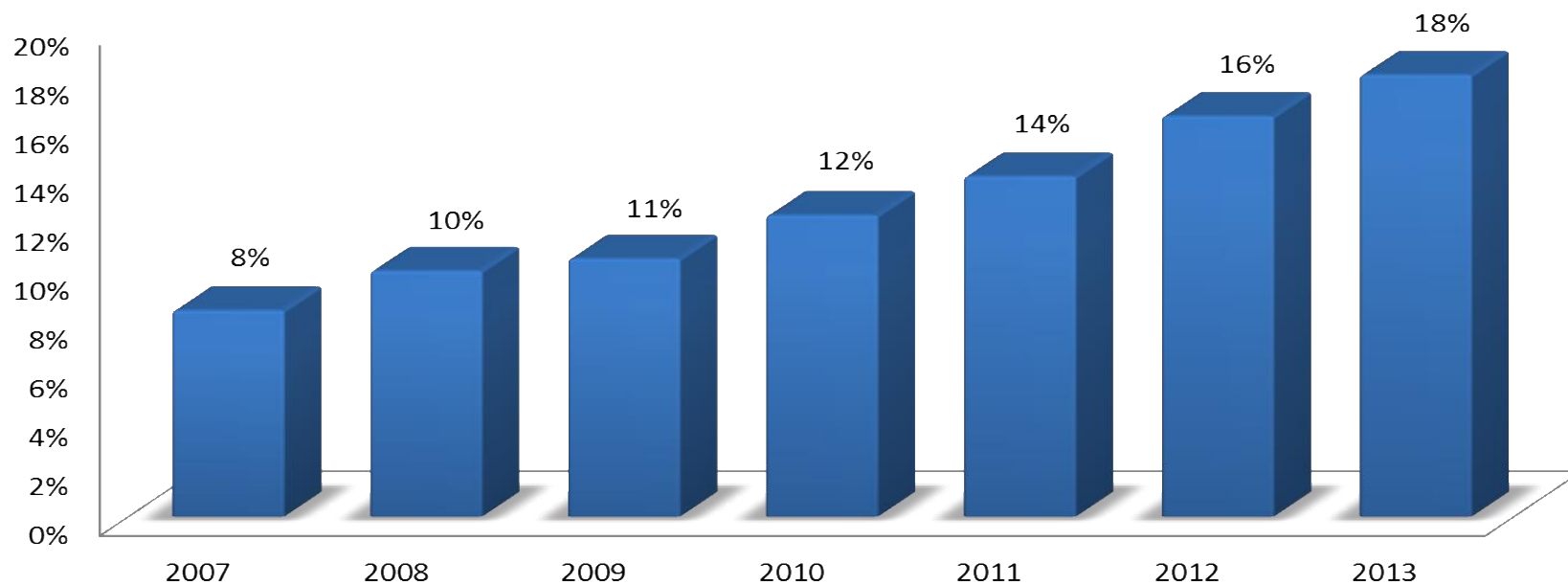
# Il generico nel mondo...

Share of pharmaceutical market,  
Percent of total prescription volume



Fonte: dato IMS 2011

# Il mercato del generico in Italia



Fonte dati: IMS

# I generici determinano un risparmio per lo Stato?



I medicinali equivalenti hanno un prezzo inferiore di almeno il 20% rispetto ai medicinali di riferimento, come diretta conseguenza della scadenza del brevetto del principio attivo del medicinale innovativo.

# PERCHÉ UN GENERICO COSTA DI MENO?

Le Aziende che producono medicinali equivalenti possono praticare prezzi molto più competitivi rispetto a quelle titolari del prodotto di marca, perché:

- 1) non devono investire risorse nella ricerca sulla molecola (il principio attivo è noto);
- 2) non devono condurre studi preclinici (vedi “La sicurezza dei medicinali equivalenti”);
- 3) non devono condurre studi clinici per dimostrare l’efficacia e la sicurezza del medicinale nell’uomo





# Normativa sul RIMBORSO

## Legge 405/2001

la Legge n.405 del 16.11.2001 di conversione del Decreto Legge n. 347, viene pubblicata in Gazzetta Ufficiale in data 17.11.2001

-Comma 1:

*" A decorrere al 1°dicembre 2001 i medicinali non coperti da brevetto aventi uguale composizione in principi attivi, nonchè, 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"***

# Differenze di costo per SSN e Pazienti



Se il paziente sceglie di utilizzare farmaci di marca a brevetto scaduto, dovrà colmare la differenza rispetto al generico

(nel 2014 in Italia la differenza a carico dei pazienti è stata di circa 940 milioni di Euro)

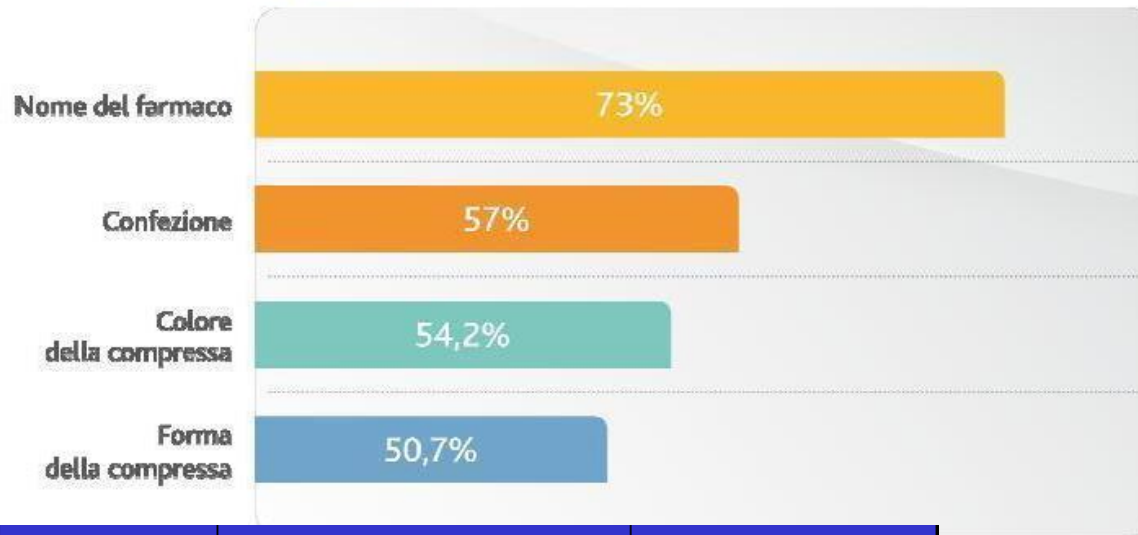
Se il medico prescrive farmaci protetti da brevetto induce un maggior esborso a carico del SSN.

LA DIFFERENZA TRA IL PREZZO PIU' BASSO (di riferimento) E IL PREZZO DEL MEDICINALE PRESCRITTO DEVE ESSERE PAGATA DA TUTTI I CITTADINI?

Sì ...

in base al comma 4 dell' art. 7 della Legge n. 405/2001,  
ad eccezione dei pensionati di guerra titolari di  
pensioni vitalizie.

## Principali cambiamenti del farmaco che causano disagio al paziente



Il disagio per il cambio di nome del farmaco abitualmente assunto è **più forte** tra gli anziani e i pazienti con pessimo stato di salute

ABS	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE IN BUSTER AL/AL	AGIPS FARMACEUTICI S.R.L.
ALMIDIS	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE	TRIFARMA S.R.L.
AMLODIPINA HEXAL AG	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE IN BUSTER AL/PVC	HEXAL AG
AMLODIPINA ACTAVIS	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE IN BUSTER PVC/PE/PVDC/AL	ACTAVIS PTC EHF
AMLODIPINA ALTER	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE	TRIFARMA S.R.L.
AMLODIPINA ANGENERICO	*10 MG COMPRESSE* 14 CPR IN BUSTER AL/PVC	
AMLODIPINA AWP	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE IN BUSTER PVC/PVDC	
AMLODIPINA DOC GENERICO	*10 MG COMPRESSE* 14 CPR IN BUSTER AL/PVC/PVDC	
AMLODIPINA DR. REDDY'S	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE	DR. REDDY'S LABORATORIES, ITALIA S.P.A.
AMLODIPINA EUROGENERICO	*10 MG COMPRESSE* 14 CPR IN BUSTER AL/PVC	
AMLODIPINA FG	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE	
AMLODIPINA FIDIA	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE	FIDIA FARMACEUTICO S.P.A.
AMLODIPINA GERMED	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE	GERMED PHARMA S.P.A.
AMLODIPINA MYLAN GENERICS	*10 MG COMPRESSE* 14 CPR IN BUSTER AL/PVC/PVDC	MYLAN S.P.A.
AMLODIPINA PENSA	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE	PENSA PHARMA S.P.A.
AMLODIPINA PHARMEG	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE	PHARMEG S.R.L.
AMLODIPINA RATIOPHARM ITALIA	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE	RATIOPHARM ITALIA S.R.L.
AMLODIPINA SANDOZ	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE	SANDOZ S.P.A.
AMLODIPINA TEVA	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE	TEVA ITALIA S.R.L.
AMLODIPINA TEVA	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE	TEVA ITALIA S.R.L.
AMLODIPINA TORRENT	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE IN BUSTER PVC/PVDC/AL	TORRENT PHARMA GMBH
AMLODIPINA WINTHROP	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE IN BUSTER AL/AL	WINTHROP PHARMACEUTICALS ITALIA S.R.L.
AMLOPOL	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE	POLIFARMA S.P.A.
ANTACAL	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE	ERREKAPPA EUROTERRAPIA S.P.A.
BALARM	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE	S.F. GROUP S.R.L.
KRUIDIPIN	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE	KRUGHER PHARMA S.R.L.
LOSEDIN	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE	LA FARMOCHEMICA ITALIANA S.R.L.
MAKADIP	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE	CSO PHARMITALIA S.R.L.
MONOPINA	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE	PFIZER ITALIA S.R.L.
NORVASC	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE	PFIZER ITALIA S.R.L.
PRESSAC	*10 MG COMPRESSE* 14 COMPRESSE	FARMACEUTICO DAMOR S.P.A.

**Amlodipina 5mg cp:**  
40 prodotti (fonte: AIFA 15.05.2014)



«Il cambiamento dell'aspetto del farmaco, che è frequente nel primo anno dopo un infarto, può contribuire a spiegare la non persistenza» ribadiscono gli autori. «Quest'ultima può aumentare la morbilità, la mortalità e la spesa sanitaria a causa di complicanze e recidive». Le modificazioni dell'aspetto dei farmaci – ipotizzano gli studiosi – possono far insorgere al paziente una perdita di fiducia nella sicurezza o nell'efficacia dei farmaci prescritti o portare a confusione che contribuisce a errori pericolosi, come una doppia assunzione di farmaci.»

«Mentre i farmaci generici sono interscambiabili tra loro in termini terapeutici, l'aspetto esteriore delle pillole può variare tra i vari produttori, o tra le versioni generiche e di marca dello stesso farmaco» sottolineano. La possibilità che modificazioni nella forma o nel colore di un generico possa influire sull'aderenza alla terapia» fanno notare «rappresenta un tema importante, perché solo se il paziente assume i farmaci secondo prescrizione derivano outcomes favorevoli».

*Kesselheim AS, Bykov K, Avorn J, et al. Burden of changes in pill appearance for patients receiving generic cardiovascular medications after myocardial infarction: cohort and nested case-control studies. Ann Intern Med, 2014;161(2):96-103*

Ansia e depressione: fattori che influenzano l'aderenza alla terapia e l'efficienza terapeutica

I fattori psicologici assumono un'importanza fondamentale per l'aderenza alla terapia. Per il paziente in generale e per quello psichiatrico in particolare, il medicinale è rappresentato dalla confezione, dalla forma e colore delle compresse/capsule. Se il medico fa una sostituzione senza avvisare adeguatamente il paziente, questo può ritenere che il medico gli ha cambiato "la cura" della quale era soddisfatto. Ancora peggio se la sostituzione avviene in farmacia, il paziente, magari con scarsa scolarità o anziano, può pensare che questo sia un altro farmaco. Il risultato può essere una riduzione drastica dell'aderenza alla terapia con compromissione del risultato terapeutico soprattutto in psichiatria<sup>25</sup>.

# I GENERICI: ANCORA QUALCHE PERPLESSITA'

## BIOEQUIVALENZA DEI FARMACI

1. Variazione dei processi e dei metodi di fabbricazione
2. Variazione delle apparecchiature usate
3. Variazione della forma, dimensioni, colore e gusto

### 4. Variazione degli eccipienti



Gli eccipienti sono sostanze inerti e **non hanno proprietà terapeutiche**, la loro funzione è quella di rendere somministrabile un principio attivo, la componente del medicinale che svolge azione terapeutica.

Due medicinali bio-equivalenti **possono presentare differenze per la loro composizione in eccipienti.....**

- ✓ Problemi di allergia o di generica intolleranza
- ✓ Patologie che impongono restrizioni alimentari

Es: farmaco dolcificato con zucchero in paziente diabetico

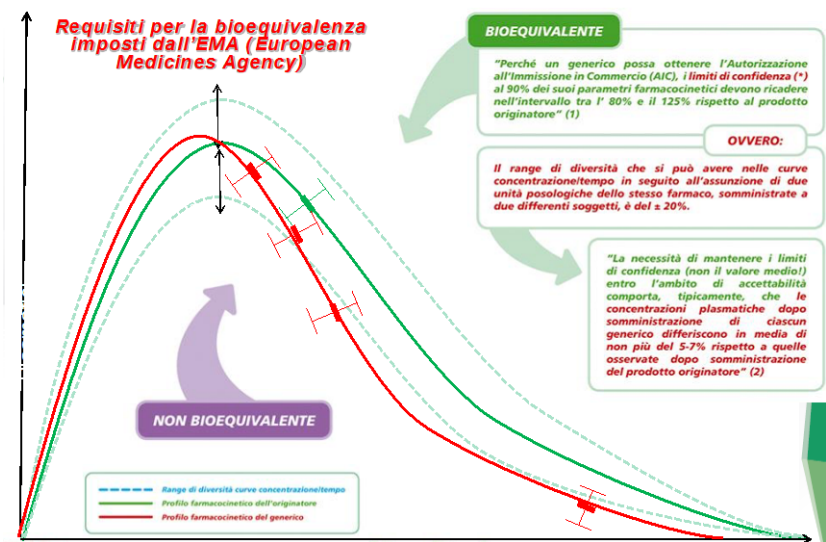
Es. compresse e/o capsule aventi l'amido di grano in pazienti affetti da morbo celiaco.





Questi aspetti vengono gestiti attraverso una **corretta informazione sul Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)** e sul Foglio illustrativo alla voce **“Avvertenze speciali”**: *Informazioni importanti su alcuni eccipienti del medicinale X*. Tale indispensabile informazione consente sia al medico che al paziente di fare ricorso all’impiego del medicinale equivalente con consapevolezza e tranquillità.

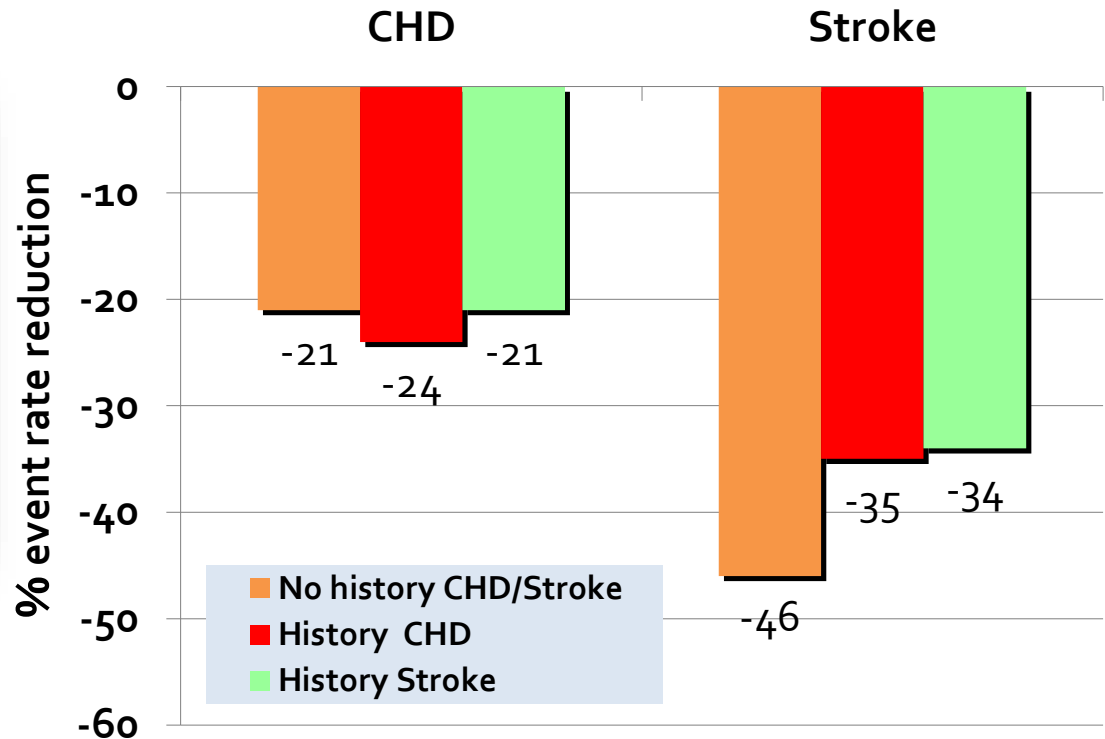
# L'excipiente può influire sulla biodisponibilità



**Non fare ZAPPING tra i farmaci!!!**



# Riduzione dell'incidenza di eventi coronarici e ictus con una riduzione della SBP di 10 mmHg e della DBP di 5 mmHg



Roma, 22 gennaio 2015

**FIMMG: NO A PRESCRIZIONE PER PRINCIPIO ATTIVO, NECESSARIO AZZERARE  
LO 'ZAPPING' FARMACEUTICO**

I dati diffusi oggi in una nota di FederAnziani evidenziano il permanere di una sostituzione 'selvaggia' dei farmaci in farmacia. Dai Registri della Salute della Federazione emerge che a un paziente su 3, nel corso dell'ultimo anno, è stato sostituito il farmaco abituale e che la metà ha subito ulteriori sostituzioni.

Fimmg, a partire da questi numeri e condividendo la proposta di FederAnziani, chiede la modifica della disposizione di legge che prevede la prescrizione anche per semplice principio attivo (comma 11.bis, articolo 15, DL 95/2012).

La Fimmg propone che il medico, in fase di prescrizione indichi il nome del farmaco "di marca", nel caso dell'originatore, e del principio attivo seguito dall'azienda che lo produce, nel caso del generico.

Ciò eviterebbe che un paziente cronico si veda sostituire continuamente in farmacia il medicinale che assume abitualmente da anni.

# BIOEQUIVALENZA DEI FARMACI

Farmaci con stretto regime terapeutico:

Es: anticoagulanti orali, antiepilettici, antiaritmici

Maggiori problemi di sostituibilità, perché **piccole variazioni di biodisponibilità**, passando dal farmaco di marchio al farmaco equivalente **possono comportare sensibili variazioni di efficacia e di tollerabilità**.

## Comunicazione AIFA su inserimento nella lista di trasparenza di specialità medicinali contenenti Levetiracetam e Topiramato

1. In aderenza al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto autorizzato, la terapia con medicinali a base di di Levetiracetam e Topiramato (di seguito LEV e TPM) deve essere prescritta dal medico e richiede un attento monitoraggio da parte di specialisti esperti in epilessia.
2. La prima prescrizione di un trattamento a base di uno dei due prodotti può essere effettuata con un farmaco equivalente, che può essere prescritto ad un costo vantaggioso per il SSN senza perdita di efficacia e sicurezza per il paziente. Durante tutta la fase di *titration* ed i primi mesi di trattamento si raccomanda la non sostituibilità del preparato di partenza.
3. Per i pazienti pediatrici di peso inferiore ai 15 kg che iniziano il trattamento con TPM si raccomanda l'utilizzo delle compresse da 15 mg per una migliore predisposizione dello schema terapeutico, al fine di evitare i possibili noti eventi avversi iniziali dose-correlati del farmaco.
4. Per i pazienti epilettici in trattamento, che risultano completamente controllati dalla terapia farmacologica, si raccomanda la non sostituibilità del farmaco assunto, indipendentemente dal fatto che sia *brand* o equivalente.
5. Per i pazienti epilettici che non risultano completamente controllati dalla terapia farmacologica ma che, a giudizio del medico curante, abbiano avuto significativi miglioramenti in termini di frequenza o tipologia delle crisi (eliminazione della perdita di coscienza, delle crisi di caduta, ad es), si raccomanda la non sostituibilità del farmaco assunto.
6. Per i pazienti epilettici che non abbiano avuto alcun beneficio clinico dalla nuova introduzione o assunzione di LEV o TPM, si raccomanda la sospensione graduale del farmaco assunto e l'eventuale passaggio ad un trattamento antiepilettico con altro farmaco.
7. Nel rispetto della responsabilità professionale del medico, la legge attuale consente al medico prescrittore di specificare la non sostituibilità del medicinale ritenuto idoneo, come chiaramente indicato nel secondo comma dell'art. 7 della legge 405/2001.
8. Per le criticità elencate e nel prevalente interesse della salute del paziente, AIFA raccomanda, nei casi in cui il medico decida la non sostituibilità del farmaco prescritto, che le autorità sanitarie territoriali non pongano a carico dell'assistito la differenza fra il prezzo più basso ed il prezzo del farmaco previsto facendo eccezione a quanto stabilito dal quarto comma dell'art. 7 della legge 405/2001.
9. Per i dettagli tecnici di interesse terapeutico, e tra questi il monitoraggio delle concentrazioni ematiche di LEV e TPM, e per quanto non espressamente contemplato nella presente comunicazione, AIFA sollecita il personale sanitario coinvolto alla lettura ed al rispetto di quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di ciascun medicinale autorizzato.



## Clinical picture

### Medication error caused by confusing drug blisters

*A Pathak, J M Senard, T Bujaud, H Bagheri, M Lapoyre-Mestre, M C Tressieres, J L Montastruc*

A 71-year-old woman with chronic renal failure was admitted for heart failure and atrial fibrillation. 48 h later, she presented with hypotension and bradycardia. A review of the charts showed that she had received generic acebutolol instead of generic amiodarone. Both types of pills are packaged in similarly looking blisters, which was the reason for the dispensation error (figure)—blisters from original acebutolol and amiodarone are different. The patient was admitted to intensive care for 24 h where dobutamine drips antagonised betablocker effects.

Blisters used for generic medication often have the same aspect to minimise cost. In France, generics are still underused. Errors related to the similarity of generic drugs blister could be one reason for French general practitioners' reluctance to prescribe generic drugs and patients' reluctance to use them. Improvements in the packaging could reduce the likelihood of serious adverse drug reactions, especially in elderly people. The French Health Products Safety Agency (AFSSAPS) has now asked companies producing generic medication to modify the packaging and labelling of their blisters.



**Service de Pharmacologie Clinique, Faculté de Médecine, BP 7202, 31073 Toulouse Cedex 7, France** (A Pathak MD, H Bagheri PharmD, J M Senard MD, M Lapoyre-Mestre MD, J L Montastruc MD); **and Service de Cardiologie, Clinique Claude Bernard, 81030 Albi Cedex 9, France** (T Bujaud MD, M C Tressieres MD)

# Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease

## A Systematic Review and Meta-analysis

**Context** Use of generic drugs, which are bioequivalent to brand-name drugs, can help contain prescription drug spending. However, there is concern among patients and physicians that brand-name drugs may be clinically superior to generic drugs.

**Objectives** To summarize clinical evidence comparing generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease and to assess the perspectives of editorialists on this issue.

**Data Sources** Systematic searches of peer-reviewed publications in MEDLINE, EMBASE, and International Pharmaceutical Abstracts from January 1984 to August 2008.

**Study Selection** Studies compared generic and brand-name cardiovascular drugs using clinical efficacy and safety end points. We separately identified editorials addressing generic substitution.

**Data Extraction** We extracted variables related to the study design, setting, participants, clinical end points, and funding. Methodological quality of the trials was assessed by Jadad and Newcastle-Ottawa scores, and a meta-analysis was performed to determine an aggregate effect size. For editorials, we categorized authors' positions on generic substitution as negative, positive, or neutral.

**Results** We identified 47 articles covering 9 subclasses of cardiovascular medications, of which 38 (81%) were randomized controlled trials (RCTs). Clinical equivalence was noted in 7 of 7 RCTs (100%) of  $\beta$ -blockers, 10 of 11 RCTs (91%) of diuretics, 5 of 7 RCTs (71%) of calcium channel blockers, 3 of 3 RCTs (100%) of antiplatelet agents, 2 of 2 RCTs (100%) of statins, 1 of 1 RCT (100%) of angiotensin-converting enzyme inhibitors, and 1 of 1 RCT (100%) of  $\alpha$ -blockers. Among narrow therapeutic index drugs, clinical equivalence was reported in 1 of 1 RCT (100%) of class 1 antiarrhythmic agents and 5 of 5 RCTs (100%) of warfarin. Aggregate effect size ( $n=837$ ) was  $-0.03$  (95% confidence interval,  $-0.15$  to  $0.08$ ), indicating no evidence of superiority of brand-name to generic drugs. Among 43 editorials, 23 (53%) expressed a negative view of generic drug substitution.

**Conclusions** Whereas evidence does not support the notion that brand-name drugs used in cardiovascular disease are superior to generic drugs, a substantial number of editorials counsel against the interchangeability of generic drugs.



# Similarity between generic and brand-name antihypertensive drugs for primary prevention of cardiovascular disease: evidence from a large population-based study

Giovanni Corrao<sup>\*</sup>, Davide Soranna<sup>\*</sup>, Luca Merlino<sup>†</sup> and Giuseppe Mancía<sup>‡</sup>

<sup>\*</sup>Department of Statistics and Quantitative Methods, Division of Biostatistics, Epidemiology and Public Health, Laboratory of Healthcare research and Pharmacoepidemiology, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy, <sup>†</sup>Operative Unit of Territorial Health Services, Region Lombardia, Milan, Italy, <sup>‡</sup>IRCCS, Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy

## ABSTRACT

**Background** Although generic and earlier brand-name counterparts are bioequivalent, their equivalence in preventing relevant clinical outcomes is of concern.

**Objective** To compare effectiveness of generic and brand-name antihypertensive drugs for preventing the onset of cardiovascular (CV) outcomes.

**Design and subjects** A population-based, nested case–control study was carried out by including the cohort of 78 520 patients from Lombardy (Italy) aged 18 years or older who were newly treated with antihypertensive drugs during 2005. Cases were the 2206 patients who experienced a hospitalization for CV disease from initial prescription until 2011. One control for each case was randomly selected from the same cohort that generated cases. Logistic regression was used to model the CV risk associated with starting on and/or continuing with generic or brand-name agents.

**Results** There was no evidence that patients who started on generics experienced different CV risk than those on brand-name product (OR 0.86; 95% CI 0.63–1.17). Patients at whom generics were main dispensed had not significantly difference in CV outcomes than those mainly on brand-name agents (OR 1.19; 95% CI 0.86–1.63). Compared with patients who kept initial brand-name therapy, those who experienced brand-to-generic or generic-to-brand switches, and those always on generics, did not show differential CV risks, being the corresponding ORs (and 95% CIs), 1.18 (0.96–1.47), 0.87 (0.63–1.21) and 1.08 (0.80–1.46).

**Conclusions** Our findings do not support the notion that brand-name antihypertensive agents are superior to generics for preventing CV outcomes in the real-world clinical practice.

**Keywords** Antihypertensive treatment, brand-name, cardiovascular outcomes, databases, generic, primary prevention.

Eur J Clin Invest 2014; 44 (10): 933–939



Original Article

Are generic and brand-name statins clinically equivalent? Evidence from a real data-base

Giovanni Corrao <sup>a,\*</sup>, Davide Soranna <sup>a,b</sup>, Andrea Arfè <sup>a</sup>, Manuela Casula <sup>c</sup>, Elena Tragni <sup>c</sup>, Luca Merlino <sup>d</sup>, Giuseppe Mancina <sup>b,e</sup>, Alberico L. Catapano <sup>c,f</sup>

<sup>a</sup> Department of Statistics and Quantitative Methods, Division of Biostatistics, Epidemiology and Public Health, Laboratory of Healthcare Research and Pharmacoepidemiology, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy

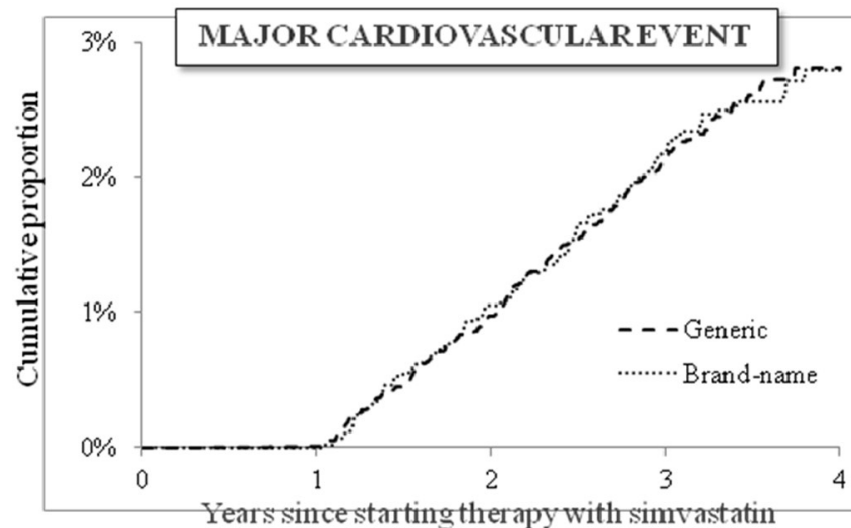
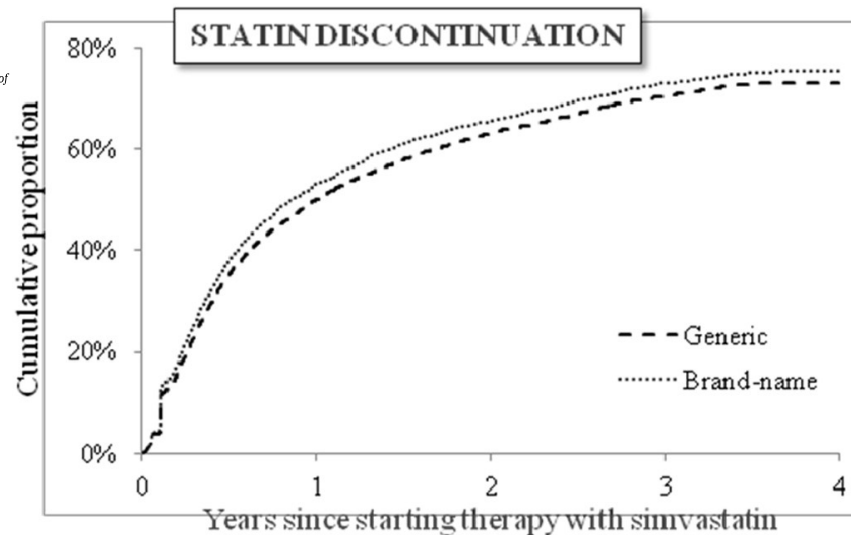
<sup>b</sup> IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy

<sup>c</sup> Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, Centre of Epidemiology and Preventive Pharmacology (SEFAP), University of Milano, Milan, Italy

<sup>d</sup> Operative Unit of Territorial Health Services, Region Lombardia, Milan, Italy

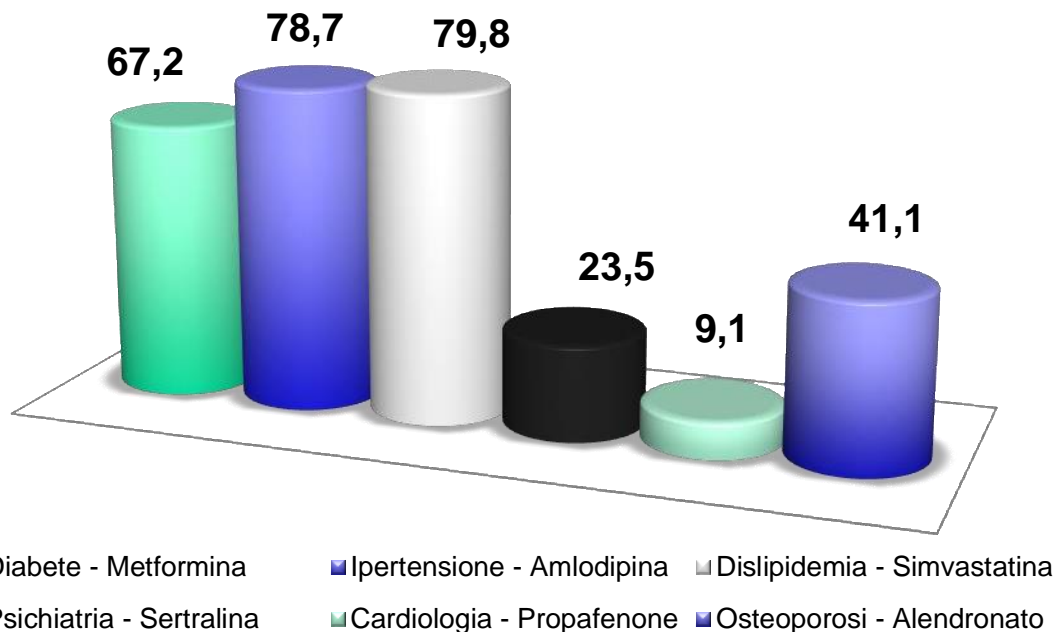
<sup>e</sup> Department of Health Science, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy

<sup>f</sup> IRCCS Multimedica, Sesto San Giovanni, Milan, Italy



# RISULTATI DI PERSISTENZA

- Si è riscontrato che i **pazienti che assumono il farmaco generico hanno una persistenza uguale o maggiore** rispetto ai pazienti che assumono il farmaco branded.
- Il **dato di persistenza è statisticamente significativo in tutte le aree terapeutiche.**



Questa differenza è stata stimata da un minimo di 9 giorni di persistenza in più per la coorte che assumeva il **propafenone** generico ad un massimo di 80 giorni in più per la coorte che assumeva la **simvastatina generica**.

# CONCLUSIONI

Benchè equivalente, non è necessariamente identico.

La maggior parte delle evidenze scientifiche conclude per la **NON superiorità del farmaco «branded» rispetto al generico.**

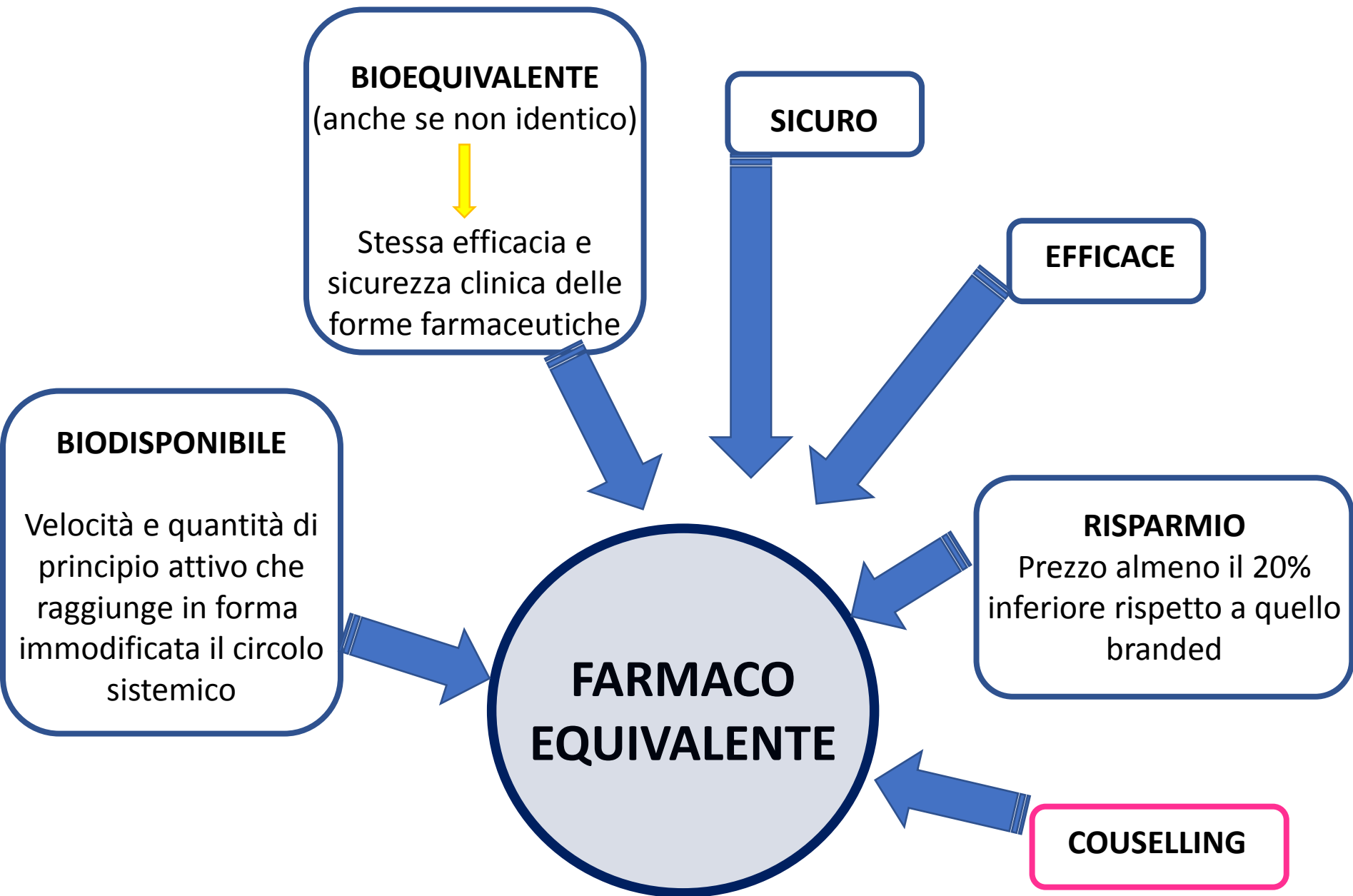
I **medicinali equivalenti** hanno un **prezzo inferiore di almeno il 20%** rispetto ai medicinali di riferimento (per «minori costi di produzione e sperimentazione del generico»). Grazie a questo le aziende sanitarie hanno ottenuto una riduzione delle spese attraverso l'acquisto dei farmaci generici.

E' fortemente suggerito **evitare di cambiare preparato nel tempo.**

Ciò è particolarmente vero per i principi attivi a basso range terapeutico.

Il generico, oltre che rispondere all'appropriatezza prescrittiva, è uno **strumento** in più **per catturare l'aderenza e la persistenza del paziente** e risparmiare risorse.

La scelta di sostituire branded con generico va fatta tenendo conto della **COMPLIANCE** alla terapia del singolo paziente (età, contesto socio-culturale) e **MAI senza adeguato counselling** per non generare ERRORI.







Grazie